

**Welche Aussage zum autonomen Reifungsstand erlaubt das
konventionelle CTG im Vergleich zur fetalen Magnetkardiographie?**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
doctor medicinae (Dr. med.)

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

von Lukas Viehöfer
geboren am 28.09.1997 in Zeitz

Gutachter:

1. PD Dr. med. habil. Uwe Schneider, Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer, Universitätsklinikum Jena
3. PD Dr. med. habil Gregor Seliger, Universitätsklinikum Halle

Tag der öffentlichen Verteidigung: 31.05.2022

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	I
1	Zusammenfassung.....	1
2	Einleitung	3
2.1	Überblick über die Thematik.....	3
2.2	Das fetale Herz	4
2.2.1	Entwicklung und Anatomie.....	4
2.2.2	Elektrophysiologie.....	5
2.2.3	Das Autonome Nervensystem	6
2.3	Herzfrequenzvariabilität.....	8
2.3.1	Fetale Herzfrequenz	8
2.3.2	Fetale Verhaltenszustände	9
2.3.3	HRV-Parameter	10
2.4	Pathologien in der Untersuchungsgruppe.....	14
2.4.1	Symptome der drohenden Frühgeburt	14
2.4.2	Fetale Wachstumsrestriktion (Fetal Growth Restriction, FGR)	15
2.4.3	Diabetes in der Schwangerschaft.....	15
2.4.4	Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	16
2.5	Magnetkardiographie.....	17
2.5.1	Magnetische Felder	17
2.5.2	Superconducting quantum interference device (SQUID).....	17
2.5.3	Messbedingungen	19
2.5.4	Anwendung des MKG	19
2.5.5	Fetal autonomic brain age score	20
2.6	Kardiotokographie	21
2.6.1	Grundlagen Ultraschall	21
2.6.2	Anwendung des CTG.....	21

2.6.3	Dawes und Redman	22
3	Zielstellung	24
4	Methoden	26
4.1	Studiengruppe	26
4.2	Untersuchungsdurchführung	27
4.2.1	Magnetkardiographie	27
4.2.2	Kardiotokographie.....	28
4.3	Signalgewinnung	28
4.3.1	MKG-Signalverarbeitung.....	29
4.3.2	MKG-Korrektur.....	30
4.3.3	CTG-Signalverarbeitung	31
4.3.4	CTG-Korrektur	32
4.3.5	Erstellung CTG-Äquivalent.....	34
4.4	State-Klassifikation und HRV-Berechnung	34
4.5	Statistische Methoden	35
4.5.1	Bland-Altman-Plot.....	35
4.5.2	Korrelation	36
4.5.3	Lineare Regression.....	37
4.5.4	Receiver Operating Characteristic (ROC-Kurve).....	37
5	Ergebnisse	39
5.1	Vergleich der HRV-Parameter	39
5.2	Korrelationen der Parameter	45
5.3	Reifeprognosen einer Referenzgruppe	48
5.4	Trennung von Referenz- und Subgruppen	50
5.4.1	AUC-Diskriminierung	51
5.4.2	Trennwerte der drei Signale.....	55
6	Diskussion.....	59
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	59

6.2	Diskussion der Ergebnisse	60
6.3	Diskussion der Methoden	68
7	Schlussfolgerung.....	71
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	72
9	Anhang	87
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	87
9.2	Tabellenverzeichnis.....	89
9.3	Danksagung	91
9.4	Ehrenwörtliche Erklärung	92

I Abkürzungsverzeichnis

1F	– ruhiger Schlaf
2F	– aktiver Schlaf
3F	– ruhiger Wachzustand
4F	– aktiver Wachzustand
Abb.	– Abbildung
AC	– Akzeleration
AMP	– Amplitudenschwankung
ANS	– autonomes Nervensystem
ApEn	– approximate entropy
AUC	– Fläche unter der Kurve
BA	– Bland-Altman-Plot
bpm	– Schläge pro Minute
CI	– Zervixinsuffizienz
CTG	– Kardiotokogramm, Kardiotokographie
D	– Differenz
d	– mittlere Differenz
DRK	– Dawes-Redman-Kriterien
DC	– Dezeleration
DM1	– Diabetes mellitus Typ 1
DM2	– Diabetes mellitus Typ 2
DMRR	– difference to mean range ratio
EKG	– Elektrokardiogramm
fABAS	– fetal Autonomic Brain Age Score
fEKG	– fetales Elektrokardiogramm
FGR	– fetale Wachstumsrestriktion
FHAT	– Fetal Heartrate Analyse Tool
fHR	– fetale Herzfrequenz
fHRV	– fetale Herzfrequenzvariabilität
fMKG	– fetales Magnetkardiogramm
GA	– Gestationsalter
HF	– Parameter der hohen Frequenzen

HRP	– Herzfrequenzmuster
HRV	– Herzfrequenzvariabilität
HRV-Analyse	– Herzfrequenzvariabilitätsanalyse
ICA	– unabhängige Komponenten-Analyse
KI	– Konfidenzintervall
LF	– Parameter der niedrigen Frequenzen
LTV	– long term variation, Langzeitvariation
LZC	– Lempel Ziv Komplexitätsanalyse
mHR	– mittlere Herzfrequenz
MKG	– Magnetkardiogramm, Magnetkardiographie
MKG _{rs}	– CTG-äquivalent resampeltes MKG
MSE	– multi-scale entropy
NN	– Schlag zu Schlag, Normal zu Normal in einer Herzzeitreihe
PE	– Präeklampsie
PRSA	– phase rectified signal averaging
RMSSD	– Wurzel der (mittleren Differenzen) ² zweier NN-Intervalle
ROC	– Receiver Operating Characteristic
SD, σ	– Standardabweichung
SDNN	– Standardabweichung der NN-Intervalle
SE	– Standardfehler
SGA	– small for gestational age
SQUID	– superconducting quantum interference device
SSW	– Schwangerschaftswoche
STV	– short term variation, Kurzzeitvariation
T	– Tesla
Tab.	– Tabelle
TW	– Trennwert
vBS	– vorzeitiger Blasensprung
VLf	– Parameter der sehr niedrigen Frequenzen
vW	– vorzeitige Wehen

1 Zusammenfassung

Mit der Analyse der fetalen Herzfrequenz (fHR) ist es möglich den fetalen Zustand und die Entwicklung des autonomen Nervensystems (ANS) einzuschätzen. Die fHR lässt sich mit verschiedenen Methoden nicht-invasiv erfassen. Die Einschätzung der autonomen Regulation erfolgt hierbei mittels Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (HRV-Analyse). Es wurde eine Vielzahl von Parametern entwickelt, die verschiedene Aspekte der Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreiben können. Das Magnetkardiogramm (MKG) kann die einzelnen Herzschläge genau erfassen und schnelle Änderungen der fHR darstellen. Als elektrophysiologische Methode stellt es den Goldstandard zur fetalen HRV-Analyse dar, ist jedoch weltweit wenig etabliert, methodisch sehr aufwändig und damit klinisch nicht praktikabel. Das Kardiotokogramm (CTG) ist die technisch einfachere, in der Klinik etablierte Methode, geht aber mit einer methodisch bedingten, geringeren zeitlichen Auflösung der Herzschlagreihe einher. In dieser Arbeit soll die Vergleichbarkeit der HRV-Analyse in MKG und CTG geprüft werden, um zu ermitteln welches Potential dem CTG bei der Einschätzung der fetalen autonomen Funktion zukommt. Erwartet werden eine bedingte Vergleichbarkeit und in Teilen direkte Übertragbarkeit, insbesondere in Bezug auf globale und sympathisch dominierte Parameter der HRV.

Es wurden intraindividuell bei 80 Patientinnen am selben Schwangerschaftstag aufeinanderfolgend fetale MKG- und CTG-Aufzeichnungen durchgeführt. Zur Vergleichbarkeit wurde der fetale Aktivitätszustand anhand der graphischen Darstellung des Herzfrequenzverlaufes ermittelt. Die Herzschlagreihen wurden aufbereitet und die HRV-Analyse semi-automatisch durchgeführt. Hierbei wurde neben den Ergebnissen von MKG und CTG eine dritte Signalkategorie erstellt, indem die Herzzeitreihe des MKG technisch auf die zeitliche Auflösung des CTG reduziert wurde („downsampling“). Es kamen sowohl Parameter der Zeit-, als auch der Frequenzdomäne zum Einsatz, die in unterschiedlichem Maß den Einfluss der Anteile des ANS widerspiegeln. Die Einschätzung der globalen Reifung erfolgte anhand des in Voruntersuchungen der Arbeitsgruppe etablierten, multivariaten „fetal autonomic brain age scores“ (fABAS).

Zur Einschätzung einer Übertragbarkeit und Beziehung der Messmethoden zueinander kamen Bland-Altman-Plots und Korrelationsbetrachtungen zum Einsatz.

Die fetale Reifungsschätzung erfolgte mittels linearer Regression zum Gestationsalter. Des Weiteren wurde im Sinne einer hypothesengenerierenden explorativen Analyse das Patientinnenkollektiv in eine Referenz- und 4 klinische Subgruppen („Klein“, „vorzeitiger Blasensprung“, „Diabetes“, „Hypertonie“) aufgeteilt. Mit Hilfe von ROC-Analysen wurde die klinische Diskriminationsfähigkeit der HRV-Analysen überprüft. Unsere Ergebnisse zeigen, dass mit dem CTG eine an das MKG heranreichende Aussagekraft erzielt werden kann. Wenige Parameter (mHR, Amp20, STV, Skewness) sind zwischen den Methoden praktisch übertragbar. Die Reifungsschätzung und die Fähigkeit klinische Subgruppen voneinander zu trennen, sind auch mit dem CTG gegeben. Der Langzeitparameter Amp20 und die Skewness zeigten sich analog zum MKG. Die weiteren mustererfassenden (VLF/LF, VLF/HF, LF/HF) und Komplexität beschreibenden (LZC, gMSE1, gMSE7) Parameter erzielten in der Gruppendiskrimination signifikante Ergebnisse im CTG.

Die Unmöglichkeit der synchronen Messung und das kleine, heterogene Patientinnenkollektiv limitieren die Aussagekraft der hier gezeigten Ergebnisse. In Folgestudien mit größerem Umfang und aneinander angepassten Referenz- und Subgruppen müssen diese Ergebnisse überprüft werden. Mit dem CTG ist eine HRV-Analyse zur Einschätzung des fetalen Zustands möglich, womit die klinische Diagnostik verbessert werden könnte. Das MKG ist durch seine messtechnischen Vorteile als Forschungsinstrument nicht durch das CTG zu ersetzen.

2 Einleitung

2.1 Überblick über die Thematik

Als Ausdruck der vegetativen Regulation ist das Monitoring der fHR ein Fenster zum Studium der Reifung des ANS beim Fetus in utero. Mit der HRV werden Schwankungen in der fHR beschrieben. Sie hängt unter anderem vom Gestationsalter (GA) und der fetalen Aktivität ab (Nijhuis et al. 1982, Van Leeuwen et al. 1999a). Der Einfluss des ANS auf die HRV wird durch unterschiedliche Parameter beschrieben (TaskForce 1996).

Bisherige Untersuchungen der Arbeitsgruppe in Jena zielten darauf ab, eine möglichst hohe zeitliche Auflösung der Herzschlagreihe zu erreichen. Hierbei kam die fetale Magnetkardiographie (MKG) zur Anwendung. Sie ist einerseits ein exaktes Verfahren, andererseits jedoch technisch sehr aufwändig, was dazu geführt hat, dass sie sich als Methode nicht durchsetzen konnte und kaum Verbreitung gefunden hat. Mit der Kardiotokographie (CTG) steht ein Alltagsverfahren zur Verfügung, das einfach und nahezu ubiquitär verfügbar ist. Ihr Signal kann allerdings nicht jeden einzelnen Herzschlag erfassen. Sie wird im Schwangerschaftsverlauf (Ayres-de-Campos et al. 2015) und unter der Geburt zum Monitoring (Sampson et al. 1980) des fetalen Zustandes genutzt. Mit der Einführung der computerbasierten Analyse der Kurzzeitvariation (STV) und Langzeitvariation (LTV) durch Dawes und Redman konnte die CTG-Diagnostik weiter verbessert werden (Dawes et al. 1992a). Bei fetaler Wachstumsrestriktion und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie der Mutter konnte durch das MKG eine verringerte fetale Herzfrequenzvariabilität (fHRV) als Hinweis auf eine fetale Gefährdungssituation bestätigt werden (Schiermeier et al. 2005).

1980 gab es bereits Untersuchungen, die die HRV-Aufzeichnungen und deren Auswertung in Relation zum fetalen Zustand zwischen CTG und fetalem Elektrokardiogramm (fEKG), einer weiteren elektrophysiologischen Messmethode, verglichen (Sampson et al. 1980). Seliger et al. haben die STV-Analyse von Dawes und Redman an simultan aufgezeichneten fEKG und CTG und aus ihrer vorhandenen Datenbank ausgewählten MKG-Aufzeichnungen verglichen (Seliger et al. 2016). Schiermeier et al. haben 2007 CTG- und MKG-Aufzeichnungen miteinander verglichen, indem bei 4 Probandinnen Messungen in Abfolge und simultan erfolgten (Schiermeier et al. 2007). In einer Vielzahl weiterer Studien wurden einzelne und neue

HRV-Parameter in den Aufzeichnungsmethoden erprobt (Costa et al. 2008, Graatsma et al. 2012, Hoyer et al. 2013a) und in ihrem Verhalten in Pathologien (Ferrario et al. 2007, Fanelli et al. 2013, Magenes et al. 2014) und im Verlauf der Schwangerschaft (Schneider et al. 2008, Schneider et al. 2009) untersucht.

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, inwieweit Erkenntnisse zur Reifung des ANS, die mittels fetaler Magnetkardiographie gewonnen wurden, durch die Kardiotokographie reproduzierbar sind und damit für den klinischen Alltag zugänglich gemacht werden können.

2.2 Das fetale Herz

2.2.1 Entwicklung und Anatomie

Das kindliche Herz entwickelt sich ab der 3. bis zur 8. Schwangerschaftswoche (SSW). Dabei entsteht aus einem Schlauchsystem das Vierkammersystem. Nach dem initialen Entstehen des ersten Herzschlauches, kann das Herz von kaudal nach kranial in Sinus venosus, primitiven Vorhof, primitiven Ventrikel und Bulbus cordis unterteilt werden. Ab dem 22. Entwicklungstag kontrahiert sich der Herzschlauch ausgehend vom Sinus venosus peristaltisch. Währenddessen vermehrt sich das umliegende mesenchymale Gewebe um das Myokard, den Herzmuskel, und das Epikard, um die organnahe Bindegewebshülle zu bilden. Im Verlauf der 3. Entwicklungswoche kommt es zu einer schleifenförmigen Verschiebung des Herzschlauches und zur Erweiterung der Binnenräume, während gleichzeitig Septierungsprozesse starten. Die innersten Gewebeanteile, das Endokard, beginnen an einzelnen Punkten im Binnenraum aufeinander zu zuwachsen und so das Septum primum und die atrioventrikulären Klappen zu bilden. Zum Ende der 4. Woche wächst von der kaudalen Spitze aus zuerst der muskuläre Teil des späteren Ventrikelseptums. Die Ausflussbahn wird ebenfalls septiert, woraus ein getrennter Truncus pulmonalis und die Aorta mit deren Taschenklappen entstehen. Währenddessen wächst das Septum primum als Trennung zwischen den beiden Vorhöfen. Durch Apoptosevorgänge entsteht an dessen Basis das Foramen secundum, welches den sauerstoffreichen Blutfluss vom rechten zum linken Vorhof sichert. Am Ende der 5. Entwicklungswoche wächst parallel zum Septum primum das Septum secundum, welches das Foramen secundum

überlagert, jedoch nicht verschließt. Es verbleibt das Foramen ovale. Das vollständig entwickelte fetale Herz besteht aus einem rechten und linken Vorhof mit den zuführenden Venae cavae und Venae pulmonales und einem rechten und linken Ventrikel mit dem Truncus pulmonalis und der Aorta ascendens. Getrennt sind die Vorhöfe von den Ventrikeln durch die Mitral- und Trikuspidalklappe und die Ventrikel von den abführenden Gefäßen durch die Pulmonal- und Aortenklappe (Aumüller et al. 2010). Das ungeborene Kind wird nur durch die Mutter mit Sauerstoff versorgt. Dabei werden die Lungen des Fetus über 2 Rechts-Links-Shunts, das Foramen ovale, zwischen den Vorhöfen und den Ductus arteriosus, zwischen Truncus pulmonalis und Aorta, umgangen. Diese schließen sich nach der Geburt, da es im kindlichen Kreislauf zur einer Druckumkehr kommt (Behrends et al. 2012).

2.2.2 Elektrophysiologie

Die rhythmische Herzaktion basiert auf elektrischen Potentialen in erregungsbildenden Schrittmacherzellen. Grundlage dafür ist ein Ionenstrom durch die Zellmembran, welcher ein Aktionspotential generiert. Diese Depolarisation der Zelle hält für einige Hundert Millisekunden an, bevor die Zelle repolarisiert. In dieser Zeit wird sie als refraktär bezeichnet und kann noch nicht wieder erregt werden. Um eine Koordinierung dieser Erregung zu gewährleisten, sind die Zellen über Kanäle (gap junctions) verbunden, welche zu einer Reizweiterleitung führen. Es entsteht ein funktionelles Synzytium der Zellen im Herz und ausgehend von den startenden Schrittmacherzellen eine Erregung des gesamten Herzens (Behrends et al. 2012).

Die Herzaktion beginnt im Sinusknoten. Über die gap junctions breitet sich das generierte Aktionspotential in die Muskelzellen der Vorhöfe aus und regt zur Kontraktion an. Die Erregung verläuft weiter durch den AV-Knoten, die His-Bündel, bis in die peripheren Purkinje-Fasern, welche dann von der Herzspitze aus die Ventrikelmuskelzellen erregen. Es kommt zur Systole, der Austreibungsphase im Herzzyklus. In der refraktären Phase der Repolarisation spiegelt sich die Ventrikeldiastole wider (Stroink et al. 2007). Die Erregungsrückbildung erfolgt dabei ausgehend von den zuletzt erregten Zellen. Grund dafür sind die Ionenkanäle in den Zellen der unterschiedlichen Orte am Herz. Diese haben verschieden lange Offenhaltungszeiten und so entsteht in der Erregungsphase unterschiedlich lang ein

Plateau, das für die optimale Kontraktion des Herzens verantwortlich ist (Behrends et al. 2012). Von entscheidender Bedeutung sind dabei das Herzskelett und der AV-Knoten. Das Herzskelett trennt die Vorhöfe von den Ventrikeln. Es besteht aus isolierendem Bindegewebe und verhindert die vorzeitige Überleitung der Vorhoferregung auf das Ventrikelmyokard (Aumüller et al. 2010). Der AV-Knoten sitzt am Übergang zwischen Vorhöfen und Ventrikeln und besitzt eine längere Überleitdauer, wodurch die Kontraktion der Vorhöfe und die Erregung der Ventrikel einen zeitlichen Versatz aufweisen. Dadurch wird eine optimale Ventrikelfüllung erreicht.

Ein vollständiger Herzzyklus besteht somit aus Füllungs-, Anspannungs-, Austreibungs- und Entspannungsphase. In der Füllungsphase stülpt sich der Ventrikel über das sich im Vorhof befindliche Blut, welches zusätzlich durch die Vorhofkontraktion in Richtung Ventrikel gepresst wurde. Danach folgt die Anspannungsphase, in der sich der Ventrikel bei geschlossenen Klappen kontrahiert. In der Austreibungsphase strömt das Blut bei kontrahiertem Ventrikel und geöffneten Taschenklappen in Aorta und Pulmonalarterien. Es folgt die Entspannungsphase, in der sich die Taschenklappen schließen und die Ventrikelerregung zurückbildet (Behrends et al. 2012).

2.2.3 Das Autonome Nervensystem

Das ANS besteht aus Sympathikus und Parasympathikus, welche eine Vielzahl von Organfunktionen regulieren. Der Sympathikus nimmt seinen Ursprung in den Seitenhörnern des Rückenmarkes und der Parasympathikus im Hirnstamm und in einzelnen Rückenmarksanteilen (Aumüller et al. 2010). Die Einflussnahme beider erfolgt dabei unbewusst. Grundsätzlich wird der Sympathikus bei höherer körperlicher oder psychischer Belastung gefordert und der Parasympathikus dem gegenteilig (Behrends et al. 2012). Zur Regulation der Herzaktion bezieht der Sympathikus seine Impulse, Afferenzen, aus dem Grenzstrang, einer Nervenbahn mit mehreren Ganglien. Dieser verläuft beidseits vor der Wirbelsäule und ist in sich und mit Anteilen der Spinalnerven des Rückenmarks verbunden. Der Parasympathikus erhält seine Afferenzen aus dem Nervus vagus, dem zehnten Hirnnerv. Dieser verläuft im hinteren Mediastinum, hinter dem Herzen und gibt Fasern auf die großen abführenden Gefäße

ab (Aumüller et al. 2010). Zusätzlich wird die fetale Herzaktion durch Chemorezeptoren und Barorezeptoren im Hirnstamm, Aortenbogen und der Karotidgabel reguliert (Blackburn 2017).

Einflussnehmende Bestandteile des ANS sind sympathische und parasympathische Fasern im Vorhof und Ventrikel, welche sich über ein Fasergeflecht entlang der Koronararterien am Herz verteilen (Aumüller et al. 2010). Der Parasympathikus mindert die HR durch Hemmung am Sinusknoten und der Ventrikelüberleitung. Im parasympathischen System wirkt Acetylcholin als Transmitter an muskarinergen Rezeptoren, wodurch ein transmembraner Kalium-Ionen-Fluss gefördert und so die Erregungsbildung verlangsamt wird (Behrends et al. 2012). Der Sympathikus steigert die HR. Hier wirken Adrenalin und Noradrenalin an adrenergen Rezeptoren, die wiederum innerhalb der Zelle eine Signalkaskade über zyklisches AMP anstoßen (TaskForce 1996). Die Frequenzvariabilität ergibt sich aus dem Wechselspiel von Sympathikus und Parasympathikus, während deren Gleichgewicht die Baselinefrequenz bestimmt (Blackburn 2017).

Werden bei hohem Blutdruck die Barorezeptoren angeregt, vermitteln diese über Fasern des Nervus vagus eine gesteigerte Reaktion des Parasympathikus am Herzen, während ein fallender Blutdruck das Gegenteil bewirkt. Nehmen Chemorezeptoren wiederum einen geringen Sauerstoffgehalt im Blut wahr, so wird eine vagale Reaktion eingeleitet und gleichzeitig der Blutdruck erhöht (Furlan et al. 1990, Segar et al. 1994, Yu und Lumbers 2000).

Obwohl die fetalen Lungen nicht zum Atmen genutzt werden, entfalten sie sich präpartal teilweise und bewegen Amnionflüssigkeit. Das führt zu Atmungsmustern und Amplituden- und Herzfrequenzintervalländerungen, die mit einer parasympathischen Reaktion auf Hyperkapnie vergleichbar sind (Dalton et al. 1983, Marzbanrad et al. 2018).

Die Betrachtung des ANS ist unter der Annahme relevant, dass es des zentralen Nervensystems (ZNS), mit seinen Afferenzen, Efferenzen, Transmitterproduktion und Rezeptoren an Zielorganen bedarf und so auf Funktionstüchtigkeit und Entwicklung geschlossen werden kann (David et al. 2007).

2.3 Herzfrequenzvariabilität

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreibt die zeitliche Schwankung zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen, erfasst in Schlag-zu-Schlag-Intervallen, auch Normal-zu-Normal (NN-Intervalle) genannt (TaskForce 1996, Kariniemi und Hukkinen 1977). Arrhythmische Ereignisse und Artefakte verfälschen die HRV. Daher gilt die Festlegung, dass bis zu 5% der NN-Intervalle durch ein adäquates Verfahren der Artefaktkorrektur ersetzt werden dürfen, um valide Ergebnisse zu erhalten (TaskForce 1996). Mit verschiedener fHR und unter dem Einfluss von Hormonen und nervalen Impulsen im kardialen Regelkreis, kann die HRV situationsbedingt zu- oder abnehmen. Mit steigendem GA nimmt die HRV zu, besonders deutlich ab der 30. SSW. Das Geschlecht des Kindes und der Tageszeitpunkt haben dabei keinen signifikanten Einfluss (Lange et al. 2005). Um aus diesem komplexen Konstrukt Informationen zu gewinnen, werden durch lineare und nicht-lineare mathematische Verfahren entsprechende Parameter analysiert (Schneider und Schleussner 2007).

Das Ziel der HRV-Analyse mit unterschiedlichen Parametern ist eine objektivierte Einschätzung des fetalen Zustands durch die Untersuchung verschiedener Merkmale der fHR und deren Veränderung im Verlauf der Schwangerschaft (Van Leeuwen et al. 1999a). Sie ermöglicht durch die Abhängigkeit vom GA eine Unterscheidung von gesunder und pathologischer Entwicklung (Marzbanrad et al. 2018).

2.3.1 Fetale Herzfrequenz

Die fetale Herzfrequenz (fHR) liegt physiologisch zwischen 110-160 Schlägen pro Minute (bpm). Es wird anhand eines mindestens 10 Minuten langen Segments die sogenannte Baseline beschrieben (Rooth et al. 1987). Diese kann neben dem Normalbereich auch tachykard über 160 bpm, zum Beispiel bei Infektgeschehen oder als frühes Zeichen einer fetalen Hypoxie, oder bradykard unterhalb von 110 bpm, zum Beispiel im Rahmen von hypothermen Geschehen oder fetalen Arrhythmien, sein (Jadhon und Main 1988, Segal 2010). Der Parasympathikus entwickelt sich später als der Sympathikus, weswegen die fHR mit steigendem GA sinkt. In Ruhe wird die HR hauptsächlich parasympathisch gesteuert (Blackburn 2017). Das sympathovagale Gleichgewicht verringert sich im Zuge dessen (David et al. 2007).

Wie stark die fHR variiert wird als Oszillation bezeichnet. Dabei sind 5-25 bpm innerhalb einer 1-minütigen Sequenz normal. Weniger als 5 bpm über 50 Minuten können suspekt für Hypoxie, Azidose oder verminderte ZNS- und ANS-Aktivität und mehr als 25 bpm über 30 Minuten hinweisend auf schnell entstehende Hypoxie, Azidose oder einer überschießenden Reaktion des ANS sein.

Eine Steigerung der fHR um 15 bpm über die Baseline für mindestens 15 Sekunden heißt Akzeleration (AC). Diese sind meist mit fetalen Bewegungen gekoppelt und als Zeichen fetalen Wohlbefindens zu werten. Ein Abfall der fHR von 15 bpm über 15 Sekunden nennt man Dezelerationen (DC). Diese werden in Zusammenschau mit der Oszillation und ihrer Dauer eingeordnet und können physiologisch bei Kontraktionen im Geburtsprozess als frühe und variable DC, oder pathologisch als späte oder verlängerte DC auf Hypoxien hindeuten (Ayres-de-Campos et al. 2015, Holzmann et al. 2015, Parer 1984).

2.3.2 Fetale Verhaltenszustände

Eine Vielzahl von Studien beschrieb zuerst Verhaltenszustände bei Neugeborenen (Wolff 1966, Prechtl et al. 1969), bevor auch die Existenz von fetalen Verhaltenszuständen in Betracht gezogen wurde (Visser et al. 1982, Nijhuis et al. 1982).

Es wird unterschieden zwischen

- ruhigem Schlaf (1F) mit stabiler, gering schwankender fHR, seltenen an Bewegung gekoppelten AC, fehlende Augenbewegungen und einzelnen Schreckbewegungen,

- aktivem Schlaf (2F) mit stärker schwankender fHR, mit häufigen AC gekoppelt an grobe Körper- und Extremitätenbewegungen und kontinuierliche Augenbewegungen,

- ruhigem Wachzustand (3F) mit starker fHR-Schwankung, kontinuierlichen Augenbewegungen, aber keinen Bewegungen oder AC,

- aktivem Wachzustand (4F) mit instabiler fHR, langen tachykarden AC und vielen Rumpfbewegungen.

Die Charakteristik der fHR wird auch als Muster, „heart rate pattern“ (HRP), bezeichnet (Nijhuis et al. 1982). Ab der 32. Woche steigt der Zusammenhang der 3 definierenden

Variablen im jeweiligen Aktivitätszustand (im Weiteren auch als „State“ bezeichnet) und auch die Dauer der einzelnen States zunehmend. Zudem sind in der zeitlichen Entwicklung und dem Ablauf und Übergang zwischen States in Gesunden, Diabetikerinnen und wachstumsverzögerten Feten Abweichungen beschrieben (Romanini und Rizzo 1995, van Vliet et al. 1985). Nach der 36. SSW zeigt sich vermehrt 4F, unter Abnahme von 2F (Nijhuis 1986). Im Verlauf der Schwangerschaft nimmt die Baseline am stärksten zwischen der 16. Und 20. SSW ab, während die Oszillationsunterschiede zwischen 1F und 2F zunehmen. Die HRP zeigen jedoch inter- sowie intraindividuell eine deutliche Variation (Wheeler und Murrills 1978, Pillai und James 1990).

Ab der 30. SSW wird eine deutliche Assoziation von AC und fetaler Bewegung als Zeichen der weiteren Entwicklung des ANS sichtbar (Wheeler und Murrills 1978, Brandle et al. 2015).

Mit der 32. Woche können in 80% der Fälle synchrone Muster in Körper-, Augenbewegungen und fetalen HRP festgestellt werden. Mit steigendem GA steigen auch Parameter der sympathischen Aktivierung und der parasympathischen Regulation (Schneider et al. 2018). Außerdem nehmen die fHR und die Anzahl an DC ab, während die Anzahl der AC zunimmt (Hoyer et al. 2009).

2.3.3 HRV-Parameter

Mittlerweile existieren eine Vielzahl von Parametern, um verschiedene Merkmale der fHR zu betrachten. Hoyer et al. haben einen Teil dieser kategorisiert und in deren Beziehungen zueinander und hinsichtlich ihrer Aussagekraft im MKG untersucht. In Tab. 1 sind die Parameter in ihren Kategorien aufgelistet, wie sie in dieser Arbeit untersucht werden. Es werden Kurzzeit- und Langzeitparameter in Amplitudenschwankung und Komplexität, und mustererfassende Parameter unterschieden. Innerhalb der Kategorien zeigt sich ein Maß an Korrelation als Zeichen von Synergismus und Redundanz der enthaltenen Information (Hoyer et al. 2019). Ausgenommen ACst1, STV, LTV und Frequenzparameter basieren die methodisch-ursprünglichen Berechnungen der Parameter auf NN-Intervallen.

a

Parameter der Amplitudenschwankung der HR, in Kurzzeit und Langzeit			
<u>Kurz</u>	RMSSD	Wurzel mittlerer Summe quadrierter Differenzen aufeinanderfolgender NN-Intervalle	(TaskForce 1996)
	pNN5	Prozentualer Anteil aufeinanderfolgender NN-Intervalle > 5 ms	(TaskForce 1996)
	ACst1	Mittlere Herzfrequenzakzelerationskapazität über 1 NN-Intervall durch phase rectified signal averaging (PRSA), mit HF-Mittelung und Vergleich, Ausschluss AC > 5%, Zeitfensterdefinition, -zusammenführung und Generierung eines mittleren Signals und Berechnung der zentralen Amplitude	(Bauer et al. 2006, Huhn et al. 2011)
	HF	hohe Frequenzen (0.4 – 1.7 Hz)	(David et al. 2007)
<u>Lang</u>	SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle	(TaskForce 1996)
	Amp20	Amplitudenschwankung – Maß für Amplitudenänderungen von NN-Intervallen in festen Quantilbereichen (20-95)	(Hoyer et al. 2013a)
	STV	Kurzzeitvariation – mittlere Amplitudendifferenz von Herzschlagfolgen über einem 3,75s-Fenster, ohne DC, Artefakte < 50%	(Pardey et al. 2002)
	LTV	Langzeitvariation – mittlere Schwankung von NN-Intervallfolgen in 1-minütigen Abschnitten, ohne DC, Artefakte < 50%	(Pardey et al. 2002)
	LF	Niedrige Frequenzen (0,08 – 0,2 Hz)	(David et al. 2007)
	VLF	Sehr niedrige Frequenzen (0,02– 0,08 Hz)	(David et al. 2007)

b

Parameter der Komplexität, Irregularität, in Kurz- und Langzeit			
Kurz	LZC	Lempel-Ziv-Komplexitätsanalyse – Quantifizierung binärer Werte durch Rate neu auftretender Muster im zeitlichen Verlauf	(Ferrario et al. 2009, Lempel und Ziv 1976)
	gMSE1	Multi-scale-entropy – Mit Coarse-Graining-Modellen wird ein gerade so großes Zeitintervall skaliert, dass die fHR, in ihrer Korrelation gut abgebildet wird, ohne dieses minimale Zeitintervall betrachten zu müssen; ungefähr gleiche Zeitskala bei 4 mittleren NN-Intervallen (4*426ms=1.704s) und 7 CTG-Werten (=1.75s)	(Hoyer et al. 2012, Richman und Moorman 2000)
Lang	gMSE4		
	gMSE7	(Hoyer et al. 2020)	

c

Parameter zur Muster- und Verteilungserfassung			
	Skewness	Asymmetrie der Wahrscheinlichkeitsverteilung einer NN-Intervallreihe	(Hoyer et al. 2013b)
	LF/HF	Verhältnisse von Frequenzspektren;	(Zhuravlev et al. 2002, Schneider et al. 2008)
	VLF/HF	Erfassung von Sympathovagalem	
VLF/LF	Verhältnis		

Tab. 1 – HRV-Parameter kategorisiert nach Hoyer (a: Amplitudenschwankung, b: Komplexität, c: Muster) (Hoyer et al. 2019)

Während die fHR mit zunehmendem GA sinkt, nehmen die fHRV und die Mehrzahl der HRV-Parameter zu (Wheeler und Murrills 1978, Visser et al. 1981). Beispielsweise ist eine hohe Korrelation zwischen GA und RMSSD (Van Leeuwen et al. 1999a) und SDNN (Van Leeuwen et al. 2003) bekannt. Die statistische Verteilung der Parameter hängt aber neben dem GA, auch vom fetalen Aktivitätszustand ab. Unter der Maßgabe dieser Faktoren unterliegt das Herzfrequenzmuster einer Individualität, die die physiologisch und pathologisch veränderte Oszillationsspanne ausmacht (Schneider et al. 2009). Kurzzeitparameter, wie RMSSD, enthalten vornehmlich parasympathische Einflüsse, während Langzeitparameter, wie SDNN, sympathische, parasympathische,

aber auch andere regulatorische Einflüsse beinhalten. SDNN als Parameter wird auch eine Abbildung der Gesamtheit des Herzrhythmus zugesprochen (TaskForce 1996). Komplexitätsparameter sollen die Reifung und Modulationen der physiologischen Signale widerspiegeln (Hoyer et al. 2011). Der Anstieg der Kurzzeitparameter in Schwankung und Komplexität ist dabei, unter stärker wachsendem, parasymphathischem Einfluss, am prägnantesten (Hoyer et al. 2012, Van Leeuwen et al. 1999a). Skewness, Schiefe der Verteilung, beschreibt die verschiedenen starken sympathovagalen Einflüsse (Hoyer et al. 2013b), insbesondere auch die sich entwickelnden sympathisch assoziierten und in 2F auftretenden AC (Hoyer et al. 2013a).

Das Frequenzspektrum wird in unterschiedliche Frequenzbänder unterteilt. Die Definitionsgrenzen dieser unterscheiden sich zwischen der Erwachsenenkardiologie und der fetalen Herzfrequenzanalyse. Hier herrscht zum Teil Uneinigkeit in der Literatur. In der Erwachsenenkardiologie wird das LF (low frequency) Band von 0,04-0,15 Hz und das HF (high frequency) Band von 0,15-0,4 Hz definiert. Zum Teil wurden diese Frequenzbänder in früheren Arbeiten auch auf fetale Herzfrequenzreihen angewandt (Zhuravlev et al. 2002). Insbesondere das HF-Band spiegelt jedoch einen Großteil fetaler Herzfrequenzvariabilität nicht wider, die im Rahmen respiratorischer Sinusarrhythmie entsteht und im Frequenzbereich 0,4 – 1,7 Hz repräsentiert ist (Wakai 2004). Daraufhin wurden die Frequenzbänder von David et al. im Jahr 2007 für die fetale HRV neu definiert. VLF bei 0,02 – 0,08 Hz spiegelt autonome und humorale Kontrollmechanismen wider. LF bei 0,08 – 0,2 Hz trägt sowohl sympathische als auch parasymphathische Einflüsse. Und HF bei 0,4 – 1,7 Hz ist vor allem parasymphathisch geprägt (David et al. 2007). Es besteht Uneinigkeit über die ausschließliche Abbildung des Sympathikus in LF, weswegen unter anderem LF/HF als Verhältnisbetrachtung für das sympathovagale Gleichgewicht und die verzögerte parasymphathische Entwicklung eingeführt wurde (TaskForce 1996, Zhuravlev et al. 2002, Schneider et al. 2009, Schneider et al. 2018). Kontrolluntersuchungen haben hier gezeigt, dass unter Senkung des Blutdrucks und im Wachzustand LF im Sinne einer sympathischen Reaktion ansteigt, während HF als parasymphathisches Korrelat mit höherem Blutdruck und unter der Nacht dominanter ist (Pagani et al. 1986, Furlan et al. 1990).

2.4 Pathologien in der Untersuchungsgruppe

Durch pränatale Risikofaktoren kann sowohl die fetale Hirnentwicklung gestört als auch das Auftreten von Erkrankungen des späteren Lebens begünstigt werden. Durch anhaltende negative Einflüsse auf die fetale Entwicklung kann das Risiko für postnatale Erkrankungen kardiovaskulärer, metabolischer, motorischer, kognitiver und verhaltensassoziierter Art erhöht sein (Barker et al. 2002, Barker 2004, Calkins und Devaskar 2011).

Das Monitoring der fetalen HF erfolgt zu unterschiedlichen Zeiten der Entwicklung mit wechselndem klinischem Ansatz. Im ersten Schwangerschaftstrimenon steht der Vitalitätsnachweis des Embryos, respektive frühen Feten, im Vordergrund, der mittels M-Mode Sonographie durchgeführt wird. Am Ende des ersten Trimesters sind auch die frühe Echokardiographie inklusive Farb- und Spektraldoppleranalyse möglich. Hierdurch können bereits frühzeitig komplexe Herzfehler entdeckt werden. Kardiale Vitien betreffen etwa 1% aller lebendgeborenen Kinder (Ferencz et al. 1985). Genauer ist die fetale Echokardiographie im zweiten Trimester.

CTG-Aufzeichnungen sind technisch ab etwa 23. SSW möglich. Fetales MKG (fMKG) und fEKG lassen sich prinzipiell ab etwa 20. SSW mit den bereits oben beschriebenen methodischen Einschränkungen anwenden (Peters et al. 2001, Van Leeuwen 2004).

2.4.1 Symptome der drohenden Frühgeburt

Als Frühgeburt bezeichnet man die Geburt eines Kindes nach Erreichen der extrauterinen Lebensfähigkeit (im Zeitraum zwischen 22.-24. SSW) und vor Vollendung der 37. SSW. Als drohende Frühgeburt wird das Krankheitsbild bezeichnet, wenn in dem genannten Zeitfenster Symptome oder klinische Zeichen auftreten, die das Risiko der Manifestation einer Frühgeburt stark erhöhen. Dazu zählen vorzeitige schmerzhafte, zervixwirksame Wehentätigkeit, eine schmerzlose Muttermunderöffnung, ein vorzeitiger Blasensprung, eine Verkürzung der sonographischen Zervixlänge und uterine Blutungen (Diedrich et al. 2007).

Die Zervix bildet in der Schwangerschaft den bindegewebigen Halteapparat am kaudalen Ende des Uterus (Aumüller et al. 2010). Unter anderem durch vorangegangene Infektionen oder Manipulationen im Rahmen von Geburt oder

Operationsgeschehen kann die Änderung der Morphologie zu einem Verlust dieser Haltefunktion und damit zu einer Zervixinsuffizienz (CI) führen. Vorzeitige Wehen (vW) sind definiert als das Auftreten von mehr als 3 uterinen Kontraktionen pro 30 min vor dem Vollenden der 37. SSW. Vorzeitige Wehen sind zunächst ein Symptom, das auf eine vielfältige Ätiologie hinweisen kann, häufig aber folgenlos bleibt (Diedrich et al. 2007). Ein vorzeitiger Blasensprung (vBS) definiert als früher vBS das Einreißen der Eihäute vor der vollendeten 37. SSW und als vBS das Einreißen vor der Eröffnungsphase des Geburtsvorgangs. Ursachen für den vBS können zum Beispiel CI, Infektionen und Traumata sein. Eine dabei auftretende fetale Bradykardie klassifiziert den vBS dann als Notfall (Diedrich et al. 2007).

2.4.2 Fetale Wachstumsrestriktion (Fetal Growth Restriction, FGR)

FGR und Small For Gestational Age (SGA) beschreiben kleingewachsene Feten unterhalb der 10. Gewichtsperzentile. SGA-Feten wachsen dabei regelhaft entsprechend ihres genetischen Wachstumspotentials, während in FGR-Feten pathologische Vorgänge ursächlich sind. Eine FGR ist in bis zu 7% aller Schwangerschaften zu beobachten (Romo et al. 2009). Häufigste Ursache einer FGR ist die Mangelversorgung auf Grund von plazentaren Störungen (Soothill et al. 1993). Andere Ursachen können zum Beispiel chromosomale Veränderungen, Infektionen oder ein mütterlicher Drogenabusus sein (Diedrich et al. 2007). Das Krankheitsbild der FGR geht aufgrund der kardiovaskulären Anpassungen mit Veränderungen der Herz-Kreislaufregulation des Fetus einher, die sowohl bei dopplersonographischen Untersuchungen als auch mittels CTG erkennbar werden. So zeigen sich in FGR-Feten verspätet die definierten fetalen States (van Vliet et al. 1985, Romanini und Rizzo 1995) und eine Abweichung der Korrelation von GA und fHRV (Grimm et al. 2003a) und deren Höhe (Vinkesteyn et al. 2004).

2.4.3 Diabetes in der Schwangerschaft

Mit voranschreitender Schwangerschaft steigt der Insulinbedarf fortlaufend an, wodurch diabetisch vorerkrankte Schwangere mehr Insulin zuführen müssen und sich

Grenzsituationen bei sonst Gesunden in der Schwangerschaft dann erstmalig als Gestationsdiabetes (GDM) manifestieren können (ADA 2014). Durch vermehrte hyperglykämie Zustände der Mutter und der Übertragung auf den fetalen Organismus und damit vermehrte Insulinfreisetzung beobachtet man häufiger eine fetale Makrosomie, aber auch ein erhöhtes Risiko für Respiratory Distress Syndrome und andere Erkrankungen (Wendland et al. 2012, Kariniemi et al. 1983, Dietz 1994). Auch bei mütterlichem GDM wurden Hinweise auf Abweichungen in der Ausreifung der kardiovaskulären Adaptationsfähigkeit beschrieben. Zum Beispiel äußerten Mulder et al den Verdacht auf eine verzögerte Ausbildung der fetalen States (Mulder et al. 1987) und eine erhöhte fHRV (Ursem et al. 1999).

2.4.4 Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen

Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft sind häufig und gehen mit einer erhöhten maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität einher. Während sowohl systolischer als auch diastolischer Blutdruck in der ersten Schwangerschaftshälfte typischerweise etwas absinken, kommt es etwa ab der 20. SSW zu einem physiologischen Anstieg des Blutdrucks. Dieser physiologische Blutdruckanstieg im Verlauf der Schwangerschaft fällt bei einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung pathologischerweise stärker aus (ACOG 1996). Aus einer Präeklampsie (PE), einem klinischen Syndrom definiert aus Hypertonie, Proteinurie und möglichen Endorganschäden, können eine schwere mütterliche Erkrankung, eine FGR-Situation, eine vorzeitige Plazentalösung oder ein intrauteriner Fruchttod folgen (Diedrich et al. 2007). Insbesondere die frühe Form der Präeklampsie (vor Erreichen der 32.-34. SSW) ist typischerweise mit einer Plazentainsuffizienz vergesellschaftet, die häufig ebenso zu einer FGR führt. Bei der späten Präeklampsie ist dieser Zusammenhang nicht im gleichen Maß ausgeprägt. Die wissenschaftliche Diskussion zu den möglicherweise differierenden Ursachen dieser beiden Krankheitsbilder ist derzeit in vollem Gange. Im Rahmen von Analysen der fetalen Herzfrequenzregulation wurden Abweichungen der fHR, fetaler Reaktionen und auch der fHRV beobachtet (Lee et al. 2007, Brown et al. 2008, Swansburg et al. 2005).

2.5 Magnetkardiographie

2.5.1 Magnetische Felder

Jeder stromdurchflossene Leiter erzeugt ein ihn umgebendes Magnetfeld. Dementsprechend existieren viele natürliche Magnetfelder. Einerseits umgibt uns das Erdmagnetfeld mit einer Stärke von 5×10^{-5} Tesla (T), andererseits sind wir Menschen selbst eine natürliche Quelle kleiner Magnetfelder. Diese entstehen durch Ionenstrom-induzierte Ladungsverschiebungen und haben eine maximale magnetische Feldstärke von 1×10^{-12} T, wobei Muskel- und Herzmuskelzellverbände die stärksten Felder generieren. Entscheidend ist die Masse an gleichzeitig angeregten Zellen. Daneben sind wir von zahlreichen zivilisatorischen Magnetfeldern umgeben.

Die Wechselwirkung zweier Magnetfelder ändert den Ladungszustand und führt zu einer messbaren Spannung (Andrä und Nowak 2007).

Biomagnetische Felder sind sehr klein. Um sie aufzeichnen zu können Bedarf es zweier Grundvoraussetzungen: eines entsprechend sensitiven Messgerätes und der weitestgehenden Elimination der Überlagerung durch externe Magnetfelder (Nowak 2007b).

2.5.2 Superconducting quantum interference device (SQUID)

SQUIDs sind eine der sensitivsten Messvorrichtungen, um Veränderungen in einem Magnetfeld aufzuzeichnen. Sie können kleinste Änderungen bis zu 1×10^{-15} T auflösen, während ein Signal-zu-Rausch-Verhältnis größer 2 gewährleistet ist (Andrä und Nowak 2007). Ein SQUID ist ein aus Metall oder Keramik bestehender Ring, der an einer Stelle unterbrochen ist. Durch die Kühlung des Ringes unter eine kritische Temperatur verliert dieser seinen Widerstand und wird supraleitend. Elektronen verbinden sich zu sogenannten Cooper-Paaren. An der Unterbrechung des Supraleiters befinden sich zwei nicht-supraleitende Kontakte. 1962 beschrieb Josephson, dass ein Cooper-Paar diese Unterbrechung durchtunneln kann, wenn der Abstand der Unterbrechung wenige Nanometer groß ist und an den Kontakten ein geringer elektrischer Strom fließt (Josephson 1962). Um diesen Fluss im Ring aufrecht

zu erhalten, wird von außen Strom angelegt, welcher eine messbare Spannung erzeugt.

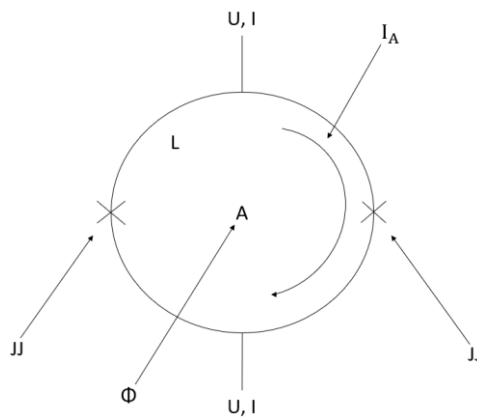


Abb. 1 – Schematische Darstellung eines SQUID mit zwei Josephson-Kontakten JJ, einer angelegten Spannung U , dem Stromfluss I , der Selbstinduktivität L und dem die Fläche A durchsetzenden Magnetfeld Φ mit dem entstehenden Ausgleichstrom I_A (Nowak 2007a)

Der Aufbau des SQUID ist so klein zu halten, dass die Eigeninduktivität der Schleife die Einwirkung eines externen Magnetfeldes auf die Ladungsänderung im Ring und damit die Spannungsänderung nicht beeinflusst. Es ergibt sich eine Umwandlung von magnetischem Fluss in eine Spannung, dargestellt in Abb. 1 (Nowak 2007a).

Die untersuchten Signale sind sehr klein, weshalb Verstärker, dargestellt in Abb. 2, gekoppelt an die SQUIDs, eingesetzt werden. Diese werden dann zusätzlich von dem Magnetfeld durchsetzt und geben das Signal in einer induktiven Reaktion an die SQUIDs weiter. Außerdem ermöglicht das eine Platzierung der Verstärker in einem Bereich des Messgeräts mit mehr Störsignal, während die dazugehörigen SQUIDs in den ideal geschützten und gekühlten Arealen eingebracht bleiben (Fagaly 2006). Gleichzeitig können so die SQUID-Ringe selbst klein gehalten werden, um zusätzlich Störsignale zu minimieren (Nowak 2007a).

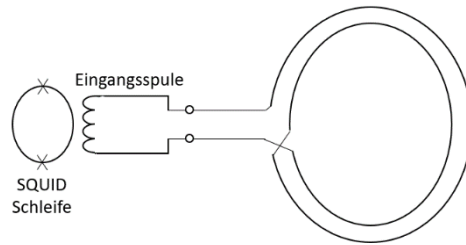


Abb. 2 – Schematische Darstellung eines Verstärkers, gekoppelt an einen SQUID (Fagaly 2006)

2.5.3 Messbedingungen

Die benötigte Kühlung der SQUIDs erfordert regelmäßiges Befüllen eines Kryostaten mit flüssigem Helium. Dabei ist die räumliche Trennung von SQUID und Kühlung wichtig. Gleichzeitig sind geringe Wanddicken und niedrige Abstände von Bedeutung, um die bestmögliche Signalqualität zu erreichen. Glasfaser und ähnliche Materialien haben sich durch ihre Festigkeit und nicht-magnetischen Eigenschaften bewährt.

Es erfordert eine abgeschirmte Messkammer, sowie das Fernhalten von Geräten und Materialien, die magnetische Eigenschaften im Raum beeinflussen, um Störsignale zu minimieren.

Zusätzlich werden Gradiometer oder Referenz-SQUIDs eingesetzt, die die umgebenden Magnetfelder wahrnehmen. Gradiometer besitzen 2 Spulen, welche beide durch homogene störende Magnetfelder durchsetzt werden, während nur die näherliegende vom inhomogenen Zielmagnetfeld durchsetzt wird. Die Spulen sind gegenläufig angeordnet und nur ein inhomogenes Magnetfeld erzeugt eine induktive Reaktion zum gekoppelten SQUID (Fagaly 2006).

2.5.4 Anwendung des MKG

Um ein fMKG zu erhalten, wird das raumzeitliche Magnetfeld, das durch die Herzaktivität des Fetus erzeugt wird, passiv außerhalb des mütterlichen Bauches aufgezeichnet. Diese fMKGs werden schon seit den 1970er Jahren durchgeführt (Kariniemi et al. 1974). Die Signalstärke steht im Zusammenhang mit der Distanz zwischen dem Messsystem und dem fetalen Herz und deren Ausrichtung zueinander

(Grimm et al. 2003b). Zuverlässige Aufzeichnungen zur Bestimmung von NN-Intervallen sind ab der 20. Woche gegeben, da im Verlauf des Herzwachstums in der Schwangerschaft die Amplitude des fetalen biomagnetischen Herzsignals steigt (Van Leeuwen 2004, Peters et al. 2001). Das fMKG kann mit einer Abtastfrequenz von 1025 Hz jeden kindlichen Herzschlag abbilden. Es erlaubt eine stabile und hochaufgelöste Erfassung des kindlichen Herzschlags mit gutem Signal-Rausch-Verhältnis. Zudem ermöglicht es die Analyse von sympathischen und parasympathischen Rhythmen und der fHRV (Hoyer et al. 2017, Grimm et al. 2003b). Im Vergleich zum fEKG verringert die kontaktlose Aufzeichnung die Interferenz des Signals durch die Haut. Außerdem wird das Signal nicht durch die Vernix caseosa abgeschwächt (Grimm et al. 2003b). Es wurde berichtet, dass verschiedene Geräte und Abläufe systematische Unterschiede erzeugen (Stinstra et al. 2002), was zur Einführung eines Standardablaufes und Konversionsalgorithmen führte (Grimm et al. 2003b). Die hohen Kosten und der beschriebene technische Aufwand verbunden mit dem Betrieb eines MKG, haben in den vergangenen 40 Jahren dessen weite Verbreitung verhindert. Eine geringe Anzahl an nutzenden Kliniken bedeutet auch einen langsameren Erkenntnisgewinn und damit verbunden eine geringere Akzeptanz der Methode (Grimm et al. 2003b, Hoyer et al. 2017).

Klinisch wird das MKG genutzt, um fetale Arrhythmien zu untersuchen und sicher zu erkennen (van Leeuwen et al. 1999b, Kahler et al. 2002).

2.5.5 Fetal autonomic brain age score

Um Störungen der fetalen Hirn- und Nervenentwicklung möglichst akkurat zu erkennen, haben Hoyer et al. durch Analyse von über 300 fMKGs den „fetal Autonomic Brain Age Score“ (fABAS), bestehend aus pNN5, Amp20, gMSE3, VLF/LF und Skewness, zur Schätzung der fetalen Reifung, aufgestellt. Die einbezogenen Parameter bilden dabei deren unterschiedliche Information so ab, dass die fetale Reifung damit bisher am besten beurteilt werden kann. Er soll eine geringere Abhängigkeit vom GA und eine geringere Beeinflussung durch Artefakte zeigen als univariate Modelle (Hoyer et al. 2013a).

2.6 Kardiotokographie

2.6.1 Grundlagen Ultraschall

Ultraschall basiert auf dem Einsatz von Schallwellen oberhalb des Hörbereiches. Deren Erzeugung basiert auf dem piezoelektrischen Effekt. An Kristalle im Ultraschallkopf wird eine Spannung angelegt, wodurch Schallwellen erzeugt werden. Abhängig von der Gewebedichte werden diese Schallwellen unterschiedlich beeinflusst. Bei großen Dichteunterschieden an Gewebeübergängen kommt es zu Ablenkung und Reflektion des Schalles. Aus dem Rücklauf dieser reflektierten Schallwellen (Intensität und Laufzeit) wird das Ultraschallbild rekonstruiert (B-Mode). Im M-(Motion)-Mode wird die Bewegung von Grenzflächen registriert (Noce 1990, Steiner und Schneider 2008).

Im Doppler-Effekt wird beschrieben, dass Schallwellen einer auf den Empfänger zubewegten Quelle eine Frequenzerhöhung zeigen, während bei einer sich entfernenden Quelle eine Frequenzerniedrigung resultiert (Doppler 1842). Die Frequenzänderungen sind abhängig von der Geschwindigkeit mit der sich der Sender, beziehungsweise Reflektor, bewegt. Je größer der Gewebeverband ist, der sich mit der gleichen Geschwindigkeit bewegt, umso stärker das Signal. Die Frequenzänderungen können in Bild- und Audiosignalen wiedergegeben werden (Steiner und Schneider 2008).

2.6.2 Anwendung des CTG

In der Kardiotokographie werden mit Hilfe eines Ultraschalltransducers der Blutfluss und die Bewegungen der fetalen Herzwände und Herzklappen erfasst (Tutschek et al. 2003). Über definierte Frequenzänderungen einer reflektierten Sendefrequenz, exakt in Schallrichtung, kann bei sich ändernden Einfallswinkeln und damit kleineren oder größeren Frequenzänderungen und Bewegungsgeschwindigkeiten der Herzwände die Herzfrequenz berechnet werden (Marzbanrad et al. 2018). Die fHR wird im CTG durch Autokorrelation bestimmt. Dabei wird in einem über das Signal bewegtem zeitlich begrenzten Fenster die fHR auf Periodik verglichen, ohne einzelne Herzschläge zu erfassen (Peters et al. 2004, Jezewski et al. 2017). In einem Algorithmus werden die

Herzschläge im Signal überlappend erfasst. Durch den Vergleich der Position der Herzschläge werden die Abstände zwischen diesen bestimmt und deren wahrscheinliche Position und fHR berechnet. Diese Berechnung basiert auf der Annahme einer konstanten fHR innerhalb des Fensters (Voicu et al. 2014). Die Abtastrate beträgt 4 Hz. Das heißt alle 250 Millisekunden wird ein gemittelter Wert freigegeben. Das gewährleistet die Erfassung von Herzfrequenzen bis 240 bpm (Jezewski et al. 2008). Idealerweise umfasst die Größe des Fensters genau zwei Herzschlagzyklen. Um Störungen zu vermeiden, werden zumeist größere Fenster gewählt, was zur Schätzung eines durchschnittlichen Herzschlagintervalls basierend auf mehreren Herzschlägen führt. Die Darstellung einzelner Herzschläge und NN-Intervalle ist durch die Bestimmung anhand der Herzbewegungen bisher nicht möglich (Kupka et al. 2004). Schnellen Änderungen der fHR kann die Autokorrelation nur unzureichend folgen (Jezewski et al. 2006). Die Kontinuität der Aufzeichnung wird schnell durch Geräusche, Sondenbewegung am Bauch und mütterliche und kindliche Bewegung gestört. Die fHR wird im CTG deutlich ungenauer abgebildet (Cesarelli et al. 2009) und es können fälschlicherweise abrupte Frequenzanstiege und -abfälle erfasst werden (Carter 1993). Die Einschätzung des ANS in der fetalen Entwicklung ist ebenso ungenauer als im MKG (Hoyer et al. 2017, Marzbanrad et al. 2018). Eingesetzt wird das CTG zum nicht-invasiven Monitoring auf interventionsbedürftige Zustände, wie Hypoxie, Plazentainsuffizienz, Asphyxie und Abweichung der Herzfrequenz von der Norm (Marzbanrad et al. 2018, Ayres-de-Campos et al. 2015, Schneider et al. 2006a). Aufgrund geringerer Kosten und einer kompakten Bauweise, auch als portables Gerät im häuslichen Umfeld (Zach et al. 2011), findet das CTG weltweit breite Anwendung (Hoyer et al. 2017, Marzbanrad et al. 2018).

2.6.3 Dawes und Redman

Mit den Dawes-Redman-Kriterien (DRK) existiert ein automatisiertes Analysetool, das Basisfeatures des CTG mit einfachen HRV-Parametern verbindet, um den fetalen Istzustand einzuschätzen. Eine verminderte STV und LTV waren mit schwerer Hypoxämie und Azidose assoziiert (Ribbert et al. 1991, Dawes et al. 1992a). In einem Fallbericht mit fehlenden fetalen Bewegungen wurde eine Überlegenheit der Analyse gegenüber visueller Einschätzung beschrieben (Burch 1994) und auch in weiteren

Studien berichtet (Schneider et al. 1992, Abduljabbar et al. 1993, Bracero et al. 1999). Aus der Analyse die Entwicklung des fetalen Zustands abzusehen, ist nicht möglich. Um ein CTG nach den DRK als normwertig einordnen zu können, werden die Variation durch STV und LTV, fetale Bewegungen und AC, DC, und die basale fHR betrachtet. (Pardey et al. 2002)

Die benötigte Aufzeichnungsdauer hängt vom Auftreten von 2F ab, da eine Unterscheidung von Reaktivität und pathologischem Fehlen dieser möglich ist (Henson et al. 1983). Wie schon erwähnt kann mit dem CTG die STV nicht auf Basis von NN-Intervallen bestimmt werden, stattdessen nutzt man 3,75 s lange Abschnitte. Für die Analyse wird jede Minute einer Aufzeichnung in 16 Abschnitte geteilt und in diesen die fHR als Pulsintervall in Millisekunden ausgegeben. (Dawes et al. 1982). Unter Ausschluss jeder Minute mit mehr als 50% Signalverlust wird die Differenz der Pulsintervalle aufeinanderfolgender 3,75 s langer Abschnitte berechnet. Zuerst wird der Durchschnitt dieser Werte für die 1-minütigen Abschnitte und dann der Durchschnitt aus allen 1-Minuten-Werten als die STV berechnet (Pardey et al. 2002).

3 Zielstellung

Mit Hilfe der Herzfrequenzanalyse lassen sich, durch nicht-invasive Methoden, Aussagen zur Funktion und auch zur Reifung des autonomen Nervensystems treffen. Hierfür steht eine Reihe von Parametern zur Verfügung. In zahlreichen Studien wurden diese Parameter hinsichtlich ihrer Aussagekraft für die Entwicklung des ANS beim ungeborenen Kind untersucht. Kurzzeitparameter erfassen parasympathische, während Langzeitparameter sympathische und andere Einflüsse erfassen. Die statistische Verteilung der Parameter ist vom GA und dem fetalen Aktivitätszustand abhängig. Das Herzfrequenzmuster unterliegt einer Individualität, die die physiologische Schwankungsbreite ausmacht. Methodischen Einfluss haben die Dauer der Aufzeichnung, die Qualität der Erkennung der fetalen Herzaktionen und deren zeitliche Auflösung.

Grundlage der Untersuchungen in Jena war bisher die fetale Magnetkardiographie. Sie liefert verlässliche, zeitlich hoch aufgelöste Aufzeichnungen jedes fetalen Herzschlags. Das klinische Routineverfahren zur Herzfrequenzaufzeichnung ist die CTG, welche die Herzaktion, insbesondere schnelle Rhythmen, schlechter auflöst. Es ist nicht ausreichend untersucht, wie weit Eigenschaften der HRV-Parameter zwischen MKG und CTG übertragbar sind und welche Vor- und Nachteile diese Verfahren bei der Diagnostik von Reifungsstörungen haben. Eine zeitgleiche Aufzeichnung von CTG und MKG ist nicht möglich.

In dieser Arbeit soll die Übertragbarkeit der HRV aus dem MKG auf das CTG für die klinische Diagnostik untersucht werden.

Da hierbei zusätzlich die intraindividuelle Variabilität der Wiederholungsmessung und der Einfluss der Abtastrate einfließen, wird zusätzlich die Übertragbarkeit über ein sogenanntes resamples MKG (MKG_{rs}) mit methodischen Merkmalen eines CTG betrachtet.

Daraus ergeben sich mehrere, zu klärende Fragen:

Welche Differenzen und Übereinstimmungen zeigen die HRV-Parameter in einem breiten Patientinnenkollektiv?

Wie schneiden die Parameter in MKG und CTG in der Reifungsschätzung ab?

Welche Parameter ermöglichen im CTG eine gute oder bessere Trennung von Patienten, in diesem Fall Feten, unter dem Einfluss definierter intrauteriner Pathologien im Vergleich zu einer Referenzgruppe?

Lässt sich die MKG durch die CTG ersetzen?

Dazu aufgestellte Hypothesen lauten:

Trotz der messtechnischen Einschränkungen des CTG sollten wesentliche HRV-Eigenschaften übertragbar sein.

Ein Teil der Information sollte methodenbedingt verschieden abgebildet werden.

Eine Beziehung im Sinne einer Korrelation oder systematischen Verschiebung sollte weiterhin bestehen.

Eine Korrelation von Parametern sollte innerhalb der Kategorien im CTG, wie im MKG bekannt, weiterhin gegeben sein.

Das MKG sollte die Reifung genauer einschätzen können.

Das MKG sollte eine Patientengruppe besser von einer Referenzgruppe trennen können.

Wenn die Langzeitparameter übertragbar sind, sollten für Reifungsschätzung und Gruppentrennung im CTG vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können.

4 Methoden

4.1 Studiengruppe

Die teilnehmenden Patientinnen wurden in Absprache mit den behandelnden StationsärztInnen von der geburtshilflichen Normalstation rekrutiert und über die Studie und deren Untersuchungsmethoden aufgeklärt. Vor der Teilnahme wurde ihr Einverständnis schriftlich dokumentiert.

Ausschlusskriterien der Studie waren definiert als: Alter unter 18 Jahren, fehlendes oder entzogenes Einverständnis, fehlende Einsichtsfähigkeit oder eingeschränkte sprachliche Fähigkeit, die Aufklärung zu verstehen oder ein Einverständnis zu erteilen, unbekanntes GA, Mehrlingsschwangerschaft, Wehentätigkeit, Geburtshilfliche Diagnosen, die die unverzügliche Entbindung oder Bettruhe erforderten, bzw. eine Kontraindikation für einen Transport zum Messlabor darstellten, sowie fetale Arrhythmien, bekannte kongenitale Fehlbildungen, chromosomale Abberationen und Pathologien der fetalen Herzfrequenzregistrierung oder Gefäßdoppler, die strenge Überwachung oder zeitnahe Entbindung erforderten.

Es wurden bewusst Patientinnen mit unterschiedlichen Gründen für den stationären Aufenthalt eingeschlossen, um einen Methodenvergleich in einem breiten inhomogenen Gesamtkollektiv zu ermöglichen.

Der Tageszeit muss nur ein geringer Einfluss auf die fHRV beigemessen werden (Lange et al. 2005). Die Untersuchungen der stationär betreuten Patientinnen wurden in den Stationsalltag integriert. Es war praktisch nicht umsetzbar, die Untersuchungen zu einem festen Tageszeitpunkt durchzuführen. Da jeder Fetus sein eigenes HRV-Profil aufweist (Seliger et al. 2017), wurden an einem Tag nur ein CTG und ein MKG für einen 1:1-Vergleich durchgeführt.

Insgesamt wurden 80 MKG- und korrespondierende CTG-Untersuchungen bei 63 Patientinnen durchgeführt. Diese befanden sich während der Studienteilnahme in der 24. bis 40. SSW. Dabei wurden die durchgeführten Messungen für spätere Betrachtungen außerdem in Subgruppen eingeteilt, welche in Tab. 2 aufgeführt sind.

<u>Gruppen</u>	<u>Referenz</u>	<u>Klein</u>	<u>vBS</u>	<u>Diabetes</u>	<u>Hypertonie</u>
<u>Anzahl</u>	n=34	n=10	n=11	n=7	n=7
<u>Merkmale</u>	vW, CI, Blutung	SGA, FGR	vBS	GDM, DM1, DM2	Hypertonie, PE

Tab. 2 – Zusammensetzung der klinischen Subgruppen, Anzahl der Messungen (n)

4.2 Untersuchungsdurchführung

4.2.1 Magnetkardiographie

Im Biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums wird ein Argos200-MKG-System der Firma Atb® verwendet. Dieses ist mit 195 SQUIDs ein Multi-Kanal-Magnetkardiograph. Dabei sind die SQUIDs in Triplets über 4 Etagen angeordnet, um Feldvektoren dreidimensional im Magnetfeld aufzuzeichnen. In der untersten Ebene, der Messebene, sind 56 Triplets so angeordnet, dass eine kreisrunde, plane Fläche von 23 cm Durchmesser abgedeckt wird. Darüber, in einer Parallelebene angeordnet und mit einem Abstand von 9,8 cm, befinden sich 7 Triplets zur Referenzbildung und in zwei Ebenen darüber jeweils ein Triplet axial zur Nullstellung der Messebene. Der Kryostat besteht aus einem inneren und äußeren Container aus Glasfaser, was geringeres Störgeräusch ermöglicht (Nowak 2007a).

Für das MKG wurden die Schwangeren von der geburtshilflichen Station zum Biomagnetischen Zentrum begleitet. Vor Ort wurde zuerst ein Ultraschall zur Lagebestimmung des Fetus und dessen Herzen durchgeführt. Nach Ablage aller metallenthaltender Gegenstände und Kleidung konnten die Probandinnen in den magnetisch abgeschirmten Untersuchungsraum geführt werden. Auf der nicht-magnetischen Untersuchungsfläche wurden die Probandinnen, mit der Intention ein Vena-Cava-Kompressionssyndrom zu vermeiden, in Rückenlage mit leichter Seitendrehung oder Seitenlage positioniert. In jedem Fall wurde über 2 Klebeelektroden ein maternales EKG erhoben, um Problemen der Trennung beider Herzschläge entgegenzuwirken. Besonders wichtig ist das in der frühen Schwangerschaft, wenn die fetale MKG-Amplitude noch klein ist oder nur eine kleinere Anzahl an Kanälen das Signal erfasst (Grimm et al. 2003b). Der Kryostat wurde anhand der vorher bestimmten kindlichen Lage über dem mütterlichen Abdomen ausgerichtet und auf einen

minimalen Abstand herangefahren, um Signalverluste zu minimieren (Schmidt et al. 2014). Atemabhängige Artefakte wurden vermieden, indem der Kryostat kontaktlos über dem mütterlichen Abdomen platziert wurde (Grimm et al. 2003b). Das MKG misst nicht direkt fetale Bewegungen, bewegt sich aber das Kind im Bauch, bewegt sich das Herz und dadurch auch das gemessene Magnetfeld, was in Amplitudenunterschieden resultiert (Schmidt et al. 2014).

Die MKG-Messung war auf 30 Minuten normiert, konnte aber durch ständigen Kontakt zwischen Untersucher und Probandin über eine Sprechanlage und ein Kamerasystem unter- oder abgebrochen werden, was in dieser Studie einmal der Fall war. Die Untersuchungsdauer, inklusive des Ultraschalls und Transfer zum Biomagnetischen Zentrum und zurück betrug in etwa eine Stunde.

4.2.2 Kardiotokographie

Die CTG-Untersuchung wurde regelhaft zeitnah und in Ausnahmefällen mit einem maximalen Abstand von 24 Stunden zur MKG-Untersuchung auf der Station E110 der Klinik für Geburtshilfe von den betreuenden Hebammen mit einem Huntleigh Healthcare Limited Sonicaid-CTG durchgeführt. Die Lagerung für die CTG-Untersuchung sollte nach Möglichkeit halb-sitzend, aufrecht oder seitlich liegend erfolgen, da sich gezeigt hat, dass eine längere Messung auf dem Rücken liegend die placentare Durchblutung und fetale Oxygenierung komprimieren kann (Ayres-de-Campos et al. 2015). Die Aufzeichnung erfolgte mit den verfügbaren CTG-Geräten der Station am Bett der Patientinnen, welche anschließend im Huntleigh-CTG-System digital vorlagen.

4.3 Signalgewinnung

Die gespeicherten MKG-Dateien wurden zur weiteren Verarbeitung im Rohzustand vom aufzeichnenden Computer auf ein Linux-System kopiert.

Die CTG-Aufzeichnungen wurden aus der Huntleigh-Datenbank als CSV-Dateien gespeichert. Beide Dateiformen enthielten in tabellarischer Form Angaben zu Zeit und

bpm. Die Nachbearbeitung erfolgte mit Hilfe eines Fetal Heartrate Analyse Tools (FHAT) (Schmidt 2017) und weiteren Skripten in MathWorks® Matlab R2014a.

4.3.1 MKG-Signalverarbeitung

Die MKG-Daten wurden als Argos-Roh-Datei in das FHAT geladen. Dort gab es die Möglichkeit die Nachbearbeitung gebündelt, automatisiert durchführen zu lassen. Wenn kein fetales Signal zuzuordnen war, musste die Bearbeitung vollständig manuell erfolgen. Ziel war es Dateien mit NN-Intervallen zu erhalten, mit denen die weitere Bearbeitung und HRV-Berechnung erfolgen konnte.

Manuell wurde zuerst Rauschen minimiert, indem ein Bandpassfilter mit einer minimalen Frequenz von 1 Hz und einer maximalen Frequenz von 150 Hz angewandt wurde. Danach wurden Messkanäle ohne gutes Signal, vor allem aus den Ebenen 2-4 und rausch-intensive, weit vom fetalen Herzen entfernte Kanäle aus der ersten Ebene, entfernt. War in Betrachtung der einzelnen Kanäle keine fetale Komponente deutlich sichtbar, konnte mit Hilfe einer Anpassung der Kardio-Power, des kardialen Signalanteils und der Power-Ratio, dem Verhältnis von kardialer zu Rausch-Stärke, das fetale Signal dargestellt werden. Im nächsten Schritt wurde eine unabhängige Komponenten-Analyse (ICA) durchgeführt, durch die ein maternales und fetales Signal bestimmt werden sollte. Dabei wurde die MKG-Aufnahme in einem statistischen Modell als ein aus vielen Aufnahmen bestehendes Signal betrachtet, aus dem unabhängige Komponenten, fetales und maternales Signal, Rauschen und Muskelartefakte, aufgetrennt rekonstruiert werden sollten. Im Anschluss wurden auf Basis der ausgewählten fetalen und maternalen Komponenten, entsprechende NN-Dateien erstellt und eventuell fehlerhaft erkannte R-Zacken und Artefakte manuell korrigiert (Schmidt 2017, Schmidt et al. 2014). Die NN-Erkennung wurde manuell kontrolliert. Unregelmäßigkeiten können hier Hinweise auf Abnormitäten im Rhythmusgeschehen, z.B. ventrikuläre Extrasystolen, oder Bewegungen geben. Zu R-Amplitudenunterschiede kommt es durch fetale Bewegung, was die zuverlässige R-Zacken-Erkennung beeinflusst (Grimm et al. 2003b). Die Zuverlässigkeit der Daten ist gegeben, wenn die Gesamtheit der NN-Intervalle des fetalen Herzschlags erfasst wurde. Artefakte und Extraschläge können Resultate stark verändern und mussten

deshalb vorher ausgeschlossen werden. HRV-Parameter werden klassischerweise in NN-Intervallen erhoben.

4.3.2 MKG-Korrektur

Bevor HRV-Parameter berechnet werden konnten, mussten MKG und CTG anhand festgelegter Grenzwerte von Artefakten befreit werden.

Für das MKG konnte dieser Prozess auf Grund des in 4.3.1 geschilderten Prozedere kurzgehalten werden. Die fertig getriggerten fetalen NN-Dateien wurden dafür in ein Skript geladen und zuerst automatisch korrigiert. In 4 der 80 Messdateien wurden manuell Teile des Signals entfernt, um eine maximale Korrekturrate von 5% zu gewährleisten (Hoyer et al. 2013a, Schmidt et al. 2014). Zusätzlich wurden Artefakt behaftete Start- oder Endareale entfernt, auch wenn die Korrekturrate deutlich unter 5% lag, um Ausreißern in der HRV-Berechnung vorzubeugen. In Abb. 3 ist dazu der automatisierte Prozess dargestellt. Die Datenlänge blieb dabei trotzdem immer über 20 Minuten. Für zuverlässige HRV-Parameter-Analysen braucht es mindestens ein 5 min langes Signal (Grimm et al. 2003b).

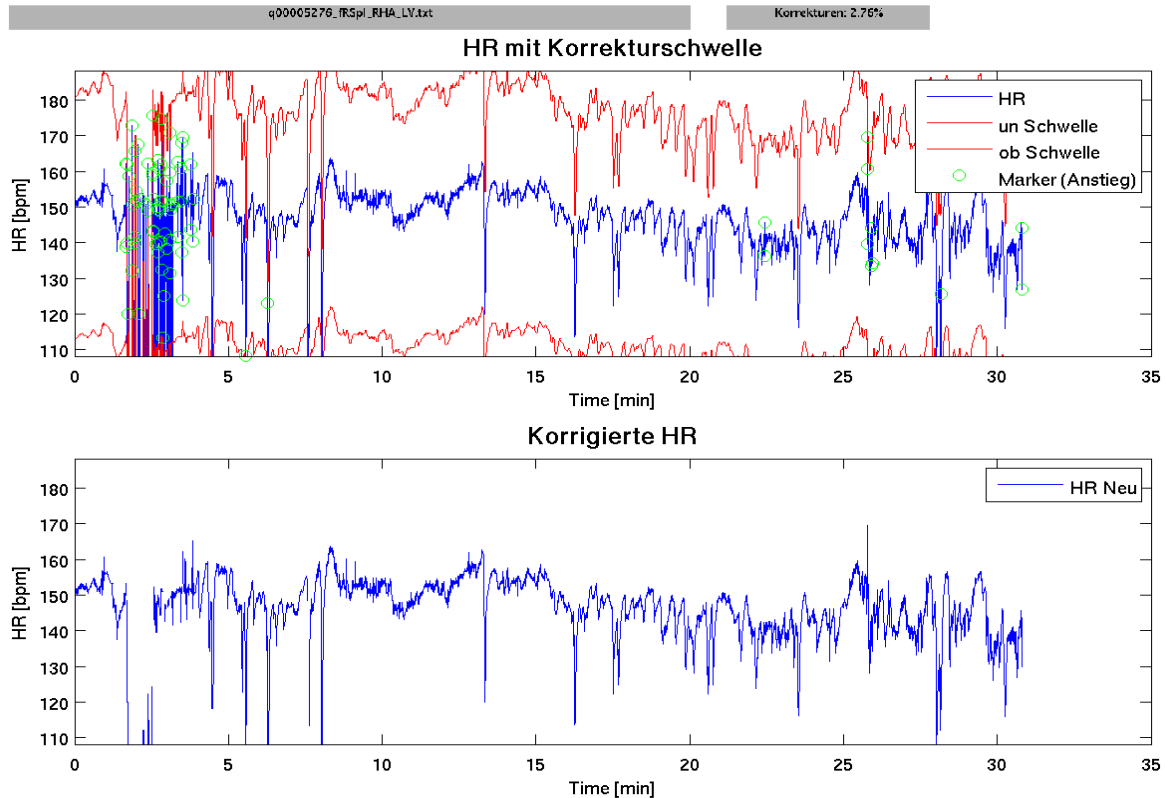


Abb. 3 – Automatische MKG-Artefaktkorrektur, grün markierte Punkte wurden korrigiert, oben rechts prozentuale Korrekturrate: Selbst nach automatischer Korrektur, im unteren Teil dargestellt, verbleiben die ersten 5 Minuten stark fehlerhaft, weshalb diese manuell zu entfernen waren.

4.3.3 CTG-Signalverarbeitung

Abb. 4 illustriert das Grundprinzip der Signalgewinnung eines CTG-Gerätes. Mit einem Versatz von 0,25 s wird rekursiv ein Zeitfenster von 1,2 s auf rhythmisch wiederkehrende dopplersonographische Signalmuster ausgewertet (Autokorrelationsfunktion) und ein Herzfrequenzwert ermittelt. So kommt eine gleitend gemittelte Herzfrequenzkurve zustande, die mit 4 Hz abgetastet wird.

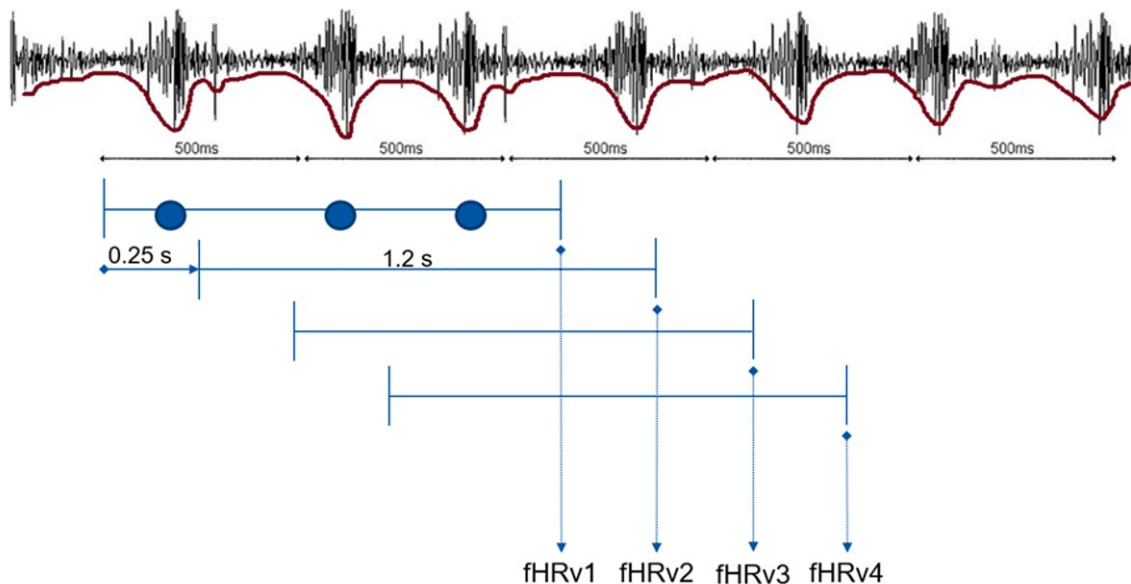


Abb. 4 – Prinzip der Autokorrelation im CTG; bei 4 Hz Abtastrate wird alle 250 ms ein Frequenzwert (fHRv) freigegeben

Das CTG kann deshalb die HRV nur bedingt wiedergeben. Die Oszillationen der verschiedenen Zeitdomänen (Kurzzeitvariabilität und Langzeitvariabilität) sind nicht im selben Maße repräsentiert (Hoyer et al. 2013a).

Eine weitere Rolle spielt das Tiefpassfiltern, um die Baseline der fHR im CTG-Signal zu erhalten. Dabei werden obere und untere Frequenzmaxima im Signal durch Analyse der höchsten und niedrigsten fHR errechnet. Daraus resultiert eine Unterdrückung von Frequenzen oberhalb von 0,4 Hz (Seliger et al. 2016).

4.3.4 CTG-Korrektur

Methodenbedingt sind die CTG Aufzeichnungen artefaktanfälliger als das fetale MKG. Diese Artefaktanfälligkeit wird zum Teil durch den beschriebenen Aufzeichnungsmodus ausgeglichen. Trotzdem enthalten die CTGs z.T. längere Phasen eingeschränkter Signalqualität so, dass die Forderung nur Signalabschnitte mit einem Signalverlust < 5% zu verwenden nicht pauschal erfüllt wurde.

Die DGGG-Leitlinie zu technischen Anforderungen an die visuelle Beurteilung klinischer CTGs von 2013 legt die Auswertbarkeit des CTG bei einem maximalen Signalverlust von 15% fest (Schneider et al. 2013). In Arbeiten mit fEKG-Aufnahmen

wurden Signalverluste von 30 und 40% akzeptiert (Graatsma et al. 2009, Wacker-Gussmann et al. 2018). Bei Signalen mit größerem Verlust ist von einer erhöhten künstlichen Korrektur und Verfälschung des Originalsignals auszugehen. Davon ausgehend prüften wir den Effekt unterschiedlicher Cut-off-Grenzen auf die Verfügbarkeit des Restsignals, dargestellt in Abb. 5. Hieraus ergab sich, dass bei Betrachtung von 5-min-Abschnitten mit einem maximalen Signalverlust von 20% und einer maximalen Korrekturrate von 10% im zusammengesetzten Herzfrequenzverlauf der ermittelten 5-min-Abschnitte ein praktikables Ergebnis mit Informationszugewinn bei möglichst hoher Signalqualität erzielt werden konnte.

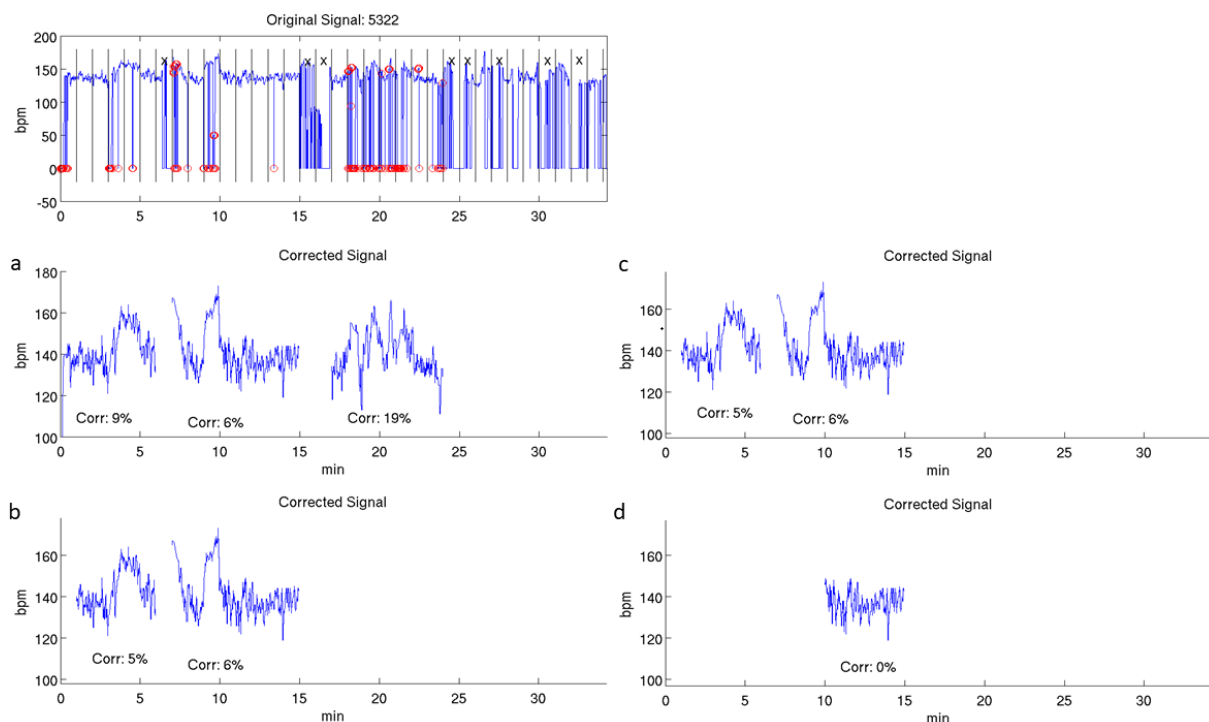


Abb. 5 – Darstellung CTG mit unterschiedlichen Signalverlust- (S) und Korrekturgrenzen (K); a: 40% S, 10% K; b: 20% S, 10% K; c: 20% S, 5% K; d: 15% S, 5% K – Mit kleiner gewählten Grenzen zeigt sich ein zunehmender Ausschluss, mit maximal 5 min Restsignal in d und eine abnehmende Korrektur. In b und c zeigt sich ein Signalzugewinn in 2F, bei gleicher Korrektur. Mit 5% K müsste ein Teil in c verworfen werden. In a wurden die breitesten Maxima genutzt und ein dritter Signalteil, jedoch mit 19% Korrektur, generiert. Es erfolgte die Wahl der Maxima nach b, in welchem beide Signalteile eingeschlossen werden konnten.

4.3.5 Erstellung CTG-Äquivalent

Gemäß dem primären Ziel werden die HRV-Parameter, berechnet aus MKG- und CTG-Signal, verglichen. Mit Hilfe einer CTG-adäquaten Vorverarbeitung des MKG-Signals können die methodischen Unterschiede zwischen elektrophysiologischer und ultraschallbasierter Signalerfassung getrennt von intraindividuellen Unterschieden von Wiederholungsmessungen, sowie der Signalqualität, untersucht werden.

Die aus den QRS-Komplexen des MKG-Signals erstellten NN-Intervalle wurden äquidistant abgetastet und mit einem Tiefpassfilter bearbeitet, der die Wirkung des Korrelationsfensters einer CTG-Signalverarbeitung nachbildet. Auf diese Weise wird die unterschiedliche zeitliche Auflösung von MKG und CTG herausgerechnet. Der Vergleich des CTG-äquivalent vorverarbeiteten MKG-Signals (MKG_{rs}) mit dem CTG berücksichtigt nur noch die Unterschiede zwischen den Wiederholungsmessungen und die unterschiedliche Fehlerrate der Messungen (Hoyer et al. 2020).

Da CTG und MKG nicht parallel gemessen werden können, wurde zusätzlich ein Vergleich zwischen MKG_{rs} und CTG sowie zwischen MKG und MKG_{rs} durchgeführt.

4.4 State-Klassifikation und HRV-Berechnung

Wie unter 2.3 beschrieben, kann sich ein Fetus in unterschiedlichen Verhaltenszuständen befinden. Um eine Vergleichbarkeit der Signaltypen und sich ergebenden HRV-Parameter zu ermöglichen, ist es erforderlich, dass identische States miteinander verglichen werden (Schneider et al. 2008). Ausgenommen 5.1 wird dabei in dieser Untersuchung ausschließlich 2F genutzt. Dafür wurden alle 80 MKG- und CTG-Aufzeichnungen im Roh-Zustand anhand der erkennbaren HRPs eingeordnet. Unterschieden wurde zwischen 1F, 2F und 4F. Innerhalb der Messungen musste ein State immer für mindestens 5 Minuten bestehen. So ergaben sich bei unseren Messdateien im MKG Stateeinteilungen mit maximal 2 Wechseln und im CTG mit bis zu 5 Wechseln. Zur Berechnung der HRV-Parameter wurden die festgelegten States mit den zugehörigen MKG-, MKG_{rs} - und CTG-Abschnitten zusammengefügt. Anhand der erhaltenen Segmente wurden dann die HRV-Parameter berechnet. In Abb. 6 ist die CTG-Aufzeichnung aus Abb. 5 in ihren 2 Segmenten a und b dargestellt.

Die hier dargestellten Segmente gehören beide in einen 2F-State. Sie wurden zuerst zusammengefügt und über dem Gesamtsignal die HRV-Parameter berechnet.

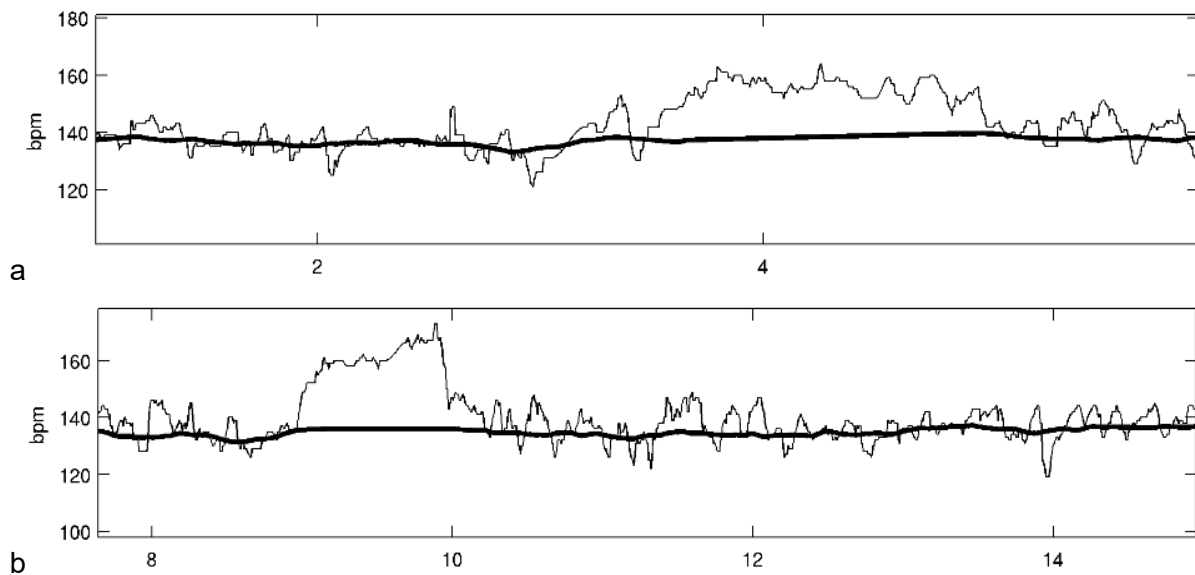


Abb. 6 – 2 Segmente a und b der Messung aus Abb. 5, CTG, 2F

So erhielt man, in Tab. 3 dargestellt, für MKG und CTG nicht in jeder Messung einen Abschnitt aller States. Es ergaben sich für das MKG und MKG_{rs} in 2F 5 Messungen weniger als im CTG.

<u>Messmethode</u>	MKG	MKG_{rs}	CTG
<u>State</u>			
1F	n=38	n=38	n=37
2F	n=72	n=72	n=77
4F	n=6	n=6	n=4

Tab. 3 – Anzahl (n) Aufzeichnungen pro State und Signaltyp

4.5 Statistische Methoden

4.5.1 Bland-Altman-Plot

Bland und Altman haben 1986 eine Vorgehensweise veröffentlicht, um die Aussagekraft einer neuen Methode mit einer etablierten Methode zu vergleichen. Dabei werden die Messdifferenzen zweier Methoden auf der x-Achse gegen die

Mittelwerte auf der y-Achse in einem Streudiagramm aufgetragen (Bland und Altman 1986). Bei einer konstanten Abweichung der Differenzen bleibt eine Korrelation gegeben. Nichtübereinstimmungen werden aber sichtbar. Eine solche Abweichung wird auch als systematische Verschiebung bezeichnet. Dazu kommt es, wenn in einer der Vergleichsmethoden stetig zu hohe, oder zu niedrige Messwerte erzeugt werden.

Zur Beschreibung nutzen wir den Begriff der Übertragbarkeit. Wenn eine Aussage anhand der Ergebnisse eines MKG auch mit den Ergebnissen des CTG getroffen werden kann, besteht eine Übertragbarkeit. Um die Übertragbarkeit einschätzen zu können, werden der Mittelwert der Differenzen \pm dessen 1,96-fache Standardabweichung (SD) als Übereinstimmungsgrenzen (95%-Konfidenzintervall) eingefügt (Giavarina 2015). Diese „Limits of Agreement“ geben nur eine Schätzung für die Verteilung der Werte in der Gesamtpopulation wieder und können in einer anderen Probandinnengruppe anders ausfallen (Bland und Altman 1986).

Eine gute Übertragbarkeit liegt vor, wenn der Bereich der Differenzen deutlich kleiner ist als der Bereich der Mittelwerte. Um das zu quantifizieren, wurde der Quotient „difference to mean range ratio“ (DMRR = \pm 1.96 SD-Bereich der Differenzen / \pm 1.96 SD-Bereich der Mittelwerte) eingeführt. Ab DMRR < 1 ist der Fehlerbereich kleiner als der mittlere Wertebereich der Messwerte. Das bedeutet, dass eine Methode Werte so eng an jene einer weiteren Methode heranreichend erfasst, dass ein möglicher Messfehler nicht diesen definierten Bereich überschreitet. Wenn die Norm für den systolischen Blutdruck zum Beispiel 110-130 mmHg beträgt, so muss der Fehler kleiner 20 mmHg sein, um eine gute Übertragbarkeit zu ermöglichen. Das schließt aber nicht aus, dass statistische Gruppenunterschiede in der Verteilung teilweise übertragbar sind (Hoyer et al. 2020).

4.5.2 Korrelation

Die Korrelation nach Pearson drückt im Korrelations-Koeffizienten „r“ aus, wie stark und in welcher Weise zwei Variablen miteinander verbunden sind. Dabei kann r von +1 bis -1 reichen. Je näher r dann an +/-1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang beider Variablen (Giavarina 2015). Der Koeffizient ergibt sich aus dem Verhältnis der Kovarianz beider Variablen zum Produkt der Standardabweichungen jeder Einzelnen (Goodwin und Leech 2006). Nach Cohen werden schwache ($|r|=0,1$), moderate

($|r|=0,3$) und starke Korrelation ($|r|=0,5$) unterschieden (Cohen 1988). Bland und Altman haben beschrieben, dass Wertepaare nur gute Übereinstimmung haben, wenn diese auf einer entsprechenden Übereinstimmungslinie liegen. Allerdings können sie auch dann sehr gute Korrelation bieten, wenn sie sich einer beliebigen anderen Geraden anlagern (Bland und Altman 1986).

4.5.3 Lineare Regression

In einem linearen Regressionsmodell wird die Gerade ermittelt, auf welcher eine abhängige, zu erklärende, Variable (y) am besten durch eine unabhängige, erklärende, Variable (x) vorhergesagt werden kann. Dabei wird angenommen, dass einerseits die Werte der zu erklärenden Variable einer Zufallsvariable entsprechen und andererseits die Werte, der erklärenden Variable, fest gegeben und uneinheitlich sind. In der das Modell beschreibenden Formel $y = \beta_0 + \beta_1 x + \varepsilon$ werden neben x und y zusätzlich zwei Regressionskoeffizienten β_0 und β_1 , wobei β_1 linear-mathematisch einen Anstieg widerspiegelt, und der Zusatzterm ε einbezogen. Dieser soll einen Zustand berücksichtigen, in dem y auch durch andere Variablen beeinflusst werden kann. Es wird nach der besten Anpassung von β so gesucht, dass eine möglichst große Übereinstimmung des geschätzten y mit dem tatsächlichen y erreicht wird. Dieser Zusammenhang wird mit R^2 , dem Bestimmtheitsmaß, wiedergegeben. R^2 kann Werte zwischen 0 und +1 annehmen, wobei ein größerer Wert für eine bessere Erklärung durch das Regressionsmodell spricht (Wolf und Best 2010). In dieser Arbeit stellt das GA die zu erklärende, abhängige und die betrachteten HRV-Parameter die erklärende, unabhängige Variable dar. Für unsere einzelnen Parameter wird dafür das Bestimmtheitsmaß R^2 und der Standardfehler der Schätzung in Bezug auf das GA in Wochen angegeben. Das korrigierte R^2 wird immer dann angegeben, wenn unter Einbezug mehrerer unabhängiger Variablen das reguläre R^2 fälschlicherweise ansteigen würde.

4.5.4 Receiver Operating Characteristic (ROC-Kurve)

Mit einer ROC-Kurve soll in einem Koordinatensystem mit den Achsen Sensitivität (y) und 1-Spezifität (x) die Diskriminierung eines Modells dargestellt werden. Sensitivität

gibt den Anteil der richtig als „positiv“ erkannten Menge an, während Spezifität die richtig als „negativ“ erkannte Menge angibt. Somit spiegelt 1-Spezifität die falsch „positive“ Menge wider. Der Kurvenverlauf stellt dabei die Güte des Modells dar. Trennt das Modell nicht, so verläuft die Kurve auf der Winkelhalbierenden. Trennt es optimal, verläuft sie über die y-Achse und die obere Seite des Koordinatensystems. Um diesen Sachverhalt zu quantifizieren, nutzt man die Fläche unter der Kurve (AUC), welche aus einer Integralfunktion der ROC-Kurve ermittelt wird. Dabei beschreibt die AUC die Wahrscheinlichkeit der korrekten Trennung im Modell (Hajian-Tilaki 2013, Hilgers et al. 2019).

In dieser Arbeit wurden die AUC-Werte zur Gruppentrennung von der Referenzgruppe und einer weiteren Subgruppe, auf Basis von binären logistischen Regressionen einzelner HRV-Parameter und des GA, erhoben. Diese Art der Regression produziert eine auf den ausgewählten Variablen basierende Chancenbetrachtung, dass ein Fall eintritt. Daraus werden Wahrscheinlichkeiten generiert, die wiederum in ROC-Kurven dargestellt werden können (Best und Wolf 2010).

Die binäre Variable bildet hierbei die Zugehörigkeit zur Referenzgruppe oder Subgruppe. Kovariaten bilden die einzelnen HRV-Parameter, das GA und, um deren Wechselwirkung zu berücksichtigen, das Produkt aus beiden. Die, die Ergebnisse in der ROC-Kurve beschreibende, AUC gilt als signifikant, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI) über 0,5 liegt. Die ROC-Kurve verläuft also mindestens über der Winkelhalbierenden.

Über den Youden-Index, der sich aus Sensitivität + Spezifität – 1 berechnet, lässt sich ein optimaler Trennwert für ein Testszenario ermitteln (Fluss et al. 2005). Anhand der so ermittelten „idealen“ Vorhersagewahrscheinlichkeit aus den vorangegangenen Regressionen zur ROC-Analyse konnten für die einzelnen HRV-Parameter absolute Trennwerte für unsere Subgruppen abgelesen werden.

5 Ergebnisse

Im Folgenden sollen die Ergebnisse des Methodenvergleichs und die Möglichkeiten der einzelnen Signaltypen in der HRV-Analyse dargestellt werden.

Grundlage dieser Betrachtung sind 3 vorliegende Herzschlag- bzw. Herzfrequenzzeitreihen im intraindividuellen Vergleich:

das MKG

dessen CTG-Äquivalent (MKG_{rs}) aus einer Messung

das dazugehörige CTG,

innerhalb eines maximalen Abstands von 24 Stunden. In Kapitel 5.1. werden sowohl Herzfrequenzmuster in 2F als auch in 1F betrachtet. Unter Kapitel 5.2 - 5.4 beziehen sich die Auswertungen ausschließlich auf Phasen des aktiven Schlafes (2F) (FIGO 2011, Pardey et al. 2002).

5.1 Vergleich der HRV-Parameter

Um zuerst Unterschiede und Übereinstimmungen von etablierten HRV-Parametern in den drei Signaltypen darzustellen, wird das Gesamtkollektiv betrachtet. Einbezogen werden konnten 72 Herzschlagzeitreihen in 2F und 38 in 1F aus MKG, MKG_{rs} und CTG.

In Tab. 4 sind alle DMRR der in der Arbeit betrachteten Parameter für 2F aufgelistet. Die Übertragbarkeit ist dabei zwischen MKG und MKG_{rs} am größten.

Zwischen MKG und CTG und MKG_{rs} und CTG ist sie in etwa gleich. Qualitativ stellen sich hier 2 Gruppen dar. Die mittlere Herzfrequenz (mHR), Amp20, STV und Skewness mit DMRR knapp über 1 und der Rest mit DMRR deutlich über 1. SDNN liegt mit DMRR bei 1,29 und 1,31 zwischen beiden Gruppen. In den Bland-Altman-Plots (BA-Plots), unter Abb. 7, sieht man die gute Übertragbarkeit zwischen MKG und MKG_{rs} und die deutlich breitere Verteilung mit schlechterer Übertragbarkeit zwischen MKG und CTG und MKG_{rs} und CTG.

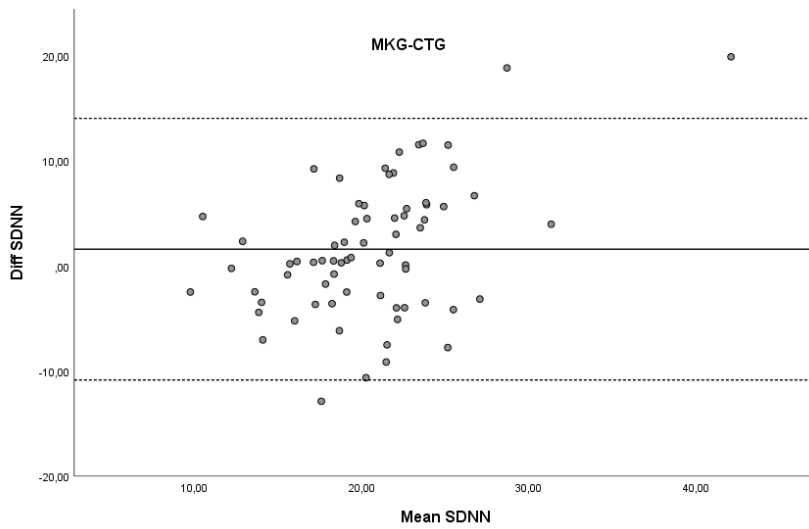
Alle Langzeitparameter zeigen eine sehr gute Übertragbarkeit zwischen MKG und MKG_{rs} . Amp20 und STV behalten eine gute bis akzeptable Übertragbarkeit mit DMRR-Werten nur knapp über 1 auch in den CTG-Vergleichen. STV zeigt sich entgegen dem

Namen „Kurzzeitvariation“ nicht als Parameter der Kurzzeitvariabilität, sondern als Parameter der Langzeitvariabilität.

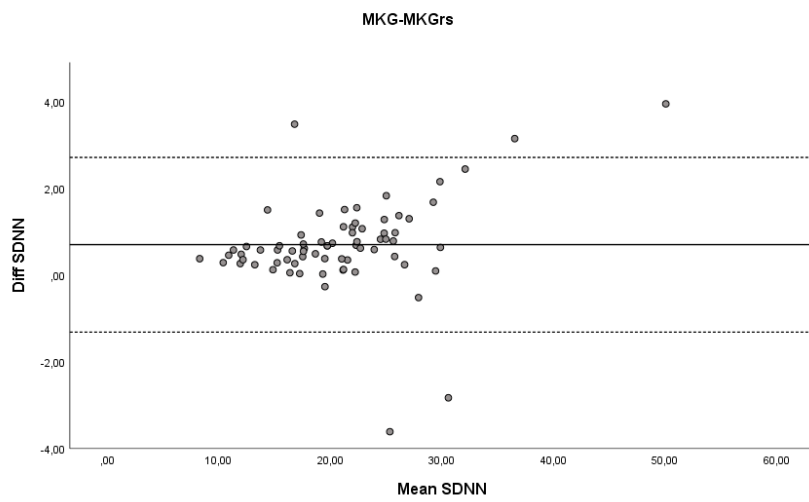
Die Übertragbarkeit der Kurzzeit-, und Komplexitätsparameter ist wesentlich schlechter.

<u>2F</u>	<u>MKG-CTG</u>		<u>MKG-MKG_{rs}</u>		<u>MKG_{rs}-CTG</u>	
	DMRR		DMRR		DMRR	
<u>Parameter</u>	Quotient	Result	Quotient	Result	Quotient	Result
mHR	11,6/11,2	1,03	1,59/12,30	0,13	11,6/11,4	1,02
RMSSD	5,51/3,51	1,57	4,70/3,75	1,25	2,11/1,52	1,39
pNN5	0,22/0,14	1,57	0,23/0,16	1,44	0,08/0,06	1,33
ACst1	3,93/2,79	1,41	1,84/3,43	0,54	2,96/2,23	1,33
HF	18,8/11,5	1,63	17,6/9,71	1,81	10,25/6,1	1,68
SDNN	12,44/9,61	1,29	1,99/13,3	0,15	12,4/9,45	1,31
Amp20	9,82/9,08	1,08	0,93/11,3	0,08	9,74/9,01	1,08
STV	5,31/4,96	1,07	1,09/6,26	0,17	5,31/4,95	1,07
LTV	37,9/24,7	1,53	26,3/30,1	0,87	42,5/25,9	1,64
LF	91,2/59,7	1,53	10,7/87,0	0,12	87,7/57,9	1,51
VLF	268/173	1,55	11,7/262	0,04	264/172	1,53
LZC	0,12/0,06	2,00	0,18/0,10	1,80	0,16/0,13	1,23
gMSE1	0,12/0,07	1,71	0,10/0,09	1,11	0,07/0,05	1,40
gMSE4/7	0,13/0,08	1,63	0,03/0,12	0,25	0,12/0,07	1,71
Skewness	1,19/1,03	1,16	0,15/1,21	0,12	1,21/1,08	1,12
LF/HF	11,4/7,25	1,57	18,3/18,6	0,98	25,7/14,8	1,74
VLF/HF	49,9/31,4	1,59	73,5/75,3	0,98	106,8/60,7	1,76
VLF/LF	4,99/3,43	1,45	0,73/4,99	0,15	5,17/3,58	1,44

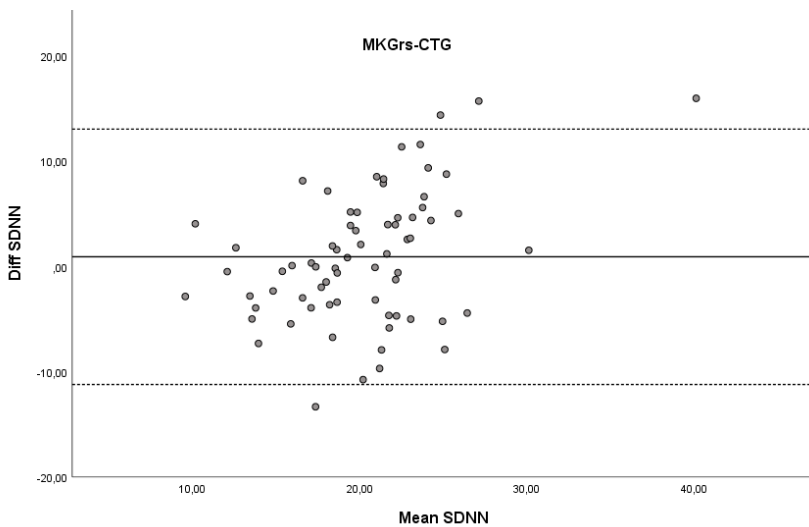
Tab. 4 – DMRRs ausgewählter HRV-Parameter in 2F, zur Quantifizierung der grafischen Darstellung in Bland-Altman-Plots (BA), DMRR<1 fettgedruckt



a



b



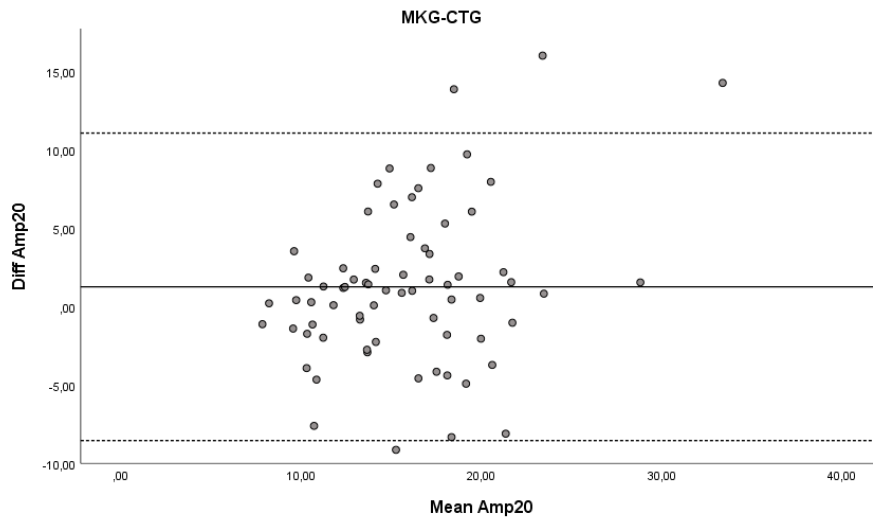
c

Abb. 7 – BAs für SDNN in 2F – Die durchgehende Linie stellt die mittlere Differenz, die gestrichelten die Übereinstimmungsgrenzen dar. a: MKG-CTG (DMRR=12,44/9,61=1,29); b: MKG-MKGrS (DMRR=1,99/13,3=0,15); c: MKGrS-CTG (DMRR=12,4/9,45=1,31)

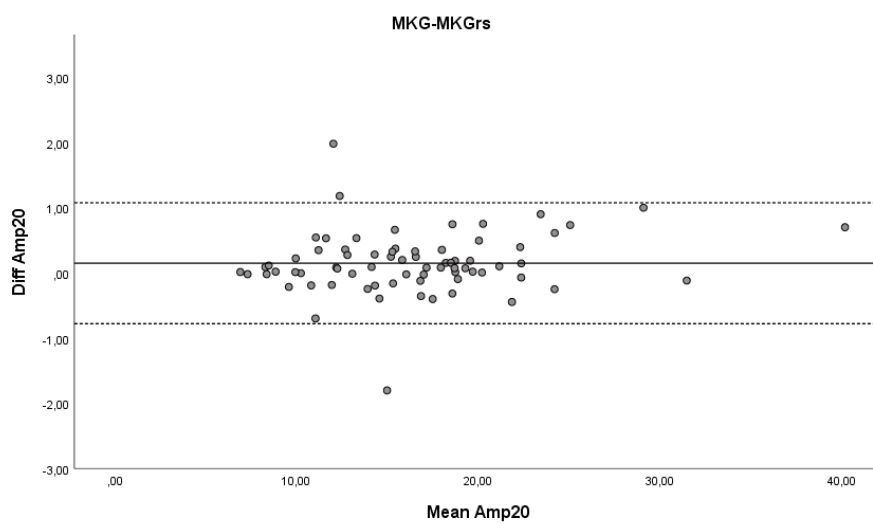
In Abb. 8 und 9 sind mit pNN5 und Amp20 zusätzlich exemplarisch ein Kurzzeit- und ein Langzeitparameter in ihren BA-Plots dargestellt.

Wie schon anhand der DMRR festgestellt, zeigt Amp20 nur zwischen MKG und MKG_{rs} eine gute Übertragbarkeit. In den Vergleichen mit dem CTG übersteigt der Fehlerbereich knapp den Wertebereich, womit deren DMRR über 1 liegen. Eine klare systematische Verschiebung ist nicht zu erkennen. Amp20 ähnelt im Verhalten grafisch auch SDNN.

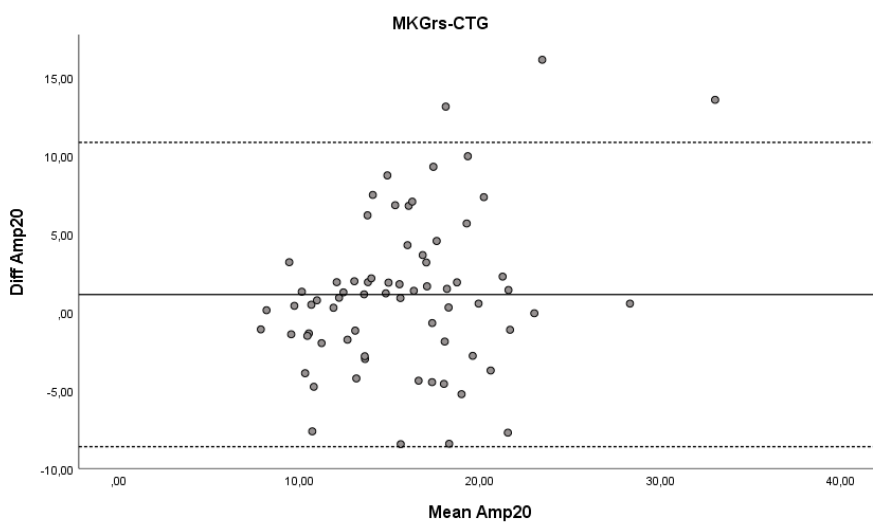
Für pNN5 gibt es wiederum keine Übereinstimmung. Über allen drei Vergleichen zeigt sich aber eine systematische Verschiebung. Dabei nimmt die Differenz zwischen MKG und CTG, und MKG und MKG_{rs} , mit steigenden Werten, linear zu. Zwischen MKG_{rs} und CTG ändert sich die Differenz auch bei Zunahme der mittleren Werte deutlich weniger, mit Ausreißern nach oben und unten im höheren Bereich. Der Werte- und der Fehlerbereich zwischen MKG_{rs} und CTG ist grafisch deutlich kleiner als in den MKG-CTG und MKG- MKG_{rs} -Vergleichen. Mit $DMRR=1,33$ besteht aber kein großer Unterschied zu den MKG-Vergleichen und auch keine bessere Übertragbarkeit.



a

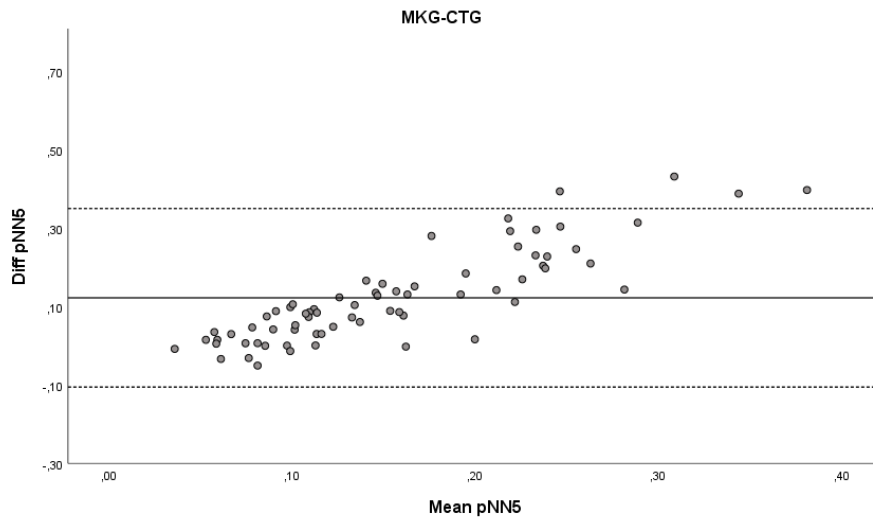


b

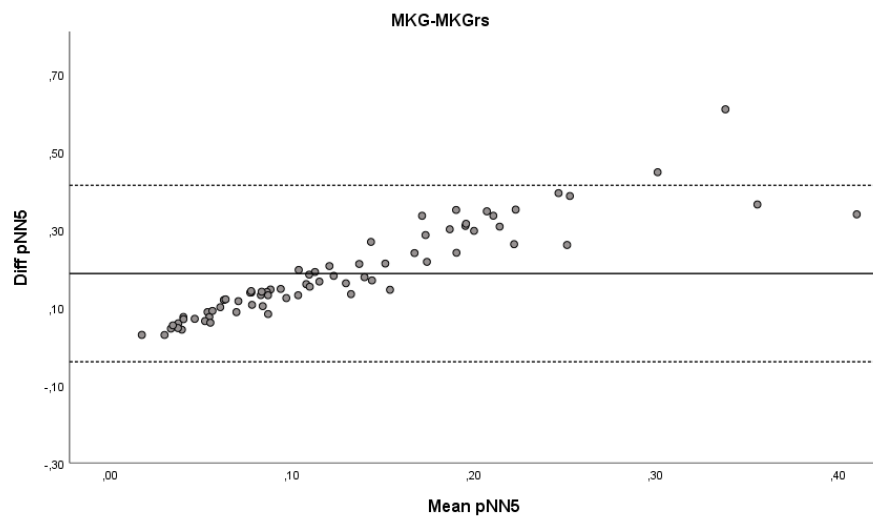


c

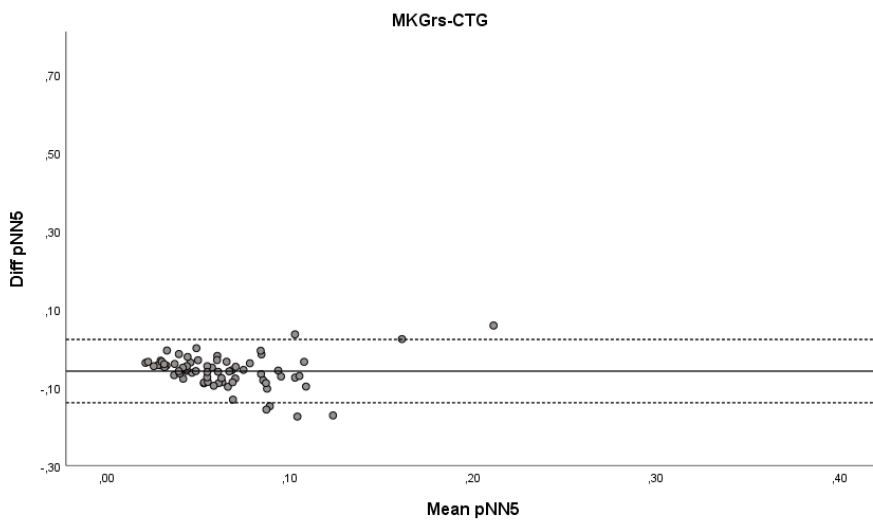
Abb. 8 – BAs für AMP in 2F – Die durchgehende Linie stellt die mittlere Differenz, die gestrichelten die Übereinstimmungsgrenzen dar. a: MKG-CTG (DMRR=9,82/9,08=1,08); b: MKG-MKGrS (DMRR=0,93/11,3=0,08); c: MKGrS-CTG (DMRR=9,74/9,01=1,08)



a



b



c

Abb. 9 – BAs für pNN5 in 2F – Die durchgehende Linie stellt die mittlere Differenz, die gestrichelten die Übereinstimmungsgrenzen dar. a: MKG-CTG (DMRR=0,22/0,14=1,57); b: MKG-MKGrS (DMRR=0,23/0,16=1,44); c: MKGrS-CTG (DMRR=0,08/0,06=1,33)

In Tab. 5 sind die Parameter für 1F aufgeführt. In 1F ist die Übertragbarkeit schlechter. Neben einer praktisch unveränderten Situation zwischen MKG und MKG_{rs} verbleiben im Bezug zum CTG eigentlich nur noch Skewness und STV mit akzeptablen Werten.

<u>1F</u>	<u>MKG-CTG</u>		<u>MKG-MKG_{rs}</u>		<u>MKG_{rs}-CTG</u>	
	DMRR		DMRR		DMRR	
<u>Parameter</u>	Quotient	Result	Quotient	Result	Quotient	Result
mHR	20,0/13,7	1,46	3,15/18,54	0,17	20,1/13,7	1,47
RMSSD	6,21/3,46	1,79	4,66/3,66	1,27	1,78/1,21	1,47
pNN5	0,32/0,18	1,78	0,28/0,17	1,65	0,08/0,05	1,60
HF	11,41/6,21	1,84	8,40/5,84	1,44	4,29/2,40	1,79
SDNN	9,30/5,77	1,61	2,88/11,88	0,24	8,87/5,51	1,61
Amp20	7,02/4,02	1,75	2,17/8,77	0,25	6,69/3,81	1,76
STV	3,43/3,43	1,00	1,66/4,25	0,39	3,30/3,35	0,99
LTV	18,2/15,2	1,20	14,1/22,7	0,62	20,5/17,0	1,21
LF	32,4/28,0	1,16	7,04/90,10	0,08	31,1/27,4	1,14
VLF	83,9/59,3	1,41	40,6/236	0,17	73,7/48,1	1,53
LZC	0,17/0,09	1,89	0,25/0,14	1,79	0,25/0,17	1,47
gMSE1	0,16/0,11	1,45	0,17/0,11	1,55	0,12/0,09	1,33
gMSE4/7	0,17/0,13	1,31	0,06/0,16	0,38	0,17/0,13	1,31
Skewness	1,41/1,27	1,11	0,40/2,07	0,19	1,45/1,30	1,12
LF/HF	8,32/5,11	1,63	17,1/18,5	0,92	11,81/7,92	1,49
VLF/HF	54,6/34,2	1,60	67,0/63,7	1,05	47,2/28,4	1,66
VLF/LF	8,45/4,73	1,79	1,72/7,15	0,24	8,03/4,56	1,76

Tab. 5 – DMRRs ausgewählter HRV-Parameter in 1F, zur Quantifizierung der grafischen Darstellung in BAs, DMRR<1 fettgedruckt

5.2 Korrelationen der Parameter

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse bestätigen die Ergebnisse aus 5.1. In Tab. 6 sind die r-Werte für die HRV-Parameter in 2F aufgeführt.

Zwischen MKG und MKG_{rs} besteht fast perfekte Korrelation.

Zwischen MKG und CTG, und MKG_{rs} und CTG bleiben die Korrelationen der Langzeitparameter moderat bis stark. In absoluten Werten unterscheiden sich Kurz- und Langzeitparameter hier weniger.

Für pNN5 wurde unter Abb. 9 schon die systematische Verschiebung zwischen den Methoden dargestellt. Mit dem linearen Zusammenhang bleibt eine starke Korrelation in MKG-CTG, wie in MKG- MKG_{rs} . Allerdings fällt die Korrelation zwischen MKG und MKG_{rs} entgegen den anderen Kurzzeitparametern geringer aus. Bei HF war aufgrund der Frequenzerfassung von MKG und CTG ebenfalls von einer Verschiebung auszugehen. Zwischen MKG und MKG_{rs} bleibt hier die Korrelation dabei sehr hoch. Zwischen MKG und CTG ist sie allerdings schwach und zwischen MKG_{rs} und CTG sogar nicht signifikant.

Interessant ist auch das Verhalten von LZC. Hier ist die Korrelation zwischen den Signalen auf CTG-Niveau am größten.

Korrelation (r)			
Vergleich	MKG-CTG	MKG-MKG_{rs}	MKG_{rs}-CTG
Parameter			
mHR	,58	,99	,59
RMSSD	,38	,91	,36
pNN5	,48	,66	,43
ACst1	,39	,92	,39
HF	,28	,94	,21
SDNN	,45	,99	,44
Amp20	,57	,99	,57
STV	,58	,98	,57
LTV	,26	,69	,20
LF	,29	,99	,30
VLF	,24	,99	,30
LZC	-,04	,21	,52
gMSE1	,24	,67	,40
gMSE4/7	,26	,96	,26
Skewness	,50	,99	,52
LF/HF	,28	,85	,32
VLF/HF	,25	,84	,25
VLF/LF	,33	,99	,34

Tab. 6 – Korrelationen der HRV-Parameter zwischen jeweils 2 Signaltypen, signifikante r-Werte fettgedruckt (p=0,05)

In Tab. 7 sind Korrelationen ausgewählter HRV-Parameter-Paare innerhalb des MKG und innerhalb des CTG aufgeführt. Dabei sieht man annähernd gleiche Korrelationskoeffizienten innerhalb der Kategorien. Einzig LZC zeigt zu gMSE1 im CTG einen anderen Zusammenhang als im MKG. Alle r-Werte sind signifikant. Eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen mit unterschiedlichen Parametern einer Kategorie bleibt im CTG möglich.

Korrelation (r)						
Paarung	RMSSD-pNN5	ACst1-HF	SDNN-STV	Amp20-VLF	LZC-gMSE1	VLF/HF-VLF/LF
Signal						
MKG	,82	,77	,84	,60	-,34	,32
CTG	,79	,84	,85	,51	,60	,53

Tab. 7 - Korrelation von HRV-Parameter-Paaren in MKG und CTG zur Darstellung der intrakategoriellen Zusammenhänge, Kategorien von links nach rechts: 2x Kurzzeitvariabilität, 2x Langzeitvariabilität, 1x Kurzzeitkomplexität, 1x Mustererfassung, signifikante r-Werte fettgedruckt (p=0,05)

5.3 Reifeprognosen einer Referenzgruppe

In diesem Kapitel wird der Zusammenhang zwischen HRV-Parametern und dem GA für eine, aus den vorliegenden Daten gebildete, Referenzgruppe untersucht. Aus den insgesamt 72 Messungen in 2F konnten dafür 34 ausgewählt werden. fABAS, als Scoringmodell zur optimierten Reifungsprognose (Hoyer et al. 2013a), besteht hier aus den fünf aufgeführten HRV-Parametern.

In den in Tab. 8 gelisteten Ergebnissen zeigten sich Amp20, pNN5 und Skewness als die drei Einzelparameter, die in der univariaten Reifungsanalyse die besten Ergebnisse liefern. Interessanterweise zeigt auch gMSE1 trotz mangelnder Übertragbarkeit von MKG zu CTG in der Reifungsanalyse einen hohen Wert im CTG, nicht aber im MKG. Der methodenbedingte Verlust an Komplexität zwischen MKG und CTG führt offensichtlich dazu, dass der Reifungsaspekt des Parameters stärker betont wird. Gleiches gilt auch für LZC.

Da der fABAS ein multivariates Modell ist und auf den 5 Einzelparametern, die selbst am stärksten prädiktiv sind, beruht, war klar zu erwarten, dass er für alle Methoden am besten funktioniert. SDNN verliert zum CTG hin etwas an Wert und ist damit nicht mehr signifikant, allerdings ist dieser mit 0,12 auch im MKG nicht besonders hoch.

pNN5 zeigt auch hier wieder ein auffälliges Ergebnis, indem R^2 vom MKG mit 0,23 zum CTG hin auf 0,32 ansteigt.

<u>Reifungsprognose</u>						
<u>Signal</u>	<u>MKG</u>		<u>CTG</u>		<u>MKG_{rs}</u>	
<u>Parameter</u>	<u>R²</u>	<u>SE in SSW</u>	<u>R²</u>	<u>SE in SSW</u>	<u>R²</u>	<u>SE in SSW</u>
mHR	,04	4,18	,06	4,13	,05	4,15
RMSSD	,01	4,24	,08	4,09	,00	4,26
pNN5	,23	3,75	,32	3,52	,01	4,23
ACst1	,06	4,13	,01	4,23	,00	4,26
HF	,01	4,24	,06	4,14	,00	4,27
SDNN	,12	4,00	,09	4,06	,08	4,08
Amp20	,37	3,38	,24	3,70	,37	3,38
STV	,04	4,17	,09	4,06	,05	4,15
LTV	,05	4,16	,07	4,12	,00	4,26
LF	,02	4,23	,03	4,21	,02	4,23
VLF	,00	4,25	,05	4,15	,00	4,26
LZC	,00	4,25	,34	3,48	,19	3,85
gMSE1	,02	4,22	,37	3,38	,14	3,96
gMSE4/7	,07	4,10	,20	3,82	,07	4,12
Skewness	,55	2,86	,44	3,19	,55	2,85
LF/HF	,02	4,22	,01	4,25	,01	4,25
VLF/HF	,03	4,20	,00	4,26	,03	4,19
VLF/LF	,04	4,17	,00	4,26	,04	4,18
fABAS (pNN5, Amp20, gMSE3, VLF/LF, Skewness)	,51	2,94	,71	2,26	,66	2,66

Tab. 8 – Gütewerte der Reifungsprognose: R² der einzelnen HRV-Parameter (korrigiertes R² für fABAS) und Standardfehler (SE) in SSW aller 3 Signaltypen, einer Referenzgruppe; signifikante Werte (p < 0,05) fettgedruckt

5.4 Trennung von Referenz- und Subgruppen

Wie beschrieben erfolgte ein Vergleich der Referenzgruppe (N=34) zu folgenden klinischen Subgruppen: Subgruppe „Klein“ (SGA/FGR; N=10), Subgruppe „vBS“ (N=11), Subgruppe „Diabetes“ (N=7) und Subgruppe „Hypertonie“ (N=8).

Die einbezogenen Pathologien wurden unter 2.4 bereits kurz beschrieben. Auf mögliche ergebnisbeeinflussende Unterschiede wird unter 6.2. und 6.3 eingegangen.

In Tab. 9 sind die Mittelwerte mit einfacher SD aller HRV-Parameter im MKG für die einzelnen Gruppen gegenübergestellt, um gruppenspezifische pathophysiologische autonome Eigenschaften, wie Gesamtschwankungsbreite, sympathovagale Balance oder mittlere Herzfrequenz, erfassen zu können.

Gruppe	Normal	Klein	vBS	Diabetes	Hypertonie
Parameter					
mHR	143,42 [6,01]	140,51 [6,94]	143,14 [6,85]	141,77 [4,18]	140,58 [6,76]
RMSSD	6,51 [2,77]	5,90 [2,79]	6,62 [5,05]	6,60 [2,36]	6,67 [2,81]
pNN5	0,20 [0,12]	0,25 [0,17]	0,18 [0,15]	0,25 [0,13]	0,30 [0,17]
ACst1	4,70 [2,22]	3,76 [1,61]	4,96 [2,92]	4,32 [1,47]	4,05 [1,46]
HF	8,11 [9,15]	6,07 [6,70]	9,00 [16,36]	6,89 [5,18]	8,09 [6,55]
SDNN	21,21 [6,14]	18,35 [5,29]	22,17 [10,29]	22,98 [6,48]	20,97 [6,33]
Amp20	16,26 [5,33]	13,87 [4,50]	16,23 [8,33]	18,78 [5,94]	16,21 [5,16]
STV	8,49 [2,95]	8,06 [2,79]	9,38 [4,73]	8,95 [3,12]	8,51 [2,80]
LTV	50,34 [14,36]	44,77 [12,02]	52,94 [23,50]	54,22 [11,49]	47,87 [13,71]
LF	52,81 [50,54]	22,82 [17,88]	26,37 [17,84]	37,99 [25,86]	65,42 [62,89]
VLF	182,7 [146,2]	126,3 [78,81]	184,6 [202,6]	151,5 [74,71]	131,7 [64,42]
LZC	1,03 [0,02]	1,01 [0,34]	1,02 [0,02]	1,00 [0,04]	1,01 [0,05]
gMSE1	0,55 [0,06]	0,59 [0,10]	0,53 [0,04]	0,57 [0,07]	0,61 [0,08]
gMSE4	0,58 [0,07]	0,59 [0,05]	0,59 [0,06]	0,56 [0,05]	0,59 [0,05]
Skewness	-,19 [0,65]	-,05 [0,58]	-,29 [0,54]	0,27 [0,67]	0,10 [0,39]
LF/HF	8,16 [5,05]	7,04 [6,76]	13,21 [7,56]	6,19 [3,79]	4,54 [3,52]
VLF/HF	33,63 [24,93]	36,55 [31,18]	40,64 [27,43]	26,12 [13,15]	22,13 [11,61]
VLF/LF	4,65 [2,66]	5,96 [1,74]	3,36 [1,74]	5,03 [2,18]	5,98 [2,91]

Tab. 9 – Absolute Mittelwerte der HRV-Parameter im MKG und einfache SD [eingeklammert] aller Gruppen separat

5.4.1 AUC-Diskriminierung

Die Subgruppe „Klein“ konnte von der Referenzgruppe über allen 3 Signalen suffizient durch Amp20, Skewness und fABAS getrennt werden. Unterschiede gab es zwischen MKG und CTG bei mHR, ACst1, SDNN, LF und gMSE4, respektive 7. Dabei zeigten alle Parameter, ausgenommen gMSE4, zwischen beiden Gruppen einen deutlichen Unterschied in ihren absoluten Werten aus Tab. 9. Während die genannten Parameter die Gruppen im MKG signifikant trennen konnten, ging diese Eigenschaft im CTG verloren. gMSE4 war hier fast identisch, die Skewness der kleinen Feten größer und die restlichen Parameter kleiner. Im CTG war wiederum zusätzlich eine signifikante Trennung durch LTV, LZC und VLF/HF möglich. Das MKG_{rs} entspricht in weiten Teilen dem MKG. Es zeigt weitere Signifikanz für pNN5, LF/HF und VLF/LF, verliert diese aber für gMSE4/7. Alle weiteren in Tab. 10 aufgeführten Parameter wiesen keine signifikanten AUC-Werte auf.

Ref (n=34) vs. Klein (n=10)	<u>AUC (95% KI) der ROC-Kurven</u>		
	<u>Parameter</u>	MKG	CTG
mHR	,68 (,51; ,85)	,60 (,41; ,79)	,67 (,51; ,84)
RMSSD	,61 (,43; ,79)	,62 (,43; ,81)	,64 (,46; ,83)
pNN5	,58 (,37; ,78)	,62 (,45; ,79)	,73 (,57; ,90)
ACst1	,68 (,50; ,86)	,67 (,48; ,86)	,68 (,50; ,86)
HF	,62 (,44; ,80)	,65 (,48; ,81)	,64 (,45; ,82)
SDNN	,70 (,53; ,87)	,60 (,43; ,78)	,69 (,52; ,86)
Amp20	,76 (,61; ,91)	,73 (,57; ,90)	,78 (,63; ,92)
STV	,60 (,42; ,78)	,62 (,45; ,78)	,61 (,43; ,78)
LTV	,63 (,45; ,81)	,71 (,55; ,88)	,57 (,39; ,75)
LF	,72 (,56; ,88)	,65 (,49; ,82)	,73 (,58; ,89)
VLF	,61 (,42; ,80)	,66 (,49; ,83)	,61 (,42; ,80)
LZC	,64 (,41; ,86)	,72 (,55; ,89)	,65 (,49; ,82)
gMSE1	,65 (,44; ,86)	,68 (,47; ,88)	,64 (,44; ,83)
gMSE4/7	,68 (,51; ,86)	,64 (,40; ,88)	,68 (,49; ,86)
Skewness	,71 (,54; ,89)	,76 (,57; ,96)	,71 (,54; ,88)
LF/HF	,62 (,42; ,82)	,65 (,48; ,82)	,69 (,52; ,87)
VLF/HF	,65 (,48; ,82)	,67 (,51; ,84)	,60 (,42; ,79)
VLF/LF	,66 (,49; ,82)	,64 (,45; ,83)	,69 (,53; ,85)
fABAS	,88 (,75; 1,0)	,76 (,56; ,97)	,85 (,71; ,98)

Tab. 10 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu Klein, signifikante Werte fettgedruckt

In Tab. 11 ist die Unterscheidung von Referenz und vBS dargestellt, in der sich über den 3 Signalen gMSE1, Skewness, LF/HF, VLF/HF und fABAS am robustesten zeigen. Abgesehen von Skewness und fABAS sind das Parameter, die sich in der Gruppe „Klein“ vorrangig als nicht-signifikant gezeigt haben. Die musterbetrachtenden Parameter weisen mit ihren absoluten Werten im MKG einen erkennbaren Unterschied zur Referenz auf. Dieser Unterschied bleibt für gMSE1 aus. Möglichkeit der Trennung besteht hier aber trotzdem.

Während das CTG gegenüber dem MKG Signifikanz für VLF/LF einbüßt, gewinnen VLF, LZC und gMSE7 bis zur Signifikanz an Wert. Auffällig ist auch der starke Anstieg der gMSE1-AUC im CTG.

Ref (n=34) vs. vBS (n=11)	<u>AUC (95% KI) der ROC-Kurven</u>		
	<u>Parameter</u>	MKG	CTG
mHR	,48 (.31; ,66)	,60 (.39; ,81)	,51 (.33; ,68)
RMSSD	,57 (.38; ,75)	,61 (.43; ,78)	,47 (.29; ,65)
pNN5	,66 (.49; ,84)	,65 (.49; ,82)	,56 (.37; ,75)
ACst1	,54 (.36; ,73)	,61 (.44; ,79)	,59 (.41; ,77)
HF	,65 (.46; ,85)	,61 (.44; ,78)	,67 (.49; ,84)
SDNN	,52 (.35; ,70)	,64 (.47; ,81)	,53 (.35; ,70)
Amp20	,62 (.45; ,80)	,57 (.41; ,73)	,61 (.43; ,78)
STV	,58 (.40; ,76)	,62 (.44; ,81)	,60 (.43; ,78)
LTV	,48 (.31; ,66)	,62 (.44; ,80)	,64 (.47; ,82)
LF	,64 (.46; ,82)	,66 (.48; ,83)	,64 (.46; ,82)
VLF	,54 (.36; ,72)	,68 (.50; ,86)	,56 (.39; ,74)
LZC	,67 (.49; ,84)	,74 (.60; ,89)	,70 (.54; ,86)
gMSE1	,69 (.51; ,86)	,87 (.76; ,98)	,71 (.55; ,86)
gMSE4/7	,57 (.41; ,74)	,68 (.51; ,84)	,59 (.42; ,76)
Skewness	,77 (.60; ,93)	,80 (.66; ,94)	,74 (.56; ,92)
LF/HF	,78 (.63; ,93)	,76 (.60; ,92)	,69 (.52; ,86)
VLF/HF	,66 (.50; ,83)	,69 (.51; ,86)	,67 (.51; ,83)
VLF/LF	,70 (.52; ,87)	,61 (.43; ,78)	,68 (.51; ,85)
fABAS	,85 (.73; ,96)	,86 (.76; ,97)	,74 (.58; ,89)

Tab. 11 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu vBS, signifikante Werte fettgedruckt

In der Trennung von Referenz und Diabetes, dargestellt in Tab. 12, haben alle Parameter, ausgenommen mHR, RMSSD, pNN5 und HF, signifikante AUCs in allen 3 Signalen.

Für alle Parameter, außer LZC, den gMSE und RMSSD und pNN5, bestehen zudem wie bereits bei den vorigen Gruppen Unterschiede bei den Werten im MKG. Trotz fehlendem Unterschied sind die eben genannten Parameter im MKG signifikant trennend.

Die nicht-signifikanten AUC betreffen ausschließlich Parameter aus dem CTG. RMSSD, pNN5 und HF gehören dabei alle zur Gruppe der Kurzzeitparameter.

Die robustesten Parameter sind wie zuvor fABAS, Skewness, Amp20 und zusätzlich STV und Acst1. Für Amp20 und STV ist wieder eine Zunahme der AUC im CTG zu sehen.

Ref (n=34) vs. Diabetes (n=7)	<u>AUC (95% KI) der ROC-Kurven</u>		
	<u>Parameter</u>	MKG	CTG
mHR	,75 (,54; ,97)	,73 (,47; 1,0)	,76 (,56; ,96)
RMSSD	,76 (,53; ,98)	,72 (,45; ,99)	,77 (,53; 1,0)
pNN5	,75 (,51; ,99)	,75 (,49; 1,0)	,76 (,51; 1,0)
ACst1	,78 (,56; ,99)	,76 (,52; ,99)	,76 (,53; ,98)
HF	,77 (,56; ,98)	,73 (,49; ,98)	,77 (,56; ,99)
SDNN	,75 (,52; ,99)	,91 (,80; 1,0)	,74 (,50; ,99)
Amp20	,78 (,60; ,96)	,94 (,86; 1,0)	,78 (,60; ,96)
STV	,78 (,59; ,97)	,93 (,83; 1,0)	,79 (,62; ,96)
LTV	,76 (,56; ,97)	,89 (,77; 1,0)	,82 (,64; ,99)
LF	,76 (,57; ,96)	,74 (,51; ,97)	,77 (,56; ,98)
VLF	,74 (,50; ,98)	,91 (,80; 1,0)	,77 (,55; ,98)
LZC	,80 (,60; 1,0)	,77 (,56; ,99)	,79 (,60; ,97)
gMSE1	,81 (,66; ,97)	,80 (,64; ,97)	,79 (,59; ,98)
gMSE4/7	,79 (,56; 1,0)	,78 (,60; ,97)	,84 (,67; ,99)
Skewness	,81 (,65; ,97)	,76 (,52; ,99)	,82 (,67; ,97)
LF/HF	,75 (,52; ,98)	,85 (,74; ,97)	,75 (,51; ,99)
VLF/HF	,81 (,64; ,98)	,90 (,79; 1,0)	,83 (,68; ,97)
VLF/LF	,79 (,61; ,97)	,88 (,75; 1,0)	,77 (,59; ,95)
fABAS	,84 (,70; ,99)	,86 (,75; ,98)	,86 (,72; ,99)

Tab. 12 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu Diabetes, signifikante Werte fettgedruckt

In Tab. 13 ist zuletzt die Trennung von Referenz- und Hypertonie-Gruppe zu sehen. Hier sind alle Parameter über allen 3 Signalen signifikant. In Tab. 9 ist erkennbar, dass HF, Amp20, STV und Komplexitätsparameter keine deutlich anderen Werte in der Hypertonie-Gruppe im Vergleich zur Referenzgruppe haben.

Die robustesten Parameter für MKG und CTG sind hier erneut fABAS, Skewness und Amp20 und zusätzlich RMSSD. Ein deutlicher Zugewinn der AUC im CTG blieb bei dieser Gruppe aus.

Ref (n=34) vs. Hypertonie (n=8)	<u>AUC (95% KI) der ROC-Kurven</u>		
	<u>Parameter</u>	MKG	CTG
mHR	,79 (,63 ; ,94)	,77 (,59 ; ,96)	,79 (,63 ; ,95)
RMSSD	,82 (,70 ; ,95)	,78 (,63 ; ,92)	,82 (,68 ; ,95)
pNN5	,78 (,62 ; ,94)	,76 (,58 ; ,93)	,81 (,68 ; ,95)
ACst1	,78 (,63 ; ,93)	,76 (,60 ; ,92)	,82 (,69 ; ,96)
HF	,82 (,70 ; ,95)	,78 (,62 ; ,93)	,83 (,71 ; ,96)
SDNN	,80 (,67 ; ,94)	,80 (,67 ; ,93)	,82 (,68 ; ,95)
Amp20	,79 (,65 ; ,93)	,80 (,65 ; ,94)	,80 (,66 ; ,94)
STV	,76 (,60 ; ,92)	,77 (,61 ; ,93)	,77 (,60 ; ,93)
LTV	,82 (,68 ; ,96)	,75 (,56 ; ,94)	,81 (,68 ; ,94)
LF	,79 (,64 ; ,93)	,79 (,65 ; ,94)	,79 (,65 ; ,93)
VLF	,80 (,66 ; ,94)	,78 (,63 ; ,93)	,80 (,66 ; ,94)
LZC	,77 (,60 ; ,95)	,81 (,66 ; ,96)	,76 (,58 ; ,93)
gMSE1	,78 (,62 ; ,94)	,79 (,63 ; ,95)	,75 (,57 ; ,94)
gMSE4/7	,77 (,60 ; ,94)	,77 (,59 ; ,95)	,81 (,67 ; ,95)
Skewness	,80 (,63 ; ,97)	,77 (,57 ; ,97)	,81 (,65 ; ,97)
LF/HF	,80 (,63 ; ,96)	,77 (,62 ; ,93)	,81 (,64 ; ,97)
VLF/HF	,79 (,63 ; ,95)	,76 (,58 ; ,93)	,80 (,65 ; ,96)
VLF/LF	,75 (,58 ; ,93)	,77 (,61 ; ,94)	,76 (,58 ; ,93)
fABAS	,81 (,68 ; ,95)	,82 (,69 ; ,95)	,80 (,67 ; ,93)

Tab. 13 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu Hypertonie, signifikante Werte fettgedruckt

5.4.2 Trennwerte der drei Signale

In den Tab. 14-17 sind mögliche Trennwerte (TW) für die eben am robustesten beschriebenen Parameter zur Trennung von Referenz- und Subgruppe gezeigt.

Diese Trennwerte unterscheiden sich zwischen MKG und CTG verschieden stark, ohne dabei zwangsläufig in Relation zu den oben dargestellten AUC zu stehen. Während Amp20 und Skewness bei den „kleinen“ Feten in ihren Trennwerten nahe beieinander liegen, analog zu den ähnlichen AUC, gibt es für die Skewness der Diabetes-Gruppe einen größeren Unterschied. Außerdem konnten in den meisten Fällen 2 verschiedene TW aufgeführt werden. Das liegt daran, dass beide in der ROC-Analyse auf 2 Dezimalen die gleiche Vorhersagewahrscheinlichkeit zeigten. Anhand unserer Tab. 9 sehen wir, dass diese Trennwerte eher im äußeren Bereich des Parametermittels \pm SD liegen.

Für fABAS konnte kein Trennwert abgelesen werden, da dessen Vorhersagewahrscheinlichkeit in einer Regression mit seinen altersadjustierten Einzelparametern berechnet wurde.

Referenz – Klein												
Signal	MKG				CTG				MKG _{rs}			
Parameter	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez
Amp20	9,94 17,9	0,17	0,80	0,62	9,51 12,8	0,29	0,67	0,79	12,1 18,6	0,27	0,70	0,74
Skewness	0,67 -0,29	0,21	0,90	0,59	0,53 0,19	0,26	0,67	0,91	0,67 -0,43	0,22	0,90	0,59
fABAS	-	0,27	0,90	0,85	-	0,34	0,63	0,91	-	0,29	0,90	0,79

Tab. 14 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „Klein“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend

Referenz – vBS												
Signal	MKG				CTG				MKG _{rs}			
Parameter	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez
gMSE1	0,54	0,28	0,73	0,68	0,37	0,21	0,91	0,24	0,32 0,12	0,24	0,82	0,50
Skewness	0,23 0,31	0,28	0,64	0,85	-0,37 0,41	0,28	0,64	0,82	0,19 0,36	0,27	0,64	0,82
LFHF	11,0 7,61	0,25	0,91	0,73	6,03 4,81	0,18	0,82	0,59	33,5 41,4	0,17	1,00	0,35
fABAS	-	0,14	0,91	0,65	-	0,19	1,00	0,71	-	0,19	0,91	0,59

Tab. 15 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „vBS“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend

Referenz – Diabetes												
Signal	MKG				CTG				MKG_{rs}			
Parameter	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez
ACst1	4,81 3,30	0,18	0,86	0,73	4,81 5,24	0,15	0,83	0,73	4,73 3,50	0,18	0,86	0,71
Amp20	22,4	0,23	0,86	0,79	20,8 17,4	0,27	1,00	0,91	21,9	0,24	0,86	0,79
STV	9,50	0,18	0,86	0,68	8,10	0,38	0,83	0,94	8,96	0,18	0,86	0,68
Skewness	-0,13 0,42	0,23	0,85	0,77	0,23 -0,05	0,19	0,83	0,74	-0,01 0,43	0,22	0,86	0,74
fABAS	-	0,22	0,86	0,82	-	0,16	1,00	0,79	-	0,24	0,86	0,74

Tab. 16 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „Diabetes“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend

Referenz – Hypertonie												
Signal	MKG				CTG				MKG_{rs}			
Parameter	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez	TW	vW	Sens	Spez
RMSSD	3,55	0,20	0,88	0,27	2,62	0,11	1,00	0,53	1,44 1,27	0,11	1,00	0,53
Amp20	11,3 8,53	0,12	1,00	0,62	11,2 19,6	0,11	1,00	0,59	10,6 8,25	0,13	1,00	0,62
Skewness	-0,05 0,67	0,31	0,63	0,88	0,19	0,36	0,63	0,94	0,03 0,74	0,30	0,75	0,79
fABAS	-	0,10	1,00	0,59	-	0,12	1,00	0,62	-	0,13	1,00	0,65

Tab. 17 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „Hypertonie“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, inwieweit die Aussagekraft der räumlich und vor allem zeitlich hochauflösenden Methode der fetalen Magnetkardiographie bei der Analyse der fetalen Herzfrequenzvariabilität auf die, in der klinischen Routine etablierte, Kardiotokographie übertragen werden kann. Methodisch bedingt kommt es bei der ultraschallbasierten CTG zu einer zeitlich geringeren Auflösung der Abtastung der Herzfrequenz im Vergleich zur elektrophysiologischen Methode der fMKG.

Die vorliegenden Ergebnisse entsprachen diesbezüglich den Erwartungen, zeigen jedoch, dass mittels CTG bei Beschränkung auf bestimmte Parameter, insbesondere den Langzeitparameter Amp20 und den Parameter Skewness als Maß für das Auftreten charakteristischer Akzelerations- und Dezelerationsmuster, die identische Aussagekraft erzielt werden kann. Dies betrifft sowohl die Einschätzung der Reifung des fetalen ANS als auch die Fähigkeit, klinische Subgruppen voneinander zu trennen. Weitere übertragbare Parameter sind die mittlere fetale Herzfrequenz (mHR) und die STV.

Andere Parameter sind im CTG anwendbar und erreichen hier z.T. eine bessere Aussagekraft als bei Anwendung im MKG. Die Ergebnisse beider Entitäten sind jedoch nicht direkt miteinander vergleichbar. Dies trifft insbesondere für den Kurzzeitparameter pNN5 und den Komplexitätsparameter gMSE1 zu.

Bei dem in der Arbeitsgruppe entwickelten Reifungsscore fABAS wird ein multivariates Modell an den mit einer bestimmten Untersuchungsentität gewonnenen Daten angelernt. Er beinhaltet Parameter, die hier einzeln schon gute Ergebnisse zeigten. Naturgemäß erreicht dieses Reifungsmaß die besten Ergebnisse.

Bei der ex-post-Untersuchung, der in diesem klinischen Kollektiv enthaltenen Subgruppen, ergaben sich zwei grundlegende Feststellungen: 1. Feten von Patientinnen mit GDM und hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen zeigten in nahezu allen HRV-Parametern deutliche Abweichungen von der Referenzgruppe. Eine Trennung der Gruppen mittels ROC-Verfahren war unabhängig von der Aufzeichnungsentität durchgehend möglich. 2. Die Abweichung von Feten mit FGR oder SGA und Feten nach vorzeitigem Blasensprung unterscheidet sich hinsichtlich

der trennenden Parameter. Beide Krankheitsbilder wirken sich somit in unterschiedlicher Weise auf die autonome Regulationsfähigkeit aus.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse lassen die Behauptung zu, dass die methodischen Limitationen der CTG die Einschätzung des fetalen Reifungszustandes geringfügiger beeinflussen als zuvor angenommen. Die Langzeitparameter entsprechen denen des MKG, während die Kurzzeitparameter die entsprechenden Signalkomponenten des CTG beschreiben und so ungleich dem MKG ausfallen.

Die Verschiebung der Kurzzeitparameter bedeutet, dass CTG und MKG hier nicht direkt vergleichbar sind, eine Berechnung und Verwendung im CTG aber grundsätzlich als gegeben zu werten ist. Sie kommt zustande, indem die Abweichung zwischen den beiden Methoden mit steigendem Mittelwert immer größer wird. Es braucht weitere Untersuchungen, um das Verhalten dieser Parameter im CTG differenziert zu beschreiben. Anhand unserer Ergebnisse ist eine direkte Übertragbarkeit von der MKG auf die CTG also bedingt möglich. Langzeitparameter lassen dies eher zu als Kurzzeitparameter.

Per se ist eine direkte Vergleichbarkeit von CTG und MKG nur möglich, wenn eine Messung mit beiden Methoden simultan abläuft. Schiermeier et al. haben dies exemplarisch an 4 Probandinnen untersucht und dabei die unterschiedliche Spannweite von RMSSD in MKG und CTG beschrieben (Schiermeier et al. 2007). Auch in unseren Daten sind diese Unterschiede erkennbar, wenn man sich die unterschiedlichen absoluten Werte der Differenzen in den DMRR ansieht. Bei synchroner Durchführung von fEKG und CTG haben Hayes-Gill et al. eine verminderte Übertragbarkeit der fHR festgestellt, während ein direkter Vergleich von fEKG durch Skalpelektrode und transabdominal eine gute Übertragbarkeit zeigte (Hayes-Gill et al. 2020).

Dass die Übertragbarkeit zwischen MKG und MKG_{rs} am größten ist, war zu erwarten, da beide demselben Signal entstammen (Hoyer et al. 2011, Hoyer et al. 2012, Hoyer et al. 2013b). Das „Downsampling“ des MKG führte zu keiner Verbesserung der Übertragbarkeit, MKG -CTG und MKG_{rs} -CTG waren in etwa gleich.

Das MKG_{rs} basiert trotz Resampling auf NN-Intervallen. Man könnte aber auch eine mögliche Übertragbarkeit ähnlichen Ausmaßes für ein synchrones CTG annehmen. Wir gingen davon aus, dass das Tiefpassfiltern ausschließlich eine Übertragbarkeit der Langzeitparameter ermöglichen würde. Wir sehen hier aber auch, dass die intraindividuellen Unterschiede zweier Messungen, MKG und CTG, ähnlich starke Einflüsse, wie das Tiefpassfiltern und die Interindividualität der Probandinnen, haben können. Die in etwa gleichen Ergebnisse zwischen MKG und CTG und MKG_{rs} und CTG bestätigen das.

Bei den dargestellten BA-Plots unter Abb. 8 und Abb. 9 zeigte sich für Amp20 ein minimaler Unterschied zwischen MKG und MKG_{rs} . Die schlechtere Übertragbarkeit von SDNN im Vergleich zu STV und Amp20 lässt vermuten, dass letztere beiden Indizes durch ihren Berechnungsalgorithmus weitere Ausreißer eliminieren (Hoyer et al. 2013b) und die Abtastrate relativieren. Bei den Vergleichen aus 2 Datensätzen fielen die Unterschiede deutlich größer aus. Diese Unterschiede müssen durch die intraindividuelle Variabilität der fHRV, welche größer sein sollte als die Umrechnungsunterschiede, bedingt sein. Diese Annahme wird durch einen Mittelwert bei knapp über 0 über allen drei Vergleichen gestützt. pNN5 wies eine Konstellation mit Annahme der Schwankung durch Intraindividualität nur zwischen MKG_{rs} und CTG auf. Auch das ist durch den methodischen Ursprung des Parameters (TaskForce 1996), der von hoch aufgelösten NN-Intervallen abhängt, zu erklären.

Es ist vorerst nicht abschließend zu beurteilen, welche Gewichtung Messmethode und Messzeitpunkt haben.

Die Betrachtung des 1F-State zeigte, dass eine Beschränkung auf 2F zum Vergleich von MKG und CTG sinnvoll ist. Es blieben nur Skewness und STV mit akzeptabler Übertragbarkeit. Da in 1F Akzelerationen und Dezelerationen methodisch praktisch aussortiert sind, behielt die Skewness ihre Wertigkeit. Und dass sich STV robust zeigt, ist mit deren Entwicklung am CTG zu begründen (Pardey et al. 2002). Es hatte sich in vorangegangenen Studien auch gezeigt, dass HRV-Parameter, aus 2F berechnet, bessere Prädiktoren für FGR-Zustände sind (Hoyer et al. 2017, Stroux et al. 2017), was für eine Fokussierung auf 2F spricht. Zusätzlich ist die 1F-Gruppe mit 38 Messungen, durch das geringere Auftreten des Zustandes innerhalb zeitlich begrenzter Messungen, deutlich kleiner als noch die 2F-Gruppe.

Die Korrelationsanalyse bestätigt die Ergebnisse aus 5.1. Aus ihr kann jedoch weniger auf eine Übereinstimmung, als vielmehr auf einen beständigen Zusammenhang geschlossen werden und dass beide Signale den gleichen Sachverhalt erfassen. Entsprechend sind die Unterschiede der Kurzzeit- und Langzeitparameter geringer. Die statistischen Unterschiede müssen geringer als die individuellen Unterschiede sein, was auch für $DMRR > 1$ gültig scheint.

Während MKG und MKG_{rs} beinahe perfekte Korrelation über allen Parametern aufweisen, zeigt sich zwischen MKG und CTG und MKG_{rs} und CTG eine etwas geringere Korrelation. Dabei sind die absoluten Werte zwischen letzteren wieder sehr ähnlich. Der Pearson-Korrelationskoeffizient zeigt einen linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen auf, anstatt deren vollumfängliche Beziehung darzustellen (Artusi et al. 2002). Trotz fehlender Übertragbarkeit der Kurzzeitparameter erhalten wir signifikante Korrelation, was die systematische Verschiebung und weiterhin Erfassung der gleichen Sache unterstreicht. Auch Goncalves et al. haben beim Vergleich verschiedener Sampling-Raten mit NN-Signalen eine systematische Verschiebung bei erhaltener signifikanter Korrelation beschrieben (Goncalves et al. 2013). Im Vergleich zu der Methode von Bland und Altman (Bland und Altman 1986) sind die Ergebnisse aber zurückhaltend zu bewerten, da diese Korrelationsbetrachtung keine Aussage zum gesamten Verhalten einer Methode zur anderen zulässt (Giavarina 2015, Bland und Altman 1986).

Es werden 6 Faktoren mit Einfluss auf das Pearson r beschrieben: Die Variabilität der Daten, die Verteilung in Datensätzen, eine fehlende Linearität, Ausreißer, bestimmte Eigenschaften der Daten und der Messfehler (Goodwin und Leech 2006). Es wären also auch in diesem Fall synchrone Messungen nötig, um die Dynamik der HRV-Parameter beider Methoden zuverlässig zueinander darzustellen.

Bei der Untersuchung der zeitlichen Abstände zweier CTG-Messungen wurde anhand eines großen Datensatzes eine Korrelation der STV von über 0,7 bei einem Abstand von 8 Stunden beschrieben (Seliger et al. 2017). Auch wir würden also zwischen MKG_{rs} und CTG eine entsprechende Korrelation erwarten. Sie lag hier bei 0,57. Dass sich die Korrelationen zwischen MKG und CTG, und MKG_{rs} und CTG so ähneln, knüpft an die Betrachtung der Übertragbarkeit an. Ein Resamplen des MKG scheint auch für die Korrelation nur einen geringen Benefit zu haben.

Im MKG wurden Überschneidungen zwischen einigen HRV-Parametern festgestellt (Van Leeuwen et al. 2007) und in Folge dessen in Kategorien eingeteilt (Hoyer et al.

2019). Die kategorisierten Parameter zeigen im CTG ähnliche Korrelation, wie schon im MKG. In diesem Verhalten zeigen die zwei Methoden also eine gewisse Vergleichbarkeit. Das ist ein wichtiger Aspekt, um Erkenntnisse aus dem MKG im CTG zu untersuchen. fABAS und weitere Modelbetrachtungen beruhen darauf, dass einzelne Parameter der bekannten Kategorien zusammen den größten Teil der HRV beschreiben (Schneider et al. 2018, Hoyer et al. 2013a, Schmidt et al. 2018). Die kategorische Einteilung sollte in Zusammenschau der DMRR- und Korrelationsergebnisse angepasst an das CTG weiter verwendbar sein.

Ungeachtet der Übertragbarkeit kann mit dem CTG das Reifungsalter äquivalent zum MKG beschrieben werden. Amp20, pNN5 und Skewness als robusteste Parameter zeigen sich vermutlich von der Aufzeichnungsmethode unabhängig, da sie die stärksten reifungsbedingten Veränderungen im Verhältnis zu einer geringeren biologischen Spannweite aufweisen (Schneider et al. 2018). Dass die CTG nicht nur mit einem Teil der etablierten HRV-Parameter eine suffiziente Reifeprognose ermöglicht, sondern dabei ein breiteres Parameterspektrum bietet als die MKG, unterstreicht die Wichtigkeit ihrer weiteren Untersuchung.

In unseren Ergebnissen ähneln sich MKG und MKG_{rs}. fABAS bleibt gegenüber STV und LTV überlegen. Und fABAS zeigt im korrespondierenden CTG sogar bessere Werte. Zuvor war der Stand, dass fABAS und dessen Parameter im MKG das Reifungsalter deutlich besser schätzten als STV und LTV in einem MKG_{rs} (Hoyer et al. 2014). Mit MKGs und MKG_{rs} aus Jena im Vergleich zu auswärtigen CTGs, wurden die HRV-Modelle jeweils an einem Signaltyp angelernt und an den Weiteren getestet. Hier zeigte fABAS annähernd gleiche, gute Ergebnisse. Anlernen an CTG und Anwendung an MKG und MKG_{rs} war jedoch etwas besser als umgekehrt (Hoyer et al. 2017). Diskutierte Aspekte waren die unterschiedliche Signalqualität, die Gruppenmerkmale und die Altersverteilung. Es ist also anzunehmen, dass die untersuchte Gruppe maßgeblich für die Ergebnisse im Einzelnen und für die Vergleichbarkeit der zwei Methoden ist. In unserer Untersuchung war die Altersverteilung identisch und die Messungen einem Fetus zugehörig, womit entsprechend bessere Ergebnisse erwartet werden durften. Ob eine weitere Verbesserung durch ein Anlernprotokoll und eine größere Gruppe eintritt, sollte in Folgeuntersuchungen geprüft werden. Was unsere Ergebnisse noch beeinträchtigt haben könnte, sind die Diskrepanzen der Signallänge, durch die unter 4. beschriebene Signalgewinnung. Im Mittel hatte das MKG eine Dauer

von 22,08 min und das CTG im Mittel 24,11 min. In einer weiteren Studie zu fABAS im MKG wurde ein deutlich höherer SE in der Reifeprognose bei unterschiedlichen Längen eines gleichen Signals beschrieben (SE=2,73 bei 30 min vs. SE=3,7 bei 5 min) (Hoyer et al. 2015). Während hier die Längenunterschiede geringer sind, zeigt sich doch ein deutlich besseres R^2 und geringerer SE im CTG gegenüber dem MKG. Unerwartet war wiederum das gute Abschneiden von gMSE- und LZC-Parametern im CTG und in Teilen auch im CTG-Äquivalent MKG_{rs}. Es muss also ein gewisser Einfluss der Signalkomposition des CTG-Niveaus und der Berechnung der Parameter bestehen, dass beide Signale Signifikanz erreichen, während das MKG das nicht tut. Ferrario et al. haben dazu beschrieben, dass die Variablenkodierung für LZC maßgeblichen Einfluss auf ein Ergebnis hat. Die regulär verwendete Berechnungsvorschrift wird als weniger sensitiv für kleine Änderungen des Signals angesehen (Ferrario et al. 2009), welche im CTG ohnehin geringer abgebildet sind. Dass die Komplexitätsparameter im CTG so gut abschneiden, sollte an deren methodischen Ursprüngen liegen. So wird bei der Erstellung der MSE-Parameter ein Tiefpassfilter verwendet, der schnelle vagale Rhythmen nicht berücksichtigt (Hoyer et al. 2012, Ferrario et al. 2009). Man könnte vermuten, dass die verringerte Abbildung schneller Rhythmen die Gewichtung der langsameren erhöht und so diese Parameter stärker werden. Diese Annahme würde durch die ebenfalls signifikante Prognose im MKG_{rs} gestützt. Die Skewness steht vermutlich im Zusammenhang mit Zunahme von AC und vermehrter sympathischer Regulation (Hoyer et al. 2013b). Die Komplexitätsparameter sollen außerdem weniger empfindlich gegenüber Ausreißern sein und zeigten schon in Vorläuferstudien einen großen Anteil an der Charakterisierung der HRV (Pincus 1994, Hoyer et al. 2013b). Zusätzlich wurde auch schon beschrieben, dass ein Teil der Langzeitparameter in einem zeitbasierten Signal, z.B. CTG, besser abschneiden, als in einem NN-Signal, z.B. MKG (Hoyer et al. 2011). Die gute Schätzung durch pNN5 im CTG muss im Zusammenhang mit der unter Abb. 8 dargestellten systematischen Verschiebung gesehen werden. Dass pNN5 im MKG_{rs} seine Prädiktivität verliert, steht allerdings dazu im Widerspruch. Grundsätzlich hätte man eher ein niedriges Ergebnis auf CTG-Niveau erwartet.

Basierend auf den im MKG aufgestellten Parameterkategorien (Hoyer et al. 2019) konnten wir Parameter feststellen, die eine Referenzgruppe und eine Subgruppe für alle 3 Signale signifikant unterscheiden. Zusätzlich wurden verschiedene Parameter

der einzelnen Signale mit Signifikanz ausgemacht. Ob diese Unterschiede daher zustande kommen, dass die Aufzeichnungen nicht synchron erfolgten oder ein methodenbedingter Informationsverlust eintrat, bleibt unklar. Auch der zuvor genannte intraindividuelle Einfluss und ungleiche Gruppengröße und Altersverteilung dürfen nicht außer Acht gelassen werden. Mittels Mann-Whitney-U-Test kann die Altersverteilung untersucht werden. In den Gruppen „Diabetes“ und „Hypertonie“ lag ein signifikanter Unterschied des GA zur Referenzgruppe vor, was in Tab. 18 aufgeführt ist. Das ist bei den schon beschriebenen größtenteils signifikanten AUC-Werten aus 5.4 zu berücksichtigen. Es ist also zu erwarten, dass bei adjustierten Gruppen die Ergebnisse gedämpfter ausfallen sollten.

<u>Gruppe</u>	<u>Normal-Klein</u>	<u>Normal-vBS</u>	<u>Normal-Diabetes</u>	<u>Normal-Hypertonie</u>
U	131	147,5	61	66,5
p	0,275	0,297	0,044	0,026

Tab. 18 – Mann-Whitney-U-Test zur unterschiedlichen Verteilung des GA in Referenz- und Subgruppen; U: Teststatistik, $p < 0,05$ signifikant

Für das MKG wurde bereits eine differenziertere Betrachtung mit Parametern unter Ein- und Ausschluss von AC und DC durchgeführt (Hoyer et al. 2014). Auch für das CTG sollte eine Untersuchung mit verschiedenen Modellen erfolgen. Idealerweise würden die Gruppen größer sein, um die Gewichtung eines einzelnen Fetus auf die definierte Gruppe zu verringern. Denn anhand der STV wurde schon gezeigt, dass Einzelmessungen sehr variable positive prädiktive Werte, in Abhängigkeit der Prävalenz von Pathologien innerhalb eines Kollektivs, haben (Seliger et al. 2017).

Die dargestellten Trennwerte zeigen in Teilen die analoge Handhabbarkeit des CTG zum MKG. Zur besseren Einordnung bedürfte es aber größerer Gruppen, um die Trennwerte zu verifizieren und ein Verteilungsprofil der HRV im CTG erstellen zu können.

Zwischen der Subgruppe „Klein“ und der Referenzgruppe konnten im MKG Parameter aus allen Kategorien signifikant differenzieren. Im CTG war dies nur in Langzeit- und Komplexitätsparametern der Fall. Dass sich die signifikant trennenden Parameter in den 3 Signalen hier so diffus unterscheiden, während in einer weiteren Untersuchung Signifikanz für alle eingeschlossenen Kurz- und Langzeitschwankungsparameter im CTG und bekanntermaßen auch eine gute Trennung durch Parameter des

sympathovagalen Gleichgewichts zeigten (Hoyer et al. 2020), unterstreicht den Einfluss der Gruppengröße. Ein Einfluss durch die ungleiche Paarung der Gruppen ist nicht auszuschließen und bei der Betrachtung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Auf die HRV können sich unter anderem das Alter (Zhang 2007), das GA (Schneider et al. 2018), der BMI (Lutfi und Y 2011) und die mHR (TaskForce 1996) auswirken. Auch die Gruppenzusammensetzung spielt eine Rolle. SGA und FGR sind verschiedene Zustände (Kehl et al. 2017), denn SGA-Feten wachsen klein, aber physiologisch. Ferrario et al. trennten mit MSE und LZC aus MKGs schon erfolgreich FGR und SGA und zeigten gleichwohl ähnliche Werte bei gesunden, normalgroßen Feten und SGA-Fällen (Ferrario et al. 2009). Des Weiteren beschrieben Amorim-Costa et al. im Vergleich von Referenz- und SGA-Gruppen im CTG die prägnantesten Unterschiede bei besonders kleinen SGA-Feten, während über der gesamten Gruppe geringfügige Unterschiede zur Referenz bestanden (Amorim-Costa et al. 2017).

Ein vBS wird für gewöhnlich klinisch und mit konventioneller CTG überwacht (Schneider et al. 2006b, Diedrich et al. 2007). Zwischen Referenz und vBS haben wir erwartet, dass die methodischen und pathophysiologischen Unterschiede in Teilen geringer und in den Signalen ähnlich ausfallen. Hier sind es praktisch geschlossen die Komplexitätsparameter mit Signifikanz in MKG und CTG. gMSE1 muss im CTG-Signal einen Zugewinn an Information haben. Die Komplexitätsparameter im CTG zeigen unter 5.3 und 5.4 konsistent gute Ergebnisse. Anhand eines anderen Komplexitätsparameter, Approximate entropy (ApEn), wurde im fEKG schon eine Assoziation zwischen Verminderung und verschlechtertem fetalen Zustand vermutet (Pincus und Viscarello 1992), während im CTG-Signal kein Vorteil gegenüber der STV-Analyse zum geburtlichen Outcome bestand (Dawes et al. 1992b). Da die Parameter aber verschiedene zeitliche Aspekte abdecken können und verschieden sensitiv reagieren (Van Leeuwen et al. 1999a), ist auch hier eine weitere Betrachtung der aktuellen Parameter im CTG, auch zur Einordnung möglicher Gefahrenzustände, anzustreben. Unsere Ergebnisse zeigen auch eine mögliche Alteration des sympathovagalen Gleichgewichts und folgende Trennung zur Norm.

Dass in den anderen Gruppen nahezu alle Parameter auftrennen, muss daran liegen, dass die Unterschiede zwischen Referenzgruppe und klinischer Subgruppe ausgeprägter sind und die Gruppengröße eine entscheidende Rolle spielt.

Lobmaier et al untersuchten anhand des sogenannten „phase rectified signal averaging“ die Akzelerations- und Dezelerationskapazität bei Herzzeitreihen von

Feten unter dem Einfluss von Gestationsdiabetes im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Aufgrund des Berechnungsaufbaus soll PRSA besonders effizient in der Erfassung von Oszillationen eines nicht ortsfesten Signals sein, indem Schwingungen um festgelegte Ankerpunkte im Signal ausgerichtet werden (Bauer et al. 2006). Dabei zeigten PRSA-Parameter signifikante Unterschiede, während STV ähnliche Werte hatte (Lobmaier et al. 2018). In unseren Ergebnissen konnte ACst1 als PRSA-basierter Parameter die Gruppen einerseits signifikant differenzieren, andererseits schnitt STV hier auch deutlich besser ab. Allerdings wies die Studie 58 Patientinnen auf. Lobmaier et al. beschrieben zusätzlich Unterschiede, auch in STV, zwischen mit Insulin und diätetisch geführtem GDM. Unsere Subgruppe beinhaltete nur 7 Messungen. Darunter 3 eines insulinpflichtigen Diabetes Typ 1. Aber die in Tab.12 dargestellten absoluten HRV-Werte zeigen die pathophysiologisch vermutete Steigerung des sympathischen Zweigs bei Diabetes (Young und Morrison 1998). Rein methodisch sollte das entsprechend gut im CTG erfasst werden. Dass 120 Minuten nach Glucoseingestion die fHRV in SDNN, LF und HF bei Diabetikerinnen sinkt, statt einer Referenzgruppe entsprechend weiter zu steigen (Fehlert et al. 2017), scheint die Unterscheidung in unseren Ergebnissen nicht maßgeblich zu beeinflussen.

Auch bei pathologischer Veränderung des maternalen Blutdrucks suggerieren unsere Ergebnisse einen starken Unterschied zur Norm, der durch alle drei Signaltypen zu erkennen ist. Unabhängig der Genese eines Bluthochdrucks wurden Korrelationen zwischen maternaler und fHR festgestellt (Swansburg et al. 2005, Brown et al. 2008). In Fällen einer Präeklampsie wurde die Erhöhung der fHRV gegenüber der Norm festgestellt. Dabei wird ähnlich zum Diabetes ein stärkerer Shift zur sympathischen Regulation hin und zusätzlich eine Abnahme der parasymphatischen Aktivität beschrieben (Musa et al. 2016, Lakhno 2017). Brown et al. vermuten eine Ursache in einer alterierten Steuerung durch Noradrenalin im mütterlichen Kreislauf, welcher sich auch auf das fetale ANS auswirkt (Brown et al. 2008). Eventuell ist die höhere sympathische Aktivität der Grund für die ähnlichen Ergebnisse der Diabetes- und der Blutdruck-Gruppe in unserer Untersuchung.

6.3 Diskussion der Methoden

Der Vergleich von CTG und MKG beinhaltet einige methodische Hürden. Das MKG liefert ein besser aufgelöstes Signal, mit weniger Verlust und Störung (Grimm et al. 2003b, Schiermeier et al. 2007, Hoyer et al. 2017). Die etablierten HRV-Parameter basieren zumeist auf NN-Intervallen von fEKG- oder fMKG-Signalen. Es ist außerdem bekannt, dass Änderungen zwischen wenigen Schlägen, erfasst durch Kurzzeitparameter, wichtig für die Beschreibung der fetalen Reifung sind. Die parasymphatische Regulation liegt im Bereich hoher Fluktationsfrequenzen der Herzrate und kann durch das CTG im Vergleich zum fMKG nicht in gleicher Weise erfasst werden (Schneider et al. 2008). Durch die Autokorrelation kann das CTG dafür weder die nötige zeitliche Auflösung noch NN-Intervalle generieren (Van Leeuwen et al. 1999a, Marzbanrad et al. 2018). Es ist also schon in der Methodik begründet, dass sich z.B. ein pNN5 eines MKG nicht direkt mit einem pNN5 eines CTG vergleichen lässt. Jezewski et al. haben in Bezug auf die Autokorrelationsfunktion des CTG und deren Auswirkung auf das exakte Beschreiben der HRV, nach einem alternativen Algorithmus gesucht, welcher in Eigenanpassung ein Zeitfenster so wählt, dass möglichst 2 Herzschlagzyklen erfasst werden, ohne ein so enges Fenster zu erhalten, dass es zu Nichtberücksichtigung von Intervallen kommt, oder es zu weit zu fassen, dass eine Ungenauigkeit durch übermäßigen Einschluss von Herzschlagintervallen wieder zu nimmt (Jezewski et al. 2011). Des Weiteren wurde für EKGs beschrieben, dass niedrigere Abtastraten ab unter 200 Hz die HRV-Analyse negativ beeinflussen und mit sinkender Rate zunehmend fehlerhaft darstellen. Allerdings konnten gute Interpolation, oder ein Resampling auf höhere Frequenzen diesen Fehler teilweise kompensieren (Merri et al. 1990, Bianchi et al. 1993).

Synchrone Messungen waren unter den vorhandenen Gegebenheiten nicht möglich. Das MKG_{rs} sollte das synchron durchgeführte CTG simulieren. So sollte mit den zusätzlichen Vergleichen MKG-MKG_{rs} und MKG_{rs}-CTG eine getrennte Einschätzung der Einflussfaktoren erreicht werden. Da das MKG_{rs} aber auf dem MKG-Signal basiert und somit in der simulierten CTG-Methodik NN-Intervalle verarbeitet werden, ist davon auszugehen, dass die MKG_{rs}-einschließenden Ergebnisse besser ausfallen als mit einem echten synchronen CTG. Schiermeier et al. haben bei 2 Probandinnen Messungen in der Abfolge CTG-MKG-CTG durchgeführt und bei einer weiteren Probandin erfolgreich CTG und MKG simultan aufgezeichnet. Anhand der

Simultanmessung wurde dort gezeigt, dass CTG- und MKG-Verläufe nicht gleich sind, was auf die zeitliche Auflösung und Mittelung im CTG-System zurückgeführt wurde (Schiermeier et al. 2007).

Ein weiteres Problem stellen qualitative Aspekte wiederholter CTG-Messungen, mit Signalverlust, Störungen und geringerer Amplitude oder Vermengung mit maternalem Herzschlag, dar (Cohen und Hayes-Gill 2014, Carter 1993). Dadurch ist grundsätzlich eine Vergleichbarkeit zweier Methoden nur eingeschränkt möglich (Bland und Altman 1986).

Auch die Patientinnenkonstitution, Bewegungen und die arbeitszeitenbedingte CTG-Anlage durch verschiedene Hebammen können die Signalqualität des CTG beeinflusst haben. Auch ein MKG kann durch ersteres negativ beeinflusst werden (Cohen und Hayes-Gill 2014). Zumindest bestand hier aber keine Abhängigkeit durch wechselnde Untersucher.

Um diesen Problemen zu entgegnen, wurde versucht die Rahmenbedingungen zu optimieren. Anstatt auf große Datenbanken mit Messungen verschiedener Patientinnen zurückzugreifen, wurden korrespondierende Messungen eines Kindes durchgeführt. Ein Vorteil dabei ist, dass jedes Kind sein ganz eigenes HRV-Profil hat (Seliger et al. 2017), welches dann in den Messungen 1:1 verglichen werden kann.

Inwieweit die HRV-Parameter dieser Arbeit mit Einzelmessungen der tatsächlichen Wahrheit entsprechen, bleibt offen. Vor allem zur Gruppentrennung wären jeweils zwei Messungen pro Methode zur Reduktion „falsch positiver“ Werte wünschenswert gewesen, da am Beispiel der STV unklar ist, ob ein einziger Messwert unterhalb eines Cut-Offs tatsächlich aussagekräftig ist (Seliger et al. 2017, Wolf et al. 2017). Im Rahmen dieser Arbeit wäre das aber nicht ohne immensen Mehraufwand zu leisten gewesen.

Es wurden eine Mindestlänge und Maximalkorrektur festgelegt und nur Segmente gleicher Verhaltenszustände verglichen, um Einflüsse auf einzelne HRV-Parameter (Hoyer et al. 2013a) und damit Verfälschung des Methodenvergleichs zu vermindern. Wichtig für die Aussagekraft unserer Ergebnisse waren eine feste Messdauer und Mindestsegmentlänge. SDNN wurde initial an 24-Stunden-EKGs Erwachsener entwickelt und beinhaltet Kurzzeit- und Hochfrequenzanteile, sowie Langzeit- und Niederfrequenzanteile. Mit abnehmender Dauer sank aber die betrachtete HRV-Variation. Das macht den Vergleich von Messungen unterschiedlicher Länge ungenau (TaskForce 1996). Während die Länge und Korrektur bei den Methoden eingehalten

werden konnte, waren in unserer Untersuchung absolut gleiche Längen nur zwischen MKG und MKG_{rs} möglich. Da die CTGs nicht die gleichen States und eher mehr Signalverlust aufwiesen, fielen die Segmente unterschiedlich lang und mit anderem Herzfrequenzverlauf und mittlerer Herzfrequenz aus. Das intraindividuell unterschiedliche Verhalten in den aufeinanderfolgenden Messungen ist trotz gleicher ausgewählter States nicht zu vermeiden. Die State-Klassifikation ist nur eine approximative und subjektive Einschätzung hinsichtlich der 4 idealen States. Die in 2F vermehrt auftretenden fetalen Bewegungen können zu starkem Signalverlust im CTG führen. Die in 1F vermehrte parasymphatische Aktivität hätte die Unterschiede zwischen MKG und CTG verstärken können. Bei unseren 80 Messpaaren wiesen 8 MKG und 3 CTG-Messungen keinen 2F-State auf. Entsprechend der FIGO Guidelines (FIGO 2011), welche eine längste Dauer von 1F bei 40 min angeben, werden 60 min als Aufzeichnungsdauer empfohlen (Hoyer et al. 2015). Im klinischen Alltag sind 30 min meist ausreichend, da die Auftretenswahrscheinlichkeit für 2F hoch ist (Hoyer et al. 2017). Der oben beschriebene Signalverlust des CTG hat entsprechend ein größeres Risiko einen einsetzenden 2F-State in der kurzen Aufzeichnung für eine HRV-Analyse unzugänglich zu machen.

Während BA-Plots ein akzeptiertes Standardverfahren darstellen, setzen die DMRR eine Normalverteilung voraus, welche durch Ausreißer nicht vollends garantiert war. Außerdem haben wir nur eine kleine Stichprobe untersucht. Es bräuchte eine Untersuchung einer Vielzahl von Stichproben, um eine Wahrscheinlichkeitsverteilung zur erhalten. Um die Ergebnisse der kleinen Stichprobe statistisch zu bewerten, haben wir die Korrelationen berechnet. Die signifikanten Werte sind abhängig von unserem gewählten Signifikanzniveau. Das bedeutet, dass die statistischen Unterschiede zwischen den Methoden kleiner sein, müssen als die zwischen den Individuen. Das scheint also auch noch bei DMRR=1,5 zu zutreffen.

In unserer Subgruppenuntersuchung ist neben der ungleichen Verteilung von Referenz und Subgruppe auch zu beachten, dass die Patientinnen den Gruppen vorab zugewiesen wurden.

7 Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse eine Vergleichbarkeit der HRV-Methodik und deren Parameter. Beschränkt man sich auf bestimmte Parameter, so kann das CTG dieselben Informationen wie das MKG erfassen. Manche Parameter sind wiederum nicht direkt vergleichbar und müssen methodenspezifisch betrachtet werden, haben aber separat eine hohe Wertigkeit. Während das CTG methodisch bekannte schnelle Rhythmen ungenügend abbildet und damit wichtige parasympathische Anteile der ANS-Reifung nicht beurteilt werden können, ist eine Einschätzung der langsameren Rhythmen und, noch prägnanter, der im MKG etablierten Reifungsschätzung und Differenzierung von Normzustand und möglichen Pathologien möglich.

Die Ergebnisse, insbesondere der Subgruppencharakterisierung, müssen in größer angelegten Studien und weiteren Patientinnengruppen auf ihre Gültigkeit untersucht werden. Wenn dies der Fall wäre, könnten Datensets verschiedener Messmethoden mit gleichen oder verwandten HRV-Parametern übergreifend für weitere Forschungszwecke genutzt werden.

Mit der HRV-Analyse im CTG besteht das Potential die klinische Einschätzung des fetalen Zustands zu verbessern. Durch die weite Verbreitung und kostengünstigere Unterhaltung des CTG wäre die HRV-Analyse einem breiten Anwenderfeld zugänglich, was die klinische Anwendung an einer größeren Zahl von Patientinnen und weitere Forschungsmöglichkeiten und -ambitionen erzeugen sollte. Voraussetzung hierfür ist die digitale Aufzeichnung des Signals zur Analyse.

Wie schon in MKG-Untersuchungen und mit fABAS begonnen wurde (Hoyer et al. 2017), sollten aufgrund der verschiedenen Aspekte der HRV multivariate Modelle gesucht werden, welche besonders gute Sensitivität und Spezifität zur Reifungsschätzung und Differenzierung bieten.

Mit zukünftigen Verbesserungen in der Signalaufbereitung (Kupka et al. 2020) wäre auch mit einer besseren zeitlichen Auflösung der fHR zu rechnen, was die noch bestehenden Unterschiede weiter verringern sollte. Dabei ist auch eine Qualitätssicherung während der Aufzeichnung wichtig (Stroux und Clifford 2013).

Für detailreiche Forschungsarbeiten zum Verständnis und der Entwicklung des ANS lässt sich die MKG jedoch nicht durch das CTG ersetzen.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abduljabbar HS, Ibrahim Y, Elahi TF, Tawfiq AK, Khoja M. 1993. Use of the computer for interpretation of fetal heart tracings. *Int J Gynaecol Obstet*, 42 (3):251-254.
- ACOG. 1996. ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219-- January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*, 53 (2):175-183.
- ADA. 2014. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37 (Supplement 1):S81.
- Amorim-Costa C, de Campos DA, Bernardes J. 2017. Cardiotocographic parameters in small-for-gestational-age fetuses: How do they vary from normal at different gestational ages? A study of 11687 fetuses from 25 to 40 weeks of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 43 (3):476-485.
- Andrä W, Nowak H. 2007. Creating and Measuring Magnetic Fields. *Magnetism in Medicine*. 65-75.
- Artusi R, Verderio P, Marubini E. 2002. Bravais-Pearson and Spearman correlation coefficients: meaning, test of hypothesis and confidence interval. *The International journal of biological markers*, 17 (2):148-151.
- Aumüller G, Schmidt W, Aust G, Schmitz F, Doll A, Schulte E, Engele J, Spanel-Borowski K, Kirsch J, Wolff W, Mense S, Wurzinger LJ, Reißig D, Zilch H-G, Salvetter J. 2010. *Duale Reihe Anatomie*. Georg Thieme Verlag KG.
- Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraran E, Panel FIFMEC. 2015. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 131 (1):13-24.
- Barker DJ. 2004. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*, 23 (6 Suppl):588s-595s.
- Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. 2002. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*, 31 (6):1235-1239.
- Bauer A, Kantelhardt JW, Bunde A, Barthel P, Schneider R, Malik M, Schmidt G. 2006. Phase-rectified signal averaging detects quasi-periodicities in non-stationary data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 364:423-434.

- Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. 2012. Duale Reihe Physiologie. 2. Auflage Aufl.: Georg Thieme Verlag KG.
- Best H, Wolf C. 2010. Logistische Regression. In: Wolf C, Best H, Hrsg. Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, 827-854.
- Bianchi AM, Mainardi L, Petrucci E, Signorini MG, Mainardi M, Cerutti S. 1993. Time-variant power spectrum analysis for the detection of transient episodes in HRV signal. *IEEE Trans Biomed Eng*, 40 (2):136-144.
- Blackburn S. 2017. Maternal, Fetal, & neonatal physiology-E-book: a clinical perspective. Elsevier Health Sciences.
- Bland JM, Altman DG. 1986. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1 (8476):307-310.
- Bracero LA, Morgan S, Byrne DW. 1999. Comparison of visual and computerized interpretation of nonstress test results in a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 181 (5 Pt 1):1254-1258.
- Brandle J, Preissl H, Draganova R, Ortiz E, Kagan KO, Abele H, Brucker SY, Kiefer-Schmidt I. 2015. Heart rate variability parameters and fetal movement complement fetal behavioral states detection via magnetography to monitor neurovegetative development. *Front Hum Neurosci*, 9:147.
- Brown CA, Lee CT, Hains SM, Kisilevsky BS. 2008. Maternal heart rate variability and fetal behavior in hypertensive and normotensive pregnancies. *Biol Res Nurs*, 10 (2):134-144.
- Burch D. 1994. Computerised measurement of fetal heart rate variation in a case of fetomaternal haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol*, 101 (12):1089-1090.
- Calkins K, Devaskar SU. 2011. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 41 (6):158-176.
- Carter MC. 1993. Signal processing and display—cardiotocographs. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 100 (s9):21-23.
- Cesarelli M, Romano M, Bifulco P. 2009. Comparison of short term variability indexes in cardiotocographic foetal monitoring. *Comput Biol Med*, 39 (2):106-118.
- Cohen J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd Edition Aufl.: Lawrence Erlbaum Associates.

- Cohen WR, Hayes-Gill B. 2014. Influence of maternal body mass index on accuracy and reliability of external fetal monitoring techniques. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 93 (6):590-595.
- Costa MD, Peng CK, Goldberger AL. 2008. Multiscale analysis of heart rate dynamics: entropy and time irreversibility measures. *Cardiovasc Eng*, 8 (2):88-93.
- Dalton KJ, Dawes GS, Patrick JE. 1983. The autonomic nervous system and fetal heart rate variability. *Am J Obstet Gynecol*, 146 (4):456-462.
- David M, Hirsch M, Karin J, Toledo E, Akselrod S. 2007. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *J Appl Physiol* (1985), 102 (3):1057-1064.
- Dawes GS, Houghton CR, Redman CW. 1982. Baseline in human fetal heart-rate records. *Br J Obstet Gynaecol*, 89 (4):270-275.
- Dawes GS, Moulden M, Redman CW. 1992a. Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor. *Obstetrics and gynecology*, 80 (4):673-678.
- Dawes GS, Moulden M, Sheil O, Redman CW. 1992b. Approximate entropy, a statistic of regularity, applied to fetal heart rate data before and during labor. *Obstet Gynecol*, 80 (5):763-768.
- Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider KTM, Weiss J. 2007. *Gynäkologie & Geburtshilfe*. Springer Medizin Verlag.
- Dietz H. 1994. Epidemiology of congenital heart disease: The baltimore-washington infant study 1981–1989, C. Ferencz, J.D. Rubin, C.A. Loffredo, and C.A. Magee, eds., Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, 353 pages, \$75.00. *Genetic Epidemiology*, 11 (5):455-456.
- Doppler C. 1842. Ueber das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels: Versuch einer das Bradley'sche Aberrations-Theorem als integrirenden Theil in sich schliessenden allgemeineren Theorie. Prag: in Comm. bei Borrosch & André.
- Fagaly RL. 2006. Superconducting quantum interference device instruments and applications. *Review of Scientific Instruments*, 77 (10):101101.
- Fanelli A, Magenes G, Campanile M, Signorini MG. 2013. Quantitative Assessment of Fetal Well-Being Through CTG Recordings: A New Parameter Based on

- Phase-Rectified Signal Average. *Ieee Journal of Biomedical and Health Informatics*, 17 (5):959-966.
- Fehlert E, Willmann K, Fritsche L, Linder K, Mat-Husin H, Schleger F, Weiss M, Kiefer-Schmidt I, Brucker S, Haring HU, Preissl H, Fritsche A. 2017. Gestational diabetes alters the fetal heart rate variability during an oral glucose tolerance test: a fetal magnetocardiography study. *BJOG*, 124 (12):1891-1898.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. 1985. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol*, 121 (1):31-36.
- Ferrario M, Signorini MG, Magenes G. 2007. Comparison between fetal heart rate standard parameters and complexity indexes for the identification of severe intrauterine growth restriction. *Methods Inf Med*, 46 (2):186-190.
- Ferrario M, Signorini MG, Magenes G. 2009. Complexity analysis of the fetal heart rate variability: early identification of severe intrauterine growth-restricted fetuses. *Med Biol Eng Comput*, 47 (9):911-919.
- FIGO. 2011. (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrics), Maternity Guidelines, Federal Gazette, Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Germany
- Fluss R, Faraggi D, Reiser B. 2005. Estimation of the Youden Index and its Associated Cutoff Point. *Biometrical Journal*, 47 (4):458-472.
- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. 1990. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation*, 81 (2):537-547.
- Giavarina D. 2015. Understanding Bland Altman analysis. *Biochem Med (Zagreb)*, 25 (2):141-151.
- Goncalves H, Costa A, Ayres-de-Campos D, Costa-Santos C, Rocha AP, Bernardes J. 2013. Comparison of real beat-to-beat signals with commercially available 4 Hz sampling on the evaluation of foetal heart rate variability. *Med Biol Eng Comput*, 51 (6):665-676.
- Goodwin LD, Leech NL. 2006. Understanding Correlation: Factors That Affect the Size of r. *The Journal of Experimental Education*, 74 (3):249-266.

- Graatsma EM, Jacod BC, van Egmond LA, Mulder EJ, Visser GH. 2009. Fetal electrocardiography: feasibility of long-term fetal heart rate recordings. *BJOG*, 116 (2):334-337; discussion 337-338.
- Graatsma EM, Mulder EJ, Vasak B, Lobmaier SM, Pildner von Steinburg S, Schneider KT, Schmidt G, Visser GH. 2012. Average acceleration and deceleration capacity of fetal heart rate in normal pregnancy and in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25 (12):2517-2522.
- Grimm B, Kaehler C, Schleussner E, Schneider U, Haueisen J, Seewald HJ. 2003a. Influence of intrauterine growth restriction on cardiac time intervals evaluated by fetal magnetocardiography. *Early Hum Dev*, 74 (1):1-11.
- Grimm B, Haueisen J, Huutilainen M, Lange S, Van Leeuwen P, Menendez T, Peters MJ, Schleussner E, Schneider U. 2003b. Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26 (11):2121-2126.
- Hajian-Tilaki K. 2013. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian journal of internal medicine*, 4 (2):627-635.
- Hayes-Gill BR, Martin TRP, Liu C, Cohen WR. 2020. Relative accuracy of computerized intrapartum fetal heart rate pattern recognition by ultrasound and abdominal electrocardiogram detection. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 99 (3):413-422.
- Henson GL, Dawes GS, Redman CW. 1983. Antenatal fetal heart-rate variability in relation to fetal acid-base status at caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol*, 90 (6):516-521.
- Hilgers R-D, Heussen N, Stanzel S. 2019. AUC. In: Gressner AM, Arndt T, Hrsg. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 230-230.
- Holzmann M, Wretler S, Cnattingius S, Nordström L. 2015. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *Journal of Perinatal Medicine*, 43 (4):473-479.
- Hoyer D, Nowack S, Schneider U. 2011. Multi-scale characteristics of resampled fetal heart rate pattern provide novel fetal developmental indices. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011:1451-1454.

- 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, Schmidt A, Gustafson KM, Lobmaier SM, Lakhno I, van Leeuwen P, Cysarz D, Preisl H, Schneider U. 2019. Heart rate variability categories of fluctuation amplitude and complexity: diagnostic markers of fetal development and its disturbances. *Physiol Meas*, 40 (6):064002.
- Hoyer D, Schmidt A, Pytlik A, Viehöfer L, Goncalves H, Amorim-Costa C, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Lobmaier SM, Schneider U. 2020. Can fetal heart rate variability obtained from cardiotocography provide the same diagnostic value like from electrophysiological interbeat intervals ? *Physiol Meas*.
- Hoyer D, Nowack S, Bauer S, Tetschke F, Ludwig S, Moraru L, Rudolph A, Wallwitz U, Jaenicke F, Haueisen J, Schleussner E, Schneider U. 2012. Fetal development assessed by heart rate patterns--time scales of complex autonomic control. *Comput Biol Med*, 42 (3):335-341.
- 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.
- Huhn EA, Lobmaier S, Fischer T, Schneider R, Bauer A, Schneider KT, Schmidt G. 2011. New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*, 31 (5):509-514.
- Jadhon ME, Main EK. 1988. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia. *Obstet Gynecol*, 72 (3 Pt 2):496-497.
- Jezewski J, Wrobel J, Horoba K. 2006. Comparison of doppler ultrasound and direct electrocardiography acquisition techniques for quantification of fetal heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53 (5):855-864.
- Jezewski J, Kupka T, Horoba K. 2008. Extraction of fetal heart-rate signal as the time event series from evenly sampled data acquired using Doppler ultrasound technique. *IEEE Trans Biomed Eng*, 55 (2 Pt 1):805-810.
- Jezewski J, Roj D, Wrobel J, Horoba K. 2011. A novel technique for fetal heart rate estimation from Doppler ultrasound signal. *Biomedical Engineering Online*, 10.
- Jezewski J, Wrobel J, Matonia A, Horoba K, Martinek R, Kupka T, Jezewski M. 2017. Is Abdominal Fetal Electrocardiography an Alternative to Doppler Ultrasound for FHR Variability Evaluation? *Frontiers in Physiology*, 8 (305).
- Josephson BD. 1962. Possible new effects in superconductive tunnelling. *Physics Letters*, 1 (7):251-253.
- Kahler C, Schleussner E, Grimm B, Schneider U, Haueisen J, Vogt L, Seewald HJ. 2002. Fetal magnetocardiography in the investigation of congenital heart defects. *Early Hum Dev*, 69 (1-2):65-75.
- Kariniemi V, Hukkinen K. 1977. Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct electrocardiography. *Am J Obstet Gynecol*, 128 (5):526-530.
- Kariniemi V, Ahopelto J, Karp PJ, Katila TE. 1974. The fetal magnetocardiogram. *J Perinat Med*, 2 (3):214-216.

- Kariniemi V, Forss M, Siegberg R, Ammala P. 1983. Reduced short-term variability of fetal heart rate in association with maternal hyperglycemia during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*, 147 (7):793-794.
- Kehl S, Dötsch J, Hecher K, Schlembach D, Schmitz D, Stepan H, Gembruch U. 2017. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 77 (11):1157-1173.
- Kupka T, Jezewski J, Matonia A, Horoba K, Wrobel J. 2004. Timing events in Doppler ultrasound signal of fetal heart activity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006:337-340.
- Kupka T, Matonia A, Jezewski M, Jezewski J, Horoba K, Wrobel J, Czabanski R, Martinek R. 2020. New Method for Beat-to-Beat Fetal Heart Rate Measurement Using Doppler Ultrasound Signal. *Sensors*, 20 (15).
- Lakhno I. 2017. Autonomic imbalance captures maternal and fetal circulatory response to pre-eclampsia. *Clinical hypertension*, 23:5-5.
- 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.
- Lee CT, Brown CA, Hains SMJ, Kisilevsky BS. 2007. Fetal Development: Voice Processing in Normotensive and Hypertensive Pregnancies. *Biological Research For Nursing*, 8 (4):272-282.
- Lempel A, Ziv J. 1976. Complexity of Finite Sequences. *Ieee Transactions on Information Theory*, 22 (1):75-81.
- Lobmaier SM, Ortiz JU, Sewald M, Müller A, Schmidt G, Haller B, Oberhoffer R, Schneider KTM, Giussani DA, Wacker-Gussmann A. 2018. Influence of gestational diabetes on fetal autonomic nervous system: a study using phase-rectified signal-averaging analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52 (3):347-351.
- Lutfi M, Y S. 2011. Relationship of height, weight and body mass index to heart rate variability. *Sudan Med J*, 47:14-19.
- Magenes G, Bellazzi R, Fanelli A, Signorini MG. 2014. Multivariate analysis based on linear and non-linear FHR parameters for the identification of IUGR fetuses. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014:1868-1871.

- Marzbanrad F, Stroux L, Clifford GD. 2018. Cardiotocography and beyond: a review of one-dimensional Doppler ultrasound application in fetal monitoring. *Physiological Measurement*, 39 (8):08TR01.
- Merri M, Farden DC, Mottley JG, Titlebaum EL. 1990. Sampling frequency of the electrocardiogram for spectral analysis of the heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*, 37 (1):99-106.
- Mulder EJ, Visser GH, Bekedam DJ, Prechtl HF. 1987. Emergence of behavioural states in fetuses of type-1-diabetic women. *Early Hum Dev*, 15 (4):231-251.
- Musa SM, Adam I, Lutfi MF. 2016. Heart Rate Variability and Autonomic Modulations in Preeclampsia. *PLoS One*, 11 (4):e0152704.
- 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, Prechtl HF, Martin CB, Jr., Bots RS. 1982. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, 6 (2):177-195.
- Noce JP. 1990. Fundamentals of diagnostic ultrasonography. *Biomed Instrum Technol*, 24 (6):456-459.
- Nowak H. 2007a. Biomagnetic Instrumentation. *Magnetism in Medicine*. 101-163.
- Nowak H. 2007b. Introduction. *Magnetism in Medicine*. 97-100.
- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. 1986. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 59 (2):178-193.
- Pardey J, Moulden M, Redman CW. 2002. A computer system for the numerical analysis of nonstress tests. *Am J Obstet Gynecol*, 186 (5):1095-1103.
- Parer J. 1984. Experimental studies of fetal asphyxia and fetal heart rate interpretation. *Research in perinatal medicine*. Perinatology Press New York, 113.
- Peters CH, ten Broeke ED, Andriessen P, Vermeulen B, Berendsen RC, Wijn PF, Oei SG. 2004. Beat-to-beat detection of fetal heart rate: Doppler ultrasound cardiotocography compared to direct ECG cardiotocography in time and frequency domain. *Physiological measurement*, 25 (2):585.

- Peters M, Crowe J, Pieri JF, Quartero H, Hayes-Gill B, James D, Stinstra J, Shakespeare S. 2001. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J Perinat Med*, 29 (5):408-416.
- Pillai M, James D. 1990. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 76 (5 Pt 1):812-816.
- Pincus SM. 1994. Quantification of evolution from order to randomness in practical time series analysis. *Methods Enzymol*, 240:68-89.
- Pincus SM, Viscarello RR. 1992. Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis. *Obstet Gynecol*, 79 (2):249-255.
- Prechtl HFR, Weinmann H, Akiyama Y. 1969. Organization of Physiological Parameters in Normal and Neurologically Abnormal Infants. *Neuropädiatrie*, 1:101-129.
- Ribbert LSM, Snijders RJM, Nicolaides KH, Visser GHA. 1991. Relation of fetal blood gases and data from computer-assisted analysis of fetal heart rate patterns in small for gestation fetuses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 98 (8):820-823.
- Richman JS, Moorman JR. 2000. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 278 (6):H2039-H2049.
- Romanini C, Rizzo G. 1995. Fetal behaviour in normal and compromised fetuses. An overview. *Early Human Development*, 43 (2):117-131.
- Romo A, Carceller R, Tobajas J. 2009. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr Endocrinol Rev*, 6 Suppl 3:332-336.
- Rooth G, Huch A, Huch R. 1987. Guidelines for the use of fetal monitoring. *FIGO News. International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 25:159-167.
- Sampson MB, Mudaliar NA, Lele AS. 1980. Fetal heart rate variability as an indicator of fetal status. *Postgrad Med*, 67 (5):207-210, 213-205.
- 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 A. 2017. 3. FHAT – Fetal Heartrate Analyse Tool - Ein Analysetool zur Erkennung fetaler und maternaler Herzschläge
- Schmidt A, Schneider U, Witte OW, Schleußner E, Hoyer D. 2014. Developing fetal motor-cardiovascular coordination analyzed from multi-channel magnetocardiography. Physiological Measurement, 35 (10):1943-1959.
- Schmidt A, Schukat-Talamazzini EG, Zollkau J, Pytlik A, Leibl S, Kumm K, Bode F, Kynass I, Witte OW, Schleussner E, Schneider U, Hoyer D. 2018. Universal characteristics of evolution and development are inherent in fetal autonomic brain maturation. Auton Neurosci, 212:32-41.
- Schneider E, Schulman H, Farmakides G, Chan L. 1992. CLINICAL-EXPERIENCE WITH ANTEPARTUM COMPUTERIZED FETAL HEART-RATE MONITORING. JOURNAL OF MATERNAL-FETAL INVESTIGATION, 2 (1):41-44.
- Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. 2006a. Die Geburtshilfe. Springer Medizin Verlag.
- Schneider K, Butterwegge M, Daumer M, Dudenhausen J, A F, Gonser M, K H, Jensen A, E K, W K, Vm R, S S, Vetter K. 2006b. Leitlinie: Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt. Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie, 210:38-49.
- Schneider K, Butterwegge M, Daumer M, Dudenhausen J, Gonser M, Husslein P, Hecher K, Jensen A, Rath W, Schiermeier S, Schmidt S, Vetter K, Zimmermann R. 2013. Leitlinien-Detailansicht Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt. <http://wwwawmforg/leitlinien/detail/III/015-036html>, Registernummer 015 - 036.
- Schneider U, Schleussner E. 2007. Fetal Magnetography. Magnetism in Medicine. 268-290.
- 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.
- Schneider U, Bode F, Schmidt A, Nowack S, Rudolph A, Doelcker EM, Schlattmann P, Gotz T, Hoyer D. 2018. Developmental milestones of the autonomic nervous system revealed via longitudinal monitoring of fetal heart rate variability. *PLoS One*, 13 (7):e0200799.
- Segal S. 2010. Labor Epidural Analgesia and Maternal Fever. *Anesthesia & Analgesia*, 111 (6):1467-1475.
- Segar JL, Merrill DC, Smith BA, Robillard JE. 1994. Role of sympathetic activity in the generation of heart rate and arterial pressure variability in fetal sheep. *Pediatr Res*, 35 (2):250-254.
- Seliger G, Petroff D, Seeger S, Hoyer D, Tchirikov M, Schneider U. 2017. Diurnal variations of short-term variation and the impact of multiple recordings on measurement accuracy. *J Perinatol*, 37 (3):231-235.
- Seliger G, Stenzel A, Kowalski EM, Hoyer D, Nowack S, Seeger S, Schneider U. 2016. Evaluation of standardized, computerized Dawes/Redman heart-rate analysis based on different recording methods and in relation to fetal beat-to-beat heart rate variability. *J Perinat Med*, 44 (7):785-792.
- Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH. 1993. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol*, 100 (8):742-745.
- Steiner H, Schneider KTM. 2008. *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie: Leitfaden für die Praxis*. Springer Medizin Verlag.
- Stinstra J, Golbach E, van Leeuwen P, Lange S, Menendez T, Moshage W, Schleussner E, Kaehler C, Horigome H, Shigemitsu S, Peters MJ. 2002. Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 109 (11):1235-1243.
- Stroink G, Hailer B, Van Leeuwen P. 2007. *Cardiomagnetism. Magnetism in Medicine*. 164-209.
- Stroux L, Clifford GD. 2013. An affordable multisensor perinatal monitoring concept- the importance of signal quality indices for successful mHealth implementation

- Stroux L, Redman CW, Georgieva A, Payne SJ, Clifford GD. 2017. Doppler-based fetal heart rate analysis markers for the detection of early intrauterine growth restriction. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 96 (11):1322-1329.
- Swansburg ML, Brown CA, Hains SM, Smith GN, Kisilevsky BS. 2005. Maternal cardiac autonomic function and fetal heart rate in preeclamptic compared to normotensive pregnancies. *Can J Cardiovasc Nurs*, 15 (3):42-52.
- 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. *Circulation*, 93 (5):1043-1065.
- Tutschek B, Zimmermann T, Buck T, Bender HG. 2003. Fetal tissue Doppler echocardiography: detection rates of cardiac structures and quantitative assessment of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21 (1):26-32.
- Ursem NT, Clark EB, Keller BB, Wladimiroff JW. 1999. Fetal heart rate and umbilical artery velocity variability in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 13 (5):312-316.
- Van Leeuwen P. 2004. Fetal magnetocardiography: time intervals and heart rate variability. *Neurol Clin Neurophysiol*, 2004:46.
- Van Leeuwen P, Lange S, Geue D, Gronemeyer D. 2007. Heart rate variability in the fetus: a comparison of measures. *Biomed Tech (Berl)*, 52 (1):61-65.
- Van Leeuwen P, Lange S, Bettermann H, Gronemeyer D, Hatzmann W. 1999a. 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.
- van Leeuwen P, Hailer B, Bader W, Geissler J, Trowitzsch E, Gronemeyer DH. 1999b. Magnetocardiography in the diagnosis of fetal arrhythmia. *Br J Obstet Gynaecol*, 106 (11):1200-1208.
- van Vliet MAT, Martin CB, Nijhuis JG, Prechtl HFR. 1985. Behavioural states in growth-retarded human fetuses. *Early Human Development*, 12 (2):183-197.
- Vinkesteijn AS, Struijk PC, Ursem NT, Hop WC, Wladimiroff JW. 2004. Fetal heart rate and umbilical artery flow velocity variability in intrauterine growth

- restriction: a matched controlled study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 23 (5):461-465.
- Visser G, Carse E, Goodman J, Johnson P. 1982. A comparison of episodic heart-rate patterns in the fetus and newborn. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 89 (1):50-55.
- Visser GH, Dawes GS, Redman CW. 1981. Numerical analysis of the normal human antenatal fetal heart rate. *Br J Obstet Gynaecol*, 88 (8):792-802.
- Voicu I, Ménigot S, Kouamé D, Girault J-M. 2014. New estimators and guidelines for better use of fetal heart rate estimators with Doppler ultrasound devices. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2014.
- Wacker-Gussmann A, Plankl C, Sewald M, Schneider KM, Oberhoffer R, Lobmaier SM. 2018. Fetal cardiac time intervals in healthy pregnancies - an observational study by fetal ECG (Monica Healthcare System). *J Perinat Med*, 46 (6):587-592.
- Wakai RT. 2004. Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography. *Exp Neurol*, 190 Suppl 1:S65-71.
- Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, Duncan BB, Schmidt MI. 2012. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*, 12:23.
- Wheeler T, Murrills A. 1978. Patterns of fetal heart rate during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 85 (1):18-27.
- Wolf C, Best H. 2010. Lineare Regressionsanalyse. In: Wolf C, Best H, Hrsg. *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, 607-638.
- Wolf H, Arabin B, Lees CC, Oepkes D, Prefumo F, Thilaganathan B, Todros T, Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Hecher K, Marlow N, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Scheepers HCJ, Schlembach D, Schneider KTM, Valcamonico A, van Wassenaer-Leemhuis A, Ganzevoort W. 2017. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50 (1):71-78.

- Wolff PH. 1966. The causes, controls, and organization of behavior in the neonate. *Psychol Issues*, 5 (1):1-105.
- Young JB, Morrison SF. 1998. Effects of fetal and neonatal environment on sympathetic nervous system development. *Diabetes care*, 21 Suppl 2:B156-160.
- Yu ZY, Lumbers ER. 2000. Measurement of baroreceptor-mediated effects on heart rate variability in fetal sheep. *Pediatr Res*, 47 (2):233-239.
- Zach L, Chudáček V, Kuzilek J, Spilka J, Huptych M, Bursa M, Lhotska L. 2011. Mobile CTG — Fetal heart rate assessment using Android platform. *Computing in Cardiology*, 38.
- Zhang J. 2007. Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects. *J Manipulative Physiol Ther*, 30 (5):374-379.
- Zhuravlev YE, Rassi D, Mishin AA, Emery SJ. 2002. Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. *Early Hum Dev*, 66 (1):1-10.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 – Schematische Darstellung eines SQUID mit zwei Josephson-Kontakten JJ, einer angelegten Spannung U, dem Stromfluss I, der Selbstinduktivität L und dem die Fläche A durchsetzenden Magnetfeld Φ mit dem entstehenden Ausgleichstrom I_A (Nowak 2007a).....	18
Abb. 2 – Schematische Darstellung eines Verstärkers, gekoppelt an einen SQUID (Fagaly 2006).....	19
Abb. 3 – Automatische MKG-Artefaktkorrektur, grün markierte Punkte wurden korrigiert, oben rechts prozentuale Korrekturrate: Selbst nach automatischer Korrektur, im unteren Teil dargestellt, verbleiben die ersten 5 Minuten stark fehlerhaft, weshalb diese manuell zu entfernen waren.	31
Abb. 4 – Prinzip der Autokorrelation im CTG; bei 4 Hz Abtastrate wird alle 250 ms ein Frequenzwert (fHRv) freigegeben	32
Abb. 5 – Darstellung CTG mit unterschiedlichen Signalverlust- (S) und Korrekturgrenzen (K); a: 40% S, 10% K; b: 20% S, 10% K; c 20% S, 5% K; d: 15% S, 5% K – Mit kleiner gewählten Grenzen zeigt sich ein zunehmender Ausschluss, mit maximal 5 min Restsignal in d und eine abnehmende Korrektur. In b und c zeigt sich ein Signalzugewinn in 2F, bei gleicher Korrektur. Mit 5% K müsste ein Teil in c verworfen werden. In a wurden die breitesten Maxima genutzt und ein dritter Signalteil, jedoch mit 19% Korrektur, generiert. Es erfolgte die Wahl der Maxima nach b, in welchem beide Signalteile eingeschlossen werden konnten.	33
Abb. 6 – 2 Segmente a und b der Messung aus Abb. 5, CTG, 2F	35
Abb. 7 – BAs für SDNN in 2F – Die durchgehende Linie stellt die mittlere Differenz, die gestrichelten die Übereinstimmungsgrenzen dar. a: MKG-CTG (DMRR=12,44/9,61=1,29); b: MKG-MKGrS (DMRR=1,99/13,3=0,15); c: MKGrS-CTG (DMRR=12,4/9,45=1,31)	41
Abb. 8 – BAs für AMP in 2F – Die durchgehende Linie stellt die mittlere Differenz, die gestrichelten die Übereinstimmungsgrenzen dar. a: MKG-CTG (DMRR=9,82/9,08=1,08); b: MKG-MKGrS (DMRR=0,93/11,3=0,08); c: MKGrS-CTG (DMRR=9,74/9,01=1,08)	43

Abb. 9 – BAs für pNN5 in 2F – Die durchgehende Linie stellt die mittlere Differenz, die gestrichelten die Übereinstimmungsgrenzen dar. a: MKG-CTG (DMRR=0,22/0,14=1,57); b: MKG-MKGrS (DMRR=0,23/0,16=1,44); c: MKGrS-CTG (DMRR=0,08/0,06=1,33)44

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 – HRV-Parameter kategorisiert nach Hoyer (a: Amplitudenschwankung, b: Komplexität, c: Muster) (Hoyer et al. 2019)	12
Tab. 2 – Zusammensetzung der klinischen Subgruppen, Anzahl der Messungen (n)	27
Tab. 3 – Anzahl (n) Aufzeichnungen pro State und Signaltyp	35
Tab. 4 – DMRRs ausgewählter HRV-Parameter in 2F, zur Quantifizierung der grafischen Darstellung in Bland-Altman-Plots (BA), DMRR<1 fettgedruckt.....	40
Tab. 5 – DMRRs ausgewählter HRV-Parameter in 1F, zur Quantifizierung der grafischen Darstellung in BAs, DMRR<1 fettgedruckt	45
Tab. 6 – Korrelationen der HRV-Parameter zwischen jeweils 2 Signaltypen, signifikante r-Werte fettgedruckt (p=0,05).....	47
Tab. 7 - Korrelation von HRV-Parameter-Paaren in MKG und CTG zur Darstellung der intrakategoriellen Zusammenhänge, Kategorien von links nach rechts: 2x Kurzzeitvariabilität, 2x Langzeitvariabilität, 1x Kurzzeitkomplexität, 1x Mustererfassung, signifikante r-Werte fettgedruckt (p=0,05)	48
Tab. 8 – Gütewerte der Reifungsprognose: R ² der einzelnen HRV-Parameter (korrigiertes R ² für fABAS) und Standardfehler (SE) in SSW aller 3 Signaltypen, einer Referenzgruppe; signifikante Werte (p < 0,05) fettgedruckt.....	49
Tab. 9 – Absolute Mittelwerte der HRV-Parameter im MKG und einfache SD [eingeklammert] aller Gruppen separat	50
Tab. 10 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu Klein, signifikante Werte fettgedruckt.....	52
Tab. 11 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu vBS, signifikante Werte fettgedruckt	53
Tab. 12 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu Diabetes, signifikante Werte fettgedruckt.....	54
Tab. 13 – AUC (95% KI) für alle 3 Signaltypen zur Gruppentrennung durch einzelne Parameter und fABAS, Referenz zu Hypertonie, signifikante Werte fettgedruckt	55
Tab. 14 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „Klein“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend	57

Tab. 15 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „vBS“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend	57
Tab. 16 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „Diabetes“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend	58
Tab. 17 – mögliche Trennwerte (TW) zwischen Referenzgruppe und „Hypertonie“, bestimmt über die zugehörige Vorhersagewahrscheinlichkeit (vW) mit bester Konstellation aus Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez); für fABAS als Modell kein einzelner Parameterwert vorliegend	58
Tab. 18 – Mann-Whitney-U-Test zur unterschiedlichen Verteilung des GA in Referenz- und Subgruppen; U: Teststatistik, $p < 0,05$ signifikant.....	65

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Allen, die mich bis zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben, danken.

Zuerst zu nennen sind Herr PD Dr. med. habil. Uwe Schneider und Herr Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer, die mich hervorragend durch die Bearbeitung dieses Themas geführt haben. Danke, dass Sie sich immer wieder die Zeit für meine Fragen und thematische Diskussionen und Erklärungen genommen haben.

Weiterer Dank gilt Alexander Schmidt für die Betreuung und Weiterentwicklung der Auswertungssoftware und Anleitung und Anregung in den Auswertungsschritten, und Tina Radtke, stellvertretend für das biomagnetische Zentrum, für die Sicherstellung der Betriebsfähigkeit des MKG.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie danken. Ohne den Rückhalt meiner Freundin Julia und meinen Eltern, Großeltern und meiner Schwester wäre die Fertigstellung dieser Arbeit so nicht möglich gewesen.

9.4 Ehrenwörtliche Erklärung

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

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

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: PD Dr. med. habil. Uwe Schneider, Prof. Dr.-Ing. habil. Dirk Hoyer

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

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

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

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers