

Aus der  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen  
Abteilung Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie  
im Kindes- und Jugendalter mit Poliklinik

**Fetale Magnetenzephalographie-Daten zur  
Vorhersagefähigkeit der psychischen und kognitiven  
Entwicklung**

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

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

**vorgelegt von**

**Pfeifer, Anne, geb. Ziegler**

**2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Renner

2. Berichterstatter: Professor Dr. T. Ethofer

Tag der Disputation: 12.03.2024

Für Karl.

## Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Inhaltsverzeichnis .....   | 4  |
| Abkürzungsverzeichnis.....   | 7  |
| 1. Einleitung .....  | 9  |
| 1.1. Die fetale Magnetenzephalographie .....   | 12 |
| 1.2. Die Entwicklung des Gehirns und des visuellen Systems .....   | 14 |
| 1.3. Visuell evozierte Potentiale (VEP) bzw. Visual evoked responses (VER)<br>15   |    |
| 1.4. Die Entwicklung des auditiven Systems .....   | 17 |
| 1.5. Akustisch evozierte Potentiale (AEP) bzw. Auditory evoked responses<br>(AER) 18   |    |
| 1.6. Bedeutung von langsamen und schnellen Latenzen von Auditory<br>evoked responses (AER) und Visual evoked responses (VER) ..... | 19 |
| 1.7. Fetale Verhaltensstadien .....  | 20 |
| 1.8. Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR).....   | 21 |
| 1.9. Small for gestational age Feten (SGA) .....   | 22 |
| 1.10. Folgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion .....  | 23 |
| 1.11. Überblick über das Studiendesign der Längsschnittstudie.....   | 24 |
| 1.12. Bisherige Studienergebnisse.....   | 26 |
| 1.13. Fragestellung.....   | 27 |
| 2. Methoden .....  | 29 |
| 2.1. Stichprobe.....   | 29 |
| 2.2. Studienablauf.....  | 33 |
| 2.3. Untersuchungsmaterial .....   | 35 |
| 2.3.1. Überblick der angewandten Testverfahren.....  | 35 |
| 2.3.2. IDS (Intelligent Development Scales) .....  | 37 |
| 2.3.3. MWT-B.....  | 39 |
| 2.3.4. CBCL-(Child Behavior Checklist) 4-18 .....  | 40 |
| 2.3.5. Messung der Auditory und Visual evoked Responses .....  | 41 |
| 3. Ergebnisse .....  | 43 |
| 3.1. Deskriptive Statistik.....  | 43 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| 3.2.    | Darstellung der Korrelation.....   | 48 |
| 3.3.    | Univariate Kovarianzanalyse für abhängige Stichproben.....   | 54 |
| 3.3.1.  | Univariate Kovarianzanalysen von AER und abhängigen Variablen<br>54  |    |
| 3.3.2.  | Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und dem IQ des<br>Kindes im Vorschulalter.....  | 55 |
| 3.3.3.  | Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und der<br>Psychomotorik des Kindes im Vorschulalter .....  | 56 |
| 3.3.4.  | Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und der Sprache des<br>Kindes im Vorschulalter.....   | 57 |
| 3.3.5.  | Univariate Kovarianzanalyse von Auditory evoked responses (AER)<br>in utero und der Sozial-Emotionalen Kompetenz des Kindes im Vorschulalter<br>58 |    |
| 3.3.6.  | Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und CBCL des<br>Kindes im Vorschulalter.....  | 59 |
| 3.3.7.  | Univariate Kovarianzanalysen von Visual evoked responses (VER)<br>in utero und abhängigen Variablen.....   | 60 |
| 3.3.8.  | Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und IQ des Kindes im<br>Vorschulalter.....  | 61 |
| 3.3.9.  | Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und Psychomotorik<br>des Kindes im Vorschulalter .....  | 62 |
| 3.3.10. | Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und Sozial-<br>emotionaler Kompetenz des Kindes im Vorschulalter .....                                | 63 |
| 3.3.11. | Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und<br>Sprachentwicklung des Kindes im Vorschulalter.....   | 64 |
| 3.3.12. | Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und CBCL des<br>Kindes im Vorschulalter.....  | 65 |
| 4.      | Diskussion.....  | 66 |
| 5.      | Zusammenfassung .....  | 73 |
| 6.      | Literaturverzeichnis.....  | 75 |
| 7.      | Erklärung zum Eigenanteil .....  | 81 |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 8.     | Anhang.....   | 82  |
| 8.1.   | Untersuchungsmaterialien .....                        | 82  |
| 8.1.1. | Anschreiben für Probanden .....                       | 82  |
| 8.1.2. | Informationen für Eltern .....                        | 84  |
| 8.1.3. | Einwilligungserklärung .....                          | 91  |
| 8.1.4. | Aufklärungsbogen für Kinder .....                     | 92  |
| 8.1.5. | Schlaferfassungsbogen bei 24 Stunden HRV-Messung..... | 94  |
| 8.1.6. | Sozialdemographie des Kindes .....                    | 95  |
| 9.     | Danksagung.....                                       | 104 |

## Abkürzungsverzeichnis

|        |  |
|--------|--|
| ACM    | Arteria cerebri media  |
| AEP    | Auditiv evozierte Potentiale   |
| AER    | Auditory evoked responses  |
| Bpm    | Beats per Minute (Herzschläge pro Minute)                            |
| BSI    | Brief Symptom Inventory  |
| bzw.   | beziehungsweise  |
| ca.    | circa  |
| CBCL   | Child Behavior Checklist   |
| cm     | Zentimeter   |
| CTG    | Cardiotokographie  |
| d.h.   | das heißt  |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition |
| EBI    | Elternbelastungs-Inventar  |
| EEG    | Elektroenzephalographie  |
| etc.   | et cetera  |
| fEKG   | fetales Echokardiogramm  |
| fMEG   | fetale Magnetenzephalographie  |
| fT     | femto Tesla  |
| GA     | Gestationsalter  |
| HRV    | Herzratenvariabilität  |
| HF/HR  | Herzfrequenz (Heart rate)  |
| Hz     | Hertz  |
| ICD-10 | International Classification of Diseases, Tenth Revision             |
| IDS    | Intelligence and Development Scales                                  |
| IQ     | Intelligenz Quotient   |
| IUGR   | Intrauterine growth restriction                                      |
| MCG    | magnetocardiography (Magnetokardiographie)                           |
| MEF    | Mannheimer Elternfragebogen  |
| ms     | Millisekunden  |

|       |   |
|-------|---|
| nm    | Nanometer                                   |
| s     | Sekunde                                     |
| s.    | siehe                                       |
| SARA  | SQUID Array for Reproductive Assessment     |
| SGA   | Small for gestational Age                   |
| SQUID | Superconducting Quantum Interference Device |
| SSW   | Schwangerschaftswoche                       |
| TICS  | Trierer Inventar zum chronischen Stress     |
| u.a.  | unter anderem                               |
| v.a.  | vor allem                                   |
| VEP   | Visuell evozierte Potenziale                |
| VER   | Visual evoked Responses                     |
| z.B.  | zum Beispiel                                |
| z.T.  | zum Teil                                    |



## 1. Einleitung

Die pränatale Entwicklung eines Fetus und mütterliche Risikofaktoren während der Schwangerschaft beeinflussen und prägen die kognitive, physische und psychische Entwicklung eines Kindes nach der Geburt maßgeblich. Das fetale Gehirn ist intrauterin, bedingt durch den noch aktiven Entwicklungsstatus und die neuronale Plastizität, für Schäden besonders anfällig. Im Rahmen der Schwangerenvorsorge wird die pränatale Entwicklung eines Feten engmaschig beobachtet und kontrolliert. Genutzt werden hierzu als Goldstandard der klassische Ultraschall, die Dopplersonographie und die Cardiotokographie (CTG).

Diese dokumentieren allerdings ausschließlich Parameter, welche Rückschlüsse auf die Physiologie des Feten zulassen, wie z.B. die Herzfrequenz oder die Durchblutung der Umbilikalarterie und lassen nur eine äußerliche Betrachtung der anatomischen Entwicklung des Feten zu. So kann der Untersucher zwar Rückschlüsse auf die regelrechte physische Entwicklung und die Kreislaufsituation des ungeborenen Feten ziehen, die funktionelle Entwicklung des Gehirns wird hierbei allerdings nicht aussagekräftig abgebildet.

Multiple Studien beschreiben den Einfluss von Risikofaktoren während der Schwangerschaft auf die postnatale Entwicklung. Faktoren, die einen weitreichenden Einfluss haben können, sind u.a. Alkohol- und Drogenkonsum der Mutter, virale Erkrankungen, Medikamenteneinnahme der Mutter wie z.B. Neuroleptika, emotionaler und physischer Stress der Mutter während der Schwangerschaft, Plazentainsuffizienz, Alter der Mutter und Schwangerschaft unter unterschiedlichsten Umweltbedingungen.

Vor allem bei wachstumsretardierten Feten, folgend als IUGR (intrauterine growth restriction) - Feten bezeichnet, konnten in epidemiologischen Studien bereits deutliche postnatale Einschränkungen in den Bereichen Kognition, Psychomotorik und psychologische Entwicklung nachgewiesen werden (Leitner et al., 2007; Schwab, 2007; Thompson et al., 2001).

Eine zufriedenstellende, etablierte Methode, diese veränderte kognitive Entwicklung der Kinder direkt während der Schwangerschaft zu evaluieren, fehlt bisher. Weiter konnte bereits nachgewiesen werden, dass bei wachstumsretardierten

Feten das Geburtsgewicht, der Kopfumfang bei Geburt und der Verlauf des Längenwachstums im ersten Lebensjahr nach Geburt als Prädiktoren für kognitive Defizite, psychische Auffälligkeiten und erhöhtes Stressempfinden im Schul- und Erwachsenenalter stehen (Leitner et al., 2007).

Auch das erhöhte Risiko von insbesondere wachstumsretardierten Feten für ischämisch bedingte, zerebrale Schäden durch mangelnde intrauterine Sauerstoffversorgung wurde bereits häufig untersucht und belegt (Back et al., 2002; Burke et al., 1997; Gaffney et al., 1994).

Die non-invasive fetale Magnetenzephalographie bietet nun möglicherweise die notwendige Ergänzung zum Monitoring der funktionellen zerebralen Entwicklung, ohne die Mutter und das ungeborene Kind unnötigen Risiken auszusetzen. Über die Messung magnetischer Felder, erzeugt durch elektrische Ströme, die wiederum durch neuronale Aktivität des Fetus angeregt werden, kann fetale Hirnaktivität ohne Störung erfasst werden. Bisher war die Erfassung fetaler Hirnaktivität nur mittels EEG möglich. Diese Messung ist aber durch mehrere Gewebsschichten und andere fetale und maternale Störfaktoren, wie z.B. Bewegung und Herzschlag des Fetus, beeinflusst.

Bei Erwachsenen werden bereits seit einigen Jahren zerebral evozierte Potentiale, ausgelöst durch visuelle oder auditive Stimuli, abgeleitet und ausgewertet, um potentielle Schäden des neuronalen Systems zu detektieren. Die fetale Magnetenzephalographie ist eine neuartige Methode, welche die Durchführung und Messung von Auditory evoked responses (AER) und Visual evoked responses (VER) bereits in utero ermöglicht, und so einzigartige Erkenntnisse über die zerebrale Entwicklung des Feten liefern kann.

Perspektivisch bietet sie damit die Chance, Neonatologen und Gynäkologen frühzeitig einen Einblick in die zerebrale Entwicklung des ungeborenen Kindes zu geben. Damit könnten besonders Risikoschwangerschaften differenzierter betrachtet werden. Zusätzlich bestände für alle begleitenden Fachdisziplinen die Chance, Kinder mit Risikoprofil zu einem frühen Zeitpunkt in der pränatalen Versorgung zu erkennen und diese Kinder und ihre Familien bereits ab der Geburt im therapeutischen Team zu begleiten und durch Frühförderprogramme in ihrer individuellen Entwicklung zu unterstützen.

Diese Doktorarbeit, die im Rahmen eines Kooperationsprojekts der Frauenklinik und der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Tübingen entstand, ist Teil der gesamtheitlichen Zielsetzung, Marker zur Überwachung der Hirnfunktionsentwicklung zu generieren und entwicklungsretardierte Feten zu erkennen, zu überwachen und den Familien postnatal frühzeitig Unterstützung anbieten zu können.

Hierzu dienen die zu Beginn einer Längsschnittstudie in utero ermittelten Latenzzeitmessungen via Visual evoked responses (VER) bzw. Auditory evoked responses (AER) sowie die Ergebnisse der Nachuntersuchung dieser Kinder im Vorschulalter. Betrachtet wird, ob schnelle und langsame fetale interuterine Visual evoked responses (VER) bzw. Auditory evoked responses (AER) unter Berücksichtigung fetaler Verhaltensstadien bereits einen direkten Hinweis auf eine veränderte kognitive und psychische kindliche Entwicklung darstellen.

## 1.1. Die fetale Magnetenzephalographie

Die fetale Magnetenzephalographie bietet die Möglichkeit, im Mutterleib entstandene zerebrale Schäden direkt in der vulnerablen Phase der Hirnentwicklung zu detektieren. Diese neuartige Technologie ermöglicht einen strahlenfreien, detaillierten Überblick über die gesamte Anatomie des Feten und eröffnet gleichzeitig non-invasive diagnostische Möglichkeiten in utero. Das Verfahren der Magnetenzephalographie dient der Messung von Magnetfeldern, die in unterschiedlichen Medien, hier durch elektrische Felder erzeugt von neuronaler Aktivität im menschlichen Gehirn, entstehen. Es ist ein nicht-invasives Verfahren ohne Strahlenbelastung und stellt damit eine risikofreie Untersuchungsmethode neben der Ultraschalluntersuchung dar. Einer der Zugewinne dieser Untersuchungsmethode ist die Möglichkeit der Untersuchung zerebraler Aktivität in utero. Vor der Einführung des fMEG war man ausschließlich auf das EEG angewiesen. Der Nachteil des EEGs liegt vor allem darin, dass die Anwendung erst nach Sprung der Fruchtblase, also ab Geburtseinleitung möglich ist. Im Gegensatz zum EEG wird die fetale Magnetenzephalographie durch maternale oder fetale Gewebsbarrieren nicht beeinflusst. Über 156 hochempfindliche SQUID-Sensoren (Superconducting Quantum Interference Device) werden über die Bauchhaut der Schwangeren die magnetischen Felder, erzeugt durch die neuronale Aktivität des Feten, abgeleitet. Hierbei werden selbst Magnetfelder im femto Tesla-Bereich ( $1 \text{ fT} = 10^{-15} \text{ Tesla}$ , Erdmagnetfeld  $10^{-4} \text{ Tesla}$ , Hirnaktivität  $10^{-13} \text{ Tesla}$ ) detektiert. Im Jahr 2000 konnte die Arbeitsgruppe um Prof. Lowery in Little Rock, Arkansas (USA) erstmals ein fMEG-Gerät an die Messung der fetalen Hirnaktivität anpassen und fetale Hirnaktivität in utero messen (Lowery et al., 2006; Preissl et al., 2004).

Um nun gezielt Hirnaktivität in Reaktion auf einen Reiz zu untersuchen, macht man sich die Stadien der Hirnentwicklung zu Nutze. Ab der 24. Schwangerschaftswoche ist ein Fetus in der Lage Geräusche wahrzunehmen, ab der 28. Schwangerschaftswoche ist der Fetus außerdem fähig visuelle Reize zu erkennen. Ab diesen jeweiligen Schwangerschaftswochen ist also eine Untersuchung dieser Sinne mit der fetalen Magnetenzephalographie im Mutterleib möglich und

erlaubt so Rückschlüsse auf die fetale Hirnfunktion. Die Ableitung von Visuell evozierten Potentialen (VEP) bzw. Visual evoked responses (VER) gelang erstmals 2002 (Eswaran et al., 2002). Neben der Hirnfunktionsentwicklung bietet die fetale Magnetenzephalographie die Möglichkeit die kindliche Herzaktion aufzuzeichnen, z.B. zur Untersuchung von Herzfrequenzänderungen bei Hoch- und Niedrigrisiko-Erkrankungen (Govindan et al., 2007). Darüber hinaus bietet die Erfassung der kindlichen Herzaktion auch die Möglichkeit zur Betrachtung von Herzratenvariabilitätsparametern, die in Zukunft zusammen mit fetalen Bewegungen und Augenbewegung der Einschätzung und automatisierten Erfassung von fetalen Verhaltensstadien dienen könnten (Semeia et al., 2022). Hierzu ist ebenfalls die Forschungsgruppe der Frauenklinik an der Weiterentwicklung des aktuellen Forschungsstands maßgeblich beteiligt, u.a. bereits durch die grundlegenden Analysen durch Kiefer Schmidt et al. 2013, die zeigen konnten, dass das fetale Verhaltensstadium die Latenzen von Auditory evoked responses (AER) beeinflusst (Kiefer-Schmidt et al., 2013). Zusammenfassend zeigen die bisherigen fMEG-Studien grundlegende Stimulus-Response-Messungen und Erfassung der spontanen Hirnaktivität bis hin zur Untersuchung höherer kognitiver Funktionen (Sheridan et al., 2010). Das Gerät lässt folglich ein breites Spektrum neuer Möglichkeiten der intrauterinen Untersuchung zu.

## 1.2. Die Entwicklung des Gehirns und des visuellen Systems

In der dritten Woche der Embryonalentwicklung, also drei Wochen nach Empfängnis, beginnt die anatomische Entwicklung des Gehirns mit der Ausbildung der Neuralplatte. Diese wandelt sich in das Neuralrohr um, aus dem sich dann die drei Gehirnbläschen entwickeln. Die drei Gehirnbläschen werden in der Folge zu dem Vorderhirn (Prosencephalon), Mittelhirn (Mesencephalon) und Rautenhirn (Rhombencephalon). In der 5. Entwicklungswoche post conceptionem entsteht aus dem Vorderhirn das Endhirn (Telencephalon) und das Zwischenhirn (Diencephalon). Am Ende der intrauterinen Hirnentwicklung zählen hierzu die Gyri und Sulci mit der Gehirnrinde (Cortex cerebri). Während die anatomische Entwicklung des fetalen Gehirns gut nachvollziehbar ist, bleibt die funktionelle Entwicklung des Gehirns bisher weitestgehend unerforscht. Dies liegt vor allem an den schwierigen Untersuchungsbedingungen im Mutterleib.

Aktuelle Untersuchungen mit der fetalen Magnetenzephalographie, die nicht auf eine Ableitung mit Hirnströmen via EEG angewiesen waren, konnten bereits bei Feten den Nachweis funktionsfähiger neuronaler Verbindungen beider Hirnhälften untereinander, sowie innerhalb einer Hirnhälfte erbringen (Thomason et al., 2013). In weiteren Studien wurde außerdem postnatal bei Neugeborenen die Hirnfunktion über die Ableitung eines EEGs und über das Auslösen evozierter Potenziale beurteilt (deRegnier, 2005). Bei dieser Erhebung zeichneten Sensoren, die am gesamten Kopf des Kindes befestigt waren, die Hirnantwort auf einen regelmäßig wiederkehrenden Stimulus, wie z.B. einen Lichtreiz, auf.

Dieses Prinzip macht sich auch die Untersuchung von Feten in utero zu Nutze, die im Rahmen der Längsschnittstudie die bei dieser Doktorarbeit im Fokus steht, durchgeführt wurde. Hierbei wurden die Feten intrauterin mit einem regelmäßig wiederkehrenden Reiz stimuliert (z.B. Licht oder Ton) und die Reaktion mit Hilfe der fetalen Magnetenzephalographie untersucht und dokumentiert.

### 1.3. Visuell evozierte Potentiale (VEP) bzw. Visual evoked responses (VER)

Bereits in den 1980er Jahren konnte in Ultraschalluntersuchungen gezeigt werden, dass Feten ab der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) mit Augenblinzeln oder Augenreiben auf Stimulation reagieren. Visuell evozierte Potentiale (VEP) bzw. Visual evoked responses (VER) sind elektrische Veränderungen bzw. Schwankungen, ausgelöst durch einen Lichtstimulus. Diese elektrischen Schwankungen werden im Bereich der Retina wahrgenommen, die ebenfalls mit Hilfe von EEG oder MEG, hier im Bereich der Sehrinde, abgeleitet werden können. Es werden dabei Latenzzeiten bzw. Amplitudenhöhe dokumentiert. Da man dem visuellen System des Gehirns (primärer Kortex) schon pränatal eine funktionelle Bedeutung zuordnen konnte (Eswaran et al., 2004), können VER als informationsbringende Marker zur Ermittlung von fetalem Wohlbefinden und Bewertung der Hirnfunktion dienen.

Außerdem lässt sich das Entwicklungsstadium des visuellen Systems sowie die Reifung des Gehirns beurteilen. In mehreren Studien an Feten von Tieren sowie humanen Feten und Neugeborenen konnte durch Modifikation an Stimulationszeit (Eswaran et al., 2004), Berücksichtigung der Positionierung des Fetus im graviden Abdomen (Eswaran et al., 2004) sowie technische Neuerungen, Detektionsraten von über 89% erreicht werden (McCubbin et al., 2006).

Die Latenzen der VER geben Auskunft zu dem Grad der Myelinisierung, Synaptogenese und der Reifung der Sehrinde. Eswaran et al. zeigten 2004, dass die fortschreitende Myelinisierung im Rahmen der zerebralen Entwicklung zu einer höheren Nervenleitgeschwindigkeit und somit zu kürzeren Latenzen führt. An Neuerungen in den letzten zwei Jahrzehnten ergaben sich außerdem Hinweise auf einen Einfluss auf das Verhaltensstadium durch VER in Form von Zunahme von Aktivität und Herzfrequenz (Kiuchi et al., 2000), sowie der Beweis der Abnahme der Amplituden der VER als Konsequenz einer Gewöhnung (Matuz et al., 2012).

Mit Hilfe der fetalen Magnetenzephalographie und VEP bzw. VER gelingt es also erfolgreich die funktionelle Hirnentwicklung mittels einer nicht-invasiven Untersuchung während der Schwangerschaft zu untersuchen und zu dokumentieren.

Nach neuesten Erkenntnissen sind Feten ab der 28. Schwangerschaftswoche in der Lage einen Lichtreiz wahrzunehmen und darauf zu reagieren.

Anhand von Latenzzeitmessungen und der Abnahme von Latenzen mit zunehmendem Gestationsalter (GA), also späterem Zeitpunkt der Schwangerschaft, konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der Latenzzeit mit fortgeschrittener Hirnentwicklung (Eswaran et al., 2004) korreliert. Dies bestätigte sich ebenfalls für Akustisch evozierte Potentiale bzw. Auditory evoked responses (AER).

Studienergebnisse aus dem Jahr 2012 (Matuz et al., 2012) weisen die Gewöhnung an wiederholte gleiche Reize nach, hierbei nahm die zerebrale Reaktion im Verlauf Messung ab. Diese Gewöhnung oder Habituation wird in mehreren Studien als Marker für eine adäquate Hirnentwicklung (Leader et al., 1982) gedeutet. Darüber hinaus lässt sich von der Fähigkeit der Gewöhnung auf eine adäquate postnatale zerebrale Entwicklung schließen (Madison et al., 1986).

Die Stimulation und Messung von Latenzen ist speziell bei Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion interessant. IUGR-Feten leiden meist unter einer zerebralen Sauerstoffminderversorgung, die sie vulnerabel für hypoxisch bedingte Hirnschäden macht und das Risiko einer schlechteren kognitiven Entwicklung erhöht (Leitner et al., 2007). Bisher wird die Entscheidung über eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft, Schwangerschaftsabbruch, frühzeitige geplante Entbindung und postnatale Betreuung ohne Berücksichtigung einer objektivierbaren fetalen Hirnfunktionsdiagnostik und die möglichen Folgeschäden getroffen.

Verminderte Kortexgyrierung und ein vermindertes Hirnvolumen als Folge einer verminderten Myelinisierung (Sizonenko et al., 2006) und eine geringere graue und weiße Hirnsubstanz (Padilla et al., 2014) sind als anatomische Marker bei minderversorgten Feten bereits bekannt. Unterstützt werden diese Erkenntnisse durch die bisherigen Ergebnisse der Längsschnittstudie des vorliegenden Kooperationsprojekts der Frauenklinik und Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen, die bei IUGR-Feten eine verlängerte durchschnittliche Latenz auf einen visuellen Stimulus bezogen auf das Gestationsalter nachweisen konnten (Morin et al., 2015).



#### 1.4. Die Entwicklung des auditiven Systems

Zum auditiven System gehören Außenohr, Mittelohr, Innenohr und die zentrale Hörbahn. Alle Teile stammen aus unterschiedlichen Keimblättern. Die Reifung des Innenohres beginnt bereits ab der dritten Schwangerschaftswoche (SSW) bei der sich sogenannte Ohrbläschen ausbilden. Aus diesen bildet entsteht der Ductus endolymphaticus, der sich wiederum in der fünften Schwangerschaftswoche in Vestibularapparat und Hörapparat teilt. Ab der achten Schwangerschaftswoche beginnt die Ausbildung der zerebralen Ganglienzellen, welche nach sieben Monaten abgeschlossen ist. Die kognitive Fähigkeit Geräusche zu erkennen ist bei Feten bereits angelegt und essentiell zur Sprachentwicklung (van Heteren et al., 2001). Die Frage nach dem erstmöglichen Zeitpunkt und der Art des Wahrnehmens von unterschiedlichen Tönen ist für die Sprachentwicklung von Kindern höchst relevant. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Feten bereits ab der 28. Schwangerschaftswoche mit Hirnreaktionen auf Frequenzänderung von Tönen reagieren (Draganova et al., 2005; Draganova et al., 2007). Feten reagieren in utero auf akustische Stimulation mit charakteristischen Verhaltensänderungen, Herzsignalen und evozierten Hirnantworten (Preissl et al., 2005).

## 1.5. Akustisch evozierte Potentiale (AEP) bzw. Auditory evoked responses (AER)

Bereits 1985 gelang es akustisch evozierte Potentiale mithilfe der fMEG-Messmethode (Blum et al., 1985) zu erfassen und Hirnaktivität in den späten Schwangerschaftswochen nachzuweisen.

Zur Messung von Akustisch evozierten Potentiale (AEP) bzw. Auditory evoked responses (AER) wird ein Fetus intrauterin mit Schwallwellen stimuliert und elektrische Veränderungen und Schwankungen der abgeleiteten Hirnpotentiale mit Hilfe der fetalen Magnetenzephalographie gemessen. Über Jahrzehnte wurde in mehreren Studien an der Messmethode gearbeitet, bis im Jahre 2000 das bereits erwähnte 151-Kanal-MEG, auch SARA (SQUID Array for Reproductive Assessment) konstruiert wurde, das speziell auf die Anforderungen der fetalen Messung und des graviden Abdomens angepasst wurde und Detektionsraten über 80% aufweist (Eswaran et al., 2002). Das in der Studie, die bei dieser Doktorarbeit im Fokus steht, genutzte fMEG-Gerät an der Universitätsklinik Tübingen, ein 156-Kanal-MEG, ist eine Weiterentwicklung dieses Geräts und gemeinsam mit dem Gerät in Arkansas bisher weltweit einzigartig.

Im Rahmen der bisher durchgeführten Studien konnte die Größe der Feten als herausstechend wichtiger Einflussfaktor auf die gemessenen Latenzzeiten herausgearbeitet werden. Gross et al. fanden einen signifikanten Unterschied bei den Latenzen der Akustisch evozierten Potentiale (AEP) bzw. Auditory evoked responses (AER) zwischen normotrophen Feten ( $112,88 \pm 18,4\text{ms}$ ) und hypotrophen Feten ( $130,9 \pm 18,5\text{ms}$ ) (Gross et al., 1999). Weiter zeigten verschiedene Autoren, dass, bedingt durch die funktionelle Hirnreifung, die Latenz der Auditory evoked responses (AER) mit zunehmendem Gestationsalter abnimmt (Holsti et al., 2005; Lengle et al., 2001; Schleussner et al., 2001).

In neueren Studien am fMEG-Zentrum in Tübingen wurde der Einfluss der auditiven Stimulation auf die fetalen Verhaltensstadien untersucht. Hier konnte nachgewiesen werden, dass die auditive Stimulation zu aktiveren Verhaltensstadien führt und in aktiven Verhaltensstadien kürzere Latenzzeiten auftreten als in passiven Stadien (Kiefer-Schmidt et al., 2013).

In einer weiterführenden Studie zu Habituation konnte außerdem gezeigt werden, dass sich Feten im Mutterleib an akustische Reize gewöhnen, dies betätigte sich auch für Neugeborene (Muenssinger et al., 2013). Grundlagen für diese Studie legten ebenfalls Kiefer et al., die Auditory evoked responses (AER) zwischen gesunden und asymmetrisch und symmetrisch hypotrophen Feten verglichen und nachweisen konnten, dass symmetrisch hypotroph entwickelte Feten eine verlangsamte Latenzzeitentwicklung in Relation zum Schwangerschaftsalter aufweisen (Kiefer et al., 2008).

#### 1.6. Bedeutung von langsamen und schnellen Latenzen von Auditory evoked responses (AER) und Visual evoked responses (VER)

In mehreren Studien konnte bereits eine Abnahme der Latenzzeit von Auditory evoked responses (AER) bei fortschreitendem Gestationsalter dokumentiert werden (Draganova et al., 2018; Kiefer et al., 2008).

Diese Abnahme macht die Dokumentation der funktionellen Reifung des fetalen Gehirns möglich und objektivierbar. Eine verzögerte Latenzzeitabnahme im Verhältnis zum Schwangerschaftsalter lässt also im Umkehrschluss die Vermutung auf eine veränderte zerebrale Entwicklung zu.

Als eine der möglichen Ursachen wird eine intrauterine Wachstumsrestriktion bereits länger diskutiert. Zu Beginn der Längsschnittstudie des Kooperationsprojekts der Frauenklinik und der Kinder- und Jugendpsychiatrie bestätigte sich diese Annahme mit der Detektion von deutlich verlangsamten Latenzzeitabnahmen bei wachstumsretardierten Feten, vor allem bei der Erhebung der Visual evoked responses (VER) (Morin et al., 2015). Die Verlängerung bei Feten aus der IUGR-Gruppe, also Feten < 10. Perzentile, in Kombination mit gestörter Plazentadurchblutung, war statistisch signifikant ( $p=0,032$ ). Für die Feten der SGA-Gruppe bestätigten sich diese Ergebnisse nicht.

## 1.7. Fetale Verhaltensstadien

Die Klassifizierung des fetalen Aktivitätszustands geht auf die Einteilung von Nijhuis et al. zurück (Nijhuis et al., 1982). Die klassischen Verhaltensstadien 1F – 4F für ein Gestationsalter  $\geq 32+1$  SSW, und die Stadien quiet und active bei einem Gestationsalter vor der 32+1 SSW wurden bei der visuellen und auditiven Stimulation in utero in der ersten Studienphase der Längsschnittstudie erfasst. Wie bereits erwähnt konnten vorangegangene Auswertungen zeigen, dass die auditive Stimulation zu aktiveren Verhaltensstadien führt und in aktiven Verhaltensstadien kürzere Latenzzeiten auftreten als in passiven Stadien (Kiefer-Schmidt et al., 2013). Daher werden im Rahmen der Auswertung dieser Doktorarbeit die fetalen Verhaltensstadien als Kontrollvariablen bei der Auswertung der AER und VER im Zusammenhang mit der kognitiven und psychischen Entwicklung der Kinder im Vorschulalter genutzt.

## 1.8. Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR)

Bei Verdacht auf eine Wachstumsrestriktion muss primär eine gründliche Ursachenforschung erfolgen, um genetische Veränderungen des Feten, Infektionen oder maternale Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Anämie, Stoffwechselstörungen und Nikotin – oder Drogenkonsum ausschließen zu können.

In den meisten Fällen in Westeuropa handelt es sich um eine vaskulär bedingte Wachstumsrestriktion (plazentare Dysfunktion), die sowohl fetal als auch maternal bedingt sein kann. Intrauterine growth restriction (IUGR) ist bereits länger als Pathogenitätsfaktor für die intrauterine Entwicklung, für perinatale Mortalität sowie Morbidität bekannt. Neu ist die Annahme, dass die intrauterine Wachstumsrestriktion auch einen erheblichen Einfluss auf die physische und psychische Entwicklung während des Heranwachsens hat.

Intrauterine growth restriction (IUGR) wird definiert nach fetalem Schätz- und Geburtsgewicht, dass unter der 10. Perzentile liegen muss. Gleichzeitig ist ein dopplersonographischer Nachweis eines erhöhten Umbilikalarterienwiderstandes über der 90. Perzentile als Parameter für eine uteroplazentare Versorgungsstörung nötig. Die intrauterine Wachstumsrestriktion kann bedingt sein durch fetale oder maternale Pathologien, in manchen Fällen ist die Ursache unklar.

Fetal bedingte IUGR ist häufig durch Chromosomenanomalien oder äußere Einflüsse wie virale Infektionen, Toxine oder Strahlen verursacht (Maul et al., 2006). Ist die IUGR maternal begründet, finden sich die Ursachen meist in einem auffälligen Schwangerschaftsverlauf oder in der Anamnese der Mutter. Eher selten sind Infektionen und genetische Veränderungen mit einem Anteil von 5–10%, gefolgt von einer unklaren Ätiologie in 5–20% der Fälle (Crombach, 2007).

Besonders in Entwicklungsländern spielen Ernährung und Infektionen während der Schwangerschaft eine größere Rolle. In westlichen Ländern überwiegt die Plazentainsuffizienz als häufigste Ursache. Vaskuläre Kollagenisierung bei maternaler arterieller Hypertension, Diabetes mellitus oder Nierenerkrankung führt zu pathologischer Plazentanidation und Plazentareifung (Lin & Santolaya-Forgas, 1998).

Die vaskuläre Kollagenisierung führt zu einer Erhöhung der uterinen und umbilikalischen Gefäßwiderstände. Abzugrenzen von den IUGR-Feten sind die Small for gestational age - Feten (SGA), die sich ebenfalls mit einem fetalen Schätzwert und einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile präsentieren, im Vergleich zu den IUGR-Feten jedoch keinen dopplersonographisch erhöhten Umbilikalarterienwiderstand aufweisen.

#### 1.9. Small for gestational age Feten (SGA)

Per definitionem handelt es sich bei Small for gestational age (SGA)-Feten um Feten mit einem Schätzwert via Ultraschall unter der 10. Perzentile. Darüber hinaus ist dopplersonographisch bei diesen Kindern kein erhöhter Umbilikalarterienwiderstand messbar. Aus dieser Gruppe sind wiederum nur ca. 50-60% wachstumsretardiert, alle anderen Feten sind durch konstitutionell-genetische Faktoren, also in Körperlänge gemessen kleinere Mütter und/oder Väter, klein aber gesund. Diese Wachstumsverzögerung der SGA-Feten wird im Schnitt bis zum beendeten 2. Lebensjahr aufgeholt.

## 1.10. Folgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion

Von IUGR sind ca. 5-10 % aller Schwangerschaften betroffen (Albu et al., 2014; Parker & Werler, 2014). Die pathophysiologischen Ursachen sind wie bereits aufgeführt höchst unterschiedlich, resultieren aber häufig in einer schlechten uteroplazentaren Perfusion und fetalen Versorgung. Hieraus ergibt sich eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Neugeborene und vor allem Frühgeborene haben ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypothermie, Hirnblutung, periventrikuläre Leukomalazie, infantile Zerebralparese, nekrotisierende Enterokolitis, fokale intestinale Perforation, Ernährungsstörungen, Krampfanfälle, Sepsis, Atemnotsyndrom und bronchopulmonale Dysplasie (Alkalay et al., 1998; McIntire et al., 1999). Bei Neugeborenen (und Feten) können Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Polyzytämie (Polyglobulie) auftreten (Baschat et al., 2004). Zudem sind ungefähr 50 % der Totgeburten mit einer IUGR assoziiert und 10 % der perinatalen Mortalität ist durch eine nicht entdeckte IUGR verursacht (Frøen et al., 2004; Richardus et al., 2003).

Mehrere epidemiologische Studien konnten bereits zeigen, dass IUGR-Feten im späteren Leben erhöhte Morbiditätsraten für eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas aufweisen (Beinder, 2007). Außerdem zeigen sie häufiger intellektuelle, psychomotorische und psychologische Defizite als normal entwickelte Feten, unter anderem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen (Thompson et al., 2001).

In einem Überblick epidemiologischer Studien der letzten 30 Jahre konnte außerdem gezeigt werden, dass IUGR-Feten im Schulalter im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant verminderten IQ-Wert aufweisen (Chen et al., 2016). Auch eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2020 unterstützt diese Ergebnisse und zeigt, dass IUGR-Feten, frühgeboren wie zum errechneten Geburtstermin geboren, im Vergleich zu SGA-Feten signifikant schlechtere kognitive Fähigkeiten aufweisen (Sacchi et al., 2020). Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2019 bestätigt eine signifikantere schlechtere neurologische Entwicklung für IUGR-Kinder im Schulalter und frühgeborene Small for gestational age (SGA)-Kinder (Vollmer & Edmonds, 2019).

### 1.11. Überblick über das Studiendesign der Längsschnittstudie

Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen eines Langzeitprojektes durchgeführt. Im Fokus der Doktorarbeit steht der derzeit letzte geplante Untersuchungstermin, der Längsschnittstudie bei Kindern im Vorschulalter und der Zusammenhang mit den Erhebungen im fMEG. Zu Beginn der Studie wurden bei Müttern ab der 28. Schwangerschaftswoche am fMEG-Zentrum der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen eine einmalige fMEG-Messung mit visueller und auditiver Stimulation, eine Ultraschalluntersuchung zur Gruppeneinteilung und eine CTG-Untersuchung zur Kontrolle der Schwangerschaft und potentieller Wehentätigkeit vorgenommen. Außerdem wurde ein fetales Elektrokardiogramm (fEKG) durchgeführt (Fehling, 2018). Die Mütter wurden gebeten, zu einer erneuten Messung während der Schwangerschaft zu erscheinen und wurden über die Möglichkeit einer freiwilligen Neugeborenenmessung informiert. Während des ersten Untersuchungstermins wurden weiter mittels eines Fragebogens mögliche Vorerkrankungen, Risikofaktoren oder Ausschlusskriterien dokumentiert und die Schwangerschaftsanamnese erhoben (Morin, 2014). Zum 1. Geburtstag des Kindes, beantworteten die Mütter Fragebögen zur geistigen und körperlichen Entwicklung des Kindes, u.a. zu den Meilensteinen der Entwicklung im ersten Lebensjahr, zum persönlichen Stress und seelischem Empfinden und trugen 24 Stunden ein EKG-Gerät zur Herzratenvariabilitätsmessung. Um den zweiten Geburtstag des Kindes, fand in der Neonatologie eine neuropädiatrische Untersuchung zur körperlichen und geistigen Entwicklung in der neonatologischen Ambulanz statt. Zusätzlich wurde der Bayley-II-Entwicklungstest (Bayley-Scales of Infant Development II) angewandt (Hartkopf et al., 2018).

Die untenstehende Tabelle fasst die Testphasen und die jeweils durchgeführten Untersuchungen zusammen. Die Untersuchungsmethoden und Testungen der des letzten Follow-up, die im Mittelpunkt der Auswertungen dieser Doktorarbeit stehen, werden im Abschnitt zu Material und Methoden detailliert besprochen.



Tabelle 1: Überblick Studiendesign Längsschnittstudie Testphase 1-4

| Testphase und Erhebungszeitpunkt | Messungen  |
|----------------------------------|--|
| Testphase 1: Fetus > 28. SSW     | <p>Durchführung fMEG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fetale Verhaltensstadien</li> <li>- Erhebung von Visuell evozierten Potentialen (VEP) und Auditiv evozierten Potentialen (AEP)</li> </ul> <p>Durchführung fEKG</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HRV-Analyse und HRV-Parameter</li> </ul> <p>Dopplerprofil</p>  |
| Testphase 2: Säugling 1 Jahr     | Erhebung der Kognition des Kindes mittels Fragebogen („Meilensteine der Entwicklung“)  |
| Testphase 3: Kleinkind 2 Jahre   | <p>Testung von Kognition und Psyche mittels Fragebögen und Interview</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropädiatrische Untersuchung</li> <li>- Bayley-II-Entwicklungstest</li> </ul>  |
| Testphase 4: Vorschulalter       | <p>Testung von Kognition und Psyche mittels Fragebögen und Interview</p> <p>Kognition des Kindes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IDS (Testung von Intelligenz und Entwicklungsparametern)</li> </ul> <p>Psyche des Kindes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MEF, CBCL, KIDDIE-SADS</li> </ul> <p>Stress des Kindes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 24h-HRV-Messung</li> </ul> <p>Kognition der Mutter</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erfassung des IQs (MWT-B)</li> </ul> <p>Psyche der Mutter</p> <p>BSI (Achse-I-Symptomatik), PSSI (Achse-II-Symptomatik)</p> <p>Stress der Mutter</p> <p>TICS, EBI (Stress und Stress durch Elternschaft), SVF (Stressverarbeitungsfragebogen), 24h-HRV-Messung</p> |

## 1.12. Bisherige Studienergebnisse

Die seit 2010 laufende Längsschnittstudie umfasste Testphasen zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Schwangerschaft, nach Geburt, im Neugeborenen-, Kleinkind- und Vorschulalter. Im Fokus dieser Doktorarbeit stehen die Ergebnisse des letzten Untersuchungstermins im Vorschulalter, die mit den Ergebnissen der in utero Messungen in Zusammenhang gesetzt werden. Während der ersten Testphase stand die Erhebung und Analyse von Latenzzeiten von Feten unterschiedlicher intrauteriner Entwicklung nach visueller und auditiver Stimulation und die Dokumentation der fetalen Verhaltensstadien im Mittelpunkt. Hier konnte u.a. etabliert werden, dass Feten in aktiven Verhaltensstadien schneller reagieren, als im passiven Schlaf (Kiefer-Schmidt et al., 2013). Hierzu wurden ab der 28. Schwangerschaftswoche Latenzen von auditiver bzw. visueller Stimulation bis Reaktion gemessen und ausgewertet. Zielsetzung war u.a. die Ermittlung von Normwerten. Die IUGR-Gruppe zeigte signifikant längere visuell evozierte Hirnantwortlatenzen im Vergleich zum Normkollektiv, in der SGA-Gruppe zeigte sich keine Verlängerung. Auch die auditorisch evozierten Antwortlatenzen der IUGR-Gruppe waren länger als die der Kontrolle, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die SGA-Gruppe hatte ähnlich lange Latenzen wie die Kontrollgruppe. Bei den neonatalen Auswertungen war bei den visuell evozierbaren Potentialen der IUGR-Gruppe erneut eine Latenzverlängerung zu erkennen, die SGA-Gruppe zeigte wieder keinen Unterschied zur Kontrollgruppe (Morin et al., 2015). Weiter wurden bei der Untersuchung mit 24 Monaten die Bayley Scales of Infant Development, Second Edition (BSID-II) (Bayley, 1993) angewandt, um den kognitiven und motorischen Entwicklungsstatus zu überprüfen. Die Ergebnisse zur Kognition, auch Mental Developmental Index (MDI), zeigte sich signifikant erniedrigt bei IUGR-Kindern im Vergleich zu ehemaligen SGA-Kindern und der Kontrollgruppe, während der Psychomotor Developmental Index (PDI) bei IUGR-Kindern nicht signifikant abwich (Hartkopf et al., 2018). Die Ergebnisse erhärten die Annahme, dass Feten, die aufgrund einer Plazentainsuffizienz an einer Unterversorgung leiden, in ihrer Hirnfunktionsreifung verlangsamt sind und eine verzögerte mentale Entwicklung im Kleinkindalter aufweisen.

### 1.13. Fragestellung

Ziel dieser Dissertation ist die Klärung der Frage, ob schnelle und langsame fetale interuterine Visual evoked responses (VER) bzw. Auditory evoked responses (AER) unter Berücksichtigung fetaler Verhaltensstadien bereits einen direkten Hinweis auf eine veränderte kognitive und psychische kindliche Entwicklung darstellen. Hierzu dienen die zu Beginn der Längsschnittstudie in utero ermittelten Latenzzeitmessungen via Visual evoked responses (VER) bzw. Auditory evoked responses (AER) sowie die Ergebnisse der Nachuntersuchung der Kinder im Vorschulalter.

Die hier vorliegende Arbeit stellt also die intrauterin bei Feten gemessenen visuellen und auditiven Antworten mit dem kognitiven und psychischen Entwicklungsstatus derselben Kinder im Vorschulalter in Zusammenhang.

Die Annahme ist, dass sich Feten mit bereits in utero verlangsamten Latenzzeiten bei auditiver oder visueller Stimulation schlechter kognitiv und psychomotorisch entwickeln. Unterstützt wird diese Hypothese von bereits veröffentlichten Ergebnissen der Längsschnittstudie, hier wurden die Kinder um den zweiten Geburtstag untersucht (Hartkopf et al., 2018). Die Autoren konnten auch bei kleiner Stichprobe zeigen, dass die Latenzzeiten bei visueller Stimulation in utero bei IUGR-Feten im Vergleich zu SGA-Feten und zu normal großen Feten tendenziell verlangsamt sind. Die Untersuchung der kognitiven und psychomotorischen Entwicklung der Kinder im zweiten Lebensjahr zeigte, dass die IUGR-Feten kognitiv signifikant schlechter abschnitten als ehemalige SGA-Feten und Feten mit normalen Gewicht für das entsprechende Schwangerschaftsalter, die psychomotorische Entwicklung war nicht beeinflusst (Hartkopf et al., 2018).

Die im Fokus stehenden Untersuchungsergebnisse, repräsentativ für die kognitive und psychische Entwicklung der Kinder, wurden im Rahmen des letzten geplanten Follow-ups der Längsschnittstudie zwischen dem 5. bis 7. Lebensjahr der Kinder erhoben. Die Erhebungen schließen mögliche Einflussfaktoren wie geistige Fähigkeiten, sprachliche und motorische Entwicklung, emotionale und soziale Kompetenzen, sowie Stress und seelisches Befinden bei Kind und Mutter mit ein.

Die vorliegende Dissertation konzentriert sich auf die Durchführung und die Ergebnisse der Untersuchung der Kinder zum letzten Untersuchungszeitpunkt im Vorschulalter und vergleicht gesondert kindliche Ergebnisse mit den zum Beginn der Längsschnittstudie erhobenen Latenzzeiten der Visual evoked responses (VER) und Auditory evoked responses (AER).

## 2. Methoden

### 2.1. Stichprobe

Die Stichprobe ergab sich aus dem Pool der Probandinnen der Längsschnittstudie. Es konnten nur Kinder eingeschlossen werden, deren Rekrutierung bereits im Rahmen des Erstantrages erfolgt war. Zum letzten Follow-up in den Jahren 2016 bis 2019 wurden auch die Eltern der Kinder angeschrieben, die nicht an den anderen Follow-ups teilgenommen hatten. Alle ab 2010 partizipierenden Probandinnen wurden zuerst erneut durch die die Studie von Anfang an begleitende Hebamme kontaktiert, diese Kontaktaufnahme erfolgte zunächst postalisch im Namen der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen.

Nach Rückmeldung der interessierten Eltern erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme durch die Doktoranden der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Tübingen. Im telefonischen Erstkontakt wurden der Zeitrahmen des letzten Studientermins, die Inhalte des Termins vor Ort und die potentielle Anlage eines Langzeit-EKGs für 24 Stunden bei Mutter und Kind zur Herzratenvariabilitätsmessung besprochen. Nach Terminvereinbarung wurden der Mutter im Vorfeld einige Fragebögen zur vorherigen Bearbeitung zu Hause zugesandt. Im optimalen Fall wurden die Fragebögen bereits vor dem Termin vor Ort ausgefüllt zurückgesandt und konnten gesichtet und ausgewertet werden.

Der Zeitaufwand (Ausfüllen von Fragebögen durch die Mütter im Vorfeld, ca. 2-stündiger Termin vor Ort in der Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen, Tragen des Langzeit-EKGs für 24 Stunden) führte bei einigen Müttern zu einer Ablehnung der erneuten Teilnahme. Das letzte Follow-up wurde kostenneutral durchgeführt. Die Motivation zur erneuten Teilnahme erfolgte über regelmäßigen telefonischen Kontakt und das Angebot einer intensiven psychiatrischen Untersuchung verbunden mit der Vermittlung von direkter Unterstützung bei Bedarf, z.B. durch die Ambulanzen der Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen. Die Gruppeneinteilung in die IUGR-Gruppe (Probandinnen mit Feten eines Gewichts < 10. Perzentile und dopplersonographisch erhöhtem Umbilikalarterienwiderstand), die SGA-Gruppe (Probandinnen ebenfalls mit Feten eines Gewichts <10.

Perzentile ohne erhöhten Umbilikalarterienwiderstand) und die Kontrollgruppe (Probandinnen mit eutrophen Feten mit einem Schätzwert zwischen der 10. und 90. Perzentile) erfolgte zu Beginn der Längsschnittstudie.

Die Durchführung des letzten Follow-ups erfolgte verblindet, die Zugehörigkeit zu den Gruppen war den untersuchenden Doktoranden zum Untersuchungszeitpunkt nicht bekannt. Die Gruppeneinteilung und Zuordnung der erneut rekrutierten Probanden zu entweder Intrauterine growth restriction (IUGR), Small for gestational age (SGA) oder Kontrollgruppe wurde erst zum Auswertungszeitpunkt an das Team des letzten Studienabschnitts weitergegeben.

Alle für die Bearbeitung der Fragestellung dieser Doktorarbeit und statistischen Auswertung verwendeten Daten der Auditiv evoked responses (AER) und Visual evoked Responses (VER) stammen von Frauen mit Einlingsschwangerschaften zwischen der 28. SSW und 41. SSW. Ausgeschlossen wurden bereits zu Beginn Probandinnen mit chronischen Grunderkrankungen, Probandinnen, bei deren Feten bereits Informationen über virale oder genetische Erkrankungen vorlagen, z.B. Chromosomenanomalien oder Toxoplasmoseinfektionen, sowie Probandinnen, bei denen es während der Geburt zu Sauerstoffmangel des Kindes kam (arterieller Nabelschnur-pH bei Geburt  $<7,0$  oder 5 Minuten APGAR  $<5$ ). Außerdem nicht teilnehmen konnten Probandinnen mit Metallimplantaten oder Tätowierungen (Störung der Magnetfelder) oder Probandinnen mit Platzangst.

Für das letzte follow-up wurden 72 Probandinnen erreicht, davon konnten wiederum 54 zur erneuten Teilnahme gewonnen werden, davon 7 IUGR, 12 SGA und 35 Probandinnen aus der Kontrollgruppe.

Zur Klärung der Fragestellung dieser Doktorarbeit, ob verzögerte Auditory bzw. Visual evoked responses zu einer veränderten kognitiven und psychischen Entwicklung führen, konnten nur Datensätze von Probanden eingeschlossen werden, die initial an der fMEG-Messung und am letzten Follow-up teilnahmen.

Die folgende Tabelle schlüsselt die Probanden nach Schwangerschaftswoche (SSW) bei fMEG-Messung in utero, durchschnittlichem Untersuchungsalter, Geschlecht, Beschulungsstatus, und Gruppenzuordnung in der Schwangerschaft auf.

Die in der ersten Studienphase erhobenen VER und AER wurden mit Hilfe eines Mediansplits in zwei Gruppen eingeteilt. Für die AER stellt sich dies wie folgt dar: AER-Median = 0 bzw. AER-Latenz < 192 ms entspricht einer kurzen Latenzzeit, AER-Median = 1 bzw. AER-Latenz > 192 ms entspricht einer langen Latenzzeit.

Tabelle 2: Überblick Stichprobe Visual evoked responses (VER) und Auditory evoked responses (AER)

|     |      | SSW Unter-<br>VER su-<br>Mes- chung<br>sung salter |                 | Schulkind |        | Geschlecht  |              | Gruppenzuordnung |        |                     |
|-----|------|--|-----------------|-----------|--------|-------------|--------------|------------------|--------|---------------------|
|     |      | Mittel-<br>wert                                    | Mittel-<br>wert | Ja        | Nein   | Junge       | Mäd-<br>chen | IUGR             | SGA    | Kontroll-<br>gruppe |
|     |      |  |                 | Anzahl    | Anzahl | An-<br>zahl | An-<br>zahl  | Anzahl           | Anzahl | Anzahl              |
| VER | kurz | 34   | 6,3             | 9         | 10     | 9           | 10           | 1                | 5      | 13                  |
|     | lang | 35   | 6,3             | 7         | 9      | 8           | 8            | 6                | 4      | 6                   |

|     |      | SSW<br>AER Untersu-<br>Mes- chungs-<br>sung alter |                 | Schulkind |        | Geschlecht |              | Gruppenzuordnung |        |                          |
|-----|------|---|-----------------|-----------|--------|------------|--------------|------------------|--------|--------------------------|
|     |      | Mit-<br>tel-<br>wert                              | Mittel-<br>wert | Ja        | Nein   | Junge      | Mäd-<br>chen | IUGR             | SGA    | Kon-<br>troll-<br>gruppe |
|     |      |   |                 | Anzahl    | Anzahl | Anzahl     | An-<br>zahl  | Anzahl           | Anzahl | Anzahl                   |
| AER | kurz | 33  | 6,3             | 7         | 11     | 9          | 9            | 3                | 4      | 11                       |
|     | lang | 35  | 6,3             | 4         | 8      | 6          | 6            | 2                | 5      | 5                        |

Im Überblick ist gut zu erkennen, dass die Stichproben, jeweils für VER und AER, bezüglich Schwangerschaftswoche bei Messung, Untersuchungsalter bei Follow-up, Geschlecht und Beschulungsstatus vergleichbar sind.

Die Gruppenzuordnung, zumindest bei den Visual evoked responses zu IUGR, SGA und Kontrollgruppe mit einer Gewichtung der IUGR zugeordneten Probanden bei den längeren Latenzzeiten unterstützt die bisher veröffentlichten Studienergebnisse (Hartkopf et al., 2018).



## 2.2. Studienablauf

Die Planung und Durchführung der gesamten Studie unterlag den ethischen Prinzipien der Forschung am Menschen gemäß der Deklaration von Helsinki 1963. Das Studienprotokoll des Forschungsvorhabens des Erstantrages wurde der Ethikkommission der Universität Tübingen vorgelegt und mit positivem Votum bewertet (476/2008 MPG1). Für die Durchführung des letzten Studienabschnitts zur Erfassung von Kognition, Psyche und Stress von der Mutter und des Kindes durch Fragebögen und die HRV-Analyse wurde ein separater Ethikantrag eingereicht, dieser wurde ebenfalls durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen genehmigt (Projektnummer 256/2015BO1). Alle Probandinnen nahmen freiwillig an der Studie teil. Ihre Einwilligung wurde schriftlich dokumentiert (s. Anhang).

Nach der erneuten Kontaktaufnahme durch die Studienhebamme der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen und der Vereinbarung eines Untersuchungstermins durch die Doktoranden und wissenschaftlichen Hilfskräfte der Kinder- und Jugendpsychiatrie wurden den Probandinnen postalisch mehrere Fragebögen zur Vorbereitung auf den Untersuchungstermin inklusive eines Rücksendeumschlags und der Einverständniserklärung zugesandt. Der Umschlag enthielt außerdem einen kindgerecht gestalteten Aufklärungsbogen (s. Anhang) mit Zeichnungen, der auch die Kinder auf den Untersuchungstermin vorbereiten sollte. Im telefonischen Vorgespräch wurden die Probandinnen auf den Umfang der Testung vor Ort und die freiwillige Möglichkeit eines anschließenden Tragens eines Langzeit-EKGs über 24 Stunden hingewiesen. Meist wurden die Fragebögen bereits im Vorfeld des Untersuchungstermins gesichtet und ausgewertet. Zum Untersuchungstermin wurden die Probandinnen gemeinsam mit ihren Kindern eingeladen. Sie wurden gebeten, neben den eventuell noch nicht vorliegenden Fragebögen, Arztbriefe und das gelbe Untersuchungsheft der Kinder zum Termin mitzubringen. Parkplätze konnten vom Universitätsklinikum für die Dauer des Termins zur Verfügung gestellt werden. Am Tag des Untersuchungstermins wurden Mutter und Kind gleichzeitig von zwei Testpersonen, Doktoranden bzw.

wissenschaftlichen Hilfskräften der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Tübingen in Empfang genommen. Die Testungen fanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten, entweder vormittags oder nachmittags statt. Für Geschwisterkinder stand an einigen Terminen eine Kinderbetreuung zur Verfügung. Die Mütter begleiteten bei Trennungsschwierigkeiten den Einstieg in die Testung des Kindes mit einer Testperson und zogen sich dann zum Gespräch mit der zweiten Testperson in den angrenzenden Raum zurück.

Die Kinder wurden in einer ca. zwei Stunden dauernden Testung unter immer gleichen Testbedingungen einem allgemeinen Entwicklungstest unterzogen. Nach Abschluss der standardisierten Kognitionstestung (ca. 45 Minuten) oder bei deutlicher motorischer Unruhe der Kinder wurde eine 10-15 minütige Pause eingelegt. Danach wurde die Testung fortgesetzt. Getränke wurden vor Ort zur Verfügung gestellt, Verpflegung wurde von den Probanden mitgebracht.

Zeitgleich wurden mit den Müttern Inhalte der Studie, eventuelle Rückfragen zur Einverständniserklärung und die beantwortenden Fragebögen besprochen. Danach wurden ein strukturiertes Elterninterview sowie eine IQ-Erhebung der Mutter durchgeführt. In wenigen Fällen waren hierzu auch die Väter anwesend.

Im Anschluss wurden Kopien des gelben Untersuchungshefts und von möglichen Arztbriefen oder Befunden angefertigt. Das Gespräch und die Testung der Mutter nahm ca. 1,5 Stunden in Anspruch. Nach Abschluss der Testung von Mutter und Kind wurde mit beiden gemeinsam, bei Annahme des Angebots, ein Langzeit-EKG angelegt.

Mutter und Kind wurden gebeten, das Gerät 24 Stunden zu tragen und wurden zur Abnahme und dem Ausschalten angeleitet. Außerdem wurde ein Fragebogen zur Erhebung der Schafdauer und Schlafqualität ausgehändigt (s. Anhang).

Die Kinder erhielten nach Abschluss der Untersuchung ein kleines Dankeschön. Die EKG-Gerät wurde entweder persönlich oder postalisch zurückgebracht oder durch die Mitarbeiter der Kinder- und Jugendpsychiatrie bei den Probanden zu Hause abgeholt. Hierbei wurde auch der Schlaferfassungsbogen eingesammelt.

## 2.3. Untersuchungsmaterial

### 2.3.1. Überblick der angewandten Testverfahren

Zum Einsatz kamen zum einen Fragebögen, die von den Müttern bereits im Vorfeld der Untersuchung zu Hause ausgefüllt wurden. Hier fanden das Brief Symptom Inventory (BSI) (Derogatis, 1993), das Persönlichkeits-, Stil- und Störungs-Inventar (PSSI) (Kuhl & Kazén, 2009), das Trierer Inventar zum chronischen Stress (TICS) (Schulz et al., 2004), das Elternbelastungs-Inventar (EBI) (Tröster, 2011) und der Stressverarbeitungsfragebogen, SVF120 (Erdmann & Janke, 2008), Anwendung. Die Fragebögen sollten vor allem die psychische Situation der Mutter, potentielle Pathologien und die aktuelle Belastungssituation möglichst genau abbilden.

Um einen generellen Eindruck der Entwicklung des Kindes zu bekommen und eine Evaluation des Erreichens der Meilensteine und der generellen Funktionalität des Kindes zu ermöglichen kamen der Mannheimer Elternfragebogen (MEF), die Child Behavior Checklist (CBCL) (Achenbach, 1991) - ein klinischer Fragebogen zu internalisierenden und externalisierenden Störungen, sowie eine ausführliche von der Studiengruppe konzipierte Sozialanamnese des Kindes zum Einsatz. Diese wurden ebenfalls vor dem persönlichen Termin im optimalen Fall eingesandt, gesichtet und ausgewertet.

Bei der Untersuchung vor Ort wurde eine ca. zweistündige IDS-Testung, Intelligence and Development Scales (IDS) (Grob et al., 2009) mit den Kindern unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die IDS-Testung gehört zu den allgemeinen Entwicklungstests und deckt die Funktionsbereiche Psychomotorik, sozial-emotionale Kompetenz, Mathematik, Sprache und Leistungsmotivation ab.

Gleichzeitig integrieren die Intelligenz- und Entwicklungszahlen einen Intelligenztest, so dass sie auch die kognitive Entwicklung mit insgesamt sieben Untertests erfassen. Zeitgleich wurde am Untersuchungstag mit den Müttern gesprochen und vor Ort ein diagnostisches Interview geführt, das sogenannte K-SADS (Chambers et al., 1985). Außerdem wurde mit den Müttern ein kurzer Test zur

Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus der Mutter durchgeführt (MWT-B) (Lehrl, 1993).

Im Anschluss an die parallel stattfindende Untersuchung von Mutter und Kind wurde Müttern und Kindern ein Langzeit-EKG für eine 24h-Herzratenvariabilitäts-Messung mit dem Ziel der Auswertung der Herzratenvariabilität als Stressverarbeitungsmarker angelegt.

Von einigen Müttern und Kindern wurde das Tragen des Langzeit-EKGs bereits vor Beginn des Untersuchungstermins ausgeschlossen, einige Kinder verweigerten die Anlage vor Ort oder nahmen das EKG vor Ablauf der 24 Stunden zu Hause selbstständig ab. Ergänzend wurden die Probandinnen gebeten, das gelbe Untersuchungsheft und ggf. Arztbriefe ihrer Kinder aus den letzten 6 Jahren mitzubringen. Das gelbe Untersuchungsheft und Arztbriefe wurde kopiert und anonymisiert mit den Testergebnissen gesammelt und abgelegt. Die für die Fragestellung dieser Doktorarbeit interessanten Testungen und Fragebögen werden im Anschluss detailliert beschrieben.

Tabelle 3: Überblick Testverfahren

|  | Eltern bzw. Mutter  | Kind   |
|--|---|--|
| Termin vor Ort   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- KIDDIE-SADS</li> <li>- MWT-B</li> <li>- 24h-HRV-Messung</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- IDS-Testung</li> <li>- Gelbes Untersuchungsheft</li> <li>- 24h-HRV-Messung</li> </ul> |
| Zu Hause<br>(auszufüllen von der Mutter/den Eltern in Vorbereitung auf den Termin vor Ort) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- MEF</li> <li>- CBCL</li> <li>- BSI</li> <li>- PSSI</li> <li>- TICS</li> <li>- EBI</li> <li>- SVF 120</li> <li>- Sozialdemographie</li> </ul> |  |

### 2.3.2. IDS (Intelligent Development Scales)

Bei der Testung der Kinder kamen die IDS (Intelligent Development Scales) (Grob et al., 2009), also Intelligenz- und Entwicklungsskalen für Kinder zwischen 5 und 10 Jahren zum Einsatz. Die Entwicklungsskalen evaluieren die Funktionsbereiche Psychomotorik, sozial-emotionale Kompetenz, Mathematik, Sprache und Leistungsmotivation.

Gleichzeitig integrieren die Intelligent Development Scales (IDS) einen Intelligenztest, so dass sie auch die kognitive Entwicklung mit insgesamt sieben Untertests erfassen. Aus den sieben Untertests lässt sich abschließend ein IQ-Wert generieren. Zusätzlich wird am Ende der Testung das Entwicklungsniveau in denen in der Entwicklung erworbenen Wissensbereichen Sprache und Mathematik überprüft. Die subjektive Bewertung der Leistungsmotivation durch den Untersucher dient der Kontrolle der Testsituation. Die IDS (Intelligent Development Scales) (Grob et al., 2009) werden häufig im Rahmen der Einschulungsdiagnostik eingesetzt. Die Durchführung der Testung dauerte im Schnitt ca. 90-120 Minuten, der Kognitionsteil ca. 45 Minuten, danach wurde prinzipiell eine kurze Pause eingelegt. Im Anschluss dauerten die folgenden Testanteile in der Psychomotorik ca. 10 Minuten, die Testung der Sozial-Emotionalen Kompetenz ca. 15 Minuten, und die Testung von Mathematik und Sprache ca. jeweils 10 Minuten.

Die Testung wurde im Rahmen dieser Studie von einer Doktorandin und wissenschaftlichen Hilfskräften durchgeführt, die in der Ambulanz der Kinder- und Jugendpsychiatrie von Kinder- und Jugendpsychotherapeuten i.A. eingearbeitet wurden.

Die Durchführungsobjektivität der Testung ist weitestgehend gegeben (Vogl et al., 2015), da standardisierte Instruktionen (inkl. Nachfrageregeln) vorhanden sind und Abbruch- und Umkehrregeln für jeden Subtest vorliegen (Koch et al., 2011). Durch zum Teil unverständliche Angaben in der Benutzeranleitung, z.B. bezüglich der Durchführungsdauer, kann es allerdings zu Schwierigkeiten bei der Durchführung kommen. Durch einen standardisierten Auswertungsbogen wird die Auswertungsobjektivität weitestgehend gewährleistet. Zusätzlich stehen Auswertungsbeispiele zur Verfügung. Allerdings erschweren z.T. komplizierte Be-

wertungskriterien von Untertests, z.B. Grobmotorik oder Sozial-Emotionale Kompetenz die Punktevergabe (Koch et al., 2011). Die Interpretationsobjektivität ist gegeben, Normwerte und Hinweise zur Interpretation (inklusive Fallbeispiel) sind vorhanden (Vogl et al., 2015). Eine Paralleltest-Reliabilität entfällt, da kein Paralleltest vorhanden (Vogl et al., 2015). Zur Testhalbierungsreliabilität und zur Profilreliabilität liegen bisher keine Ergebnisse vor. Die Retest-Reliabilität ist eingeschränkt gegeben, bei einer Erhebung mit 31 Schweizer Kindern im Alter von 7,6 Jahren und einem Test-Retest Intervall von 5 Monaten zeigten vor allem der Subtest Mathematik (0,88) und der Gesamtwert kognitive Entwicklung (0,83) eine gute Stabilität (Vogl et al., 2015).

Alle anderen Untertests wiesen geringe Stabilitäten auf. Bisher gibt es hierzu keine Studie mit größerer Stichprobe.

In der Normierungsstichprobe lagen folgende Konsistenzwerte der Tests vor: Sprache (0,81-0,82), Leistungsmotivation (0,76-0,86), Psychomotorik (0,57-0,71) und zur sozial-emotionalen Kompetenz (0,59-0,79), kognitive Entwicklung (0,92) und Mathematik (0,87) (Vogl et al., 2015).

Die Konstruktvalidität der Testung liegt eingeschränkt vor. Zur Überprüfung der Kriteriumsvalidität wurde der Zusammenhang mit anderen Intelligenztests untersucht, u.a. mit dem HAWIK-IV (Petermann & Petermann, 2008). In dieser Untersuchung wurden 172 Schweizer Kinder eingeschlossen, das Durchschnittsalter lag bei 8,6 Jahren. Zwischen der Teilnahme an den beiden Testungen lagen im Durchschnitt 10 Tage. Eine hohe Korrelation konnte in dieser Studie nur für den IDS Funktionsbereich Kognition nachgewiesen werden. Im Rahmen von weiteren Untersuchungen mit Schweizer Kindern (n=160) bestand u.a. exemplarisch die mittlere Korrelation des Salzburger Lese- und Rechtschreibtests (Landerl et al., 2006) der Untertests Lesen (0,27) und Schreiben (0,21) mit dem IDS-Gesamtwert Kognition. Der Schweizer Rechtentest in der 1.-3. Klasse (Lobeck & Frei, 1987) zeigte folgende Korrelationen mit den IDS: Kognition (0,41), Mathematik (0,41) und Sprache (0,19 bis 0,20) (Vogl et al., 2015). Die Kriteriumsvalidität ist somit weitestgehend gegeben. Angaben zur Überprüfung der Kriteriumsvalidität des Funktionsbereichs Psychomotorik fehlen. Angaben zur prognostischen Validität fehlen ebenfalls (Vogl et al., 2015).

### 2.3.3. MWT-B

Der MWT-B ist einer von mehreren Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests, die zur Ermittlung des allgemeinen Intelligenzniveaus genutzt werden können (Lehrl, 2005).

Der bei der vorliegenden Untersuchung genutzte MWT-B, durchgeführt von der Mutter vor Ort am Tag der Testung, ist auch die aktuell verbreitetste Version.

Die Dauer der Testung nimmt bei gesunden Personen ca. 5 Minuten in Anspruch. Testanweisung, -durchführung und -auswertung sind vollumfänglich standardisiert und erfordern keine Fachkenntnisse.

Die Split-Half-Reliabilitäten mit Spearman-Brown-Korrektur betrug bei der Normierung des MWT-B mit 132 Erwachsenen zwischen 18 und 75 Jahren unterschiedlichen Bildungsniveaus 0,94 (Lehrl, 2005).

#### 2.3.4. CBCL-(Child Behavior Checklist) 4-18

Die Child Behavior Checklist 4-18 wird für Kinder im Alter von 4 bis 18 Jahren genutzt (Achenbach et al., 1998). Die Eltern werden gebeten, die Fähigkeiten und Schwierigkeiten ihrer Kinder numerisch einzuschätzen. Die Bearbeitungsdauer beträgt etwa 15 Minuten. Die Ausgabe, die zur Durchführung der Testung im Rahmen dieser Doktorarbeit genutzt wurde, ist in dieser Form seit 1996 im Einsatz.

Ausgewertet werden drei Kompetenzskalen, nämlich Aktivität, soziale Kompetenz und Schule sowie acht Syndrome, nämlich Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten (Achenbach, 1991). Hier können zusätzliche Fragebögen, entweder von Testperson selbst oder z.B. von Lehrern mit einbezogen werden.

Aus diesen Skalen wird ein Gesamtwert für Problemverhalten (in den Ergebnissen dieser Doktorarbeit als CBCL T-Wert gesamt bezeichnet), sowie ein Wert zu internalisierendem Verhalten (CBCL T-Wert int.) und ein Wert zu externalisierendem Verhalten (CBCL T-Wert ext.) ermittelt.

Die Durchführung, Auswertung und Interpretation der Testung ist standardisiert und objektiv durchführbar (Achenbach et al., 1998).

Die Durchführungsreliabilität wurde in einer klinischen Studie in Deutschland untersucht (n= 1653) und in einer Feldstichprobe (n=1622) weitestgehend bestätigt. Der Gesamtwert für Problemverhalten sowie die Skalen „internalisierendes Verhalten“ und „externalisierendes Verhalten“ zeigten in beiden Untersuchungen eine interne Konsistenz von 0,85.

In einer repräsentativen Stichprobe (n= 2900) wurde die Testung für den deutschen Sprachraum normiert (Achenbach et al., 1998).

Die Auswertung bietet die Möglichkeit, getrennt für Jungen und Mädchen in zwei Altersgruppen (4-11 Jahre und 12-18 Jahre), Prozentränge und T-Werte zu ermitteln.



### 2.3.5. Messung der Auditory und Visual evoked Responses

Die Messungen wurden im Rahmen der Längsschnittstudie im fMEG-Zentrum der Forschungsabteilung der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen mit dem fMEG-Gerät SARA II (SQUID Array for Reproductive Assessment, VSM MedTech Ltd, Port Coquitlam, Kanada) durchgeführt. Vor der Stimulation wurden außerdem ein 30 minütiges CTG (Avalon CTS, Philips, Amsterdam; NL) angelegt und eine Ultraschalluntersuchung (Logiq 500MD, GE, UK) vorgenommen. Die Ultraschalluntersuchung diente der Bestimmung von fetaler Lage und Augenposition in utero, die direkt nach der Stimulation erneut kontrolliert wurde. Eine ausführliche Ultraschalluntersuchung inklusive Gewichtsbestimmung fand bereits 10 Tage vor der Untersuchung statt. Die Untersuchungen wurden ab der 28. Schwangerschaftswoche durchgeführt.

Die Messung selbst wurde in drei Abschnitte eingeteilt und nahm insgesamt 30 Minuten in Anspruch. Es wurden hierbei je 10 Minuten unter auditiver bzw. visueller Stimulation sowie 10 Minuten ohne Stimulation (Spontanmessung) aufgezeichnet. Der Ablauf der Abschnitte wurde bei jeder Messung zufällig festgelegt. Zur visuellen Stimulation wurde ein Lichtreiz zielgenau um die erhobene Augenposition des Fetus über fiberoptische Kabel und ein LED-Lichtaufkleber von außen in die den Mutterleib umgebende Kammer geleitet. Die Stimulusdauer betrug 500 ms bei einem Interstimulusintervall von  $2\text{ s} \pm 0,5\text{ s}$ . Das hierbei genutzte Rotlicht mit einer Wellenlänge von 625 nm (Intensität 8000 Lux) wird als ungefährlich für den Feten eingestuft und wurde bereits von der amerikanischen Arbeitsgruppe am fMEG-Prototypen eingeführt (Wilson et al., 2009). Die Ergebnisse der Stimulationen zusammen mit der Erfassung der fetalen Verhaltensstadien wurden freundlicherweise von dem fMEG-Forschungsteam der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen für die Klärung der Fragestellung dieser Doktorarbeit zur Verfügung gestellt.

### 2.3.6. Statistische Datenanalyse

Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics in der Version 28 für Mac verwendet. Zum einen wurden die Latenzen für AER und VER mit abhängigen Variablen korreliert.

Um zu vergleichen, ob sich bei AER und VER die Gruppen in Bezug auf die erfassten Variablen unterscheiden wurden Kovarianzanalysen durchgeführt und mit den Zwischensubjektfaktoren Latenzlänge (AER kurz/AER lang oder VER kurz/VER lang) und der Kovariate Verhaltensstadium bzw. Fetal Behavioral State. Da die Hypothesen gerichtet waren, wurde einseitig getestet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Statistik

Zur Bearbeitung der Fragestellung dieser Doktorarbeit wurden zwei Datensätze verwendet. Der erste Datensatz, zur Verfügung gestellt von den KollegInnen des Forschungszentrums der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen, umfasst 95 Observationen von Probandinnen erhoben von 2010 bis 2013, die zwischen Schwangerschaftswoche 28 und 40 zu Messungen von VER und AER sowie der Erfassung von fetalen Verhaltensstadien ein- oder mehrfach mit dem fMEG-Gerät im Forschungszentrum der Frauenklinik untersucht wurden. Bei 74 der Probandinnen wurden auch oder ausschließlich VER gemessen, und bei 68 auch oder ausschließlich AER.

Der zweite Datensatz enthält die Untersuchungsergebnisse des letzten geplanten Untersuchungstermins, durchgeführt von den Doktorandinnen der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Tübingen in Kooperation mit dem fMEG-Forschungszentrum der Frauenklinik. Der Datensatz enthält die Ergebnisse von verbleibenden 54 ProbandInnen, die in den Jahren 2016 bis 2019 an den Nachuntersuchungen teilgenommen haben. Hierbei handelt es sich zum Großteil um Fragebögen, die von den Müttern über sich selbst oder ihre Kinder ausgefüllt wurden, sowie Testergebnisse der teilnehmenden Kinder und Mütter der Untersuchung vor Ort.

Zur Analyse des Zusammenhangs der in utero gemessenen VER und AER mit der kognitiven und psychischen Entwicklung der Kinder konnten nur vollständige Datensätze verwandt werden, also Probanden, bei denen Daten im Zeitraum 2010 bis 2013 und Daten im Zeitraum 2016 bis 2019 erhoben wurden. Geplant war im Studienkonzept, Kinder zwischen 5,5 und 6,5 Jahren einzuschließen.

Aufgrund von Schwierigkeiten bei Terminfindung, ergab sich nun für die vollständigen, bei der hier vorliegenden Analyse verwendeten Datensätze eine Altersspanne von 6,0-6,8 Jahren. Nach dem Ausschluss unvollständiger Datensätze ergab sich für die folgenden Analysen der AER ein Kollektiv von  $n=30$ , für die Analysen der VER ein Kollektiv von  $n=35$ . Da bei einigen dieser Frauen sowohl

AER als auch VER gemessen wurden, die in Folge getrennt voneinander analysiert werden, ergibt sich für die deskriptive Statistik der vollständigen Datensätze ein  $n=44$ .

Die folgende Tabelle 4 fasst die deskriptive Statistik der zu analysierenden Variablen der vollständigen Datensätze zusammen.

Tabelle 4: Deskriptive Statistik Gesamtdatensatz

|                     | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum | Gesamtzahl |
|---------------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|------------|
| IQ des Kindes       | 104        | 105    | 9                  | 86      | 123     | 44         |
| Psychomotorik       | 9,9        | 10,3   | 2,0                | 4,0     | 13,0    | 44         |
| Soz.-Emo. Kompetenz | 9,5        | 9,3    | 1,8                | 4,8     | 12,5    | 44         |
| Sprache Ges.        | 10,0       | 9,5    | 2,2                | 7,0     | 17,5    | 44         |
| CBCL T-Wert ges.    | 53         | 53     | 8                  | 38      | 71      | 44         |
| CBCL T-Wert int.    | 52         | 53     | 8                  | 38      | 72      | 44         |
| CBCL T-Wert ext.    | 53         | 52     | 8                  | 37      | 70      | 44         |
| IQ der Mutter       | 118        | 118    | 13                 | 97      | 143     | 44         |
| AER-Latenz (ms)     | 195        | 192    | 66                 | 99      | 337     | 44         |
| VER-Latenz (ms)     | 207,3      | 198,2  | 61,5               | 101,6   | 337,5   | 44         |

Für die VER erfolgte ebenfalls eine Einteilung mittels Mediansplit: VER-Median = 0 bzw. VER-Latenz < 198,2 ms entspricht einer kurzen Latenzzeit, VER-Median = 1 bzw. VER-Latenz > 198,2 ms entspricht einer langen Latenzzeit.

Die deskriptive Statistik nach Ergänzung um einen Mediansplit nach kurzen und langen Latenzzeiten und Aufteilung nach AER und VER ist untenstehend dargestellt. Bei den Müttern wurden wie bereits erwähnt beide Messungen oder nur eine der beiden Messungen durchgeführt. Daher verändert sich die Gesamtzahl des Kollektivs je nach Analyse.

Für die Analysen der Auditory evoked responses ergab sich ein Kollektiv von n=30.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik mit Mediansplit für Auditiv evoked Responses (AER)

|                           | Kurze Latenzzeit AER |        |                    |         |         | Lange Latenzzeit AER |            |        |                    |         |         |            |
|---------------------------|----------------------|--------|--------------------|---------|---------|----------------------|------------|--------|--------------------|---------|---------|------------|
|                           | Mittelwert           | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum | Gesamtzahl           | Mittelwert | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum | Gesamtzahl |
| IQ des Kindes             | 103                  | 105    | 10                 | 87      | 117     | 18                   | 102        | 102    | 9                  | 91      | 123     | 12         |
| Psychomotorik             | 9,8                  | 10,3   | 1,9                | 4,0     | 12,7    | 18                   | 9,1        | 8,8    | 2,4                | 5,0     | 12,7    | 12         |
| Soz.-Emotionale Kompetenz | 9,2                  | 8,8    | 1,4                | 7,5     | 12,3    | 18                   | 9,5        | 9,8    | 2,3                | 4,8     | 12,5    | 12         |
| Sprache                   | 9,4                  | 9,0    | 1,6                | 7,0     | 13,0    | 18                   | 10,4       | 9,3    | 2,1                | 8,5     | 14,0    | 12         |
| CBCL T-Wert               | 55                   | 55     | 9                  | 38      | 71      | 18                   | 51         | 53     | 7                  | 39      | 59      | 12         |
| CBCL T int.               | 53                   | 55     | 10                 | 38      | 72      | 18                   | 53         | 54     | 7                  | 38      | 59      | 12         |
| CBCL T ext.               | 54                   | 55     | 9                  | 37      | 70      | 18                   | 50         | 51     | 8                  | 37      | 60      | 12         |
| IQ der Mutter             | 118                  | 118    | 13                 | 100     | 143     | 18                   | 120        | 121    | 13                 | 97      | 143     | 12         |

Für die Analysen der Visual evoked responses ergab sich ein Kollektiv von n=35.

Tabelle 6: Deskriptive Statistik mit Mediansplit für Visual evoked Responses (VER)

|                           | Kurze Latenzzeit VER |        |                    |         |         |            | Lange Latenzzeit VER |        |                    |         |         |            |
|---------------------------|----------------------|--------|--------------------|---------|---------|------------|----------------------|--------|--------------------|---------|---------|------------|
|                           | Mittelwert           | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum | Gesamtzahl | Mittelwert           | Median | Standardabweichung | Minimum | Maximum | Gesamtzahl |
| IQ des Kindes             | 107                  | 108    | 9                  | 91      | 123     | 19         | 101                  | 103    | 10                 | 86      | 117     | 16         |
| Psychomotorik             | 10,4                 | 10,7   | 2,0                | 5,0     | 13,0    | 19         | 9,9                  | 10,2   | 1,5                | 7,3     | 12,7    | 16         |
| Soz.-Emotionale Kompetenz | 10,1                 | 10,8   | 1,5                | 7,5     | 12,3    | 19         | 9,6                  | 9,4    | 1,9                | 6,0     | 12,5    | 16         |
| Sprache                   | 10,4                 | 9,5    | 2,5                | 7,0     | 17,5    | 19         | 9,4                  | 9,0    | 1,7                | 7,5     | 14,0    | 16         |
| CBCL T-Wert               | 52                   | 51     | 8                  | 38      | 69      | 19         | 50                   | 50     | 7                  | 39      | 62      | 16         |
| CBCL T-Wert int.          | 49                   | 52     | 8                  | 38      | 66      | 19         | 51                   | 53     | 6                  | 38      | 59      | 16         |
| CBCL T-Wert ext.          | 54                   | 53     | 8                  | 41      | 70      | 19         | 50                   | 51     | 7                  | 37      | 58      | 16         |
| IQ der Mutter             | 117                  | 112    | 14                 | 100     | 143     | 19         | 119                  | 124    | 13                 | 97      | 143     | 16         |

Neben den oben abgebildeten Daten wurde zur Kontrolle die Kovariate des fetalen Aktivitätszustandes in utero verwandt. Hierbei handelt es sich um den Aktivitätszustand des Fetus bei Erhebung der AER oder VER. In den folgenden Analysen ist diese Kovariate als „Fetal Behavioral state“ abgebildet. Die Klassifizierung des fetalen Aktivitätszustands geht wie bereits erwähnt auf die Einteilung von Nijhuis et al. zurück (Nijhuis et al., 1982). Die klassischen Verhaltensstadien 1F – 4F für ein Gestationsalter  $\geq 32+1$  SSW und die Stadien quiet und active bei einem Gestationsalter vor der 32+1 SSW. Relevant für die Auswertung ist die Einbeziehung des Fetal Behavioral States als Kovariate, da im Rahmen der

Längsschnittstudie bereits gezeigt werden konnte, dass die Feten im aktiven Zustand schneller reagieren als im passiven Schlaf (Kiefer-Schmidt et al., 2013).

### 3.2. Darstellung der Korrelation

Zur Überprüfung der Korrelationen zwischen den Latenzzeiten der AER und den Ergebnissen der Follow-up Untersuchung wurden diese mit den Ergebnissen der Untertests der Intelligence and Development Scales (IQ des Kindes, Sozial-Emotionale Kompetenz, Psychomotorik), den Ergebnissen der CBCL (internalisierend, externalisierend, gesamt) analysiert. Es erfolgte eine einseitige Testung in der Annahme, dass sich die Ergebnisse der Untersuchungen bei steigender Latenzzeit verschlechtern. Für die Korrelation zwischen der Latenzzeit der AER und der Sozial-emotionalen Kompetenz ( $r = 0,169$ ,  $p = 0,191$ ) zeigte sich keine statistische Signifikanz zu einem üblichen Signifikanzniveau (bspw.  $\alpha = 0,01$ ,  $0,05$  oder  $0,1$ ).

Genauso stellte sich die Situation da für den IQ des Kindes ( $r = -0,155$ ,  $p = 0,210$ ), die Sprachtestung ( $r = 0,027$ ,  $p = 0,446$ ), die Psychomotorik des Kindes ( $r = -0,179$ ,  $p = 0,177$ ), den Gesamt T-Wert der CBCL ( $r = -0,166$ ,  $p = 0,190$ ), den T-Wert für internalisierendes Verhalten der CBCL ( $r = -0,074$ ,  $p = 0,348$ ), den T-Wert für externalisierendes Verhalten der CBCL ( $r = -0,117$ ,  $p = 0,269$ ) und den IQ der Mutter ( $r = 0,156$ ,  $p = 0,209$ ).



*Korrelationen*

|                              |                     | AER<br>Latenzzeit | Soz.-Emoti-<br>onale Kom-<br>petenz | IQ des<br>Kindes | Sprache | CBCL<br>T-Wert<br>Ges. | CBCL<br>T-Wert<br>Int. | CBCL<br>T-Wert<br>Ext. | IQ der<br>Mutter | Psycho-<br>motorik |
|------------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|--------------------|
| AER Latenzzeit               | Pearson-Korrelation | 1                 | ,169                                | -,155            | ,027    | -,166                  | -,074                  | -,117                  | ,156             | -,179              |
|                              | Signifikanz         |                   | ,191                                | ,210             | ,446    | ,190                   | ,348                   | ,269                   | ,209             | ,177               |
|                              | N                   | 30                | 29                                  | 29               | 29      | 30                     | 30                     | 30                     | 29               | 29                 |
| Soz.-Emotionale<br>Kompetenz | Pearson-Korrelation | ,169              | 1                                   | ,054             | ,193    | -,204                  | -,252                  | ,004                   | -,101            | ,151               |
|                              | Signifikanz         | ,191              |                                     | ,365             | ,107    | ,094                   | ,051                   | ,491                   | ,261             | ,167               |
|                              | N                   | 29                | 43                                  | 43               | 43      | 43                     | 43                     | 43                     | 43               | 43                 |
| IQ des Kindes                | Pearson-Korrelation | -,155             | ,054                                | 1                | ,509**  | -,221                  | -,191                  | -,114                  | -,073            | ,419**             |
|                              | Signifikanz         | ,210              | ,365                                |                  | <,001   | ,078                   | ,110                   | ,233                   | ,321             | ,003               |
|                              | N                   | 29                | 43                                  | 43               | 43      | 43                     | 43                     | 43                     | 43               | 43                 |
| Sprache                      | Pearson-Korrelation | ,027              | ,193                                | ,509**           | 1       | -,251                  | -,204                  | -,219                  | -,090            | ,220               |
|                              | Signifikanz         | ,446              | ,107                                | <,001            |         | ,052                   | ,095                   | ,080                   | ,284             | ,078               |
|                              | N                   | 29                | 43                                  | 43               | 43      | 43                     | 43                     | 43                     | 43               | 43                 |
| CBCL<br>Ges.                 | Pearson-Korrelation | -,166             | -,204                               | -,221            | -,251   | 1                      | ,813**                 | ,832**                 | ,179             | -,230              |
|                              | Signifikanz         | ,190              | ,094                                | ,078             | ,052    |                        | <,001                  | <,001                  | ,126             | ,069               |
|                              | N                   | 30                | 43                                  | 43               | 43      | 44                     | 44                     | 44                     | 43               | 43                 |
| CBCL T-Wert int.             | Pearson-Korrelation | -,074             | -,252                               | -,191            | -,204   | ,813**                 | 1                      | ,481**                 | ,178             | -,158              |
|                              | Signifikanz         | ,348              | ,051                                | ,110             | ,095    | <,001                  |                        | <,001                  | ,127             | ,155               |
|                              | N                   | 30                | 43                                  | 43               | 43      | 44                     | 44                     | 44                     | 43               | 43                 |
| CBCL T-Wert<br>ext.          | Pearson-Korrelation | -,117             | ,004                                | -,114            | -,219   | ,832**                 | ,481**                 | 1                      | ,164             | -,099              |
|                              | Signifikanz         | ,269              | ,491                                | ,233             | ,080    | <,001                  | <,001                  |                        | ,147             | ,264               |

|               |                     |       |       |        |       |       |       |       |       |       |
|---------------|---------------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|               | N                   | 30    | 43    | 43     | 43    | 44    | 44    | 44    | 43    | 43    |
| IQ der Mutter | Pearson-Korrelation | ,156  | -,101 | -,073  | -,090 | ,179  | ,178  | ,164  | 1     | -,207 |
|               | Signifikanz         | ,209  | ,261  | ,321   | ,284  | ,126  | ,127  | ,147  |       | ,091  |
|               | N                   | 29    | 43    | 43     | 43    | 43    | 43    | 43    | 43    | 43    |
| Psychomotorik | Pearson-Korrelation | -,179 | ,151  | ,419** | ,220  | -,230 | -,158 | -,099 | -,207 | 1     |
|               | Signifikanz         | ,177  | ,167  | ,003   | ,078  | ,069  | ,155  | ,264  | ,091  |       |
|               | N                   | 29    | 43    | 43     | 43    | 43    | 43    | 43    | 43    | 43    |

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Tabelle 7: Korrelation zwischen AER und Parametern für Kognition und Psyche von Mutter und Kind

Die Ergebnisse der Follow-up Untersuchung wurden ebenfalls mit der Latenzzeit der VER korreliert (s. Tabelle 8). Besonders interessant sind hier die Ergebnisse für den IQ des Kindes, hier ergibt sich ein p-Wert von 0,074 ( $r = 0,250$ ), der zumindest auf dem 10 % - Niveau statistisch signifikant ist. Hier lässt sich wieder vermuten, dass sich bei einer Vergrößerung der Stichprobe ein noch deutlich signifikanteres Ergebnis ergeben würde.

Für die weiteren Ergebnisse der Untertests der IDS Sozial-Emotionale Kompetenz des Kindes ( $r=0,135$ ,  $p=0,220$ ) und Psychomotorik des Kindes ( $r=-0,008$ ,  $p=0,482$ ) ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die T-Werte der CBCL (internalisierend, externalisierend, gesamt) wurden ebenfalls im Zusammenhang mit den VER betrachtet. Für den Gesamt T-Wert ergab sich ein  $p=0,086$  ( $r=-0,236$ ), ebenfalls zumindest auf dem 10%-Niveau statistisch signifikant, für den T-Wert für internalisierendes Verhalten ein  $p=0,323$  ( $r=0,080$ ) und für den T-Wert für externalisierendes Verhalten  $p=0,018$  ( $r=-0,357$ ). Für die Korrelation zwischen der VER und dem IQ der Mutter ergab sich ein  $p=0,434$  ( $r=0,029$ ), also keine statistische Signifikanz.

|                              |                     | VER La-<br>tenz | Soz.- Emo.<br>Kompetenz | IQ des<br>Kindes | Sprache | CBCL<br>T-Wert<br>ges. | CBCL<br>T-Wert<br>int. | CBCL<br>T-Wert<br>ext. | IQ der<br>Mutter | Psycho-<br>motorik |
|------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------------|------------------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|--------------------|
| VER Latenz                   | Pearson-Korrelation | 1               | ,135                    | -,250            | -,156   | -,236                  | ,080                   | -,357*                 | ,029             | -,008              |
|                              | Signifikanz         |                 | ,220                    | ,074             | ,185    | ,086                   | ,323                   | ,018                   | ,434             | ,482               |
|                              | N                   | 35              | 35                      | 35               | 35      | 35                     | 35                     | 35                     | 35               | 35                 |
| Soz.-Emotionale<br>Kompetenz | Pearson-Korrelation | ,135            | 1                       | ,054             | ,193    | -,204                  | -,252                  | ,004                   | -,101            | ,151               |
|                              | Signifikanz         | ,220            |                         | ,365             | ,107    | ,094                   | ,051                   | ,491                   | ,261             | ,167               |
|                              | N                   | 35              | 43                      | 43               | 43      | 43                     | 43                     | 43                     | 43               | 43                 |
| IQ des Kindes                | Pearson-Korrelation | -,250           | ,054                    | 1                | ,509**  | -,221                  | -,191                  | -,114                  | -,073            | ,419**             |
|                              | Signifikanz         | ,074            | ,365                    |                  | <,001   | ,078                   | ,110                   | ,233                   | ,321             | ,003               |
|                              | N                   | 35              | 43                      | 43               | 43      | 43                     | 43                     | 43                     | 43               | 43                 |
| Sprache                      | Pearson-Korrelation | -,156           | ,193                    | ,509**           | 1       | -,251                  | -,204                  | -,219                  | -,090            | ,220               |
|                              | Signifikanz         | ,185            | ,107                    | <,001            |         | ,052                   | ,095                   | ,080                   | ,284             | ,078               |
|                              | N                   | 35              | 43                      | 43               | 43      | 43                     | 43                     | 43                     | 43               | 43                 |
| CBCL T-Wert ges.             | Pearson-Korrelation | -,236           | -,204                   | -,221            | -,251   | 1                      | ,813**                 | ,832**                 | ,179             | -,230              |
|                              | Signifikanz         | ,086            | ,094                    | ,078             | ,052    |                        | <,001                  | <,001                  | ,126             | ,069               |
|                              | N                   | 35              | 43                      | 43               | 43      | 44                     | 44                     | 44                     | 43               | 43                 |
| CBCL T-Wert int.             | Pearson-Korrelation | ,080            | -,252                   | -,191            | -,204   | ,813**                 | 1                      | ,481**                 | ,178             | -,158              |
|                              | Signifikanz         | ,323            | ,051                    | ,110             | ,095    | <,001                  |                        | <,001                  | ,127             | ,155               |
|                              | N                   | 35              | 43                      | 43               | 43      | 44                     | 44                     | 44                     | 43               | 43                 |
| CBCL T-Wert ext.             | Pearson-Korrelation | -,357*          | ,004                    | -,114            | -,219   | ,832**                 | ,481**                 | 1                      | ,164             | -,099              |
|                              | Signifikanz         | ,018            | ,491                    | ,233             | ,080    | <,001                  | <,001                  |                        | ,147             | ,264               |
|                              | N                   | 35              | 43                      | 43               | 43      | 44                     | 44                     | 44                     | 43               | 43                 |
| IQ der Mutter                | Pearson-Korrelation | ,029            | -,101                   | -,073            | -,090   | ,179                   | ,178                   | ,164                   | 1                | -,207              |

|               |                     |       |      |        |      |       |       |       |       |      |
|---------------|---------------------|-------|------|--------|------|-------|-------|-------|-------|------|
|               | Signifikanz         | ,434  | ,261 | ,321   | ,284 | ,126  | ,127  | ,147  |       | ,091 |
|               | N                   | 35    | 43   | 43     | 43   | 43    | 43    | 43    | 43    | 43   |
| Psychomotorik | Pearson-Korrelation | -,008 | ,151 | ,419** | ,220 | -,230 | -,158 | -,099 | -,207 | 1    |
|               | Signifikanz         | ,482  | ,167 | ,003   | ,078 | ,069  | ,155  | ,264  | ,091  |      |
|               | N                   | 35    | 43   | 43     | 43   | 43    | 43    | 43    | 43    | 43   |

\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant. \*\*. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (1-seitig) signifikant.

Tabelle 8: Korrelation zwischen VER und Parametern für Kognition und Psyche von Mutter und Kind

### 3.3. Univariate Kovarianzanalyse für abhängige Stichproben

Zur Betrachtung des Einflusses der Latenzzeiten von VER und AER auf Kognition und Psyche des Kindes wurden univariate Kovarianzanalysen durchgeführt. Hierbei wurde zur präziseren Analyse das fetale Verhaltensstadium bei der Messung der AER und VER als Kovariate verwendet. Zugrunde liegen hierfür Ergebnisse der Längsschnittstudie, die zeigen, dass Feten in aktiven Stadium schneller reagieren als in passiven Stadien (Kiefer-Schmidt et al., 2013). Den Latenzzeiten der Visual und Auditory evoked responses gegenübergestellt wurden abhängige Variablen, die während der letzten Follow-up Untersuchung erhoben wurden.

#### 3.3.1. Univariate Kovarianzanalysen von AER und abhängigen Variablen

Nach Ausschluss unvollständiger Datensätze ergab sich für den Analyse von Latenzzeiten bei Akustisch evozierten Potentialen eine Gruppengröße von  $n = 30$ . Ausgeschlossen wurden Messungen von Probanden, die ausschließlich an der Latenzzeitmessung teilgenommen hatten oder Messungen von Probanden, für die keine Ergebnisse aus der Follow-up Untersuchung vorlagen. Außerdem konnten für diese Analysen nur Probanden eingeschlossen werden, bei denen in utero eine auditive Stimulation und AER-Messung durchgeführt wurde. Bei zwei Probanden lag keine Angabe zum fetalen Verhaltensstadium bei der Stimulation vor, also kein Fetal State. Bei einem weiteren Probanden lagen zur Auswertung zwar ausgefüllte Fragebögen vor, der persönliche Termin zur Testung konnte aus privaten Gründen nicht stattfinden. Daher ergab sich zur Durchführung der Analysen für AER eine Stichprobe von  $n = 27$ .

### 3.3.2. Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und dem IQ des Kindes im Vorschulalter

Zuerst wurde der IQ des Kindes betrachtet.

Tabelle 9: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable IQ des Kindes

| AER Latenzzeit |               |                    |    |
|----------------|---------------|--------------------|----|
| (Mediansplit)  | Mittelwert IQ | Standardabweichung | N  |
| Kurz           | 102,88        | 9,873              | 17 |
| Lang           | 103,60        | 8,527              | 10 |
| Gesamt         | 103,15        | 9,235              | 27 |

| IQ des Kindes               |                      |    |                     |         |       |
|-----------------------------|----------------------|----|---------------------|---------|-------|
| Quelle                      | Typ III Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F       | Sig.  |
| Korrigiertes Modell         | 371,671 <sup>a</sup> | 2  | 185,835             | 2,416   | ,111  |
| Konstanter Term             | 61380,736            | 1  | 61380,736           | 798,130 | <,001 |
| Fetal State                 | 368,428              | 1  | 368,428             | 4,791   | ,039  |
| AER-Median                  | 19,224               | 1  | 19,224              | ,250    | ,622  |
| Fehler                      | 1845,737             | 24 | 76,906              |         |       |
| Gesamt                      | 289485,000           | 27 |                     |         |       |
| Korrigierte Gesamtvariation | 2217,407             | 26 |                     |         |       |

R-Quadrat = ,168 (korrigiertes R-Quadrat = ,098)

Für den IQ des Kindes ist  $p = 0,622$ . Es zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied des IQs der Kinder zwischen den Gruppen mit einer Latenzzeit  $< 192$  ms (AER-Median=0) und einer Latenzzeit  $> 192$  ms (AER-Median=1).

### 3.3.3. Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und der Psychomotorik des Kindes im Vorschulalter

Weiter wurden die Ergebnisse der Testung der Psychomotorik, bestehend aus Tests zu Grob-, Fein- und Visuomotorik ins Verhältnis zu den Latenzzeiten gesetzt.

Tabelle 10: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable Psychomotorik des Kindes

| AER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert    |                    |    |
|---------------------------------|---------------|--------------------|----|
|                                 | Psychomotorik | Standardabweichung | N  |
| Kurz                            | 9,771         | 1,8956             | 17 |
| Lang                            | 9,430         | 2,1853             | 10 |
| Gesamt                          | 9,644         | 1,9730             | 27 |

#### Psychomotorik

| Quelle                      | Typ III Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F       | Sig.  |
|-----------------------------|----------------------|----|---------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell         | ,774 <sup>a</sup>    | 2  | ,387                | ,092    | ,912  |
| Konstanter Term             | 595,069              | 1  | 595,069             | 142,201 | <,001 |
| Fetal State                 | ,043                 | 1  | ,043                | ,010    | ,920  |
| AER-Mediansplit             | ,670                 | 1  | ,670                | ,160    | ,693  |
| Fehler                      | 100,433              | 24 | 4,185               |         |       |
| Gesamt                      | 2612,620             | 27 |                     |         |       |
| Korrigierte Gesamtvariation | 101,207              | 26 |                     |         |       |

R-Quadrat = ,008 (korrigiertes R-Quadrat = -,075)

Für die Psychomotorik ist  $p = 0,693$ . Es zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied der Psychomotorik der Kinder zwischen den Gruppen mit einer Latenzzeit  $< 192$  ms (AER-Median=0) und einer Latenzzeit  $> 192$  ms (AER-Median=1), der Einfluss der Kovariate ist ebenfalls nicht statistisch signifikant.



### 3.3.4. Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und der Sprache des Kindes im Vorschulalter

Aufgrund des direkten Einflusses der Gehörentwicklung auf die sprachliche Entwicklung, ist die Analyse der AER im Zusammenhang mit der Sprachentwicklung im Vorschulalter besonders interessant.

Tabelle 11: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable Sprache des Kindes

| AER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert<br>Sprache | Standardabweichung | N  |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|----|
| Kurz                            | 9,353                 | 1,6466             | 17 |
| Lang                            | 10,200                | 1,9032             | 10 |
| Gesamt                          | 9,667                 | 1,7596             | 27 |

#### Sprache

| Quelle                           | Typ III Quad-<br>ratsumme | df | Mittel der<br>Quadrate | F       | Sig.  |
|----------------------------------|---------------------------|----|------------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell              | 29,740 <sup>a</sup>       | 2  | 14,870                 | 7,031   | ,004  |
| Konstanter Term                  | 428,679                   | 1  | 428,679                | 202,684 | <,001 |
| Fetal State                      | 25,222                    | 1  | 25,222                 | 11,925  | ,002  |
| AER-Mediansplit                  | 7,763                     | 1  | 7,763                  | 3,671   | ,067  |
| Fehler                           | 50,760                    | 24 | 2,115                  |         |       |
| Gesamt                           | 2603,500                  | 27 |                        |         |       |
| Korrigierte Gesamtvaria-<br>tion | 80,500                    | 26 |                        |         |       |

R-Quadrat = ,369 (korrigiertes R-Quadrat = ,317)

Für die Sprache ergibt sich ein  $p = 0,067$ . Aufgrund der sehr kleinen Stichprobe und der statistisch signifikanten Kovariate Fetal State,  $p = 0,002$ , deutet das Ergebnis allerdings daraufhin, dass sich bei größerer Stichprobe ggf. statistisch signifikante Ergebnisse zeigen könnten. Das Ergebnis ist bei angenommener 10% Schwelle,  $p < 0,10$ , marginal statistisch signifikant.

### 3.3.5. Univariate Kovarianzanalyse von Auditory evoked responses (AER) in utero und der Sozial-Emotionalen Kompetenz des Kindes im Vorschulalter

Aufgrund der Hypothese des Zusammenhangs verzögerter Latenzzeiten und psychischen Auffälligkeiten und dem vermehrten Auftreten psychiatrischer Erkrankungen ist die Betrachtung der sozial-emotionalen Kompetenz im Vorschulalter ebenfalls interessant.

Tabelle 12: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable Soz.-Emotionale Kompetenz des Kindes

| AER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert Soz.-Emotional Kompetenz | Standardabweichung | N  |
|---------------------------------|-------------------------------------|--------------------|----|
| Kurz                            | 9,206                               | 1,4433             | 17 |
| Lang                            | 9,330                               | 2,4176             | 10 |
| Gesamt                          | 9,252                               | 1,8190             | 27 |

#### Soz.-Emotionale Kompetenz

| Quelle                            | Typ III Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F       | Sig.  |
|-----------------------------------|----------------------|----|---------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell               | 7,489 <sup>a</sup>   | 2  | 3,745               | 1,144   | ,335  |
| Konstanter Term                   | 679,192              | 1  | 679,192             | 207,550 | <,001 |
| Fetal State                       | 7,392                | 1  | 7,392               | 2,259   | ,146  |
| AER-Mediansplit                   | ,004                 | 1  | ,004                | ,001    | ,974  |
| Fehler                            | 78,538               | 24 | 3,272               |         |       |
| Gesamt                            | 2397,140             | 27 |                     |         |       |
| Korrigierte Gesamtvarian-<br>tion | 86,027               | 26 |                     |         |       |

Für die Variable Sozial-emotionale Kompetenz ist  $p = 0,974$ . Es zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied der sozial-emotionalen Kompetenz der Kinder zwischen den Gruppen mit einer Latenzzeit  $< 192$  ms (AER-Median=0) und einer Latenzzeit  $> 192$  ms (AER-Median=1). Das Ergebnis der Kovariate Fetal State AER ist ebenfalls nicht signifikant.

### 3.3.6. Univariate Kovarianzanalyse von AER in utero und CBCL des Kindes im Vorschulalter

Zur Ergänzung der Exploration nach psychischen Auffälligkeiten und dem vermehrten Auftreten psychiatrischer Erkrankungen dient die Analyse der Ergebnisse der CBCL.

Tabelle 13: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable CBCL T-Wert ges. des Kindes

| AER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert des T-Wert |                    | N  |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|----|
|                                 | ges. der CBCL         | Standardabweichung |    |
| Kurz                            | 55,17                 | 9,482              | 18 |
| Lang                            | 51,40                 | 6,518              | 10 |
| Gesamt                          | 53,82                 | 8,611              | 28 |

T-Wert ges. der CBCL

| Quelle                           | Typ III Quad-<br>ratsumme | df | Mittel der<br>Quadrate | F       | Sig.  |
|----------------------------------|---------------------------|----|------------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell              | 118,026 <sup>a</sup>      | 2  | 59,013                 | ,783    | ,468  |
| Konstanter Term                  | 17429,829                 | 1  | 17429,829              | 231,278 | <,001 |
| Fetal State                      | 26,819                    | 1  | 26,819                 | ,356    | ,556  |
| AER-Mediansplit                  | 74,633                    | 1  | 74,633                 | ,990    | ,329  |
| Fehler                           | 1884,081                  | 25 | 75,363                 |         |       |
| Gesamt                           | 83111,000                 | 28 |                        |         |       |
| Korrigierte Gesamtvaria-<br>tion | 2002,107                  | 27 |                        |         |       |

R-Quadrat = ,059 (korrigiertes R-Quadrat = -,016)

Für den Gesamt T-Wert der CBCL im Zusammenhang mit Auditory evoked responses (AER) ist  $p = 0,329$ . Es zeigt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied des T-Werts der Kinder zwischen den Gruppen mit einer Latenzzeit  $< 192$  ms (AER-Median=0) und einer Latenzzeit  $> 192$  ms (AER-Median=1). Das Ergebnis der Kovariate Fetal State ist mit  $p = 0,556$  ebenfalls nicht statistisch signifikant.

### 3.3.7. Univariate Kovarianzanalysen von Visual evoked responses (VER) in utero und abhängigen Variablen

In die Auswertung der Visual evoked responses (VER) konnte nach Ausschluss unvollständiger Datensätze  $n = 35$  Probanden eingeschlossen werden. Davon wurden  $n = 19$  der Gruppe 0 (Latenzzeit  $< 200$  ms) und  $n = 16$  der Gruppe 1 (Latenzzeit  $> 200$  ms), also verzögerte Reaktion, zugeordnet. Ausgeschlossen wurden Probanden, die entweder ausschließlich an der Stimulation während der Schwangerschaft oder ausschließlich an der Nachuntersuchung teilgenommen haben.

### 3.3.8. Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und IQ des Kindes im Vorschulalter

Initial wurde erneut der IQ des Kindes, nun im Zusammenhang mit den Visual evoked responses, betrachtet.

Tabelle 14: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable IQ des Kindes im Vorschulalter

| VER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert des IQs |                    |    |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|----|
|                                 | des Kindes         | Standardabweichung | N  |
| Kurz                            | 107,11             | 9,261              | 19 |
| Lang                            | 101,13             | 9,919              | 16 |
| Gesamt                          | 104,37             | 9,897              | 35 |

#### IQ des Kindes

| Quelle                           | Typ III Quad-<br>ratsumme | df | Mittel der<br>Quadrate | F        | Sig.  |
|----------------------------------|---------------------------|----|------------------------|----------|-------|
| Korrigiertes Modell              | 344,338 <sup>a</sup>      | 2  | 172,169                | 1,845    | ,174  |
| Konstanter Term                  | 99165,164                 | 1  | 99165,164              | 1062,781 | <,001 |
| Fetal State                      | 33,706                    | 1  | 33,706                 | ,361     | ,552  |
| VER-Mediansplit                  | 324,635                   | 1  | 324,635                | 3,479    | ,071  |
| Fehler                           | 2985,833                  | 32 | 93,307                 |          |       |
| Gesamt                           | 384599,000                | 35 |                        |          |       |
| Korrigierte Gesamtvaria-<br>tion | 3330,171                  | 34 |                        |          |       |

R-Quadrat = ,103 (korrigiertes R-Quadrat = ,047)

Bei der Analyse des IQ des Kindes im Zusammenhang mit VER ergibt sich  $p = 0,071$ , bei einem angenommenen Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$  besteht keine statistische Signifikanz. Das Ergebnis ist allerdings bei angenommener 10% Schwelle,  $\alpha < 0,10$ , marginal statistisch signifikant, daher ist davon auszugehen, dass eine Vergrößerung der Stichprobe zu statistisch signifikanteren Ergebnissen führen würde.

### 3.3.9. Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und Psychomotorik des Kindes im Vorschulalter

Auch die Ergebnisse der Testung der Psychomotorik, bestehend aus Tests zu Grob-, Fein- und Visuomotorik, wurden in Zusammenhang mit den VER gesetzt.

Tabelle 15: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable Psychomotorik des Kindes im Vorschulalter

| VER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert    |                    | N  |
|---------------------------------|---------------|--------------------|----|
|                                 | Psychomotorik | Standardabweichung |    |
| Kurz                            | 10,374        | 1,9590             | 19 |
| Lang                            | 9,863         | 1,5270             | 16 |
| Gesamt                          | 10,140        | 1,7684             | 35 |

#### Psychomotorik

| Quelle                           | Typ III Quad-<br>ratsumme | df | Mittel der<br>Quadrate | F       | Sig.  |
|----------------------------------|---------------------------|----|------------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell              | 7,025 <sup>a</sup>        | 2  | 3,513                  | 1,132   | ,335  |
| Konstanter Term                  | 854,010                   | 1  | 854,010                | 275,213 | <,001 |
| Fetal State                      | 4,756                     | 1  | 4,756                  | 1,533   | ,225  |
| VER-Mediansplit                  | 2,786                     | 1  | 2,786                  | ,898    | ,350  |
| Fehler                           | 99,299                    | 32 | 3,103                  |         |       |
| Gesamt                           | 3705,010                  | 35 |                        |         |       |
| Korrigierte Gesamtvaria-<br>tion | 106,324                   | 34 |                        |         |       |

R-Quadrat = ,066 (korrigiertes R-Quadrat = ,008)

Bei der Betrachtung der Variable Psychomotorik zeigt sich beim Mittelwert ein im Durchschnitt höherer Wert für Probanden mit schnellerer Latenzzeit. In der Analyse allerdings ist das Ergebnis für die abhängige Variable Psychomotorik  $p = 0,350$ , bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$  ist erneut von keiner statistischen Signifikanz auszugehen. Auch das Ergebnis der Kovariate Fetal State ist nicht statistisch signifikant.

### 3.3.10. Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und Sozial-emotionaler Kompetenz des Kindes im Vorschulalter

Auch für VER wurde der Zusammenhang mit sozial-emotionaler Kompetenz des Kindes im Vorschulalter analysiert.

Tabelle 16: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable Sozial-emotionale Kompetenz des Kindes im Vorschulalter

| VER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert Soz.-Emotionale Kompetenz | Standardabweichung | N  |
|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------|----|
| Kurz                            | 10,147                               | 1,4949             | 19 |
| Lang                            | 9,569                                | 1,8895             | 16 |
| Gesamt                          | 9,883                                | 1,6864             | 35 |

#### Sozial-Emotionale Kompetenz

| Quelle                    | Typ III Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F       | Sig.  |
|---------------------------|----------------------|----|---------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell       | 5,444 <sup>a</sup>   | 2  | 2,722               | ,955    | ,396  |
| Konstanter Term           | 836,756              | 1  | 836,756             | 293,450 | <,001 |
| Fetal State               | 2,536                | 1  | 2,536               | ,889    | ,353  |
| VER-Mediansplit           | 3,320                | 1  | 3,320               | 1,164   | ,289  |
| Fehler                    | 91,246               | 32 | 2,851               |         |       |
| Gesamt                    | 3515,170             | 35 |                     |         |       |
| Korrigierte Gesamtvarianz | 96,690               | 34 |                     |         |       |

R-Quadrat = ,056 (korrigiertes R-Quadrat = -,003)

Trotz einer Abweichung vom Mittelwert, die in Richtung einer durchschnittlich höheren sozial-emotionalen Kompetenz bei Probanden mit schnelleren Latenzzeiten deutet, sind die Ergebnisse für den VER-Mediansplit  $p = 0,289$  und für die Kovariate  $0,353$ , also beides nicht statistisch signifikant.

### 3.3.11. Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und Sprachentwicklung des Kindes im Vorschulalter

Tabelle 17: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable Sprache des Kindes im Vorschulalter

| VER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert<br>Sprache | Standardabweichung | N  |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------|----|
| Kurz                            | 10,368                | 2,5157             | 19 |
| Lang                            | 9,438                 | 1,6820             | 16 |
| Gesamt                          | 9,943                 | 2,1955             | 35 |

#### Sprache

| Quelle                           | Typ III Quad-<br>ratsumme | df | Mittel der<br>Quadrate | F       | Sig.  |
|----------------------------------|---------------------------|----|------------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell              | 8,399 <sup>a</sup>        | 2  | 4,199                  | ,864    | ,431  |
| Konstanter Term                  | 974,717                   | 1  | 974,717                | 200,602 | <,001 |
| Fetal State                      | ,872                      | 1  | ,872                   | ,179    | ,675  |
| VER-Mediansplit                  | 7,097                     | 1  | 7,097                  | 1,461   | ,236  |
| Fehler                           | 155,487                   | 32 | 4,859                  |         |       |
| Gesamt                           | 3624,000                  | 35 |                        |         |       |
| Korrigierte Gesamtvaria-<br>tion | 163,886                   | 34 |                        |         |       |

R-Quadrat = ,051 (korrigiertes R-Quadrat = -,008)

Auch für die Analyse der Sprachentwicklung im Vorschulalter im Zusammenhang mit den Visual evoked responses (VER), ergibt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis trotz anscheinendem Mittelwertsunterschied. Für die Analyse der Sprachentwicklung des Kindes im Vorschulalter ist  $p = 0,236$ , der  $p$ -Wert des fetalen Verhaltensstadiums ist  $p = 0,675$ .



### 3.3.12. Univariate Kovarianzanalyse von VER in utero und CBCL des Kindes im Vorschulalter

Tabelle 18: Darstellung von Mediansplit, Mittelwert und Analyse der abhängigen Variable T-Wert ges. der CBCL des Kindes im Vorschulalter

| VER Latenzzeit<br>(Mediansplit) | Mittelwert CBCL |                    |    |
|---------------------------------|-----------------|--------------------|----|
|                                 | T-Wert ges.     | Standardabweichung | N  |
| Kurz                            | 52,00           | 8,340              | 19 |
| Lang                            | 50,13           | 6,561              | 16 |
| Gesamt                          | 51,14           | 7,531              | 35 |

#### CBCL T-Wert ges.

| Quelle                      | Typ III Quadratsumme | df | Mittel der Quadrate | F       | Sig.  |
|-----------------------------|----------------------|----|---------------------|---------|-------|
| Korrigiertes Modell         | 30,625 <sup>a</sup>  | 2  | 15,312              | ,258    | ,774  |
| Konstanter Term             | 24529,188            | 1  | 24529,188           | 413,632 | <,001 |
| Fetal State                 | ,089                 | 1  | ,089                | ,002    | ,969  |
| VER-Mediansplit             | 30,609               | 1  | 30,609              | ,516    | ,478  |
| Fehler                      | 1897,661             | 32 | 59,302              |         |       |
| Gesamt                      | 93474,000            | 35 |                     |         |       |
| Korrigierte Gesamtvariation | 1928,286             | 34 |                     |         |       |

R-Quadrat = ,016 (korrigiertes R-Quadrat = -,046)

Auch bei der Auswertung des T-Wert ges. der CBCL ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis mit  $p = 0,478$  und einer statistisch ebenfalls nicht signifikanten Kovariate Fetal State  $p=0,969$ .

#### 4. Diskussion

Im Fokus dieser Dissertation stand die Untersuchung des Zusammenhangs von kurzen und langen Latenzzeiten nach auditiver oder visueller Stimulation in utero und die Ergebnisse des letzten Follow-ups, erhoben im Rahmen einer Längsschnittstudie, nämlich die psychische und kognitive Entwicklung der Kinder im Vorschulalter.

40 der 54 rekrutierten Kinder wurden beim letzten Follow-up von der gleichen Testleitung untersucht. Gleichzeitig wurde bei diesen 40 Probanden auch das strukturierte Elterninterview der Mutter von der gleichen Testperson durchgeführt. Bei den 14 verbleibenden Probanden variierten die Testleiter. Nicht bei allen Testleitern herrschte der gleiche Ausbildungsstand bezüglich der Durchführung von Testung und Interview.

Beeinflusst werden die Erhebungen möglicherweise ebenfalls durch die unterschiedliche Compliance der Kinder und Mütter bei der 1,5-2 stündigen Testung vor Ort, und das zeitaufwändige Ausfüllen der Fragebögen im Vorfeld des Untersuchungstermins. Bei der Durchführung des strukturierten Elterninterviews waren zusätzlich gelegentlich Geschwisterkinder anwesend, dies resultierte in zum Teil schwierigen Untersuchungsbedingungen.

Aufgrund der kostenneutralen Durchführung des letzten Follow-ups konnte für diesen Studienabschnitt bis auf eine kleine Aufmerksamkeit für die Kinder keine Entlohnung angeboten werden.

Der letzte Studientermin wurde von unentgeltlichen Doktoranden unter Beaufsichtigung durchgeführt.

#### 4.1. Auditory evoked responses (AER)

Zur Betrachtung der Korrelationen zwischen den Latenzzeiten der AER und den Ergebnissen der Follow-up Untersuchung wurden diese mit den Ergebnissen der Untertests der Intelligence and Development Scales (Grob et al., 2009) analysiert.

Dies umfasst den IQ des Kindes, eine Testung der sozial-emotionalen Kompetenz, Sprache und Psychomotorik. Außerdem wurden auch die T-Werte der CBCL (Achenbach, 1991) (internalisierend, externalisierend, gesamt) betrachtet. Es erfolgte eine einseitige Testung in der Annahme, dass sich die Werte der unterschiedlichen Untersuchungen bei steigender Latenzzeit verschlechtern. Diese Annahme konnte in der Analyse dieser Stichprobe nicht klar angenommen oder abgelehnt werden.

Für die Korrelation zwischen der Latenzzeit der AER und der sozial-emotionalen Kompetenz ( $r = 0,169$ ,  $p = 0,191$ ) zeigte sich keine statistische Signifikanz zu einem üblichen Signifikanzniveau. Genauso stellte sich die Situation für den IQ des Kindes ( $r = -0,155$ ,  $p = 0,210$ ), die Sprachtestung ( $r = 0,027$ ,  $p = 0,446$ ), die Psychomotorik des Kindes ( $r = -0,179$ ,  $p = 0,177$ ), den Gesamt T-Wert der CBCL ( $r = 0,166$ ,  $p = 0,190$ ), den T-Wert für internalisierendes Verhalten der CBCL ( $r = 0,074$ ,  $p = 0,348$ ), den T-Wert für externalisierendes Verhalten der CBCL ( $r = 0,117$ ,  $p = 0,269$ ) und den IQ der Mutter ( $r = 0,156$ ,  $p = 0,209$ ) dar.

Interessant ist hier u.a. der IQ der Mutter, der als Näherung und Kontrolle für das soziale Umfeld dienen kann. Die Überlegung, nach der eine lange Latenzzeit des Feten bei auditiver Stimulation mit einem niedrigeren IQ der Mutter einhergehen, lies sich zumindest in dieser Stichprobe nicht bestätigen.

Zu der Betrachtung des sozialen und familiären Umfelds und genaueren Analyse des Einflusses von Risikofaktoren, z.B. von Seiten der Mutter, müssen weitere Analysen folgen.

Im Rahmen der Datenerhebung wurden viele Informationen zur psychischen Situation der Mutter bzw. der Eltern und zu dem sozialen Umfeld der Kinder in Fragebögen erfasst, die es noch auszuwerten gilt.

Die Korrelationen gehen analog mit den Ergebnissen der univariaten Kovarianzanalysen der AER und aller oben beschriebenen Variablen unter Berücksichtigung der Kovariate Fetal Behavioral State.

Kontrolliert wurde für den Fetal Behavioral State, da auditive Stimulation Einfluss auf den fetalen Verhaltensstatus hat, und damit die Messung der Latenzzeiten beeinflusst (Kiefer-Schmidt et al., 2013).

Bei der univariaten Kovarianzanalyse der langen und kurzen AER und den Ergebnissen der IQ-Werte der Kinder im Vorschulalter ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,622$ ) zwischen kurzen und langen Latenzzeiten.

Da bei den Latenzzeitmessungen der AER die Mütter die Stimulation ebenfalls wahrnehmen, lässt sich allerdings die Beeinflussung der Testgröße nicht vermeiden. Dies schlägt sich möglicherweise auch in den Ergebnissen nieder.

Wünschenswert wäre die Wiederholung der Berechnungen mit größerer Stichprobe, um Zusammenhänge wirklich mit Sicherheit ausschließen zu können.

Allerdings zeigten im Rahmen der Langzeitstudie erhobene Daten und Analysen einer Dissertation, dass sowohl Ton- als auch Lichtstimulation bei einer klinischen Etablierung gleichwertig zum Einsatz gebracht werden können und zumindest bei der kleinen Stichprobe keine Unterschiede im zeitlichen Auftreten bei auditiver und visueller Stimulation messbar sind (Jacobi, 2018).

Auch bei der Analyse der Ergebnisse von langen und kurzen AER und den Ergebnissen des Follow-ups zu Psychomotorik, ebenfalls erhoben im Rahmen der Testung mittels Intelligence und Developmental Scales (Grob et al., 2009), ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0,693$ ) zwischen Kindern mit kurzen und langen Latenzen.

Gegebenenfalls wäre hier im nächsten Schritt eine differenziertere Analyse der Ergebnisse von Grob-, Fein- und Visuomotorik interessant.

Bei der Analyse der Ergebnisse von langen und kurzen AER und den Ergebnissen des Follow-ups zu Sprache, ebenfalls erhoben im Rahmen der Testung mittels Intelligence und Developmental Scales (Grob et al., 2009), ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,067$ ) zwischen Kindern mit kurzen und langen Latenzen.

Aufgrund der kleinen Stichprobe und der statistisch signifikanten Kovariate des Fetal Behavioral State ( $p = 0,002$ ) deutet das Ergebnis allerdings daraufhin, dass sich bei größerer Stichprobe möglicherweise statistisch signifikantere Ergebnisse zeigen könnten. Schon bei dieser Stichprobengröße ist das Ergebnis bei  $\alpha = 10\%$  signifikant. Besonders interessant sind diese Ergebnisse aufgrund des engen Zusammenhangs zwischen Gehör- und Sprachentwicklung.

In mehreren fMEG-Studien, die den Zusammenhang zwischen auditiver Stimulation und Reaktion der Feten untersuchten, konnte gezeigt werden, dass das Gehirn von Feten bereits in utero unterschiedliche Frequenzen identifizieren (Draganova et al., 2005) und komplexere Tonspuren verarbeiten kann (Draganova et al., 2018). Beide Fähigkeiten sind essentiell für den Erwerb von Sprache in der frühen Kindheit.

Dies unterstreicht erneut wie relevant eine Wiederholung dieser Studie mit mehr Probanden sein könnte, um ggf. bereits pränatal eine Aussage über die Fähigkeiten zur Sprachentwicklung tätigen zu können.

Bei der Analyse der Ergebnisse von langen und kurzen AER und der Variable Sozial-emotionale Kompetenz, ebenfalls erhoben im Rahmen der Testung mittels Intelligence und Developmental Scales (Grob et al., 2009), ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,974$ ) zwischen Kindern mit kurzen und langen Latenzen.

Für den Gesamt T-Wert der Child Behavior Checklist betrachtet bei Kindern mit in utero kurzen und langen AER ist  $p = 0,329$ . Es liegt also kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Dies geht konform mit den Ergebnissen einer prospektiven Studie, die 2010 veröffentlicht wurde (van den Broek et al., 2010). Auch hier wurden die Kinder in utero, allerdings mittels Ultraschall untersucht, und im Alter von 11 Jahren mit der Child Behavior Checklist (CBCL) und dem Teacher's Report Form (TRF) getestet. Die Ergebnisse ließen annehmen, dass IUGR und damit verbundene zerebrale Minderversorgung nicht zu mehr Verhaltensauffälligkeiten im Alter von 11 Jahren führen.

#### 4.2. Visual evoked responses (VER)

Die Ergebnisse der Follow-up Untersuchung der Kinder im Vorschulalter wurden ebenfalls mit den Latenzzeiten der VER korreliert. Besonders interessant sind hier die Ergebnisse für den IQ des Kindes, hier ergibt sich ein p-Wert von 0,074 ( $r=0,250$ ), der auf dem 10 % - Niveau statistisch signifikant ist.

Hier lässt sich wieder vermuten, dass sich bei einer Vergrößerung der Stichprobe ein noch deutlich statistisch signifikanteres Ergebnis zeigen würde.

Dieses Resultat unterstützt die Hypothese, dass die in utero erhobenen Latenzzeiten als klinisch sinnvoller prädiktiver Marker dienen können.

Im Rahmen der weiteren Untertests der IDS (Grob et al., 2009) für die sozial-emotionale Kompetenz des Kindes ( $r=0,135$ ,  $p=0,220$ ) und die Psychomotorik des Kindes ( $r=-0,008$ ,  $p=0,482$ ) ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse, also kein klar darstellbarer Zusammenhang zwischen längeren Latenzzeiten und schlechteren Untersuchungsergebnissen im Vorschulalter.

Die T-Werte der CBCL (internalisierend, externalisierend, gesamt) wurden genauso im Zusammenhang mit den VER betrachtet. Für den Gesamt T-Wert betrug  $p=0,086$  ( $r=-0,236$ ), ebenfalls zumindest auf dem 10%-Niveau statistisch signifikant, für den T-Wert für internalisierendes Verhalten ein  $p=0,323$  ( $r=0,080$ ) und für den T-Wert für externalisierendes Verhalten  $p=0,018$  ( $r=-0,357$ ).

Der Einsatz der CBCL dient der Detektion psychischer Auffälligkeiten. Auch hier ist in dieser Stichprobe kein klarer Zusammenhang zwischen längeren Latenzzeiten in utero und dem vermehrten Auftreten von psychischen Auffälligkeiten im Vorschulalter abbildbar.

Für die Korrelation zwischen der VER und dem IQ der Mutter war  $p=0,434$  ( $r=0,029$ ), also nicht statistisch signifikant.

Bei der univariante Kovarianzanalyse der Ergebnisse von langen und kurzen Latenzzeiten der VER in utero und den Auswertungen der IQ-Testung der Kinder im Vorschulalter, erhoben im Rahmen der Testung mittels Intelligence und Developmental Scales (Grob et al., 2009), war  $p = 0,071$ .

Bei einem angenommenen Signifikanzniveau von  $\alpha < 0,05$  besteht keine statistische Signifikanz. Bei angenommener 10% Schwelle,  $\alpha < 0,10$ , ergibt sich allerdings bereits statistische Signifikanz. Die Auswertungen zeigen, dass Kinder mit in utero längeren Latenzzeiten im Vorschulalter tendenziell schlechtere kognitive Leistungen erbringen.

Es ist erneut davon auszugehen, dass eine Vergrößerung der Stichprobe zu statistisch signifikanteren Ergebnissen führen würde.

Diese Analysen unterstützen ferner die bereits veröffentlichten Auswertungen des Follow-up um den zweiten Geburtstag der Kinder. Hier waren vor allem die Erhebungen des Mental Development Index (MDI) (Bayley, 1993) zur Messung der kognitiven Fähigkeiten der Kinder mit IUGR niedriger im Vergleich zur Gruppe der SGA- und Kontrollgruppe (Hartkopf et al., 2018).

Die visuellen Latenzen waren wiederum verlängert bei den IUGR-Kindern, allerdings ebenfalls nicht statistisch signifikant ( $p = 0,282$ ) (Hartkopf et al., 2018).

Folglich unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation ähnlich den vorhergehenden Nachuntersuchungen die Hypothese, dass lange Latenzzeiten einen Marker für eine verzögerte kognitive Entwicklung darstellen können, mit IUGR als einen der möglichen Risikofaktoren.

Bei der Analyse der Variable Psychomotorik im Zusammenhang mit den kurzen und langen Latenzzeiten der VER zeigt sich beim Mittelwert ein im Durchschnitt höherer Wert für Kinder mit in utero kürzerer Latenzzeit.

Die univariate Kovarianzanalyse für die abhängige Variable Psychomotorik, bestehend aus den Ergebnissen für Grob-, Fein-, und Visuomotorik, ergab  $p = 0,350$ . Folglich wirkt es hier, sowie bei der Kontrolle mit der Kovariate Fetal Behavioral State, als läge keine statistische Signifikanz vor.

Diese Resultate entsprechen ebenso der Tendenz der Analysen des Follow-ups im 2. Lebensjahr (Hartkopf et al., 2018).

Bei den Ergebnissen der Analyse der langen und kurzen Latenzen der VER und der sozial-emotionalen Kompetenz der Probanden zeigt sich ebenfalls eine Abweichung vom Mittelwert, die in Richtung einer durchschnittlich höheren sozial-emotionalen Kompetenz bei Probanden mit schnelleren Latenzzeiten deutet.

Dies bestätigt sich jedoch nicht bei Betrachtung der univariaten Kovarianzanalyse, die mit einem  $p$  von 0,289 und einem  $p$  der Kovariate Fetal Behavioral State von 0,353, beide nicht statistisch signifikant zu sein scheinen.

Die Analyse der Sprachentwicklung im Vorschulalter im Zusammenhang mit den kurzen und langen Latenzen der VER,  $p=0,236$  (Kontrolle Fetal Behavioral State,  $p=0,675$ ) zeigte bei dieser Stichprobengröße ebenfalls keine statistische Signifikanz. Auch bei der Auswertung des Gesamt-T-Wert der Child Behavior Checklist (Achenbach, 1991) zur Überprüfung des Vorliegens psychischer Auffälligkeiten ergab die Analyse kein statistisch signifikantes Ergebnis mit  $p=0,478$  (Kovariate Fetal Behavioral State  $p=0,969$ ).

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Daten und Auswertungen trotz einer geringen Anzahl an Observationen und den schwierigen Begleitumständen der Studiendurchführung der Längsschnittstudie mit Schwangeren, z.T. mit erheblichen Risikofaktoren, und Kindern im Vorschulalter höchst vielversprechend sind. Neben einer wünschenswerten Vergrößerung der Stichprobe bei erneuter Durchführung der Studie stehen noch weitere Analysen des Datensatzes des letzten Follow-ups an.

Diese könnten imstande sein ebenfalls weitere Informationen, u.a. zu den Einflüssen des sozialen Umfelds, der psychischen Situation der Mutter bzw. der Eltern in den ersten Lebensjahren des Kindes und medizinische Begleitumstände der Kinder, zu liefern.

Weiter wäre auch eine differenzierte Analyse des Erreichens von Meilensteinen, eine Analyse der Daten unter Berücksichtigung des Geschlechts der Kinder, die Betrachtung des Beschulungsstatus, also 1. Klasse oder noch im Kindergarten, während des Untersuchungszeitraums, und auch die Beurteilung des 24-Stunden EKGs bzw. der Herzratenvariabilität von Mutter und Kind als Stressparameter wertvoll.



## 5. Zusammenfassung

Die Dissertation beschäftigt sich mit der Fragestellung, inwieweit sich Feten mit über fMEG gemessene kurze und langsame Latenzen auf auditorische (AER) und visuelle Reize (VER) in Bezug auf Ihre kognitive und psychische Entwicklung im Vorschulalter unterscheiden. Untersucht wurden 18 Kinder mit kurzen AER und 12 mit langen AER. Aufgeteilt in Gruppen in Bezug auf VER, waren in der Gruppe mit kurzen VER 19 Kinder und in der Gruppe mit langen VER 16 Kinder. Eingebettet war die Dissertation in ein Kooperationsprojekt des fMEG-Forschungszentrums der Frauenklinik und der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Tübingen, in dem die Kinder in den Jahren 2010 bis 2013 bis ins Vorschulalter, 2016 bis 2019, untersucht wurden. Betrachtet wurde vor allem die kognitive, sozial-emotionale, motorische und sprachliche Entwicklung der Kinder.

Während sich insgesamt wenig Gruppenunterschiede und signifikante Korrelationen zeigten, deutete ein Ergebnis darauf hin, dass die kognitive Entwicklung bei längeren VER verschlechtert war im Vergleich zu der Gruppe mit kürzeren VER. Dieses Ergebnis ergab sich bei einer Betrachtung der AER nicht. Hier ist allerdings anzumerken, dass die VER vermutlich die valideren Variablen darstellen, da bei AER auch die Mütter die akustische Stimulation hören, was die Ergebnisse eventuell verzerren könnte.

Bei den hier genutzten Daten handelte es allerdings sich um eine verhältnismäßig sehr kleine Stichprobe im Rahmen eines weiterbestehenden Projektes, eine Überprüfung der Ergebnisse mit einer größeren Stichprobe ist bei der interessanten Tendenz selbst in kleiner Stichprobe äußerst wünschenswert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die fetale Magnetenzephalographie bei gefundener Signifikanz und Replikation in einer größeren Stichprobe das Potential haben könnte, die Schwangerenvorsorge um eine bisher noch nicht abgebildete Komponente, nämlich die funktionelle zerebrale Entwicklung des ungeborenen Kindes zu erweitern. Diese Erkenntnisse könnten ermöglichen, eine differenziertere Betrachtung von Risikoschwangerschaften und Entscheidungsfindung für die betreuenden Ärzte und Eltern zu etablieren. Außerdem würden sie

die Möglichkeit eröffnen, die betroffenen Familien nach Geburt der Kinder so früh als möglich in der Entwicklung zu unterstützen, u.a. durch gezielte Angebote von Frühförderprogrammen und die Miteinbeziehung von Logopäden, Ergo- und Physiotherapeuten sowie Psychotherapeuten. Die vorliegende Arbeit unterstützt mit ihren Ergebnissen die vorliegenden Hinweise auf eine bereits intrauterin nachweisbare kognitive Entwicklungsverzögerung, die sich unabhängig vom sozialen Umfeld bis ins Vorschulalter fortsetzt. Um diese hier abgebildeten Erkenntnisse weiter zu explorieren und zu bestätigen, müssen jedoch weitere Studien mit größerer Probandenzahl folgen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Achenbach, T. M. (1991). *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile*. Department of Psychiatry, University of Vermont.
- Achenbach, T. M., Kinnen, C., Plück, J., & Döpfner, M. (1998). CBCL/4-18 Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. In (Vol. 2. Auflage): Hogrefe Verlag.
- Albu, A. R., Anca, A. F., Horhoianu, V. V., & Horhoianu, I. A. (2014). Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life*, 7(2), 165-171.
- Alkalay, A. L., Graham, J. M., & Pomerance, J. J. (1998). Evaluation of neonates born with intrauterine growth retardation: review and practice guidelines. *J Perinatol*, 18(2), 142-151.
- Back, S. A., Han, B. H., Luo, N. L., Chricton, C. A., Xanthoudakis, S., Tam, J., . . . Holtzman, D. M. (2002). Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci*, 22(2), 455-463.
- Baschat, A. A., Harman, C. R., & Gembruch, U. (2004). Haematological consequences of placental insufficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89(1), F94.
- Bayley, N. (1993). *Bayley Scales of Infant Development: Manual*. Psychological Corporation.
- Beinder, E. (2007). Fetale Wachstumsrestriktion und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter. *Gynäkologe*, 40, 241–247.
- Blum, T., Saling, E., & Bauer, R. (1985). First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus. *Br J Obstet Gynaecol*, 92(12), 1224-1229. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1985.tb04866.x>
- Burke, C. J., Tannenberg, A. E., & Payton, D. J. (1997). Ischaemic cerebral injury, intrauterine growth retardation, and placental infarction. *Dev Med Child Neurol*, 39(11), 726-730. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1997.tb07373.x>
- Chambers, W. J., Puig-Antich, J., Hirsch, M., Paez, P., Ambrosini, P. J., Tabrizi, M. A., & Davies, M. (1985). The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry*, 42(7), 696-702. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1985.01790300064008>
- Chen, J., Chen, P., Bo, T., & Luo, K. (2016). Cognitive and Behavioral Outcomes of Intrauterine Growth Restriction School-Age Children. *Pediatrics*, 137(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3868>
- Crombach, G. (2007). Intrauterine Wachstumsrestriktion Teil I: Klassifikation, Pathogenese und Diagnose. *Der Gynäkologe* 40(11), 891-899.
- deRegnier, R. A. (2005). Neurophysiologic evaluation of early cognitive development in high-risk infants and toddlers. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 11(4), 317-324. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20085>
- Derogatis, L. R. (1993). *BSI, Brief Symptom Inventory: Administration, Scoring & Procedures Manual*. National Computer Systems.
- Draganova, R., Eswaran, H., Murphy, P., Huottilainen, M., Lowery, C., & Preissl, H. (2005). Sound frequency change detection in fetuses and newborns, a

- magnetoencephalographic study. *Neuroimage*, 28(2), 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.011>
- Draganova, R., Eswaran, H., Murphy, P., Lowery, C., & Preissl, H. (2007). Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses. *Early Hum Dev*, 83(3), 199-207. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.05.018>
- Draganova, R., Schollbach, A., Schleger, F., Braendle, J., Brucker, S., Abele, H., . . . Preissl, H. (2018). Fetal auditory evoked responses to onset of amplitude modulated sounds. A fetal magnetoencephalography (fMEG) study. *Hear Res*, 363, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2018.03.005>
- Erdmann, G., & Janke, W. (2008). *Stressverarbeitungsfragebogen: SVF ; Stress, Stressverarbeitung und ihre Erfassung durch ein mehrdimensionales Testsystem ; Handbuch*. Hogrefe.
- Eswaran, H., Lowery, C. L., Wilson, J. D., Murphy, P., & Preissl, H. (2004). Functional development of the visual system in human fetus using magnetoencephalography. *Exp Neurol*, 190 Suppl 1, S52-58. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.04.007>
- Eswaran, H., Wilson, J., Preissl, H., Robinson, S., Vrba, J., Murphy, P., . . . Lowery, C. (2002). Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus. *Lancet*, 360(9335), 779-780. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09905-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09905-1)
- Fehling, T. (2018). *Fetale Magnetokardiographie: Vegetative Entwicklungsdiagnostik bei IUGR mittels Verhaltensstadien und Herzratenvariabilität* [Eberhard Karls Universität Tübingen].
- Frøen, J. F., Gardosi, J. O., Thurmann, A., Francis, A., & Stray-Pedersen, B. (2004). Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83(9), 801-807. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x>
- Gaffney, G., Squier, M. V., Johnson, A., Flavell, V., & Sellers, S. (1994). Clinical associations of prenatal ischaemic white matter injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 70(2), F101-106. <https://doi.org/10.1136/fn.70.2.f101>
- Govindan, R. B., Lowery, C. L., Campbell, J. Q., Best, T. H., Murphy, P., Preissl, H. T., & Eswaran, H. (2007). Early maturation of sinus rhythm dynamics in high-risk fetuses. *Am J Obstet Gynecol*, 196(6), 572.e571-577; discussion 572.e577. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.017>
- Grob, A., Meyer, C. S., & Arx, P. H. (2009). *Intelligence and development scales: IDS ; Intelligenz- und Entwicklungsskalen für Kinder von 5 - 10 Jahren*. Huber.
- Gross, W., Kahler, C., Koch, K., Nowak, H., Michels, M., & Seewald, H. J. (1999). Acoustically evoked brain magnetic activity in normal and growth retarded fetuses during the third trimester of pregnancy. In (Vol. 203 (2), pp. 69-72). *Z Geburtshilfe Neonatol*.
- Hartkopf, J., Schleger, F., Keune, J., Wiechers, C., Pauluschke-Froehlich, J., Weiss, M., . . . Kiefer-Schmidt, I. (2018). Impact of Intrauterine Growth Restriction on Cognitive and Motor Development at 2 Years of Age. *Front Physiol*, 9, 1278. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01278>

- Holsti, L., Grunau, R. E., Oberlander, T. F., Whitfield, M. F., & Weinberg, J. (2005). Body movements: an important additional factor in discriminating pain from stress in preterm infants. *Clin J Pain*, 21(6), 491-498. <https://doi.org/10.1097/01.aip.0000146163.30776.44>
- Jacobi, J. (2018). *Fetale Verhaltensstadien und Hirnantworten unter Lichtstimulation, Tonstimulation und in Ruhe – eine fMKG-Studie* [Eberhard-Karls Universität Tübingen].
- Kiefer, I., Siegel, E., Preissl, H., Ware, M., Schauf, B., Lowery, C., & Eswaran, H. (2008). Delayed maturation of auditory-evoked responses in growth-restricted fetuses revealed by magnetoencephalographic recordings. *Am J Obstet Gynecol*, 199(5), 503.e501-507. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.04.014>
- Kiefer-Schmidt, I., Raufer, J., Brändle, J., Münßinger, J., Abele, H., Wallwiener, D., . . . Preissl, H. (2013). Is there a relationship between fetal brain function and the fetal behavioral state? A fetal MEG-study. *J Perinat Med*, 41(5), 605-612. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0022>
- Kiuchi, M., Nagata, N., Ikeno, S., & Terakawa, N. (2000). The relationship between the response to external light stimulation and behavioral states in the human fetus: how it differs from vibroacoustic stimulation. *Early Hum Dev*, 58(2), 153-165. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(00\)00074-8](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(00)00074-8)
- Koch, H., Kastner-Koller, U., & Deimann, P. (2011). IDS. Intelligence and Development Scales. Intelligenz- und Entwicklungsskalen für Kinder von 5-10 Jahren. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*(42), 6.
- Kuhl, J., & Kazén, M. (2009). *Persönlichkeits-Stil- und Störungs-Inventar: PSSI ; Manual*. Hogrefe.
- Landerl, K., Wimmer, H., & Moser, E. (2006). *Salzburger Lese- und Rechtschreibtest (SLRT): Verfahren zur Differentialdiagnose von Störungen des Lesens und Schreibens* (Vol. 2. korrigierte und aktualisierte Auflage). Testzentrale der Schweizer Psychologen.
- Leader, L. R., Baillie, P., Martin, B., & Vermeulen, E. (1982). The assessment and significance of habituation to a repeated stimulus by the human fetus. *Early Hum Dev*, 7(3), 211-219. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(82\)90084-6](https://doi.org/10.1016/0378-3782(82)90084-6)
- Lehrl, S. (1993). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest: MWT-B ; [Manual zum MWT-B]*. Perimed-Spitta.
- Lehrl, S. (2005). *Manual zum MWT-B*. Spitta-Verlag.
- Leitner, Y., Fattal-Valevski, A., Geva, R., Eshel, R., Toledano-Alhadeif, H., Rotstein, M., . . . Harel, S. (2007). Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol*, 22(5), 580-587. <https://doi.org/10.1177/0883073807302605>
- Lengle, J. M., Chen, M., & Wakai, R. T. (2001). Improved neuromagnetic detection of fetal and neonatal auditory evoked responses. *Clin Neurophysiol*, 112(5), 785-792. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00532-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00532-6)
- Lin, C. C., & Santolaya-Forgas, J. (1998). Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet*

- Gynecol*, 92(6), 1044-1055. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00328-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00328-7)
- Lobeck, A., & Frei, M. (1987). *Schweizer Rechentest (S-R 1-3)* (Vol. 1. Auflage).
- Lowery, C. L., Eswaran, H., Murphy, P., & Preissl, H. (2006). Fetal magnetoencephalography. *Semin Fetal Neonatal Med*, 11(6), 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.09.002>
- Madison, L. S., Madison, J. K., & Aduato, S. A. (1986). Infant behavior and development in relation to fetal movement and habituation. *Child Dev*, 57(6), 1475-1482.
- Matuz, T., Govindan, R. B., Preissl, H., Siegel, E. R., Muenssinger, J., Murphy, P., . . . Eswaran, H. (2012). Habituation of visual evoked responses in neonates and fetuses: a MEG study. *Dev Cogn Neurosci*, 2(3), 303-316. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.03.001>
- Maul, H., Scharf, A., Baier, P., Günter, H., & Sohn, C. (2006). Aktuelle Therapiekonzepte. Intrauterine Wachstumsrestriktion und Schwangerschaftsfortsetzung. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 66(11), 1092-1095.
- McCubbin, J., Robinson, S. E., Cropp, R., Moiseev, A., Vrba, J., Murphy, P., . . . Eswaran, H. (2006). Optimal reduction of MCG in fetal MEG recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(8), 1720-1724. <https://doi.org/10.1109/TBME.2006.876619>
- McIntire, D. D., Bloom, S. L., Casey, B. M., & Leveno, K. J. (1999). Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*, 340(16), 1234-1238. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904223401603>
- Morin, E. (2014). *Visuell evozierte Hirnpotenziale zur Hirnfunktionsdiagnostik bei wachstumsretardierten Feten (IUGR) und small-for-gestational age Feten (SGA) im Vergleich zu eutrophen Feten* [Eberhard Karls Universität Tübingen].
- Morin, E. C., Schleger, F., Preissl, H., Braendle, J., Eswaran, H., Abele, H., . . . Kiefer-Schmidt, I. (2015). Functional brain development in growth-restricted and constitutionally small fetuses: a fetal magnetoencephalography case-control study. *BJOG*, 122(9), 1184-1190. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13347>
- Muenssinger, J., Matuz, T., Schleger, F., Draganova, R., Weiss, M., Kiefer-Schmidt, I., . . . Preissl, H. (2013). Sensitivity to Auditory Spectral Width in the Fetus and Infant - An fMEG Study. *Front Hum Neurosci*, 7, 917. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00917>
- Nijhuis, J. G., Prechtl, H. F., Martin, C. B., & Bots, R. S. (1982). Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, 6(2), 177-195. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(82\)90106-2](https://doi.org/10.1016/0378-3782(82)90106-2)
- Padilla, N., Junqué, C., Figueras, F., Sanz-Cortes, M., Bargalló, N., Arranz, A., . . . Gratacos, E. (2014). Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain Res*, 1545, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.12.007>

- Parker, S. E., & Werler, M. M. (2014). Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol*, 38(3), 133-138. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.004>
- Petermann, F., & Petermann, U. (2008). *HAWIK-IV* (Vol. 17). Hogrefe Verlag.
- Preissl, H., Lowery, C. L., & Eswaran, H. (2004). Fetal magnetoencephalography: current progress and trends. *Exp Neurol*, 190 Suppl 1, S28-36. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.016>
- Preissl, H., Lowery, C. L., & Eswaran, H. (2005). Fetal magnetoencephalography: viewing the developing brain in utero. *Int Rev Neurobiol*, 68, 1-23. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)68001-4](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)68001-4)
- Richardus, J. H., Graafmans, W. C., Verloove-Vanhorick, S. P., Mackenbach, J. P., Panel, E. I. A., & Group, E. W. (2003). Differences in perinatal mortality and suboptimal care between 10 European regions: results of an international audit. *BJOG*, 110(2), 97-105.
- Sacchi, C., Marino, C., Nosarti, C., Vieno, A., Visentin, S., & Simonelli, A. (2020). Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 174(8), 772-781. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1097>
- Schleussner, E., Schneider, U., Kausch, S., Kähler, C., Haueisen, J., & Seewald, H. J. (2001). Fetal magnetoencephalography: a non-invasive method for the assessment of fetal neuronal maturation. *BJOG*, 108(12), 1291-1294. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00292.x>
- Schulz, P., Becker, P., & Schlotz, W. (2004). *TICS: Trierer Inventar zum chronischen Stress : Manual*. Hogrefe.
- Schwab, M. (2007). Fetale Hirnentwicklung und Programmierung von zerebralen Funktionsstörungen. 40, 256-263.
- Semeia, L., Sippel, K., Moser, J., & Preissl, H. (2022). Evaluation of parameters for fetal behavioural state classification. *Sci Rep*, 12(1), 3410. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07476-x>
- Sheridan, C. J., Matuz, T., Draganova, R., Eswaran, H., & Preissl, H. (2010). Fetal Magnetoencephalography - Achievements and Challenges in the Study of Prenatal and Early Postnatal Brain Responses: A Review. *Infant Child Dev*, 19(1), 80-93. <https://doi.org/10.1002/icd.657>
- Sizonenko, S. V., Borradori-Tolsa, C., Bauthay, D. M., Lodygensky, G., Lazeyras, F., & Hüppi, P. (2006). Impact of intrauterine growth restriction and glucocorticoids on brain development: insights using advanced magnetic resonance imaging. *Mol Cell Endocrinol*, 254-255, 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.035>
- Thomason, M. E., Dassanayake, M. T., Shen, S., Katkuri, Y., Alexis, M., Anderson, A. L., . . . Romero, R. (2013). Cross-hemispheric functional connectivity in the human fetal brain. *Sci Transl Med*, 5(173), 173ra124. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004978>
- Thompson, C., Syddall, H., Rodin, I., Osmond, C., & Barker, D. J. (2001). Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry*, 179, 450-455. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.5.450>
- Tröster, H. (2011). *EBI: Eltern-Belastungs-Inventar : deutsche Version des Parenting Stress Index (PSI) von R.R. Abidin*. Hogrefe.

- van den Broek, A. J., Kok, J. H., Houtzager, B. A., & Scherjon, S. A. (2010). Behavioural problems at the age of eleven years in preterm-born children with or without fetal brain sparing: a prospective cohort study. *Early Hum Dev*, 86(6), 379-384. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.04.007>
- van Heteren, C. F., Boekkooi, P. F., Jongsma, H. W., & Nijhuis, J. G. (2001). Fetal habituation to vibroacoustic stimulation in relation to fetal states and fetal heart rate parameters. *Early Hum Dev*, 61(2), 135-145. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(00\)00130-4](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(00)00130-4)
- Vogl, E., Vogl, K., & Preckl, F. (2015). Rezension IDS- Intelligenz-und Entwicklungsskalen für Kinder von 5-10 Jahren. In. Frankfurt: Karg Stiftung.
- Vollmer, B., & Edmonds, C. J. (2019). School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 186. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00186>
- Wilson, J. D., Adams, A. J., Murphy, P., Eswaran, H., & Preissl, H. (2009). Design of a light stimulator for fetal and neonatal magnetoencephalography. *Physiol Meas*, 30(1), N1-10. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/30/1/N01>



## 7. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Studie wurde unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. Tobias Renner, Chefarzt der Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen, durchgeführt. Frau Professorin Dr. Dipl. Psych. Annette Conzelmann war gemeinsam mit Frau Dr. med. Isabelle Kiefer-Schmidt für den Entwurf des Studienkonzeptes verantwortlich. Frau Professorin Dr. Dipl. Psych. Annette Conzelmann betreute die Durchführung der Studie und die Anfertigung der hier vorliegenden Dissertation. Die Durchführung der Studie fand in der Forschungsabteilung der Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen statt. Frau Magdalene Weiss, Hebamme, übernahm den Erstkontakt zu den Probanden, die Rekrutierung der Probandinnen für den letzten Untersuchungstermin sowie den Versand der Fragebögen wurde von der Doktorandin Anne Pfeifer zusammen mit Frau Jana Meyer, ebenfalls Doktorandin der Kinder- und Jugendpsychiatrie, gemeinsam übernommen. Die IDS-Testung von 40 Probanden wurde von Frau Pfeifer durchgeführt, während Frau Meyer zeitgleich das strukturierte Elterninterview leitete. Die Anlage der 24-Stunden-HRV-Messung EKG-Geräte bei Mutter und Kind im Anschluss an die Testung erfolgte durch Frau Pfeifer. Die Auswertung der IDS-Testung und Datenpflege, Bearbeitung und Auswertung der Datensätze und die Literaturrecherche wurden von Frau Pfeifer selbstständig durchgeführt. Frau Professorin Dipl. Psych. Annette Conzelmann unterstützte die Doktorandin bei der statistischen Auswertung, die Frau Pfeifer jedoch zum größten Teil eigenständig ausarbeitete. Sämtliche Tabellen und Abbildungen im Zusammenhang mit den Messungen und der Ausarbeitung eines Datensatzes, wie z.B. im Ergebnisteil der Promotionsarbeit, wurden von der Doktorandin konzipiert und ausgearbeitet. Sie trug maßgeblich zu der Verfassung der Veröffentlichung ihrer Ergebnisse bei, unterstützt von Frau Professorin Dipl. Psych. Annette Conzelmann und Frau Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt.

Sydney, 23.07.2023

## 8. Anhang

### 8.1. Untersuchungsmaterialien

#### 8.1.1. Anschreiben für Probanden



Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter •  
Osianderstr. 14 • 72076 Tübingen

Universitätsklinik für  
Psychiatrie und  
Psychotherapie

Abteilung  
Psychiatrie und Psychotherapie  
im Kindes- und Jugendalter

Ärztlicher Direktor:  
Prof. Dr. med. Tobias Renner

Sekretariat  
Tel. 07071/29-82292  
Fax 07071/29-4098

Poliklinik/ Ambulanz  
07071/29-82338  
ppkj@med.uni-tuebingen.de  
Sprechstunde nach Vereinbarung

Notfälle außerhalb der Dienstzeit:  
Tel. 07071/29-82684

#### Einladung zur Studie:

Liebe Studieninteressierte,

wir freuen uns schon auf Ihr Kommen. Anbei senden wir Ihnen Fragebögen mit der Bitte um Ausfüllen vor der Untersuchung bei uns. Sollten Sie die Fragen nicht bis zum Untersuchungstermin ausfüllen können, ginge das noch während der Untersuchung. Wir bitten Sie, die Fragebögen für sich und für Ihr Kind auszufüllen. Die ausgefüllten Fragebögen schicken Sie bitte in dem beigelegten Rückumschlag vor dem Untersuchungstermin an uns zurück.

Die Untersuchung findet in der Kinder- und Jugendpsychiatrie statt, die sich in der Osianderstraße 16 befindet (siehe Wegbeschreibung). Dort melden Sie sich bitte mit Angabe fMEG-Studie bei der Ambulanz an (gleich nach dem Eingang links). Der Untersuchungstermin vor Ort wird hierbei ca. 2 Stunden dauern. Im Anschluss an den Studientermin erhält Ihr Kind eine kleine Belohnung.

Bitte bringen Sie mit:

- Gelbes Untersuchungsheft
- Arztbriefe, die Sie nach ambulanten Untersuchungen und stationären Aufenthalten erhalten haben
- Notierte Fragen
- die von **beiden** Erziehungsberechtigten unterschriebene Einverständniserklärung

Wenn Sie noch Fragen haben, melden Sie sich bitte telefonisch oder per Mail bei Frau Anne Pfeifer unter 0176-76013608 bzw. [anne.pfeifer@student.uni-tuebingen.de](mailto:anne.pfeifer@student.uni-tuebingen.de) oder bei Frau Meyer unter 0176-61185306 bzw. [jana.meyer@uni-tuebingen.de](mailto:jana.meyer@uni-tuebingen.de).

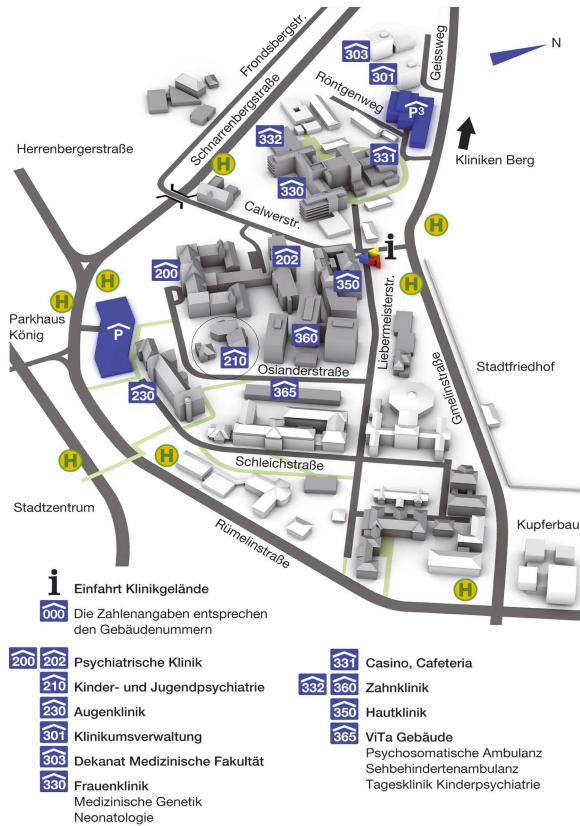
Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. phil. Annette Conzelmann  
Diplompsychologin, Psychologische Psychotherapeutin

Universitätsklinikum Tübingen  
Anstalt des öffentlichen Rechts  
Sitz Tübingen  
Geisweg 3 • 72076 Tübingen  
Tel. 07071/29-0  
[www.medin.uni-tuebingen.de](http://www.medin.uni-tuebingen.de)  
Steuer-Nr. 86156/09402  
USt.-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat  
Hartmut Schrade (Vorsitzender)  
Vorstand  
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)  
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)  
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt  
Prof. Dr. Ingo B. Autemrieth  
Klaus Tischler

Baden-Württembergische Bank Stuttgart  
BLZ 600 501 01 Konto-Nr. 7477 5037 93  
IBAN: DE 41 6005 0101 7477 5037 93  
BIC (SWIFT-Code): SOLADEST600  
Kreissparkasse Tübingen  
BLZ 641 500 20 Konto-Nr. 14 144  
IBAN: DE 79 6415 0020 0000 0141 44  
BIC (SWIFT-Code): SOLADES1TUB



Eine kostenlose Ausfahrkarte für das Parkhaus P3 der Frauenklinik stellen wir Ihnen nach dem Termin gerne zur Verfügung.

### 8.1.2. Informationen für Eltern



fMEG-Zentrum, Otfried-Müller-Str. 47, 72076 Tübingen, Germany

Universitätsklinikum Tübingen

**fMEG-Zentrum**

Otfried-Müller-Straße 47

72076 Tübingen, Germany

Telefon: +49(0)7071-2987658

Fax: +49(0)7071-294573

### **Informationen für Eltern**

#### **STUDIE ZUR NICHT-INVASIVEN MESSUNG**

#### **FETALER HIRNAKTIVITÄT MITTELS FMEG AN WACHSTUMSRETARDIERTEN UND GESUNDEN FETEN**

Sehr geehrte Eltern,

Sie sind interessiert, an einer wissenschaftlichen Untersuchung der Universitäts-Frauenklinik Tübingen teilzunehmen. Im Folgenden werden die Prozedur sowie der erwartete Nutzen und mögliche Risiken des Experiments dargestellt. Sollten Sie im Verständnis irgendwelche Schwierigkeiten haben, können Sie uns jederzeit befragen. Vorab der Studie findet ein persönliches Aufklärungsgespräch statt.

#### **Was ist fMEG?**

Magnetenzephalographie bezeichnet die Technik, mit speziellen Sensoren Magnetfelder zu messen, die in Ihrem Körper und dem kindlichen Körper in Ihnen entstehen. Das gesamte System ist dabei völlig passiv und nicht-invasiv, d.h. es werden keine Ströme, Strahlungen oder Felder an Sie oder ihr Baby angelegt. Die Benutzung des Systems ist seit 15 Jahren erprobt und ohne Risiken für Sie oder ihr Kind. Das ungeborene Kind ist ungefähr ab der 24. Schwangerschaftswoche in der Lage Geräusche wahrzunehmen und ab der 28. SSW zu sehen.

Dadurch eignen sich Licht und Ton, um kindliche Hirnfunktion als Hirnantwort auf diese Signale

zu messen. Bislang ist es in der Schwangerschaftsbetreuung nicht möglich, die Hirnentwicklung des Ungeborenen zu überwachen. Die fetale Magnetenzephalographie (fMEG) könnte in der Zukunft diese bisherige Lücke schließen. Ziel der Studie ist es, Marker der Hirnfunktionsentwicklung zu finden, um wachstumsretardierte Feten in Zukunft besser überwachen zu können. Zusätzlich kann das fMEG die kindlichen Herzaktionen sehr exakt in feinsten zeitlicher Auflösung registrieren, sowie die kindliche Bewegungsaktivität zeitgleich erfassen. Dies ist für die Untersuchung des Kreislaufzustandes besonders wertvoll.

### Die fMEG-Messung

Die gesamte fMEG-Studiensitzung dauert insgesamt etwa 1-½ bis 2 Stunden.

Vor der MEG-Untersuchung wird ein CTG (Cardio-Tokogramm) gemacht, um das aktuelle Wohlbefinden Ihres Kindes zu beurteilen. Dann folgt eine Ultraschalluntersuchung, um die Kindslage, den Sitz des Mutterkuchens, das fetale Schätzwicht, die Körpermaße, das Fruchtwasser und die Nabelschnurdurchblutung zu bestimmen.

Falls dabei bislang unentdeckte Auffälligkeiten im Schwangerschaftsverlauf zu Tage treten, werden Sie sofort darüber informiert und das weitere Vorgehen wird vom Studienarzt mit Ihnen besprochen. Die MEG-Messung wird bei einem solchen Umstand natürlich nicht durchgeführt.

Anschließend folgt die fMEG-Messung auf dem speziellen für Messungen an Schwangeren konstruierten System. Sie werden auf einem sattelähnlichen Stuhl sitzen und sich mit dem Oberkörper in die runde Sensorenschale lehnen, die den gesamten Bauchbereich abdeckt und die Signale erfasst. Ihre Sitzposition auf dem Gerät kann so eingestellt werden, dass Sie bequem sitzen.



**Abbildung 1:** das fMEG-System in der magnetisch abgeschirmten Kammer

Das Gerät selbst produziert keine Signale, es empfängt lediglich die Magnetströme Ihres Körpers und dem Ihres Kindes. Bei der Untersuchung tragen mütterliches Herz, fetales Herz und fetales Gehirn am meisten zu den gemessenen Magnetfeldern bei. Dieses Gesamtsignal wird nach der

Messung in die einzelnen Bestandteile durch eine entsprechende Datenanalyse zerlegt und weiterverarbeitet.

Da es sich bei den zu messenden Magnetfeldern um winzigste Signale handelt (es ist 1 Milliarde Mal kleiner als das Erdmagnetfeld), befindet sich das Gerät in einer vom Erdmagnetfeld abgeschirmten Kammer. Zudem sollten alle Metallgegenstände am Körper entfernt werden (Schmuck, Schlüssel, Kleidung mit Metallverschlüssen usw.). Als Bekleidung steht metallfreie Kleidung zur Verfügung.

Die Tonstimulation wird von einem Lautsprecher außerhalb der Kammer erzeugt und über einen Luftschlauch in die Kammer eingeleitet zu einem Luftbeutel zwischen Ihrem Bauch und der Sensorfläche. Die Lautstärke des Tones beträgt rund 120 Dezibel. Das ist ungefähr die Lautstärke die sie erleben, wenn sie ein Musik-Konzert besuchen. Dezibel ist die Maßeinheit für Lautstärke. Andere Lautstärkewerte für gewöhnliche Umgebungsgeräusch sind z.B. in einem Leseraum: 30 Dezibel, eine Unterhaltung: 70 Dezibel, im Straßenverkehr: 80 Dezibel, der eines schweren Lastwagens: 90 Dezibel. Da sich der Luftsack aber zwischen Ihrem Bauch und der Sensorfläche befindet, wird für den Fetus der Reiz auf ca. 80 Dezibel abgeschwächt, was einer normalen Unterhaltungslautstärke entspricht. Der Ton dauert eine halbe Sekunde. Somit entsteht keine erhöhte Belastung für Ihr Kind im Vergleich zur normalen Umgebungsgeräuschkulisse.

Zur visuellen Stimulation wird ein Lichtsignal von einer Leuchtdiode, die sich außerhalb der Abschirmkammer befindet, über ein Kabel auf eine Leuchtplakette an einem elastischen Gurt geleitet, der sich um den mütterlichen Bauch befindet. Das Lichtsignal ist ein Rotlicht, da dieses die mütterliche Bauchwand gut passieren kann. Das zugeleitete Lichtsignal ist in seiner Intensität 10-fach schwächer als Tageslicht an einem sonnigen Tag. Somit stellt es keine höhere Lichteinstrahlung als die Umgebungsbeleuchtung dar. Dadurch, dass die Lichtintensität sehr schwach ist und die Dauer des Lichtstimulus von einer halben Sekunde sehr kurz ist, kommt es während der Aufzeichnung auch unter wiederholter Stimulation nicht zur Erwärmung an Mutter oder Kind.



**Abbildung 2:** Das fMEG-System in der magnetischen Abschirmkammer. Eine Patientin sitzt zur Aufzeichnung auf der an sie angepassten Sitzvorrichtung mit dem Bauch nach vorne in der Sensorenschale. In der Sensorenschale befinden sich gleichmäßig verteilt 156 Sensoren, die die magnetische Aktivität registrieren.

### Die Studie

Seit 2010 wird die oben genannte Studie durchgeführt, um zu erfahren, welche Signale einer unauffälligen Entwicklung entsprechen (an gesunden Feten) und ob wachstumsretardierte Feten eine abweichende Hirnfunktionsentwicklung aufzeigen. Es konnte bisher gezeigt werden, dass Feten im Schwangerschaftsverlauf zunehmend schneller auf die Stimulation reagieren. Anhand der bisherigen Daten zeichnen sich verzögerte Hirnantworten auf die Stimulation bei wachstumsretardierten Feten ab. Bislang können aus den fMEG-Untersuchungen noch keine Aussage oder Befunde abgeleitet werden. Deshalb werden keine weiteren Untersuchungen oder andere Konsequenzen für die Schwangerschaft resultieren. Sollten sich auffällige Befunde bei den studienbegleitenden Untersuchungen ergeben, würde wir Ihnen diese mitteilen und eine weitere Abklärung und Betreuung anbieten.

Um zu klären, ob die Verzögerung der fetalen Hirnantworten ein Hinweis auf eine veränderte kindliche Frühentwicklung ist und um mögliche Einflussfaktoren zu klären, möchten wir die Studie fortführen und zusätzlich die Kinder bis in das Vorschulalter untersuchen, sowie auch mögliche Einflussfaktoren wie geistige Fähigkeiten (z.B. Intelligenzquotient, Sprachentwicklung), Stress und seelisches Befinden beim Kind und der Mutter. Es steht Ihnen zu jedem Zeitpunkt der Studie frei teilzunehmen oder abubrechen, ohne dass Nachteile für Sie entstehen. Um diese Einflussfaktoren zu messen, führen wir weitere Fragebogen- oder Testverfahren durch. Einen Großteil können Sie auch bequem zu Hause ausfüllen. Zur Erfassung des Stresses möchten wir zwei körperliche, nicht-invasive Parameter bei den Müttern und im Vorschulalter auch bei den Kindern erheben. Zum einen bitten wir um eine Speichelprobe, über die wir die

Menge an Kortisol (Stresshormon) erfassen. Zum anderen wollen wir Sie bitten, an manchen Messzeitpunkten 24 Stunden lang zu Hause ein portables Elektrokardiogramm (EKG)-Gerät zu tragen. Hier wollen wir die Herzfrequenzschwankungen (Herzratenvariabilität = HRV) erfassen. Es handelt sich um die Unregelmäßigkeit Ihres Herzschlags, was oft wichtig ist, um sich Umgebungsfaktoren bestmöglichst anpassen zu können. Je geringer diese HRV, desto höher ist das Stresslevel. Wir verwenden hier klinisch geprüfte Messgeräte. Das Tragen führt zu wenig Beeinträchtigung im Alltag. Das Anlegen der Messelektroden, sowie auch die Durchführung der Testverfahren wird von erfahrenen Mitarbeitern der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter durchgeführt werden.

Folgender Ablauf ist vorgesehen:

| Zeitpunkt          | Ort und Untersuchungen (Dauer)  |
|--------------------|---|
| ab der 28. SSW     | <p><u>Am fMEG-Zentrum:</u><br/> einmalige fMEG-Messung inkl. Ultraschall (Maße des Kindes und Messung der Nabelschnurdurchblutung) und CTG<br/> (Dauer ca. 2 Stunden)</p> <p>EKG-Elektrodenanlage bei der Mutter zur Herzrhythmusmessung über 24 h (Rücksendung kostenfrei per Post nach 24 h) und Speichelprobe der Mutter (zur Stresshormonmessung = Kortisol)</p> <p><u>Zu Hause:</u><br/> Fragebögen für die Mutter. Diese werden vorab zugesendet zum Ausfüllen und Mitbringen zum fMEG-Termin<br/> (Dauer ca. 1 Stunde)</p> |
| Zum 1. Geburtstag: | <p><u>Zu Hause:</u><br/> Fragebögen zur geistigen und körperlichen Entwicklung des Kindes und zu Stress und seelischem Empfinden der Mutter Versand und Rückversand kostenfrei per Post.<br/> (Dauer ca. 1 Stunde)</p> <p>Hausbesuch zur EKG-Elektrodenanlage bei der Mutter zur Herzrhythmusmessung über 24 h (Rücksendung kostenfrei per Post nach 24 h) und Speichelprobe zur Stresshormonmessung</p> <p>Fragebögen für die Mutter. Diese werden vorab zugesendet und bei dem Hausbesuch eingesammelt (Dauer ca. 1 Stunde)</p> |



|   |  |
|---|--|
| <p>Zum 2. Geburtstags</p>                   | <p><u>In der Neonatologie:</u><br/> Kinderärztliche Untersuchung zur körperlichen und geistigen Entwicklung in der neonatologischen Ambulanz<br/> (Dauer ca. 2 Stunden)</p> <p>EKG-Elektrodenanlage bei der Mutter zur Herzrhythmusmessung über 24 h (Rücksendung kostenfrei per Post nach 24 h) und Speichelprobe der Mutter zur Stresshormonmessung</p> <p><u>Zu Hause:</u><br/> Fragbögen für die Mutter. Diese werden vorab zugesendet zum Ausfüllen und Mitbringen zum Untersuchungs-Termin<br/> (Dauer ca. 1 Stunde)</p>   |
| <p>im Vorschulalter (zum 5. Geburtstag)</p> | <p><u>In der Kinder- und Jugendpsychiatrie:</u><br/> Untersuchung der geistigen und psychischen Entwicklung des Kindes anhand von Fragebögen und einem Testverfahren zur Messung geistiger Fähigkeiten. Speichelprobe bei Mutter und Kind zur Messung des Stresshormons.</p> <p>EKG-Elektrodenanlage bei der Mutter und dem Kind zur Herzrhythmusmessung über 24 h (Rücksendung kostenfrei per Post nach 24 h)<br/> (Dauer ca. 1 ½ bis 2 Stunden)</p> <p><u>Zu Hause:</u><br/> Fragbögen für die Mutter. Diese werden vorab zugesendet zum Ausfüllen und Mitbringen zum Untersuchungs-Termin<br/> (Dauer ca. 1 Stunde)</p> |

Alle im Laufe der Untersuchung erhobenen Daten werden streng vertraulich behandelt. Eine Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in pseudonymisierter Form (d.h. personenbezogene Daten werden durch eine Zuordnungsvorschrift derart verändert, dass persönliche oder sachliche Verhältnisse ohne Kenntnis oder Nutzung der Zuordnungsvorschrift nicht mehr einer natürlichen Person zugeordnet werden können). Die Daten werden für die Dauer von 20 Jahren archiviert, da somit im Laufe der folgenden Jahre

Studienergebnisse zusammengefasst zur Normkurvenerstellung ausgewertet können und miteinander verglichen werden können.

Ihre Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen daraus irgendwelche Nachteile entstehen werden.

Die Untersuchung findet unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. Diethelm Wallwiener statt. Als verantwortliche Frauenärztin steht Ihnen Frau Dr. Isabelle Kiefer zur Verfügung und Frau Weiss als Hebamme des fMEG, sowie Frau Dr. Annette Conzelmann als Kinder- und Jugendpsychologin. Von Seiten der Neonatologie unterstützt Frau Dr. Cornelia Wiechers die Studie.

Unter folgender Adresse sind wir telefonisch oder schriftlich zu erreichen:

fMEG Zentrum Tübingen

Otfried-Müller-Str 47

72076 Tübingen

E-mail: [isabelle.kiefer@med.uni-tuebingen.de](mailto:isabelle.kiefer@med.uni-tuebingen.de) (Klinische Studienleitung, fMEG)

E-mail [magadelene.weiss@med.uni-tuebingen.de](mailto:magadelene.weiss@med.uni-tuebingen.de) (Hebamme des fMEG)

Tel: 07071/29-87658 (Sekretariat des fMEG)

Fax: 07071/29-4573

### 8.1.3. Einwilligungserklärung

#### Einwilligungserklärung

#### STUDIE ZUR NICHT-INVASIVEN MESSUNG FETALER HIRNAKTIVITÄT MITTELS DES FMEG

Studienleiter:

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener, Universitäts-Frauenklinik Tübingen, Calwerstrasse 7, 72076  
Tübingen, Tel. 07071/29-82246

Mit dieser Unterschrift bestätige ich, .....

- ...dass ich über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen der Studienteilnahme aufgeklärt wurde.
- ...dass ich darüber aufgeklärt wurde, dass die Untersuchung mit keinen Risiken oder Nebenwirkungen für mich und meinen Fetus/ mein Kind verbunden ist.
- ...dass aus der Untersuchung kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen entsteht und daraus keine weiteren Untersuchungen resultieren.
- ...dass ich freiwillig an der Untersuchung teilnehme und darüber informiert wurde, dass ich meine Teilnahme jederzeit und ohne weitere Angabe von Gründen abbrechen kann und mir daraus keine Nachteile entstehen werden.
- ...dass ich der Teilnahme an der Studie zustimme. Ich kann mein Einverständnis jederzeit, formlos ohne Nachteile widerrufen.
- ...dass ich damit einverstanden bin, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten ohne Namensnennung auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
- ...dass vorab der Untersuchungen unseres Kindes nach Geburt eine erneute Einwilligung beider Erziehungsberechtigter eingeholt wird

Ich erkläre mich der Verwendung der im Rahmen der Studie „Fetale Magnetenzephalographie (fMEG) zur nicht-invasiven Hirnfunktionsdiagnostik an Feten“ erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jede Zeit meine Daten beim Studienleiter einsehen.

Alle Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Eine Kopie des Informationsblattes habe ich erhalten.

---

(Name der Teilnehmerin / des Teilnehmers)

---

Tübingen, \_\_\_\_\_

(Ort)

(Datum)

(Unterschriften beider Sorgeberechtigten und  
des Kindes)

---

Prüfarzt/ärztin

## 8.1.4. Aufklärungsbogen für Kinder



Universitätsklinik für  
Psychiatrie und  
Psychotherapie

Abteilung  
Psychiatrie und Psychotherapie  
im Kindes- und Jugendalter

Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie im Kindes- und  
Jugendalter • Osianderstr. 14 • 72076 Tübingen

Ärztlicher Direktor:  
Prof. Dr. med. Tobias Renner

Liebe/r .....

wir vom fMEG-Team freuen uns, dass Du mit Deinen Eltern weiterhin an unserer Studie teilnimmst. Deswegen wollen wir Dir auch ein paar häufige Fragen dazu vorweg beantworten.

### **fMEG-Studie - was ist das?**

Vor etwa 6 Jahren, als Du noch ein kleines Baby im Bauch von Deiner Mama warst, wurde mit einem speziellen Gerät, dem fMEG (fetale Magnetenzephalografie) geschaut, wie Du auf Licht und Geräusche im Bauch Deiner Mama reagierst. Das tut nicht weh und ist auch nicht schädlich. Das wurde auch bei vielen anderen Kindern gemacht - einige waren kleiner und leichter als die meisten Babys im gleichen Alter und einige hatten eine normale Größe. Seitdem wurde mehrmals geschaut, was Du alles Neues gelernt hast, ob Du gesund bist und wie es Dir und Deiner Familie geht. Das machen wir um zu lernen, ob sehr kleine Babys oder Babys, die langsamer auf Geräusche oder Licht reagiert haben, anders groß werden, als die normal großen Kinder.



### **Was wollen wir diesmal machen?**

Deine Eltern haben einen neuen Termin ausgemacht, an dem wir uns treffen und schauen wollen, was für ein großes Kind Du geworden bist, wie es Dir geht und was Du schon alles kannst. Dafür machst Du mit Frau Pfeifer einige Rätsel, während Deine Mutter in einem Zimmer nebenan mit Frau Meyer spricht.

### **War das schon alles?**

Gefühle können wir zwar nicht so einfach messen, dafür aber wie viel dein Herz arbeiten muss. Das zeigt uns, ob Du viel getobt hast, aber auch ob Du dich vielleicht aufgereggt hast, wenn es Streit gab. Deswegen bekommst du drei Pflaster aufgeklebt, die mit Kabeln verbunden sind. An einem ist ein kleines blinkendes Gerät - etwa so groß wie ein Mp3-Player.

Dieses zeichnet auf, wie dein Herz arbeitet



(es schreibt ein Langzeit-EKG - ein Elektrokardiogramm). Deine Mama bekommt auch so eins. Wir kleben es zusammen an, bevor Ihr wieder nach Hause geht. Das Gerät soll dann einen Tag und eine Nacht messen wie Eure Herzen schlagen. Das Ankleben tut nicht weh, und das Gerät ist so klein, dass man es kaum spürt.

Auf unserem Computer können wir uns dann anschauen, wie Eure Herzen geschlagen haben. Das sieht dann so aus, wie auf dem Bild neben dem Kind.



#### **Und danach?**

Wir wollen ganz viel über Dich und Deine Familie erfahren. Deswegen haben Deine Eltern uns schon viele Fragebögen ausgefüllt und mit der Post an unser Büro geschickt. Diese Fragebögen, die Messungen von Euren Herzen und die Tests, die wir zusammen gemacht haben, schauen wir uns an und rufen Dich und Deine Eltern an, sobald wir alles ausgewertet haben. Dabei geht es ganz und gar nicht darum etwas besonders gut zu machen, sondern nur zu sehen, wie es Dir und deiner Familie geht. Wir hoffen, dass Du jetzt besser Bescheid weißt, was Dich erwartet und freuen uns Dich und Deine Familie bald kennenzulernen.

Viele Grüße und bis bald,  
das fMEG-Forschungsteam der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Tübingen



Anne Pfeifer



Jana Meyer

## 8.1.5. Schlaferfassungsbogen bei 24 Stunden HRV-Messung

### Schlaferfassung

Wann sind Sie eingeschlafen? \_\_\_\_\_ Uhr  
Wann ist Ihr Kind eingeschlafen? \_\_\_\_\_ Uhr

Wann sind Sie aufgewacht? \_\_\_\_\_ Uhr  
Wann ist Ihr Kind aufgestanden? \_\_\_\_\_ Uhr

Wie gut haben Sie geschlafen?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7  
Sehr gar nicht  
gut gut

Wie gut hat Ihr Kind geschlafen?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7  
Sehr gar nicht  
gut gut

### 8.1.6. Sozialdemographie des Kindes

Bitte beantworten Sie folgende Fragen für Ihr Kind.

1. Geschlecht: ( ) Junge ( ) Mädchen
2. Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Größe: \_\_\_\_\_ Gewicht: \_\_\_\_\_ kg
3. In welche Schule/Kindergarten gehst Du?  
( ) Staatliche Grundschule ( ) Kindergarten ( ) Sonderschule ( )  
( ) anderes \_\_\_\_\_  
Welche Klasse? \_\_\_\_\_
4. ( ) Linkshänder ( ) Rechtshänder
5. Trägst Ihr Kind eine Brille oder Kontaktlinsen? ( ) Ja ( ) Nein  
Wenn ja: ( ) kurzsichtig ( ) weitsichtig  
Sind die Sehprobleme gut behoben? ( ) Ja ( ) Nein
6. Hat Ihr Kind Hörprobleme? ( ) Ja ( ) Nein  
Wenn ja, welcher Art: \_\_\_\_\_  
Sind die Hörprobleme gut behoben? ( ) Ja ( ) Nein
7. Hast Ihr Kind zum Untersuchungszeitpunkt eine Erkrankung (z.B. Grippe)? Wenn ja, welche?  
( ) Nein ( ) Ja, \_\_\_\_\_
8. Hat Ihr Kind eine langandauernde Krankheit (z.B. Diabetes)? Wenn ja, welche?  
( ) Nein ( ) Ja, \_\_\_\_\_
- 8a. Hatte Ihr Kind in der Vergangenheit körperliche Krankheiten oder Krankenhausaufenthalte? Wenn ja, welche und wann?  
( ) Nein ( ) Ja, \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 8b. Würden Sie Ihr Kind generell kränklich bezeichnen oder gab es solche Phasen? Wenn ja, welcher Art und in welchem Zeitraum?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

9. Hat oder hatte Ihr Kind psychische Probleme?

- Nein  
 Ja, folgende:

\_\_\_\_\_ ( ) aktuell ( ) im Zeitraum von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ( ) ( ) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ ( ) ( ) \_\_\_\_\_

10. Hat Ihr Kind schon einmal Hilfe wegen psychischer Probleme bekommen, z.B. von einem Psychologen oder Arzt?

- Nein  
 Ja

Problem \_\_\_\_\_ Wo: \_\_\_\_\_

Art der Therapie \_\_\_\_\_ ( ) aktuell ( ) im Zeitraum von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Problematik/Erkrankung \_\_\_\_\_ Wo: \_\_\_\_\_

Art der Therapie \_\_\_\_\_ ( ) aktuell ( ) im Zeitraum von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Problematik/Erkrankung \_\_\_\_\_ Wo: \_\_\_\_\_

Art der Therapie \_\_\_\_\_ ( ) aktuell ( ) im Zeitraum von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

11. Bekommt oder bekam Ihr Kind regelmäßig Medikamente (wegen körperlicher und psychischer Erkrankungen)? Wenn ja, welche und in welcher Dosierung, zu welcher Tageszeit, welcher Zeitraum?

Nein  Ja, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

2



Nimmt Ihr Kind zum Untersuchungszeitpunkt Medikamente ein? Wenn ja, welche und in welcher Dosierung?

---



---

Gab es stressreiche Zeiten oder Ereignisse bei Ihrem Kind? Wenn ja, welche und in welchem Zeitraum?

---



---

Ist Ihr Kind sportlich?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7  
 Gar nicht Sehr stark

Hat es Trennungsprobleme?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7  
 Gar nicht Sehr stark

Hat Ihr Kind gute Kontakte zu Gleichaltrigen?

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7  
 Gar nicht Sehr stark

Hat Ihr Kind logopädische Probleme? Wenn ja, welche?

---

Wenn Sie sich zurückerinnern, hat Ihr Kind folgende Fähigkeiten bereits erlangt und wenn ja, in welchem Alter ungefähr?  
 Falls Sie sich nicht an einen Zeitraum erinnern, Ihr Kind die Fähigkeit aber erlangt hat, einfach mit einem Haken markieren.  
 Wenn Ihr Kind die Fähigkeit noch nicht erlangt hat, geben Sie dies ebenfalls bitte an.  
 Gab es Auffälligkeiten im Vergleich zu Gleichaltrigen? Bitte kurz beschreiben.

| Fähigkeit     |
|---------------|
| Rollenspiele  |
| Zählen lernen |

2

Bis 10 zählen  
Den eigenen Namen schreiben  
Steht beidseits 8 Sekunden freihändig auf einem Bein  
Hüpft auf jedem Bein sicher 5 mal auf der Stelle Sicherer Zehen-Hackengang vorwärts  
Fängt aufgeprallten Ball mit beiden Händen  
Malt Quadrat, Kreuz und Dreieck nach Vorlage nach  
Zweiwort-Sätze sprechen  
Sätze aus 4 bis 5 Wörtern bilden  
Nomen und Verben kombinieren  
Den eigenen Namen und das Alter nennen  
Von sich selbst als „ich“ sprechen  
Präpositionen wie auf, unten und in benutzen  
Länger erzählen  
Mit Betonung sprechen  
Pronomen, wie ich, mich, Du verwenden  
Zweiteiligen Anweisungen folgen  
Dreiteiligen Anweisungen folgen  
Einen Freund beim Namen nennen  
Überwiegend deutlich und verständlich sprechen  
Deutlich und verständlich sprechen  
Einen Ball werfen  
Einen Ball treten  
Im Haushalt helfen  
Treppen steigen  
Mit Löffel und Gabel essen

4

Hüpfen  
Treppen hinunterlaufen  
Rennen  
Sich bücken und wieder aufrichten ohne hinzufallen  
50 Wörter benutzen  
Zuhören und Erzähltes verstehen  
Zweiwortsätze bilden  
Sich selbst beim Namen nennen  
Den eigenen Namen lesen und schreiben  
Eine Farbe benennen  
Mehr als eine Farbe benennen  
6 Körperteile benennen  
Mindestens 6 Körperteile benennen  
Eine einfache Melodie singen  
Nebensätze und Adjektive, wie schön, bunt, kalt verwenden  
Telefonieren  
Die Grundfarben benennen  
Alle Laute richtig sagen  
Beinahe ohne grammatikalische Fehler sprechen  
Geschichten logisch und schlüssig erzählen  
Mehrere Zahlen und einfache Wörter richtig abschreiben  
Bilder verstehen und erklären  
Lieder oder Sprüche auswendig aufsagen  
Selbständig einige Zahlen und Wörter schreiben  
Beginnen, Geschlechtsunterschiede wahrzunehmen

5

Viele Fragen stellen  
Perlen auf eine Schnur auffädeln  
Sich alleine ausziehen  
Sich alleine anziehen  
Alleine mit Löffel essen  
Essen mit Messer und Gabel  
Einen Ball fangen  
Balancieren  
Seilchen springen lernen  
Gut Seilchen springen  
Problemlos ein Messer beim Essen benutzen  
Eine Schleife binden  
Lernen, wie man Knöpfe und Reißverschlüsse schließt  
Lauf radfahren  
Schnell rennen  
Alleine ein Brot schmieren  
Radfahren mit Stützrädern  
Radfahren ohne Stützräder  
Roller fahren  
Schwimmen lernen  
Einfache Puzzle lösen  
Puzzle mit 10 Teilen lösen  
Puzzle mit 20 Teilen lösen  
Puzzle mit 60 Teilen lösen  
Gerne Gesellschaftsspiele spielen

6

Sich etwa 10 Minuten auf selbstgewählte Aufgaben konzentrieren

Singen

Basteln

Rollenspiele über mehrere Tage fortführen

Eigene Spielregeln entwerfen

Lernen mit Niederlagen beim Spielen umzugehen

Anfangen, das Konzept Zeit zu verstehen

Einzelne Buchstaben erkennen

Über einen längeren Zeitraum zuhören

Ein Bilderbuch alleine ansehen

Einen Turm aus 4 Klötzen bauen

Einen hohen Turm aus Klötzen bauen

Einen Ball über den Kopf werfen

Rennen und dabei Hindernissen ausweichen

Beim Laufen den Fuß von der Ferse zu den Zehen abrollen

Von einer Stufe hinunterhüpfen und sicher landen

Sich alleine die Hände waschen und abtrocknen

Buchseiten einzeln umblättern

Einen Stuhl korrekt halten und benutzen

Einen Kreis zeichnen

Sich alleine Aus- und Anziehen

Malt einen 3-Teile-Mensch

Malt einen "6-Teile-Mensch"

Sehe detaillierte Bilder malen

Spielregeln akzeptieren

Gegenstände sammeln, wie Steine, Blätter, Sticker

Gibt sicher 4 Teile in die Formbox

Gibt sicher 5 Teile in eine vorgefertigte Formbox

Sicher in der Definition von Wörtern

Sicher in der Unterscheidung von Materialien

Erzählt logisch, in zeitlicher Reihenfolge und mit ungestörtem Sprachfluss

Hat einen sicheren Mengenbegriff bis "5"

Kennt die Zahl der Finger einer Hand

Erzählt aus der Erinnerung und berichtet aus der Familie

Stellt seine eigene Situation im sozialen Verhalten im Kindergarten und in der Familie dar

Sich mit Hilfe die Zähne putzen

Mindestens eine Sekunde lang auf einem Bein stehen

Steht beidseits 3-4 Sekunden freihändig auf einem Bein

Hüpft mit geschlossenen Beinen mindestens 20-30cm vorwärts

Geht freihändig eine Treppe beinwechselnd aufwärts

Malt einen Kreis nach Vorlage aus und nach

Kopffüßler zeichnen

Papier falten

Gibt mehrfach die längere von drei Linien an

Kann mit einer Hand mit der Schere ausschneiden

Versteht gebräuchliche Adjektive und Präpositionen

Kann Gegenstände angeben und bezeichnen

Kann sich unterhalten, Erlebtes erzählen (Satzreihen mit "und dann...")

Lacht und quietscht stimmhaft, erzählt "Witzchen"

Wendet sich nach vertrauter Stimme

9

Keine Fremdelphase mehr  
Einfühlsam sein und andere trösten  
Gefühle besser verstehen  
Gemeinsam mit anderen Kindern spielen  
Vieles alleine ohne Hilfe machen  
Erste Freundschaften knüpfen  
Mit anderen Kindern spielen wollen  
Freiwillig mit anderen Kindern teilen  
Sich hinten in einer Schlange anstellen  
Beim Spielen eine Phantasiewelt erschaffen  
Selbst entscheiden  
Ein Gefühl für Gerechtigkeit entwickeln  
Verlieren lernen  
Hin und wieder verzichten  
Gut verzichten  
Die eigenen Stärken und Schwächen allmählich abschätzen  
Lernen, zu teilen  
Ende der Trotzphase

9

## 9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Tobias Renner, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit an seinem Institut. Meiner Betreuerin, Frau Professorin Dipl.-Psych. Annette Conzelmann danke ich von Herzen für ihre Betreuung, ihr jederzeit offenes Ohr und ihr Vertrauen. Außerdem möchte ich dem gesamten Team der Forschungsabteilung der Kinder- und Jugendpsychiatrie Tübingen meine tiefe Dankbarkeit ausdrücken, allen voran meiner Mitdoktorandin Jana Meyer, Elena Müller und den Kollegen des fMEG-Teams der gynäkologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen, insbesondere Frau Dr.med. Isabelle Kiefer-Schmidt und Frau Magdalene Weiss. Sie hatten zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Fragen und Probleme, unterstützten uns tatkräftig bei der Organisation und Durchführung der Studie und sind maßgeblich für den komplikationslosen Ablauf des Projektes verantwortlich. Meinem Ehemann Gregor danke ich von Herzen für seinen unerschütterlichen Glauben in mich und seine bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen.



Sydney, 23.07.2023