

Fetale Magnetencephalographie:
eine Methode zur Untersuchung evozierter Antworten des fetalen
Gehirns auf komplexe Töne

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Schollbach, Anna Isolde

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtserstatter: Professor Dr. D. Wallwiener

2. Berichtserstatter: Professor Dr. M. Knipper-Breer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Fetale Entwicklung des auditorischen Systems	7
1.2 Akustisch evozierte Potenziale	10
1.2.1 Stimuli für akustisch evozierte Potentiale	11
1.3 Magnetencephalographie	14
1.3.1 Fetale Magnetenzephalographie (fMEG)	15
1.4 Ziel dieser Studie	18
2 Methoden	19
2.1 Probanden-Population	19
2.2 Akustische Stimulation	20
2.3 Aufbau der Messung	23
2.4 Aufzeichnung des fMEG	26
2.5 Datenanalyse	30
2.6 Statistik	32
3 Ergebnisse	34
3.1 Transiente Antworten bei Feten	34
3.2 Veränderung der Latenzzeiten im Bezug auf die Modulationsrate	35
3.3 Gestationsalter	43
3.4 Antwortquote	44
3.5 Reifungseffekt	48
4 Diskussion	50
4.1 Transiente Antworten bei Feten	50
4.2 Latenzzeiten	50
4.3 Reaktionen auf unterschiedliche Stimulation	53
4.4 Antwortquote	55
4.5 Reifungseffekt	56
4.6 Amplitude	58
4.7 Entwicklung der Sprachwahrnehmung	59

4.8 Möglichkeiten der fetalen Magnetencephalographie	61
5 Zusammenfassung	64
Literaturverzeichnis	66
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	75
Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

AER	akustisch evozierten Reaktion
AM	Amplitudenmodulation
bzw.	beziehungsweise
dB	Dezibel
EKP	ereigniskorrelierte Hirnpotenziale
EPSP	Erregendes postsynaptisches Potential
etc.	Et cetera
Fm	Frequenzmodulation
fMEG	fetale Magnetencephalographie
fMKG	fetales Magnetokardiogramm
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fT	Femtotesla
Hz	Hertz
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
ISI	Interstimulusintervall
mMKG	mütterliches Magnetokardiogramm
ms	Millisekunden
s	Sekunden
SSR	steady-state Antworten
SSW	Schwangerschaftswoche
SQUID	superconducting quantum interference devices
usw.	und so weiter
wk	week (hier Schwangerschaftswoche)

Kapitel 1

Einleitung

Das Hören stellt für das ungeborene Kind eine sensorische Verbindung zum Leben nach der Geburt in einer Weise her, wie es den anderen Sinnesorganen nicht gelingt [1]. Als eines der wenigen Sinnesorgane wird das Gehör schon pränatal äußerst vielfältig stimuliert. Zwar entwickeln sich auch Sehen, Riechen, Schmecken und Fühlen bereits intrauterin [2], jedoch können sie erst nach der Geburt in ihrer ganzen Vielfalt angesprochen werden.

In der vorliegenden Studie wurde die Entwicklung des Gehörs untersucht, da die Fähigkeit zu hören und insbesondere das Verständnis von Sprache für die Entwicklung eines Kindes von enormer Bedeutung ist. Durch Nachahmen des Gehörten erlernt das Kind die Muttersprache. Erst so entstehen aus anfänglichem kanonischen Lallen (Wiederholung von bekannten Silben wie „bababa“) mit der Zeit Wörter mit Bedeutung [3]. Zudem ist für das Kind die Fähigkeit zur auditiven Kontrolle eigener Sprechversuche wichtig [4]. Die verbale Kommunikation ist für die soziale und emotionale Entwicklung des Menschen von großer Bedeutung.

Doch ein bis zwei von 1000 Neugeborenen kommen mit einer Schwerhörigkeit zur Welt. Das Hörvermögen wird beim Neugeborenen-Screening mittels otoakustischer Emissionen und/oder der Hirnstammaudiometrie getestet [5]. Wird eine Schwerhörigkeit früh erkannt und behandelt, kann der Spracherwerb dieser Kinder positiv beeinflusst werden [6]. Somit wäre es erstrebenswert diese bereits intrauterin festzustellen.

Durch die vorliegende Studie, bei der fetale Magnetencephalographie verwendet wurde, sollte der Entwicklungsprozess des Gehörs weiter erforscht werden. Dafür sollte auch ein möglichst guter Stimulus gesucht werden, mit dem dieser Entwicklungsprozess weiter differenziert werden kann.

1.1 Fetale Entwicklung des auditorischen Systems

Die Hörbahn des Menschen besteht von peripher nach zentral aus folgenden Strukturen: Das akustische Signal wird von den Sinneszellen des Innenohrs über die Pars cochlearis des Nervus vestibulocochlearis, den Nuclei cochleare in der Medulla oblongata, über den Lemniscus lateralis zum Colliculus inferior, den Nucleus olivaris superior und das Corpus geniculatum mediale zum primären auditorischen Cortex (A1) im Gyrus temporalis superior des Temporallappens fortgeleitet [7].

Die Hörbahn entwickelt sich wahrscheinlich von peripher nach zentral. Das bedeutet, dass die Reifung im Allgemeinen bei der Cochlea beginnt und zum Cortex fortschreitet [8]. Es wird aber auch spekuliert, ob sich der Nervus cochlearis im Gegensatz zu den peripheren und zentralen Anteilen der Hörbahn (Cochlea und Nucleus cochlearis) relativ früh entwickelt [9]. Man geht davon aus, dass die peripher stattfindende Aktivität die Ausbildung der weiter zentral gelegenen Strukturen fördert.

In erster Linie ist ein entwickeltes Innenohr (insbesondere das Corti-Organ) von Bedeutung, da der äußere Gehörgang und das Mittelohr vor der Geburt mit Fruchtwasser gefüllt sind und eine Leitungsschwerhörigkeit besteht [10]. Mehrere Studien [11] [10] konnten zeigen, dass die Schallweiterleitung zum Innenohr in utero daher hauptsächlich über die Knochenleitung erfolgt. Der eintreffende Schall bringt den Schädelknochen zum Schwingen, was Schalldrücke in Gehirn und Liquor induziert. Über flüssigkeitsgefüllte Kanäle erfolgt die Weiterleitung auf die Perilymphe und Endolymphe des fetalen Innenohres [12]. Die sensorischen Haarzellen des Corti-Organ erreichen ihre strukturelle und funktionelle Reife in der 20. Schwangerschaftswoche [9]. Ab der 30. bis 33. Schwangerschaftswoche ist die Cochlea in der Lage vollwertige Informationen über den akustischen Stimulus zu erzeugen [8]. Die Entwicklung der einzelnen Abschnitte in der Cochlea ist zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgeschlossen. Die Segmente, die mittlere Frequenzen bearbeiten, reifen zuerst. Dann folgen die Abschnitte, in denen tiefere und höhere Frequenzen verarbeitet werden. Durch dieses Frequenz-Gefälle wird verständlicherweise auch die Reifung des Nervus cochlearis, des Hirnstamms und des Cortex beeinflusst [8]. Hepper et al [13] konnten in einer Verhaltensstudie mit menschlichen Feten dieses Frequenz-Gefälle aufzeigen. Auf die Stimulation mit einem reinen 500 Hz-Ton zeigte sich schon ab der 19. Schwangerschaftswoche eine Reaktion. In der 27. Schwanger-

schaftswoche reagierten bereits 96 Prozent der Feten auf niedrige Frequenzen (500 Hz und 250 Hz). Erst später, ab der 29. beziehungsweise 31. Schwangerschaftswoche, konnte eine Reaktion auf höhere Frequenzen (1000 Hz und 3000 Hz) dokumentiert werden. Auch postnatal entwickelt sich die Fähigkeit besonders tiefe bzw. hohe Frequenzen zu hören noch weiter.

Bei Neugeborenen liegt die höchste Sensibilität für Frequenzen im unteren Bereich des von Erwachsenen hörbaren Frequenzspektrums, vor allem unter 1000 Hz. Das ist deutlich unter dem Frequenzbereich, für den Erwachsene eine gesteigerte Empfindlichkeit aufweisen. Dieser liegt bei Tönen um 4000 Hz [13].

Die Ergebnisse passen zu der Annahme, dass der Fetus primär die Geräusche des Sprechens wahrnimmt. Der Hauptsprachbereich liegt bei Frequenzen zwischen 200 und 5000 Hz [7]. Außerdem kann eine Grundfrequenz der menschlichen Stimme bestimmt werden. Sie liegt für weibliche Stimmen bei 225 Hz und bei Männern um 128 Hz. Dieser Umstand macht die menschliche Stimme zu einem hervorragenden auditorischen Stimulus für den Fetus [13].

Geräusche im niedrigen Frequenzbereich werden zudem besser als hochfrequente Geräusche durch das mütterliche Abdomen, den Uterus und das Fruchtwasser geleitet [14]. Die Umgebung des Fetus besitzt low-pass Filtereigenschaften, die Frequenzen oberhalb von 500 Hz um 40 bis 50 dB dämpft [15]. Geräusche mit einer Frequenz über 1000 Hz werden fast komplett vom mütterlichen Abdomen absorbiert.

Um einen passenden Stimulus für diese Studie zu finden, welchen der Fetus im Uterus wahrnehmen kann, mussten diese Ergebnisse berücksichtigt werden. Hätte der Stimulus Frequenzen über 1000 Hz, würde er vom Abdomen absorbiert. Des Weiteren reagieren Feten auf diese Frequenzen erst später. Zudem musste darauf geachtet werden, dass der Stimulus in ausreichender Lautstärke dargeboten wurde, da das mütterliche Abdomen den Schall bei Frequenzen von 500 Hz um ungefähr 50 dB dämpft. Zu laut durfte die Stimulation auch nicht durchgeführt werden, um einen Schaden am fetalen Gehör zu vermeiden.

Im letzten Trimester reagieren Feten auf externe Geräusche, sodass das auditorische System des Fetus in diesem Schwangerschaftsalter bereit funktionsfähig sein muss [16]. Studien über fetale neuronale Aktivität mit fetaler Magnetenzephalographie (fMEG) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) zeigten die Fähigkeit der fetalen Hirnrinde auf Sinuston-Schallstöße [17] [18] [14] [19] [20] und Frequenzänderungen zu reagieren [21].

Durch verschiedene Messverfahren können Reaktionen auf akustische Stimuli nachge-

wiesen werden. In mehreren Studien zeigten sich im fetalen MEG Antworten auf auditive Stimulationen zwischen der 28. und 34. Schwangerschaftswoche [22]. Vom Nervus cochlearis evozierte Potentiale wurden bei in der 26. – 28. Woche geborenen Frühchen nachgewiesen. Otoakustische Emissionen wurden bei Frühgeborenen gemessen, die in der 30. – 33. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

In der fMRT-Studie von Jardri et al. [20] konnte bei Feten in der 33. Schwangerschaftswoche nach der akustischen Stimulation eine signifikante Aktivierung im linken Temporallappen, wo sich der primäre auditorische Cortex befindet, gemessen werden.

Eswaran et al. konnten in ihrer fMEG-Studie durch Stimulation mit einem reinen Sinuston bei rund 80 % der Feten akustisch evozierte Potentiale auslösen [17]. Somit ist die fetale Magnetencephalographie eine geeignete Methode, um Reaktionen des fetalen Gehirns auf akustische Stimuli im letzten Schwangerschaftsdrittel nachzuweisen.

Damit es intrauterin zu einer Stimulation des Gehörs kommt, müssen Geräusche zum Fetus gelangen.

Das konnte durch bei Schafen intrauterin angefertigte Tonaufnahmen werden [1]. In erster Linie und durchgehend vorhanden sind der mütterliche Herzschlag und die mütterliche Atmung. Auch die Stimme der Mutter ist für den Fetus prominenter als andere Stimmen [23]. Prosodische Merkmale der Sprache wie Tonhöhe, Rhythmus und Betonung sind im Uterus hörbar.

Während ihrer Entwicklung bevorzugen Feten bestimmte Eigenschaften der Sprache. Eine besondere Reaktion von Neugeborenen wird durch die mütterliche Stimme ausgelöst. DeCasper et al. [24] fanden eine Veränderung der Herzfrequenz bei Neugeborenen, je nachdem ob ein Text von ihrer Mutter oder einem Fremden gelesen wurde. Auch in verschiedenen Verhaltensstudien [25][26] konnte gezeigt werden, dass Neugeborene direkt nach ihrer Geburt in der Lage sind die mütterliche Stimme von anderen Stimmen zu unterscheiden.

Des Weiteren bevorzugen Neugeborene ihre Muttersprache, was sich anhand einer gesteigerten Saugrate unter Stimulation mit der Muttersprache des Kindes feststellen lässt [27][28]. Moon et al. [29] zeigten, dass Neugeborene unterscheiden können, ob Vokale in ihrer Muttersprache oder in einer ihnen unbekanntem Sprache ausgesprochen werden. Die Autoren gehen davon aus, dass die in utero erlebte Sprache die Wahrnehmung nach der Geburt beeinflusst.

Wurde die mütterliche Stimme Tiefpass gefiltert, verändert sich die Reaktion der Neugeborenen, was damit zusammenhängt, dass der Fetus während der Schwangerschaft die mütterliche Stimme auch gefiltert wahrgenommen hat [30]. Bei Neugeborenen konnte

eine signifikant unterschiedliche Reaktion auf Sätze gezeigt werden, welche die Mutter während der Schwangerschaft häufig wiederholt hat, im Gegensatz zu dem Neugeborenen unbekanntem Sätzen [24][31].

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Studien, in denen die Feten während der Schwangerschaft mit bestimmten Melodien (von der Mutter gesungen oder vom Band) stimuliert wurden. Wurde die Musik den Neugeborenen vorgespielt, bevorzugten sie die ihnen bekannte Melodie [1].

Es muss davon ausgegangen werden, dass die perinatale akustische Erfahrung für das Neugeborene wichtig ist, um bestimmte spektrale und zeitliche Anteile der menschlichen Stimme und Sprache zu hören.

1.2 Akustisch evozierte Potenziale

Akustisch evozierte Potentiale sind für das Hörorgan spezifische, stimulusabhängige Antworten und gehören zu den ereigniskorrelierten Hirnpotentialen. Sie werden bei jedem akustischen Ereignis hervorgerufen (beispielsweise dem Beginn oder Ende eines Stimulus) und sind durch die vom Stimulus hervorgerufene Aktivität der Cochlea, des Hörnervs und / oder zentralen Bahnen bedingt. Die Eigenschaften der gemessenen Antwort variieren je nach Art des Stimulus stark.

Wie alle ereigniskorrelierten Hirnpotentiale sind die gemessenen Antworten sehr klein und können nur durch Mittelung vieler Messungen mit demselben Stimulus herausgefiltert werden [32].

Zum ersten Mal wurden akustisch evozierte Potenziale 1939 von P.A. Davis [33] an der Kopfoberfläche abgeleitet.

In Abbildung 1.1 ist ein akustisch evoziertes Potential eines Erwachsenen zu sehen. Die Potentialveränderungen, die nach Einsetzen des Tons auftreten, umfassen einen Zeitraum von 1 ms bis beinahe 0,5 s. So sind Änderungen in der Gehirnaktivität, die 0,5 s nach Beginn des Stimulus auftreten, immer noch abhängig von diesem.

Im Zeitraum von 1-10 ms nach dem akustischen Ereignis treten ABR (= auditory brainstem responses) auf. Sie werden auch als frühe akustisch evozierte Potentiale bezeichnet und in die Wellen I - V unterteilt. Die Wellen I bis III werden durch den Nervus cochlearis und den unteren Hirnstamm generiert. Die Wellen IV und V hingegen werden durch Aktivität im oberen Hirnstamm ausgelöst. Nach 10-50 ms können die middle latency

responses (auch mittlere akustisch evozierte Potentiale) abgeleitet werden. Die späten transienten Antworten treten 50-100 ms nach dem akustischen Ereignis auf. Sie stellen beim Erwachsenen einen P1-N1-P2-Komplex dar. Die einzelnen Wellen lassen sich unterschiedlichen Ursprungsorten zuordnen. Veränderungen in der Latenzzeit und der Amplitude der einzelnen Wellen ermöglichen Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit der Ursprungsareale [8].

In der vorliegenden Studie wurden späte transiente Antworten gemessen. Die fetalen Antworten, die mittels fMEG aufgezeichnet werden, lassen sich jedoch nicht in einen P1-N1-P2-Komplex unterteilen, was an der Unreife des fetalen Gehirns liegt. Es besteht lediglich die Möglichkeit eine frühe und eine späte Antwortkomponente zu differenzieren [22].

1.2.1 Stimuli für akustisch evozierte Potentiale

Zur auditorischen Stimulation für akustisch evozierte Potentiale können unterschiedliche Stimuli verwendet werden.

Transient-Antworten, welche in dieser Studie betrachtet wurden, lassen sich durch jeden akustischen Stimulus auslösen. Die Antworten unterscheiden sich jedoch je nach Art des Stimulus. Dies konnte in einer Studie von Krumbholz et al.[34] mit Erwachsenen gezeigt werden, bei der beispielsweise mit Rauschen und Impulsgeräuschen abwechselnd stimuliert und die Verarbeitung der Tonhöhe betrachtet wurde. Dabei zeigte sich, dass eine Reaktion beim Einsetzen des Stimulus nur beim Übergang von Rauschen zu einer periodischen zeitlichen Struktur (Impulsgeräusche Sequenz) ausgelöst werden konnte. Krumbholz et al. berichteten, dass sich diese Reaktion in Latenz, Amplitude und Lokalisierung, abhängig von der zeitlichen Struktur des Impulsgeräusches, von der klassischen N1-Komponente unterscheidet.

Für die vorliegende Studie wurden als Stimulus Sinustöne mit Amplitudenmodulation verwendet, die zu den komplexen Signalen gehören. Es ist ein sinusförmiger Impuls, der aus der Trägerfrequenz und der Amplitudenmodulation besteht.

Ein amplitudenmoduliertes Signal wird vor allem durch seine Grundfrequenz beziehungsweise Trägerfrequenz geprägt. Sie ist meist der stärkste sinusartige Anteil des Tons. Die Trägerfrequenz ist die Frequenz des ursprünglichen Signals, bei dem dann die Amplitude verändert wird. Durch Amplitudenmodulationen lassen sich auf einer bestimmten Trägerfrequenz Zeitinformationen übermitteln. Die Modulationsrate ent-

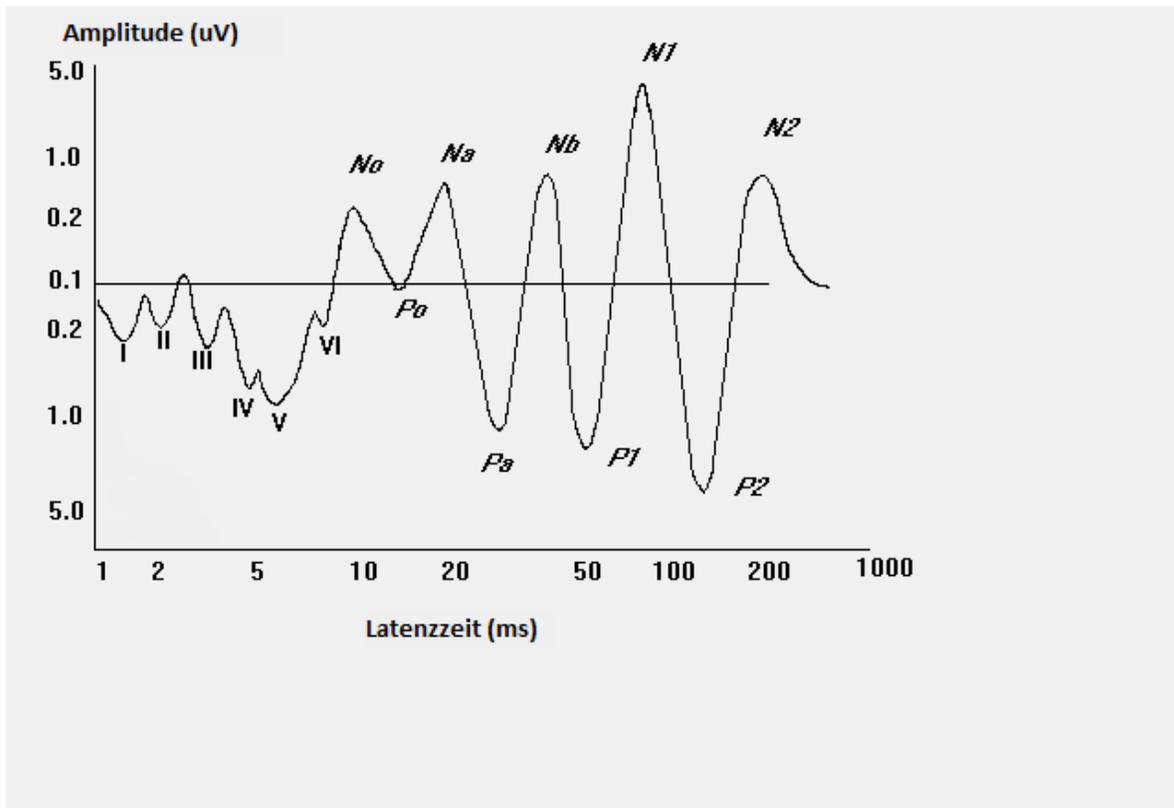


Abbildung 1.1: Akustisch evozierte Potentiale. Auf der x-Achse ist die Latenzzeit in Millisekunden (ms) abgebildet. Die y-Achse stellt die Amplitude in Mikrovolt (uV) dar. Zum Zeitpunkt 0ms kommt es zu einem akustischen Ereignis. Von 1-10ms kommt es zu ABR, nach 10-50ms zu middle latency responses und nach 50-100ms zu späten transienten Antworten, welche in der vorliegenden Studie untersucht wurden. (Adaptiert nach Tim Jacob, School of Biosciences, Cardiff University <http://www.cf.ac.uk/biosi/staffinfo/jacob/teaching/sensory/aep1.html> Stand: 19.11.2014)

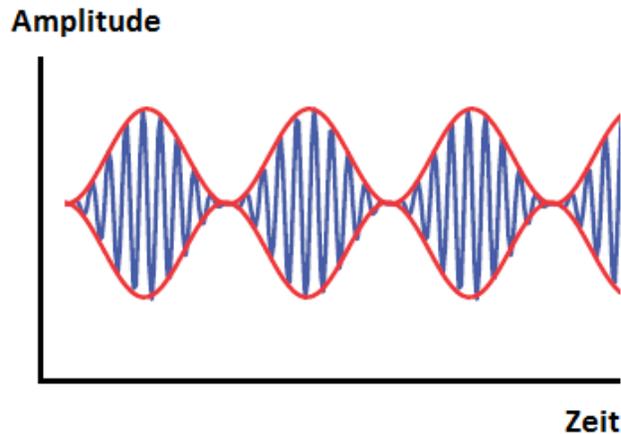


Abbildung 1.2: Amplitudenmodulierter Ton mit Trägerfrequenz (blau) und Modulationsfrequenz (rot)

spricht dabei der Wiederholungsrate des Tonsignals.

Diese Art von Stimulation kann genutzt werden, wenn zum Beispiel die Trägerfrequenz zwar hörbar ist, aber zu hoch, um eine Synchronisation der Gehirnströme auszulösen. Die Synchronisation kann dann auf Basis der modulierten Frequenz ablaufen, die wesentlich tiefer als die Trägerfrequenz ist.

Die in der vorliegenden Studie verwendeten amplitudenmodulierten Töne sind in Abbildung 1.2 schematisch dargestellt. Sie bestehen aus einer hohen Trägerfrequenz (F_c) und einer tieferen Modulationsfrequenz (F_m). Die Trägerfrequenz (F_c) ist als blauen Linie dargestellt. Sie schwingt schnell und ist somit ein hoher Ton. Die Modulationsfrequenz (F_m) ist die umfassende rote Linie. Ihre Frequenz ist deutlich langsamer und somit der Ton tiefer.

Daraus ergeben sich drei Frequenzanteile, einer für die Trägerfrequenz und zwei Seitenband-Frequenzen. Diese Seitenband-Frequenzen entsprechen der Trägerfrequenz plus bzw. minus der Modulationsfrequenz ($F_c + F_m$ und $F_c - F_m$) [35]. In Abbildung 1.3 zeigt sich der höchste Ausschlag bei der Trägerfrequenz, in diesem Fall bei 500 Hz. Davor und dahinter befinden sich die Ausschläge für die Seitenband-Frequenzen. Der hier dargestellte amplitudenmodulierte Ton hat eine Frequenz von 8 Hz. Somit befinden sich die Seitenband-Frequenzen bei $500 \text{ Hz} - 8 \text{ Hz} = 492 \text{ Hz}$ und $500 \text{ Hz} + 8 \text{ Hz} = 508 \text{ Hz}$.

Durch amplitudenmodulierte Stimuli lassen sich sowohl auditorische steady-state

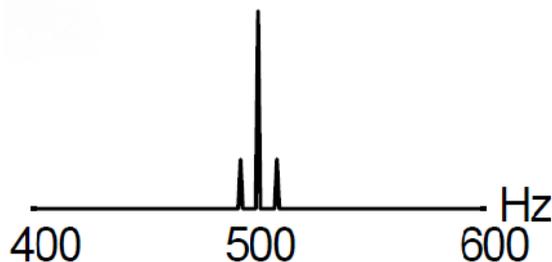


Abbildung 1.3: Trägerfrequenz (500 Hz) und die Seitenband-Frequenzen bei einem amplitudenmodulierten Ton mit 8 Hz

Antworten [35] als auch Transient-Antworten auslösen [36]. Ein Signal mit Amplitudenmodulation führt zu einer Transient-Antwort, wenn der Zeitraum des Signals nur einen Durchlauf der Modulation umfasst. Eine steady-state Antwort entsteht, wenn der Stimulus so schnell dargeboten wird, dass sich die Antworten auf die einzelnen Stimuli überlagern [37].

In dieser Studie wurden amplitudenmodulierte Töne mit gleicher Trägerfrequenz und unterschiedlichen Modulationsfrequenzen verwendet. Theoretisch wäre es mit dieser Art der Stimulation möglich gewesen, sowohl steady-state als auch Transient-Antworten zu erhalten [38]. Es wurden in dieser Studie jedoch nur die späten Transient-Antworten betrachtet.

1.3 Magnetencephalographie

Bei der Magnetencephalographie werden Magnetfelder gemessen, die durch die Aktivität des Gehirns zustande kommen [39].

Das MEG-Signal wird durch synchronisierte postsynaptische Ströme ausgelöst, die sich durch die parallel ausgerichteten Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen bewegen [37]. Durch die Bewegung der elektrischen Ladungen in der Pyramidenzelle wird ein Magnetfeld hervorgerufen. Es umgibt die longitudinale Achse des durch den elektrischen Dipol hervorgerufenen Stroms. Der Dipol zwischen Senke und Quelle der Nervenzelle ist ein dynamischer Prozess, da das postsynaptische Potential nur 10 bis 15 ms besteht. So wird ein zeitlich schwankendes Magnetfeld generiert.

Die erste erfolgreiche Messung von elektrischer Aktivität im menschlichen Cortex gelang Hans Berger im Jahre 1924 mittels Elektroenzephalographie (EEG) [40]. Ein vom

Cortex stammendes Magnetfeld wurde erst in den 1960er Jahren von David Cohen gemessen, der als erster die MEG-Technik anwandte [41]. Im Magnetencephalogramm werden die schwachen Magnetfelder mittels hochempfindlicher Sensoren, sogenannter SQUIDs (superconducting quantum interference devices = supraleitende Quanteninterferometer), aufgezeichnet. In ihnen wird durch das Magnetfeld eine elektrische Spannung induziert. Durch Mehrkanalsysteme lassen sich die magnetischen Felder an mehreren Stellen gleichzeitig messen [37].

Das vom Gehirn generierte magnetische Feld ist nur schwach, die magnetische Flussdichte liegt im Femto-Tesla-Bereich (fT). Aus diesem Grund befindet sich das Messgerät meist in einem elektromagnetisch abgeschirmten Raum, um Störungen zu minimieren. Die Magnetencephalographie ist eine nichtinvasive direkte Methode, um Gehirnaktivität darzustellen. Im Vergleich zu anderen nichtinvasiven Methoden, die neuronale Aktivität messen, hat das MEG die beste örtliche und zeitliche Auflösung [39]. Bei optimalen Bedingungen lässt sich eine örtliche Auflösung von wenigen Millimetern erreichen [37]. Zwar ist die örtliche Auflösung den bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie unterlegen, da die Signale von der Körperoberfläche abgeleitet werden. Dafür können durch hohe zeitliche Auflösung auch die sehr schnell ablaufenden Informationsverarbeitenden Prozesse im Gehirn dargestellt werden.

Das MEG wird durch umliegende Strukturen, beispielsweise Schädelknochen und Hirnhäute, nicht beeinflusst und kann die Dipole auch in tiefen Regionen messen. Dadurch kann die Methode auch zur Aufzeichnung der Hirnaktivität des Fetus im Mutterleib verwendet werden [39].

Die modernen MEG-Systeme mit hoch sensitiven SQUID-Sensoren werden heute sowohl in der Grundlagenforschung als auch im klinischen Bereich eingesetzt. Sie haben wesentlich zum Verständnis der normalen und pathologischen kortikalen Prozesse beigetragen [42].

1.3.1 Fetale Magnetenzephalographie (fMEG)

Die fetale Magnetenzephalographie (fMEG) ist die derzeit einzige nicht-invasive Methode zur Untersuchung evozierter Antworten und spontaner Hirnaktivität des Fetus in der Gebärmutter. Mit ihr kann die fetale Hirnaktivität durch Erfassung und Aufzeichnung von neuromagnetischen Feldern dargestellt werden. Dabei lässt sich eine hohe zeitliche Auflösung von wenigen Millisekunden erreichen.

In Abbildung 1.4 ist schematisch die Messung einer Probandin mittels fMEG gezeigt.

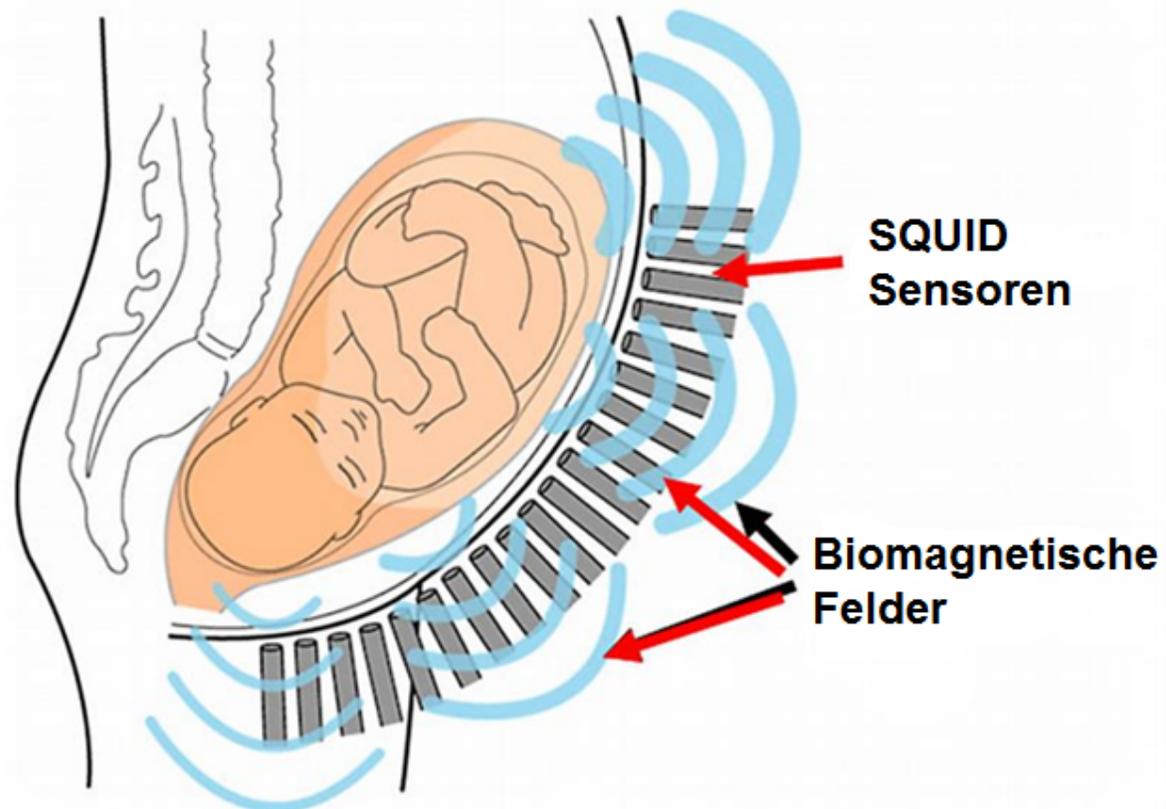


Abbildung 1.4: Darstellung des Fetus im mütterlichen Abdomen, eingebettet im Uterus. Die blauen Linien repräsentieren die biomagnetischen Felder, die durch den mütterlichen und fetalen Herzschlag, sowie durch die Hirnaktivität des Fetus hervorgerufen werden. Grau um das mütterliche Abdomen sind die SQUID-Sensoren dargestellt, welche die biomagnetischen Felder aufzeichnen. (Mit freundlicher Genehmigung aus http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Presse_Aktuell/Bild_Archiv+/Pressemitteilungen/Pressefotos/fMEGAbb1_300dpi-EGOTEC-414heenkacnvd51bmg5v7sjmn11er8er-width-3208-height-2342.jpg Stand: 12.08.2014)

Im Uterus eingebettet liegt der Fetus im mütterlichen Abdomen. Vom Unterbauch der Probandin ausgehend sind durch die blauen Linien die biomagnetischen Felder dargestellt. Sie werden unter anderem durch mütterlichen und fetalen Herzschlag, sowie durch fetale Hirnaktivität hervorgerufen. Letztere wurde in dieser Studie genauer betrachtet. Die biomagnetischen Felder werden durch die grau dargestellten, um das mütterliche Abdomen liegenden, SQUID-Sensoren aufgezeichnet.

Die erste fMEG-Studie, bei der akustisch evozierte Felder bei Feten gemessen wurden, veröffentlichten Blum et al. [43] im Jahr 1985. Dabei wurde ein MEG-System verwendet, das normalerweise zur Untersuchung von Erwachsenen eingesetzt wurde.

Im Jahr 2000 wurde an der University of Arkansas for Medical Sciences in den USA das erste Gerät speziell für die Messung bei Feten und Neugeborenen gebaut [17]. Seitdem wurden mehrere Studien mit fetalen akustisch evozierten Antworten durchgeführt und die Aufzeichnungs- und Analyseverfahren verbessert [44][45][46][47].

Außer den auditorisch evozierten Antworten können mit dem fMEG auch visuell evozierte Antworten aufgezeichnet werden [48]. In weiteren Studien wurde bei Feten die spontane Hirnaktivität untersucht [49], charakteristische Hirnaktivitätsmuster bestimmt [50] und der fetale Herzschlag in verschiedene Segmente eingeteilt [51].

Messverfahren, bei denen das Magnetfeld aufgezeichnet wird und nicht die elektrokortikalen Potentiale, sind bei pränatalen Studien im Vorteil. Das Magnetfeld kann Körpergewebe und Knochen ohne signifikante Verzerrung durchdringen und vom mütterlichen Abdomen abgeleitet werden. Im Gegensatz dazu wird ein durch die fetale Hirnaktivität ausgelöstes EEG-Signal abgeschwächt, da Haut und Muskeln der Mutter, sowie das Fruchtwasser einen elektrischen Widerstand bilden [42].

Ein Problem sind die Artefakte der Umgebung. Dazu gehört das Erdmagnetfeld (10^{-4} Tesla) und andere Magnetfelder, ausgelöst beispielsweise durch elektrische Geräte (10^{-7} Tesla). Das vom fetalen Gehirn generierte Magnetfeld ist dagegen viel kleiner (10^{-12} bis 10^{-15} Tesla). Aus diesem Grund werden die fMEG-Messungen in einem magnetisch abgeschirmten Raum durchgeführt [42].

Die Magnetencephalographie hat zwar eine hohe zeitliche, aber nur eine begrenzte örtliche Auflösung. Das liegt daran, dass das Signal-Rausch-Verhältnis bei Messungen mit Feten niedrig ist [52]. Deswegen kann der genaue Ursprung des gemessenen Signals nicht bestimmt werden und zusätzliche bildgebende Verfahren wie Ultraschall sind nötig. Da in dieser Studie nur vor und nach der fMEG-Messung die fetale Position mittels Ultraschall ermittelt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Fetus während der Messung seine Position verändert hat.

In der vorliegenden Studie wurde die fetale Magentencephalographie als Methode gewählt, da mit ihr eine nicht-invasive Messung der auditorisch evozierten Hirnantworten beim Feten möglich ist und so auch eine Beurteilung der pränatalen kognitiven Entwicklung [42].

1.4 Ziel dieser Studie

Ziel der Studie war es transiente Antworten auf amplitudenmodulierte Töne bei Feten abzuleiten. Dafür wurden akustische Reize mit komplexen sensorischen zeitlichen Strukturen (amplitudenmodulierte Töne - AM) verwendet. Die Töne hatten eine konstante Frequenz, aber verschiedene Modulationsraten (langsame, mittlere und schnelle Modulationen).

Transiente Antworten auf amplitudenmodulierte Töne ließen sich in einer MEG-Studie [36] bereits bei Erwachsenen nachweisen. Daher konnte man davon ausgehen, dass die späten transienten akustisch evozierten Antworten (AER), welche kurz nach Einsetzen des akustischen Stimulus aufgezeichnet wurden, Informationen über die Reaktion des fetalen Gehirns auf schnelle und langsame zeitliche Änderungen zu Beginn des Stimulus liefern.

Mäkelä et al. [53] zeigten, dass ein Ansteigen der Amplitudenmodulationsrate in der Mitte eines Tones zu größeren und früheren N1-Komponenten führt.

Daher wurde erwartet, dass sich in dieser Studie ein Unterschied bei den Latenzzeiten der Antwort je nach Modulationsraten ergeben würde. Damit sollte gezeigt werden, dass Feten in der Lage sind schnelle und langsame Schwingungen zu Beginn des akustischen Stimulus, die unterschiedlichen Modulationsraten entsprechen, zu erkennen und unterschiedlich darauf zu reagieren. Diese Erkenntnis würde die These unterstützen, dass ein intaktes Erkennen der zeitlichen Merkmale vor der Geburt als notwendige Voraussetzung für die postpartale Wahrnehmung der Sprache angesehen werden kann.

Kapitel 2

Methoden

2.1 Probanden-Population

Für die Studie wurden Probandinnen zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Insgesamt wurden bei 50 verschiedenen Probandinnen Messungen durchgeführt. Bei vier der Probandinnen wurde im Laufe der Schwangerschaft eine zweite Messung durchgeführt. Diese wurde aber in einer anderen Schwangerschaftswoche als die erste Messung und unter veränderten Stimulationsbedingungen (Stimulation mit anderen Modulationsraten) durchgeführt. Daher wurden die wiederholten Messungen als unabhängig behandelt. So kommt eine Gesamtzahl von 54 Probandinnen zustande. Insgesamt wurden 95 Messungen mit akustischer Stimulation unter verschiedenen Bedingungen aufgezeichnet. Bei 26 dieser Messungen konnten während einer Messung Stimulationen mit zwei unterschiedlichen Modulationsraten durchgeführt werden, welche getrennt ausgewertet wurden. Dadurch konnten insgesamt 121 Datensätze mit akustischer Stimulation erfasst werden.

In Tabelle 2.1 ist aufgeführt, bei wie vielen Probandinnen in der jeweiligen Schwangerschaftswoche Messungen durchgeführt wurden.

In Tabelle 2.2 ist aufgeführt, wie viele Messungen mit der jeweiligen Modulationsrate durchgeführt wurden.

Voraussetzung war eine Einlingschwangerschaft. Das fetale Schätzwicht lag zwischen der 10. und 90. Perzentile.

Ausschlusskriterien waren ein ungewisses Schwangerschaftsalter, fetale Infektionen oder Fehlbildungen, sowie chromosomale Störungen.

Die Mütter wurden vor der Messung aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung ein-

Schwangerschaftswoche	Anzahl der Probandinnen
30.	1
31.	3
32.	9
33.	7
34.	8
35.	8
36.	6
37.	6
38.	3
39.	1
40.	2
Gesamtzahl Probandinnen	54

Tabelle 2.1: Anzahl der Schwangeren, bei denen im jeweiligen Gestationsalter Messungen durchgeführt wurden. Die Gesamtzahl der Probandinnen setzt sich aus den 50 verschiedenen Probandinnen, sowie den 4 zusätzlichen Zweitmessungen zusammen

geholt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt (Nummer des Ethikvotums: 72/2010BO1).

2.2 Akustische Stimulation

Zur akustischen Stimulation wurden sieben verschiedene amplitudenmodulierte Töne verwendet. Ihre Trägerfrequenz lag bei 500 Hz. Anhand der Modulationsfrequenz erfolgte eine Einteilung in drei Kategorien. Zur Kategorie der niedrigen Modulationsfrequenz gehörten die Töne mit einer amplitudenmodulierten Frequenz von 2 Hz (entspricht einer Modulationsrate von 2/s) und 4 Hz (Modulationsrate von 4/s).

Stimulation (in Hz)	Anzahl der Messungen
2	24
4	25
8	20
27/42	14
78/91	12
<hr/> <hr/>	
Gesamtzahl Messungen mit Stimulation	95

Tabelle 2.2: Anzahl der Messungen bei Stimulation mit der jeweiligen Amplitudenmodulationsrate und Gesamtzahl der Messungen mit akustischer Stimulation

Die Gruppe der mittleren Modulationsfrequenz wurde durch einen Ton mit einer amplitudenmodulierten Frequenz von 8 Hz (Modulationsrate von 8/s) repräsentiert.

Zur Gruppe mit hoher Modulationsfrequenz gehörten die Töne mit amplitudenmodulierten Frequenzen von 27 Hz, 42 Hz, 78 Hz und 91 Hz (was einer Modulationsrate von 27/s, 42/s, 78/s beziehungsweise 91/s entspricht).

Abbildung 2.1 zeigt die einzelnen Spektrogramme aller Stimuli mit unterschiedlichen Modulationsraten.

Auf der linken Seite wird in den Spektrogrammen die Energie der Impulse in einem Zeitfenster von einer Sekunde dargestellt (blaue Wellen). Je höher die Modulationsrate ist, desto schneller wird die maximale Energie des Stimulus erreicht. Beispielsweise wird die maximale Energie bei einer Modulationsrate von 2 Hz nach 250 ms erreicht. Bei einer Modulationsrate von 91 Hz ist die maximale Energie dagegen bereits nach rund 5,5 ms erreicht.

Die Stimuli mit niedrigeren Modulationsraten wurden wie langsame oder schnellere Veränderungen der Lautstärke wahrgenommen. Mit zunehmender Modulationsfrequenz (27 Hz bis 91 Hz) steigt die Anzahl der Schwingungen pro Sekunde, wodurch die Schwingungen nicht mehr einzeln wahrnehmbar sind, sondern für den Zuhörer zu einem konstanten Ton verschmelzen. Die Spektrogramme der hohen Modulationsfrequenzen zeigen wegen der schnellen Modulationsoszillationen eine konstantere Energieverteilung über die Zeit.

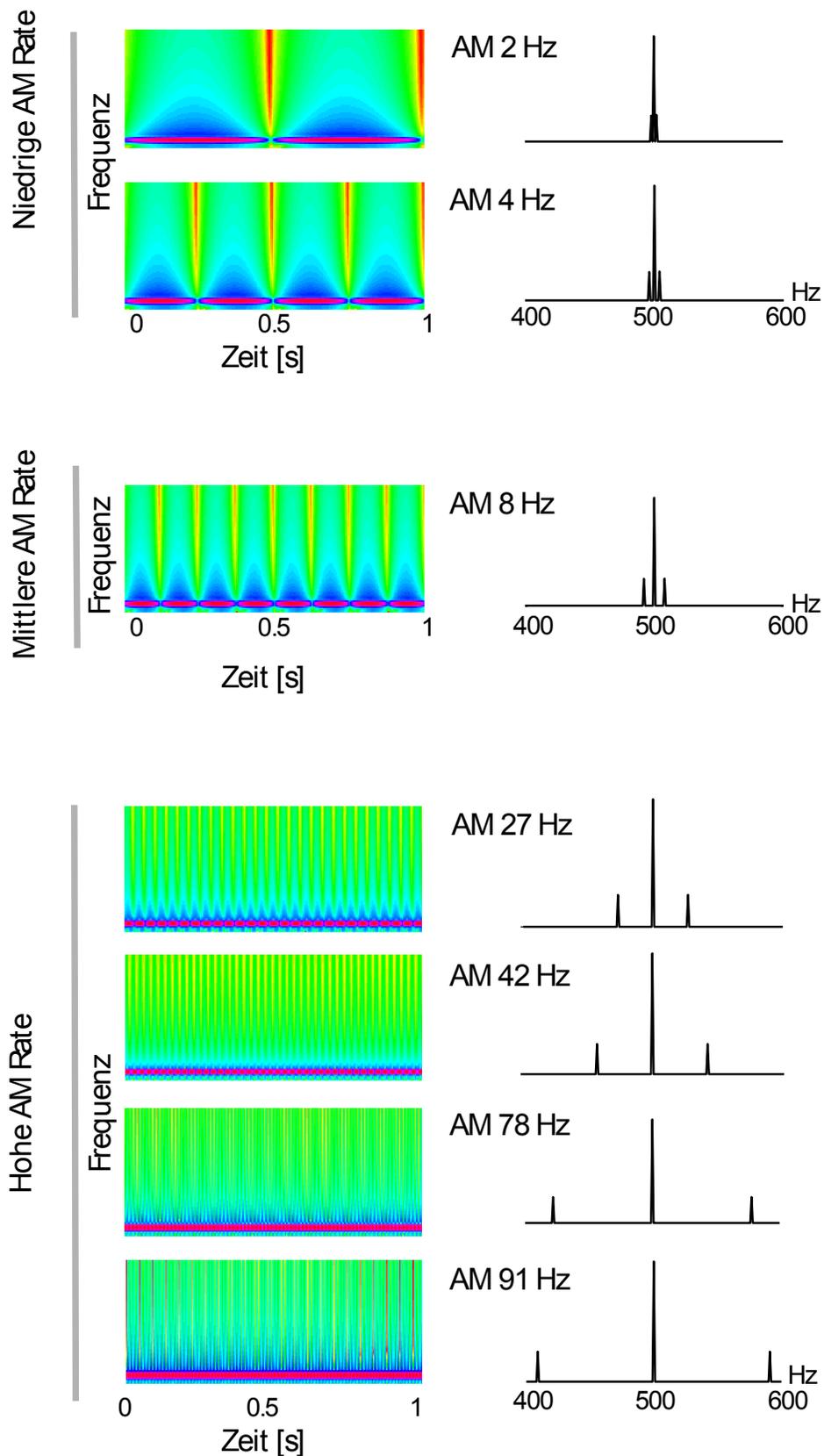


Abbildung 2.1: Spektrogramme der verwendeten Stimuli: Links ist die Energie der Impulse als blaue Welle in einem Zeitfenster von einer Sekunde dargestellt. Rechts sind die Frequenzspektren der amplitudenmodulierten Töne von 2 bis 91 Hz mit einer Trägerfrequenz von jeweils 500 Hz (mittlerer Peak) graphisch dargestellt.

Auf der rechten Seite der Abbildung sind die Frequenzspektren für jeden Stimulus gezeigt. Das Spektrum der amplitudenmodulierten Töne weist eine spezifische Verteilung der Frequenzen auf. Da sich die Modulationsfrequenz (f_m) aus den periodischen Amplitudenänderungen der Trägerfrequenz (f_c) ergibt, besteht das Spektrum eines solchen Signals aus drei Frequenzkomponenten. Zum einen die Trägerfrequenz (f_c) und die beiden Seitenbänderkomponenten bei $f_c - f_m$ und $f_c + f_m$. Bei der Modulationsfrequenz (f_m) selbst ist im Spektrogramm kein Ausschlag sichtbar. Doch die Hirn-Antwort auf diese Art von Stimulation ist gekennzeichnet durch einen deutlichen Ausschlag bei der Modulationsfrequenz.

Im Schaubild sind die Trägerfrequenz von 500 Hz und die Seitenbänder von $500 \text{ Hz} \pm f_m$ zu sehen. Die Schaubilder auf der rechten Seite veranschaulichen, dass die Energie der Stimuli sich für die unteren und mittleren Modulationsraten in einem engen Frequenzbereich des Spektrums befindet. Im Gegensatz dazu wird der Abstand der Gipfel des Spektrums mit Zunahme der Modulationsfrequenz (27, 42, 78 und 91 Hz) größer. So ergibt sich die Aufteilung der Stimuli, abhängig von den Modulationsraten, in verschiedenen Wahrnehmungs-Gruppen: Einerseits die Schwankungen der Lautstärke (wahrgenommen wie Pulsationen (loudness)) bei den niedrigen und mittleren Modulationsraten. Andererseits die schnellen (als rasselndes Geräusch (roughness)) wahrgenommenen Oszillationen bei hohen Modulationsraten.

2.3 Aufbau der Messung

Eine Messeinheit bestand aus drei getrennten Einzelmessungen, zwischen denen jeweils einige Minuten Pause bestanden. Die Dauer der Einzelmessungen betrug mit Stimulation jeweils 10 min, ohne Stimulation 5 oder 10 min. Bei zwei der Einzelmessungen wurden akustische Stimuli präsentiert. Dabei wurde bei niedrigen und mittleren Modulationsraten (2, 4 und 8 Hz) bei jeder Einzelmessung nur ein amplitudenmodulierter Ton abgespielt. Bei hohen Modulationsraten (27, 42, 78 und 91 Hz) konnten in jeder Einzelmessung zwei verschiedene amplitudenmodulierte Töne abgespielt werden, da die Präsentationsdauer der einzelnen Töne kürzer war. Die Einzelmessungen mit Stimulation wurden immer zu Beginn, also an erster und zweiter Position der Messeinheit, durchgeführt. Am Ende der Messeinheit an dritter Stelle wurde ohne Stimulation eine Referenzmessung durchgeführt.

Aufgrund der Dauer der Einzelmessungen war es nicht möglich alle verschiedenen Stimulationsmöglichkeiten in einer Messeinheit mit der Schwangeren durchzuführen. Daher fand entweder eine akustische Stimulation mittels Tönen mit niedrigen und mittleren Modulationsraten oder mittels Tönen mit hohen Modulationsraten statt.

Zwischen den einzelnen Tönen befand sich eine Pause von definierter Dauer, das Interstimulusintervall (ISI), welches in den Tabellen angegeben ist.

Die verschiedenen Parameter bei Präsentation von Stimuli mit niedrigen und mittleren Modulationsraten sind in Tabelle 2.3 zusammengestellt.

Bei der Präsentation von Tönen mit niedrigen und mittleren Modulationsraten wurde die Stimulation mit einem Einzelton durchgeführt. Zwischen 2 Hz, 4 Hz und 8 Hz wurde zufällig gewählt.

Das Interstimulusintervall betrug jeweils 3 s.

Die Stimulusdauer lag für die Töne mit niedriger Modulationsrate bei 10 s, für den Ton mit mittlerer Modulationsrate bei 5 s. Die Stimulationsdauer wurde von uns so gewählt, dass die Modulationsfrequenz mindestens 20 bis 40 mal wiederholt wurde. Je schneller die Schwingung, desto kürzer wird die Zeit, in der diese Mindestanzahl von Wiederholungen erreicht ist. Bei der ermittelten Stimulusdauer können unter optimalem Signal-Rausch-Verhältnis gleichzeitig steady-state und Transient Antworten gemessen werden.

Die Stimulusanzahl bezieht sich jeweils auf eine Einzelmessung. Somit wurde in einer Einzelmessung der Ton mit einer Amplitudenmodulation von 2 beziehungsweise 4 Hz zwischen 38 und 46 Mal abgespielt. Der Ton mit einer Amplitudenmodulation von 8 Hz wurde 65 bis 75 Mal während einer Einzelmessung dargeboten.

Bei der Stimulation mit Tönen aus der Gruppe mit hoher Modulationsrate wurden die Parameter entsprechend angepasst, was in Tabelle 2.4 dargestellt ist.

Der wichtigste Unterschied bestand darin, dass die Stimulation in einer Einzelmessung mit zwei Tönen mit jeweils unterschiedlicher Amplitudenmodulation erfolgte. Dabei wurden in einer Einzelmessung nur Töne mit einer Modulationsfrequenz von 27 Hz und 42 Hz kombiniert. In der anderen Einzelmessung mit akustischer Stimulation war die Kombination 78 Hz und 91 Hz Modulationsfrequenz. Die Frequenzen wurden im gleichen Verhältnis (50:50), aber in zufälliger Reihenfolge präsentiert.

Bei den Messungen mit amplitudenmodulierten Tönen von 27 und 42 Hz variierte das Interstimulusintervall zwischen den einzelnen Tönen zwischen 3 bis 3,5 s. Bei der Präsentation der Töne mit Amplitudenmodulationen von 78 und 91 Hz lag es zwischen

Bedingungen	Messdauer	ISI	Stimulusdauer	Stimulusanzahl
AM 2 Hz	10 min	3s	10s	38 - 46
AM 4 Hz	10 min	3s	10s	38 - 46
AM 8 Hz	10 min	3s	5s	65 - 75
keine Stimulation	5 - 10 min			

Tabelle 2.3: niedrige und mittlere Modulationsrate

4 bis 4,5s.

Die Dauer des Stimulus betrug 1 s (27 und 42 Hz) beziehungsweise 2 s (78 und 91 Hz) und war somit deutlich kürzer als bei den Tönen mit niedriger und mittlerer Modulationsrate. Werden zur Stimulation amplitudenmodulierte Töne mit einer Dauer von 1 bis 2 s verwendet, können gleichzeitig vom primären Cortex stammende steady-state Antworten und vom sekundären Cortex stammende späte Transient-Antworten gemessen werden. Auch wenn es so theoretisch möglich gewesen wäre, sowohl steady-state als auch Transient-Antworten zu erhalten, wurde sich in der vorliegenden Studie auf die Betrachtung der späten Transient-Antworten beschränkt. Die Stimulation mit sehr hohen Modulationsfrequenzen (78 und 91 Hz) ist dadurch erschwert, dass es zu vermehrten Störungsgeräuschen kommt und das Signal nicht so gut durch die Bauchdecke der Mutter zum fetalen Ohr gelangen kann. Aus diesem Grund wurde eine Stimulationsdauer von 2 s gewählt, weil dadurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, eine Reaktion des fetalen Gehirns auf die Stimulation auszulösen und zu messen.

Bei gleicher Dauer der Einzelmessungen konnten bei den hohen Modulationsfrequenzen trotz etwas längerem Interstimulusintervall auch mehr Töne präsentiert werden. Bei den Messungen mit 27 und 42 Hz wurden die Töne 75 bis 86 Mal in einer Messung präsentiert, bei den Messungen mit 78 und 91 Hz wegen des längeren ISI und der längeren Stimulusdauer 55 bis 66 Mal.

Im Gesamttablauf erfolgten zuerst die beiden Messungen mit akustischer Stimulation und im Anschluss eine Messung ohne akustischen Reiz.

Mittels der Presentation[®]Software (www.neurobs.com) wurde die Präsentation des Sti-

Bedingungen	Messdauer	ISI	Stimulusdauer	Stimulusanzahl
AM 27 Hz/ AM 42 Hz	10 min	3s - 3.5s	1s	75 - 86
AM 78 Hz/ AM 91 Hz	10 min	4s - 4.5s	2s	55 - 66
keine Stimulation	5/10 min			

Tabelle 2.4: hohe Modulationsraten

mulus kontrolliert.

Da im magnetisch abgeschirmten Raum, in dem das fMEG-System steht, keine anderen elektrischen Geräte untergebracht werden können, wurde der vom Computer erzeugte akustische Stimulus von einem Lautsprecher im Nebenraum wiedergegeben. An diesem Lautsprecher war ein Schlauch angebracht, über den das Signal mittels Luftleitung in den magnetisch abgeschirmten Raum und nah an den mütterlichen Bauch geleitet wurde. Um das Signal möglichst nahe des fetalen Kopfes zu präsentieren, war am Ende des Schlauches ein mit Luft gefüllter Gummiballon abgebracht. Dieser wurde direkt vor das mütterliche Abdomen positioniert, das nur durch die metallfreie Bereichsbekleidung bedeckt war. Auf Abbildung 2.3 ist der grüne Ballon mit dem Schlauch, durch den das akustische Signal geleitet wird, zu sehen.

Am Ballon betrug die Lautstärke des akustischen Signals 80 bis 85 dB, je nachdem welche Modulationsfrequenz der Stimulus hatte. Unter Annahme, dass das mütterliche Abdomen die Intensität des Tones abschwächt [15], wurde davon ausgegangen, dass die Lautstärke des Stimulus beim Erreichen des fetalen Kopfes noch 65 bis 70 dB betrug.

2.4 Aufzeichnung des fMEG

Vor jeder Messung wurde bei jeder Probandin in Rückenlage ein zweidimensionaler Ultraschall des Fetus angefertigt. Dabei wurde die fetale Lage ermittelt und dokumentiert. Die Probandinnen trugen vom Klinikum gestellte metallfreie Bereichsbekleidung, um Artefakte zu reduzieren.

Die Messungen wurden mit einem 156-channel SQUID fMEG System (SARA, VSM Med Tech, Coquitlam, BC, Canada) durchgeführt, das speziell für die Untersuchung von Fetten entwickelt wurde. Die Sensoren (SQUIDs = superconducting quantum interference devices) haben einen Abstand von 3 cm. SARA ist ein ortsfestes, am Boden befestigtes Gerät. Um Störungen durch externe Magnetfelder zu vermeiden, ist das Gerät in einem magnetisch abgeschirmten Raum (Vakuumschmelze, Deutschland) untergebracht. Das Gerät ist in Abbildung 2.2 abgebildet.

Das primäre Sensorenfeld ist konkav gewölbt, um sich dem Bauch der Schwangeren anzupassen. Es umfasst ein Areal von ungefähr 850 cm^2 . Die Sensorenfläche ist um ca. 45 Grad geneigt. Während der Messung saß die Schwangere auf dem Gerät und lehnte sich mit ihrem Bauch an die glatte Oberfläche, unter der die Sensoren angebracht sind. Auf diese Weise kann das anteriore Abdomen vom Perineum bis zum Rippenbogen in der Messung erfasst werden.

Der Aufbau des Geräts ist sehr sicher und durch die abgerundeten Flächen und Polster bequem für die Mutter. Es ist leicht für die Probandin auf das Gerät und von ihm herunter zu steigen. Mittels Hydraulik kann der Sitz an die Größe der Probandin angepasst werden. Auf Abbildung 2.3 kann man sehen, wie eine Probandin auf dem fMEG-Gerät sitzt.

Zur Kühlung der Sensoren auf circa -269 °C wird flüssiges Helium verwendet [54]. Für die Messung liegt der Körper des fMEG-Gerätes (Dewar), der die Sensoren enthält, horizontal.

Um bei der Auswertung die Lokalisation des fetalen Kopfes bestimmen zu können, wurde ein System mit vier Spulen verwendet. Eine Spule, die sogenannte Lokalisationsspule, wurde dort auf dem Bauch der Mutter befestigt, wo der fetale Kopf der Bauchwand am nächsten ist. Die Position des kindlichen Kopfes wurde mittels des vor der Messung durchgeführten Ultraschalls bestimmt. Die weiteren drei Spulen wurden an der linken und rechten Seite des Abdomen, sowie am Rücken der Mutter angebracht. Vor jeder Messung wurden die Spulen auf einer bestimmten Frequenz aktiviert, wodurch ihre Koordinaten im Verhältnis zu den SQUID-Sensoren errechnet wurde. Nach der fMEG-Messung wurde erneut die Lokalisation und Orientierung des fetalen Kopfes außerhalb des magnetisch abgeschirmten Raumes im wenige Meter entfernten Zimmer mittels zweidimensionalem Ultraschall kontrolliert und mit den vor der Messung gemachten Aufnahmen verglichen [55]. So konnte eine mögliche Lageänderung des kindlichen Kopfes festgestellt und bei der späteren Auswertung berücksichtigt werden.



Abbildung 2.2: fMEG Gerät



Abbildung 2.3: Posititon der Probandin während der Messung mit Akustischer Stimulation (grüner Ballon)

2.5 Datenanalyse

Die Magnetfeld-Daten wurden mit einer Abtastrate von 600 Hz aufgezeichnet. Der Beginn jedes amplitudenmodulierten Reizes wurde durch einen Trigger markiert, um bei der Auswertung eine Einteilung in die entsprechenden Bedingungen vornehmen zu können (Amplitudenmodulierte Frequenzen von 2 Hz, 4 Hz, 8 Hz, 27 Hz, 42 Hz, 78 Hz und 91 Hz).

Bei der Aufzeichnung mittels des fMEG sind unweigerlich Umweltgeräusche, verschiedene biologische Signale aus der nahen Umgebung und andere Einflüsse vorhanden. Dazu gehören beispielsweise das durch den mütterlichen Herzschlag hervorgerufene „mütterliche Magnetokardiogramm“ (mMKG), das vom kindlichen Herz ausgehende „fetale Magnetokardiogramm“ (fMKG), durch Kontraktionen der glatten Uterusmuskulatur verursachte Signale „magneto-myogram“, intestinale Bewegungen und Bewegungsartefakte.

Bei der Auswertung der Messdaten wurden zuerst Artefakte im niedrigen Frequenzbereich entfernt. Dafür wurden die Rohdaten mit dem High Pass Filter bei 2 Hz gefiltert. Das Filtern bei 2 Hz hatte den Vorteil, dass so unter anderem die Atemartefakte des Fetus erfasst werden konnten. Die Atemartefakte weisen eine langsame Schwingung um 1 bis 2 Hz auf. Um sie herausfiltern zu können, muss der Messabschnitt länger als eine Periode der fetalen Atembewegung sein.

Nach Aufhebung der Umweltgeräusche sind das mMKG und das fMKG normalerweise die dominantesten Artefakte und müssen zur Auswertung der fetalen Hirnaktivität entfernt werden. Die Magnetfeldstärke der gemittelten evozierten fMEG-Signale ist typischerweise im Bereich von 10 bis 80 fT. Im Gegensatz dazu können fMKG und mMKG in der Umgebung des fetalen Thorax Amplituden von bis zu 10 pT erreichen. Nahe des mütterlichen Herzen kann das mMKG Werte von bis zu 100 pT annehmen. Um die Störung durch mMKG und fMKG aus den Daten zu entfernen wurde orthogonale Projektion [47] verwendet. Die Entfernung von Störungen mittels orthogonaler Projektion hat sich als stabil erwiesen und kann relativ leicht automatisch durchgeführt werden [55].

Im Anschluss an die Entfernung von mMKG und fMKG wurden die Daten mittels Low Pass Filter bei 10 Hz von weiteren Störsignalen befreit.

Nachdem alle Artefakte aus den Rohdaten entfernt wurden, konnten die Messdaten anhand der Trigger in Abschnitte geschnitten werden. Die Abschnitte beginnen 100 ms vor dem Trigger (der beim Reizbeginn gesetzt wurde) und enden 800 ms nach dem Trigger.

Die 100 ms vor dem Trigger wurden als Grundlinie (baseline) definiert, die zur Korrektur während der Mittelung verwendet wurde. Dieser Messabschnitt wurde vor Beginn des akustischen Reizes aufgezeichnet. So konnte man davon ausgehen, dass die in dieser Zeit aufgezeichneten Signale nicht durch die dargebotenen akustischen Stimuli hervorgerufen wurden. In diesem Messabschnitt wurde aber die Grundaktivität gemessen.

Ein Großteil der fetalen Atembewegung wurde schon vor dem Schneiden durch den High Pass Filter herausgefiltert. Um die Atemartefakte vollständig herauszufiltern, wurde zusätzlich ein Amplituden sensitives Programm angewendet. Die fetale Atembewegung weist eine Amplitude von etwa 1 pT auf. Messabschnitte mit Amplituden größer als 2 pT wurden herausgefiltert und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Zusätzlich wurde jeder Messabschnitt einzeln visuell beurteilt und weitere Messabschnitte mit verbliebenen Atemartefakten ausgeschlossen. Die spezifische Morphologie und die Verteilung des Magnetfelds der Atembewegungen unterscheidet sich von den evozierten Signalen des Gehirns.

Nach Ausschluss aller Messabschnitte mit Artefakten wurden für jede Bedingung die Durchschnittswerte berechnet. Dafür wurden bei den Messungen mit niedriger Modulationsrate mindestens 38 und maximal 46 Messabschnitte gemittelt. Bei den Messungen mit mittlerer Modulationsrate errechnete sich der Durchschnitt auf 65 bis 75 Messabschnitte. Ungefähr 55 bis 80 Messabschnitte wurden bei der Berechnung der Durchschnittswerte für Messungen mit hohen Modulationsraten einbezogen.

Im gleichen Arbeitsschritt wie die Mittelung wurden alle Daten mittels der Grundlinie (baseline) korrigiert. Dadurch wurde die Grundaktivität vom Signal abgezogen.

Um sicherzustellen, dass es sich um eine Antwort des fetalen Gehirns handelte, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Durch Plus-Minus-Mittelung konnte der Unterschied zwischen keiner Antwort und einer erkennbaren Reaktion hervorgehoben werden. Bei der Plus-Minus-Mittelung wurden zwei Gruppen mit jeweils den ungeraden (1., 3., 5., etc.) und geraden (2., 4., etc.) Messabschnitten gebildet. In jeder Gruppe wurden für sich genommen der Durchschnitt der Werte gebildet. Im Anschluss wurden die durchschnittlichen Werte voneinander subtrahiert. Waren die Durchschnittswerte in beiden Gruppen nahezu gleich groß, hoben sie sich fast auf. Damit ließ sich eine zufällig gemessene Aktivität sehr sicher ausschließen, da in den einzelnen Messabschnitten unabhängig voneinander ein Signal messbar war.
2. Das Signal-Rausch-Verhältnis musste mindestens 2:1 betragen. Die vorhandene

mittlere Signalleistung musste also doppelt so groß sein wie die vorhandene mittlere Rauschleistung.

3. Die Verteilung des Magnetfelds zeigte die Aktivität, die von Kanälen in der Nähe der Kopfspule gemessen wurden. Als Kriterium galt, so viele Kanäle wie möglich auszuwählen (mindestens 5), die eine Antwort nahe der Kopfspule aufgezeichnet hatten.

Als auditorische Antwortkomponente wurde jeweils die erste Signalspitze (peak) angesehen, die auftrat, nachdem die Hüllkurve des Stimulus zum ersten Mal ihr Maximum erreicht hatte. Komponenten, die nach der ersten Signalspitze auftraten, wurden als zweite Komponente der akustisch evozierten Antwort definiert. Die zweite Komponente wurde in die Interpretation nicht einbezogen, es wurde aber die Quote ihres Auftretens bestimmt.

Aus mindestens fünf Kanälen, die rund um die Kopfspule lagen und die höchsten Amplituden aufwiesen, wurde der Effektivwert (root mean square = RMS) gebildet. Die Latenzzeit dieses Effektivwertes bildete die Grundlage für die statistische Analyse.

Bei der Auswertung wurden lediglich die Latenzzeit betrachtet, da sich die Höhe der Amplitude (der Effektivwert) zwischen den Messungen mit unterschiedlichen Fetten nicht vergleichen lässt. Da sich der fetale Kopf bei den verschiedenen Probandinnen immer in einer unterschiedlichen Position zum Sensor befand, wird die Stärke des magnetischen Signals beeinflusst und somit ist ein Vergleich der Amplitude nicht möglich.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS Software durchgeführt.

Zum Vergleich der Latenzzeiten bei unterschiedlichen Amplitudenmodulationen, wurde zuerst die einfaktorielle Varianzanalyse (One-Way ANOVA)[56] verwendet. Dabei stellen die Amplitudenmodulationsraten die unabhängigen Variablen (beziehungsweise die Faktoren) dar. Die abhängigen Variablen (Zielvariablen) war die jeweiligen Latenzzeiten. Mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse sollte ermittelt werden, ob es in den einzelnen Gruppen vom Mittelwert signifikant abweichende Unterschiede gibt.

Darüber hinaus wurde ein paarweiser Vergleich der Gruppen mittels GT2 nach Hochberg durchgeführt. Dieser Test wurde angewandt, da die Größe der Gruppen unterschiedlich groß waren.

Um die Varianzhomogenität zu überprüfen, wurde zudem der Levene Test angewendet.

Darin wurde keine Varianzhomogenität nachgewiesen, sodass als weiterer Post-Hoc-Test der Games-Howell-Test verwendet wurde. Auch damit wurden die Gruppen paarweise untereinander auf signifikante Unterschiede verglichen.

Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede in der Signifikanz der Ergebnisse.

Um einen möglichen Reifungseffekt abzuschätzen, wurde die lineare Regression verwendet.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Transiente Antworten bei Feten

Die Ergebnisse zeigen, dass Feten ab der 30. Schwangerschaftswoche in der Lage sind mit transienten Antworten auf alle in dieser Studie verwendeten amplitudenmodulierten Töne (Trägerfrequenz von 500 Hz und Modulationsfrequenzen zwischen 2 und 91 Hz) zu reagieren.

In Abbildung 3.1 sind zwei Messungen bei einem Fetus in der 38 Schwangerschaftswoche dargestellt. Es wurde einmal mit einem amplitudenmodulierten Ton stimuliert (A). Dabei wurde eine Modulationsrate von 27 Hz und eine Trägerfrequenz von 500 ms verwendet. Darunter ist eine Messung dargestellt, bei der die Stimulation mit einem Sinuston bei 27 Hz verwendet wurde. Diese Daten wurden in einer Vorstudie erhoben. Auf der x-Achse ist der Zeitbereich -0,1 s vor bis 0,8 s nach dem Stimulusbeginn dargestellt. Der Stimulus-Trigger, der zu Beginn des Stimulus gesetzt wird, ist als vertikaler schwarzer Strich zum Zeitpunkt 0 s dargestellt. Auf der y-Achse ist die Höhe des Magnetfeldes in Femtotesla (fT) dargestellt. In dieser Abbildung können die Antworten auf einen amplitudenmodulierten Ton und einen Sinuston direkt verglichen werden. Der schwarze Pfeil markiert die erste maximale Antwort auf die Stimulation. Es ist zu sehen, dass diese bei der Stimulation mit dem amplitudenmodulierten Ton früher stattfindet.

Auf der rechten Seite der Abbildung sieht man die Aktivität über den Sensoren zum Zeitpunkt der Stimulation. Der schwarze Kreis markiert die Position des fetalen Kopfes. In weiß und grau sind positive und negative Ausschläge des Magnetfeldes dargestellt, die durch die Aktivität des fetalen Gehirns ausgelöst werden. In diesen Bereichen wurden

jeweils zwei Sensoren ausgewählt, deren Messung in den Abbildungen links dargestellt sind.

3.2 Veränderung der Latenzzeiten im Bezug auf die Modulationsrate

Die Latenzzeiten der akustisch evozierten Antworten wurden für jede Modulationsfrequenz bestimmt und anschließend zwischen den Bedingungen statistisch verglichen.

Tabelle 3.1 zeigt die durchschnittliche Latenzzeit im Bezug auf die unterschiedlichen Modulationsraten. Mit zunehmender Modulationsrate verkürzt sich die mittlere Latenzzeit.

In Abbildung 3.2 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt. Die durchschnittlichen Latenzzeiten in Millisekunden (y-Achse) werden in Bezug auf die Modulationsraten in Hertz (x-Achse) gezeigt. Die eingezeichneten Balken geben die Standardabweichung aller Durchschnittswerte der jeweiligen amplitudenmodulierten Frequenz an.

Es konnte ein signifikanter Haupteffekt der Modulationsraten auf die Latenzzeit festgestellt werden: $F(6,68)=24.5$, $p<0.001$.

Vergleicht man die Latenzzeiten innerhalb der Gruppe der niedrigen Modulationsrate (2 Hz und 4 Hz), kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, auch wenn die mittlere Latenzzeit der Antworten auf 4 Hz mit 359 ms etwas kürzer ist, als bei 2 Hz (397 ms).

Eine ähnliche Konstellation zeigt sich beim Vergleich der Latenzzeiten innerhalb der Gruppe mit hohen Modulationsraten. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Betrachtet man die mittleren Latenzzeiten, so verlängern sich diese bei den höchsten Modulationsraten verglichen mit 27 Hz sogar etwas.

Vergleicht man jedoch die Latenzzeiten zwischen den einzelnen Gruppen, zeigt sich ein deutliches Ergebnis. Die mittleren Latenzzeiten der Gruppen sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst. Es kann eine signifikante Verkürzung der Latenzzeit bei mittleren Modulationsfrequenzen im Vergleich zu niedrigen Modulationsfrequenzen gezeigt werden. Diese Verkürzung der Latenzzeit konnte mit der einfaktoriellen Varianzanalyse im Vergleich der Bedingungen nachgewiesen werden (in diesem Fall der Modulationsraten 2 Hz und 8 Hz ($p=0.05$)).

Deutlich ist der signifikante Abfall der Latenzzeit, vergleicht man die mittlere Modula-

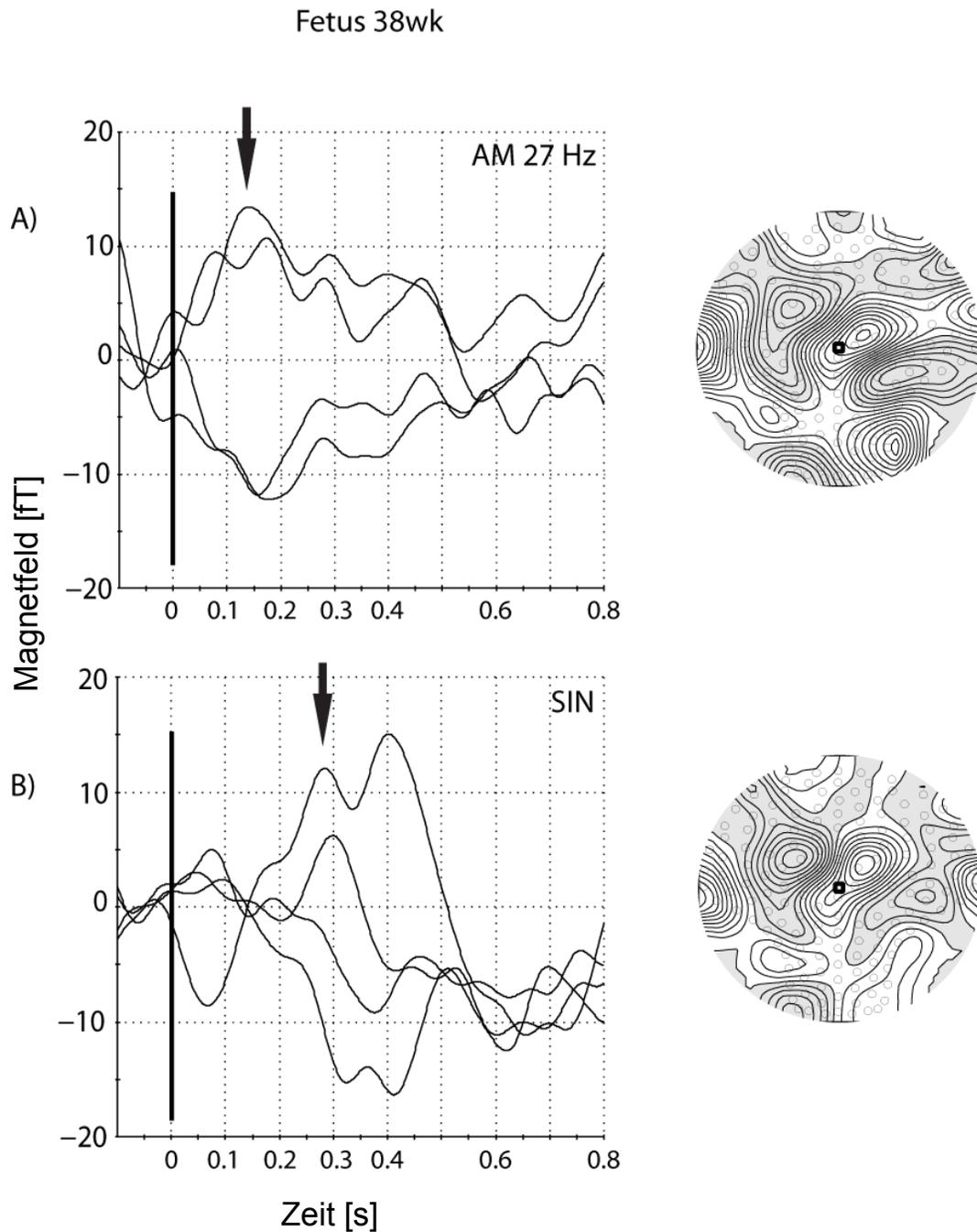


Abbildung 3.1: Fetale Antwort eines Fetus in der 38 Schwangerschaftswoche jeweils mit einem 27 Hz-Ton. A) Stimulation mit einem amplitudenmodulierten Ton mit einer Modulationsfrequenz von 27 Hz und ein Trägerfrequenz von 500 Hz. B) Stimulation mit einem Sinuston bei 27 Hz.

3.2. VERÄNDERUNG DER LATENZZEITEN IM BEZUG AUF DIE MODULATIONSRATE³⁷

Modulationsraten (Hz)	Mittlere Latenzzeit (ms)
2	397
4	359
8	301
27	150
42	184
78	170
91	173

Tabelle 3.1: Modulationsraten in Hertz [Hz] mit zugehörigen mittlere Latenzzeiten in Millisekunden [ms]

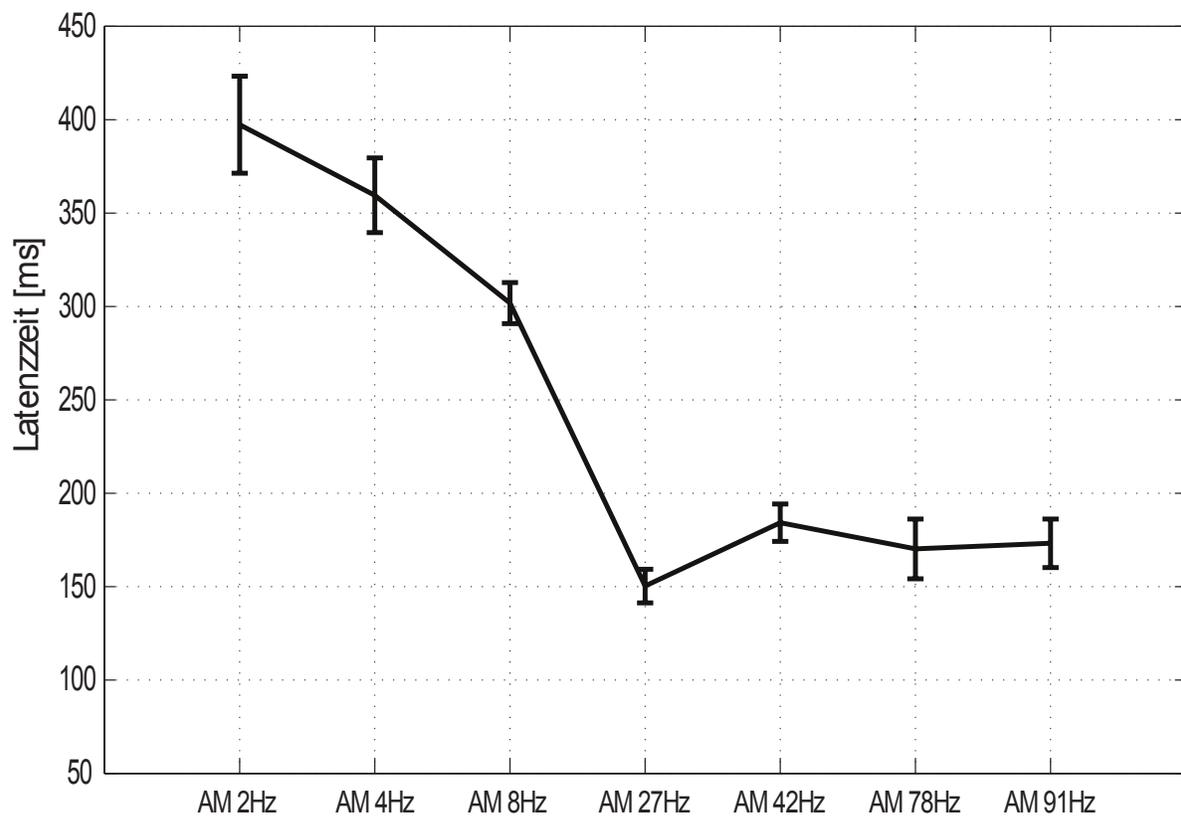


Abbildung 3.2: Latenzzeit in Bezug zur Modulationsrate. Die Linie zeigt die mittlere Latenzzeit der jeweiligen amplitudenmodulierten Frequenz an, die Balken begrenzen die Standardabweichung.

Gruppe von Modulationsraten	Mittlere Latenzzeit (ms)
niedrig (2 und 4 Hz)	378
mittel (8 Hz)	301
hoch (27, 42, 78 und 91 Hz)	166

Tabelle 3.2: Gruppen von Modulationsraten in Hertz [Hz] mit zugehörigen mittlere Latenzzeiten in Millisekunden [ms]

tionsrate (8 Hz) mit der Gruppe der hohen Modulationsraten ($p < 0.0001$).

Auch beim Vergleich der Latenzzeiten der Gruppe der hohen Modulationsraten mit der Gruppe der niedrigen Modulationsraten ist eine signifikante Verkürzung der Latenzzeit darstellbar ($p < 0.0001$). Diese Ergebnisse sind in Abbildung 3.3 graphisch dargestellt.

In Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5 sind für die verschiedenen in dieser Studie verwendeten amplitudenmodulierten Töne die Antworten von einzelnen Feten dargestellt. Jedes dieser Schaubilder zeigt auf der x-Achse den Zeitbereich - 0,1 s vor bis 0,8 s nach dem Stimulusbeginn. Der Stimulus-Trigger, der zu Beginn des Stimulus gesetzt wird, ist jeweils als vertikaler schwarzer Strich zum Zeitpunkt 0 s dargestellt. Die y-Achse ist nicht mit einem Maßstab versehen, da sich die Höhe des Magnetfeldes zwischen den Messungen nicht vergleichen lässt. Dafür sind die Bedingungen bei den verschiedenen Messungen zu unterschiedlich, wie beispielsweise die Lage des fetalen Kopfes im Verhältnis zu den Messspulen.

Die blaue Linie repräsentiert die Trägerfrequenz, die immer bei 500 Hz lag. Die umfassende rote Kurve stellt die Hüllkurve dar und entspricht somit der amplitudenmodulierten Frequenz. Die Anzahl der Schwingungen innerhalb der roten Hüllkurve entspricht nicht 500 Hz. Es soll nur prinzipiell die schnellere Trägerfrequenz symbolisiert werden. Darunter ist jeweils eine Beispielmessung für die Stimulationsfrequenz abgebildet. Es sind die bearbeiteten Messdaten von 5 bis 9 Kanälen nahe des fetalen Kopfes. In einigen Kanälen zeigt sich ein positiver, bei anderen ein negativer Ausschlag. Dieses Bild kommt zustande, da die Quelle des Signals (die erregten Nervenzellen des Fetus) einen Dipol ausbilden und somit in einem Bereich einen positiven Ausschlag, im benachbarten Bereich einen negativen Ausschlag hervorrufen. Die Schwangerschaftswoche, in der sich der Fetus zum Zeitpunkt der Beispielmessung befand, ist auch im Schaubild abzulesen (wk steht für week = Schwangerschaftswoche). Das Alter der Feten lag zwischen der

3.2. VERÄNDERUNG DER LATENZZEITEN IM BEZUG AUF DIE MODULATIONSRATE³⁹

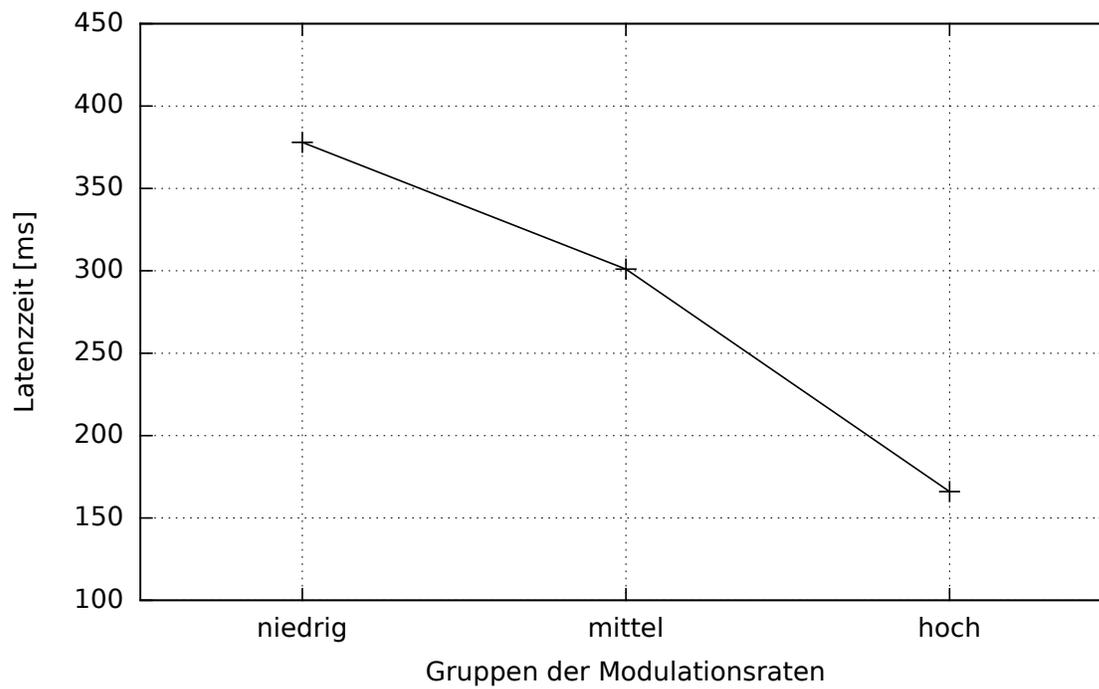


Abbildung 3.3: Durchschnittliche Latenzzeit in Bezug zur Gruppe der Modulationsraten. Niedrig entspricht den Modulationsraten 2 und 4 Hz, mittel von 8 Hz und hoch 27, 42, 78 und 91 Hz.

32. und der 40. Schwangerschaftswoche.

Abbildung 3.4 zeigt die Antworten bei Stimulation mit 2, 4 oder 8 Hz. Für diese Modulationsraten zeigt sich eine Verkürzung der Antwortlatenzen bei zunehmender Modulationsrate. Die durchschnittlichen Latenzen liegen bei 397 ms, 359 ms und 301 ms. Eine noch kürzere Latenzzeit zeigt sich bei den Antworten auf 27 Hz, die in Abbildung 3.5 dargestellt sind. Die durchschnittliche Latenzzeit beträgt hier nur noch 150 ms. Bei den sehr hohen Modulationsraten mit 42, 78 und 91 Hz lässt sich die Verkürzung der Latenzzeiten nicht mehr feststellen. Sie sind mit 184 ms, 170 ms und 173 ms nahezu konstant.

In Abbildung 3.4 und Abbildung 3.5 symbolisieren die grauen Balken für jede Bedingung das 95 %-Konfidenzintervall aus allen Antwortlatenzen. Der rote Pfeil markiert die mittlere Latenzzeit aller Antworten bei dieser Modulationsrate.

Ein breiter Balken zeigt, dass es sich um ein breites 95 %-Konfidenzintervall handelt und somit die Latenzzeiten der Antworten für diese Modulationsrate in einem weiten Bereich gestreut sind. Ein schmaler Balken bedeutet dagegen, dass sich die Latenzzeiten in einem kleinen Bereich befinden.

In Tabelle 3.3 sind die 95 %-Konfidenzintervalle mit ihrer Ober- und Untergrenze für die jeweilige Modulationsrate, mit der stimuliert wurde, sowie die mittlere Latenzzeit aufgeführt.

Ein relativ schmales 95 %-Konfidenzintervall konnte bei den Messungen mit Modulationsraten von 8 Hz, 27 Hz und 42 Hz gezeigt werden. Bei 8 Hz liegt die Untergrenze bei 275 ms, die Obergrenze bei 328 ms und hat somit eine Streubreite von 53 ms. Ein genauso breites Intervall findet sich bei der Stimulation mit 42 Hz. Die Grenzen liegen zwischen 157 ms und 210 ms. Noch schmaler fällt das 95 %-Konfidenzintervall bei den Messungen mit 27 Hz aus. Die Grenzen liegen bei 128 ms und 171 ms, wodurch die Streubreite 43 ms beträgt.

Sehr große Abweichungen von der mittleren Latenzzeit finden sich dagegen bei der niedrigsten Modulationsraten (2 Hz), was sich in einem breiten 95 %-Konfidenzintervall der Latenzzeiten widerspiegelt. Die Untergrenze liegt bei 340 ms, die Obergrenze bei 454 ms. Die Streubreite beträgt somit 114 ms.

3.2. VERÄNDERUNG DER LATENZZEITEN IM BEZUG AUF DIE MODULATIONSRATE41

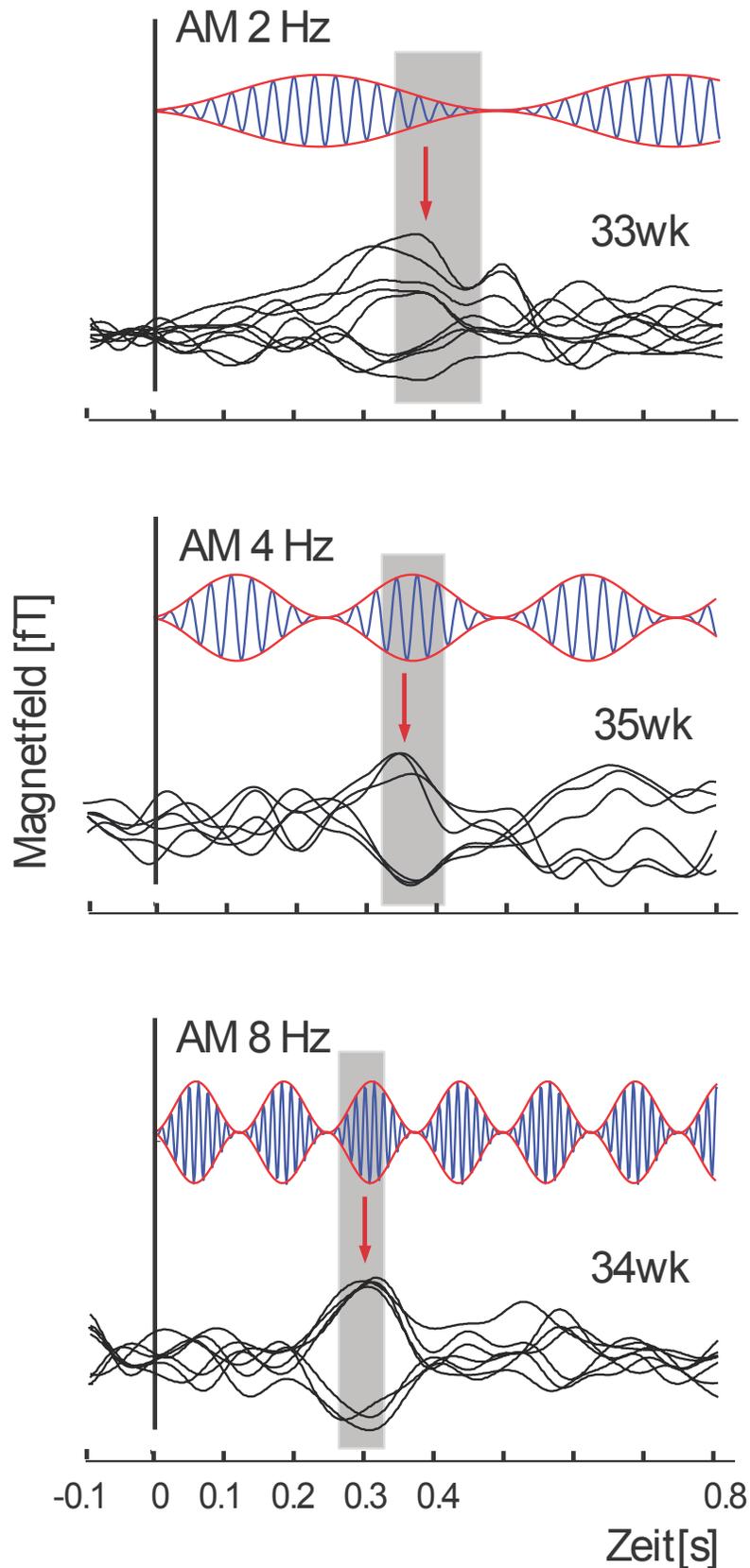


Abbildung 3.4: Beispielhafte fetale Antwort bei 2 Hz, 4 Hz und 8 Hz. Die rote Kurve stellt die Hüllkurve dar und entspricht der amplitudenmodulierten Frequenz (AM). Die blaue Kurve repräsentiert die Trägerfrequenz. Die schwarzen Linien sind die fetale MEG-Antwort. Der graue Balken zeigt das 95 %-Konfidenzintervall aus allen Antwortlatenzen.

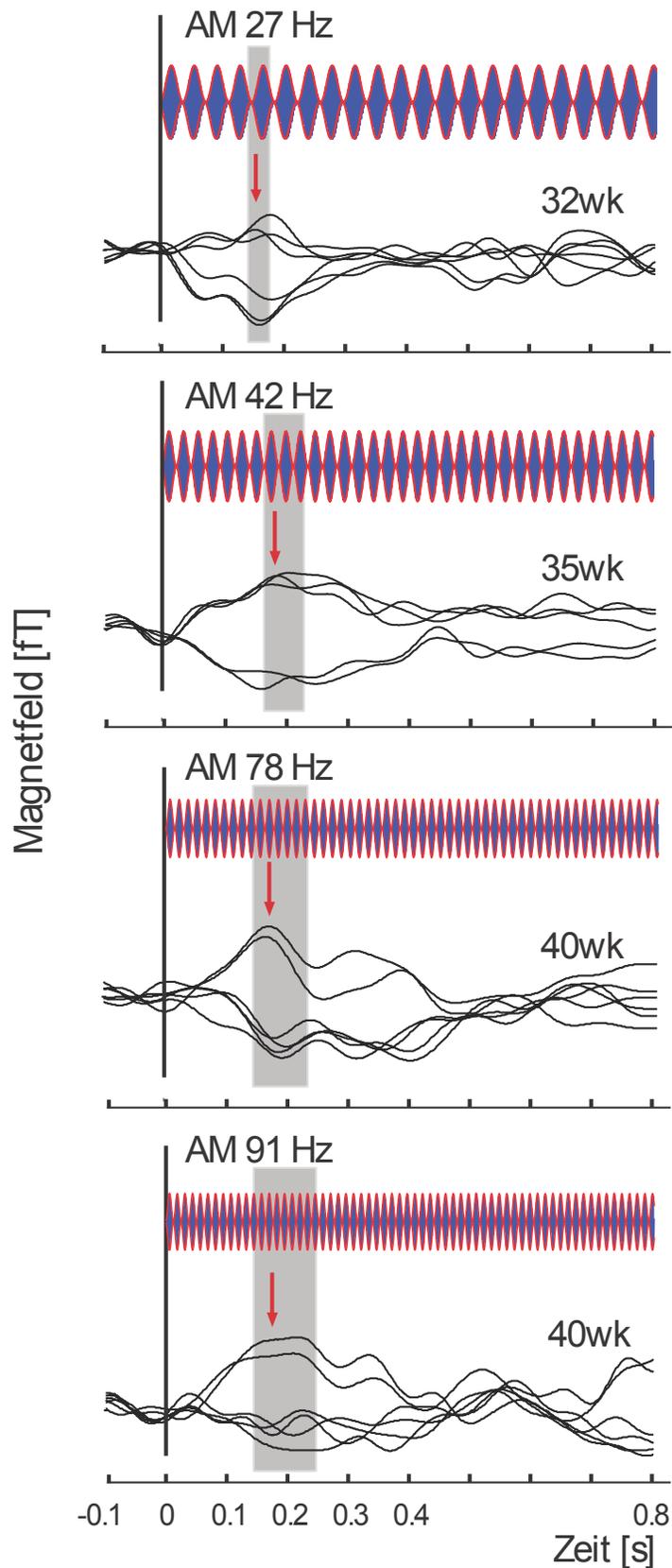


Abbildung 3.5: Beispielhafte fetale Antwort bei 27 Hz, 42 Hz, 78 Hz und 91 Hz. Die rote Kurve stellt die Hüllkurve dar und entspricht der amplitudenmodulierten Frequenz (AM). Die blaue Kurve repräsentiert die Trägerfrequenz. Die schwarzen Linien sind die fetale MEG-Antwort. Der graue Balken zeigt das 95%-Konfidenzintervall aus allen Antwortlatenzen.

Modulationsraten (Hz)	Mittlere Latenzzeit (ms)	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert (ms)	
		Untergrenze	Obergrenze
2	397	340	454
4	359	315	403
8	301	275	328
27	150	128	171
42	184	157	210
78	170	130	209
91	173	131	214

Tabelle 3.3: Modulationsraten in Hertz [Hz] mit zugehörigen mittlere Latenzzeiten in Millisekunden [ms], sowie der zugehörigen Unter- und Obergrenze in Millisekunden [ms] des 95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert

3.3 Gestationsalter

Für die Studie wurden Probandinnen zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. In Abbildung 3.6 ist graphisch dargestellt, bei wie vielen Probandinnen in der jeweiligen Schwangerschaftswoche Messungen durchgeführt wurden. Die meisten Messungen wurden an Feten in der 32. Schwangerschaftswoche durchgeführt. In den sehr späten Schwangerschaftswochen war es schwieriger Probandinnen zu rekrutieren. Es wurden ungefähr gleich viele Messungen im Gestationsalter zwischen 30. und 34. Schwangerschaftswoche, sowie zwischen 35. und 40. Schwangerschaftswoche durchgeführt.

In Tabelle 3.4 ist aufgelistet, wie die durchschnittliche Schwangerschaftswoche bei dieser Messung war. Zusätzlich ist die früheste und die späteste Schwangerschaftswoche aufgeführt, in der Messungen mit dieser Amplitudenmodulation durchgeführt wurde. Es zeigt sich, dass bei den Messungen mit einer Amplitudenmodulation von 2 Hz die niedrigste durchschnittliche Schwangerschaftswoche bestand.

In der Anzahl der Messungen zeigt sich, dass bei den Stimulationen hohen Amplitudenmodulation weniger Messungen durchgeführt wurden, wie bei Stimulation mit den

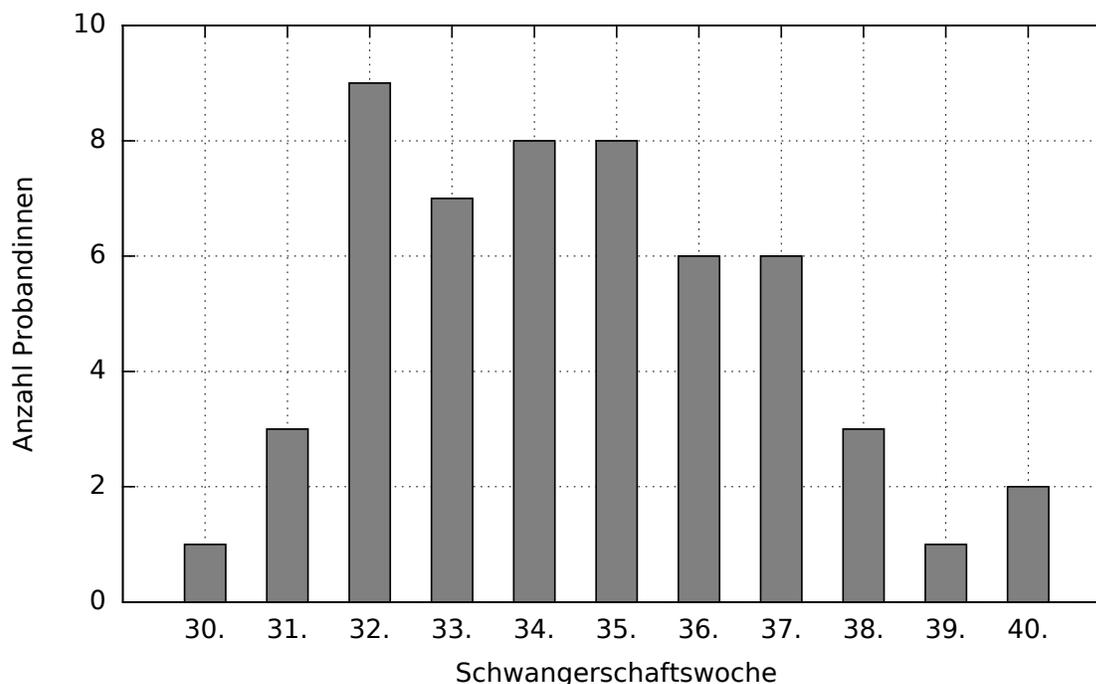


Abbildung 3.6: Anzahl der Schwangeren, bei denen im jeweiligen Gestationsalter Messungen durchgeführt wurden.

niedrigen und mittleren Amplitudenmodulation.

Bei einigen Messungen war die Überlagerung durch Artefakte zu stark, dass die gesamte Messung nicht ausgewertet werden konnte. Diese Messungen mussten somit von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Im weiteren Ergebnisteil werden nur die Messungen aufgeführt, die vollständig ausgewertet werden konnten.

3.4 Antwortquote

Bei einigen Messungen zeigte sich während der Analyse eine sehr hohe Rate von Artefakten. Eine weitere Auswertung war bei ihnen nicht möglich und die Messungen konnten letztlich nicht in die Studie einfließen.

In Tabelle 3.5 ist die Gesamtzahl der Messungen unter den verschiedenen Bedingungen aufgeführt, die ausgewertet werden konnten.

Die Messungen lassen sich unterscheiden in eine Gruppe, bei der eine Antwort auf das Signal gefunden wurde (Responder) und in eine andere Gruppe, bei der sich nach Sti-

Stimulation (in Hz)	Durchschnittliche Schwangerschaftswoche	frühestes und spätestes Messalter (in SSW)
2	33,6	30 - 38
4	34,5	31 - 39
8	34,5	31 - 40
27	35,5	32 - 40
42	35,5	32 - 40
78	35,2	32 - 40
91	35,2	32 - 40

Tabelle 3.4: Amplitudenmodulationsrate mit welcher bei der Messung stimuliert wurde, durchschnittliche Schwangerschaftswoche in der sich die Schwangeren bei dieser Messungen befanden und niedrigste sowie höchste Schwangerschaftswoche, bei der Messungen mit der jeweiligen Amplitudenmodulationsrate durchgeführt wurden.

mulation keine Antwort zeigte (Non-Responder). In einigen Messungen konnten nicht nur eine sondern zwei zeitversetzte Antworten auf das Signal registriert werden.

Die Antwortquote wurde in Zahl und Prozent aus der Zahl der Responder im Bezug auf die ausgewerteten Messungen berechnet.

In Abbildung 3.7 ist die Zahl der Messungen in Prozent aufgeführt, bei denen der Fetus auf den Stimulus reagiert hat (hellgrauer Balken). Wie viele von ihnen mit zwei Antworten auf den Stimulus reagiert haben, ist in den Balken dunkelgrau markiert.

Die beste Antwortquote ergab sich bei einer Amplitudenmodulation von 27 Hz. Sie betrug 100 Prozent. Bei den niedrigen Modulationsraten (2, 4 und 8 Hz) lagen die Antwortquoten zwischen 70 und 80 %. Eine genauso hohe Quote (81 %) wurde auch bei Stimulation mit 78 Hz erreicht. Weniger Antworten zeigten sich bei einer Modulationsrate von 42 Hz, wo lediglich bei 2 von 3 Feten (67 %) eine Reaktion auf den Stimulus nachgewiesen werden konnte. Die schlechteste Antwortquote ergab sich bei der höchsten Modulationsfrequenz (91 Hz), bei der nur bei 45 Prozent eine Antwort auf den Stimulus gezeigt werden konnte.

Eine zweite Antwort ließ sich am häufigsten bei den hohen Modulationsfrequenzen 78 Hz und 42 Hz zeigen. Unter diesen Bedingungen konnte bei ungefähr 50 Prozent zusätzlich

	Modulationsraten (Amplitudenmodulation)						
	2 Hz	4 Hz	8 Hz	27 Hz	42 Hz	78 Hz	91 Hz
Gesamt	22	25	15	13	12	11	11
Anzahl Responder in % der Gesamtzahl	16 73 %	19 76 %	12 80 %	13 100 %	8 67 %	9 82 %	5 45 %
Anzahl zwei Antworten in % der Gesamtzahl in % der Responder	3 14 % 19 %	4 16 % 21 %	3 20 % 25 %	2 15 % 15 %	4 33 % 50 %	5 45 % 56 %	1 9 % 20 %
Anzahl Non-Responder in % der Gesamtzahl	6 27 %	6 24 %	3 20 %	0 0 %	4 33 %	2 18 %	6 55 %

Tabelle 3.5: Antwortquoten der einzelnen Modulationsfrequenzen aufgeschlüsselt in Messungen mit mindestens einer Antwort, Messungen mit zwei Antworten und Messungen ohne messbare Antwort. Außerdem dargestellt sind deren prozentualer Anteil zur Gesamtzahl der Messungen beziehungsweise der prozentuale Anteil von Messungen mit zweiter Antwort im Verhältnis zu Messungen mit mindestens einer Antwort. Die beste Antwortquote bei mindestens einer Antwort zeigt sich mit 100% bei einer Amplitudenmodulation von 27 Hz. Am häufigsten lässt sich eine zweite Antwort bei Modulationsfrequenzen von 78 und 42 Hz messen.

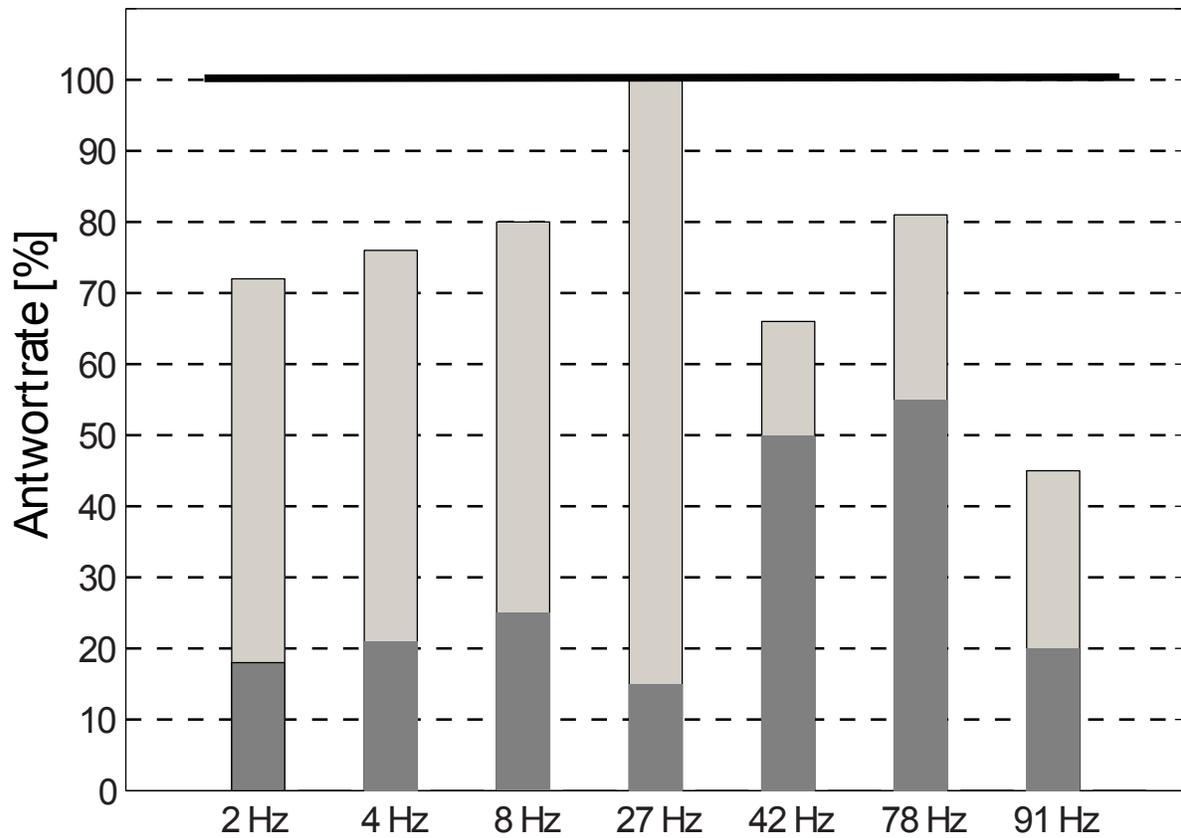


Abbildung 3.7: Antwortraten der einzelnen Modulationsraten in %. Messungen mit mindestens einer Antwort (hellgraue Balken) und zusätzlicher zweiter Antwort (dunkelgrauer Balken). Die beste Antwortquote bei mindestens einer Antwort zeigt sich mit 100 % bei einer Amplitudenmodulation von 27 Hz.

eine zweite Antwort gemessen werden.

3.5 Reifungseffekt

Als Reifungseffekt wird ein Zusammenhang zwischen Änderungen der Latenzzeit und dem Gestationsalter beschrieben. Durch Betrachtung dieses Zusammenhangs sollte untersucht werden, ob sich die Dauer der Latenzzeit zwischen der 32. und der 40. Schwangerschaftswoche verändert.

Die Regressionskurven liefern Informationen über den Reifungseffekt. In Abbildung 3.8 wurden für jede Modulationsrate getrennt die Latenzzeiten in Bezug zum Gestationsalter gesetzt. Auf der y-Achse sind die Latenzzeiten zwischen 120 und 620 ms abgebildet, auf der x-Achse ist das Schwangerschaftsalter in Wochen (wk) dargestellt. Die kleinen Kreise markieren die einzelnen Messungen, der Strich entspricht der errechneten Regressionsgeraden. Rechts oben ist jeweils der Wert für R^2 angegeben.

Die Werte für R^2 liegen zwischen $R^2 = 0.022$ bei einer Modulationsrate von 8 Hz und maximal bei $R^2 = 0.194$ bei 78 Hz.

Diese kleinen Werte für R^2 und die geringe Steigung der Regressionsgeraden deuten darauf hin, dass sich für die erhobenen Daten das Modell des Reifungseffekts nicht anwenden lässt. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Latenzzeiten und Gestationsalter. Somit kann keinen Reifungseffekt gezeigt werden.

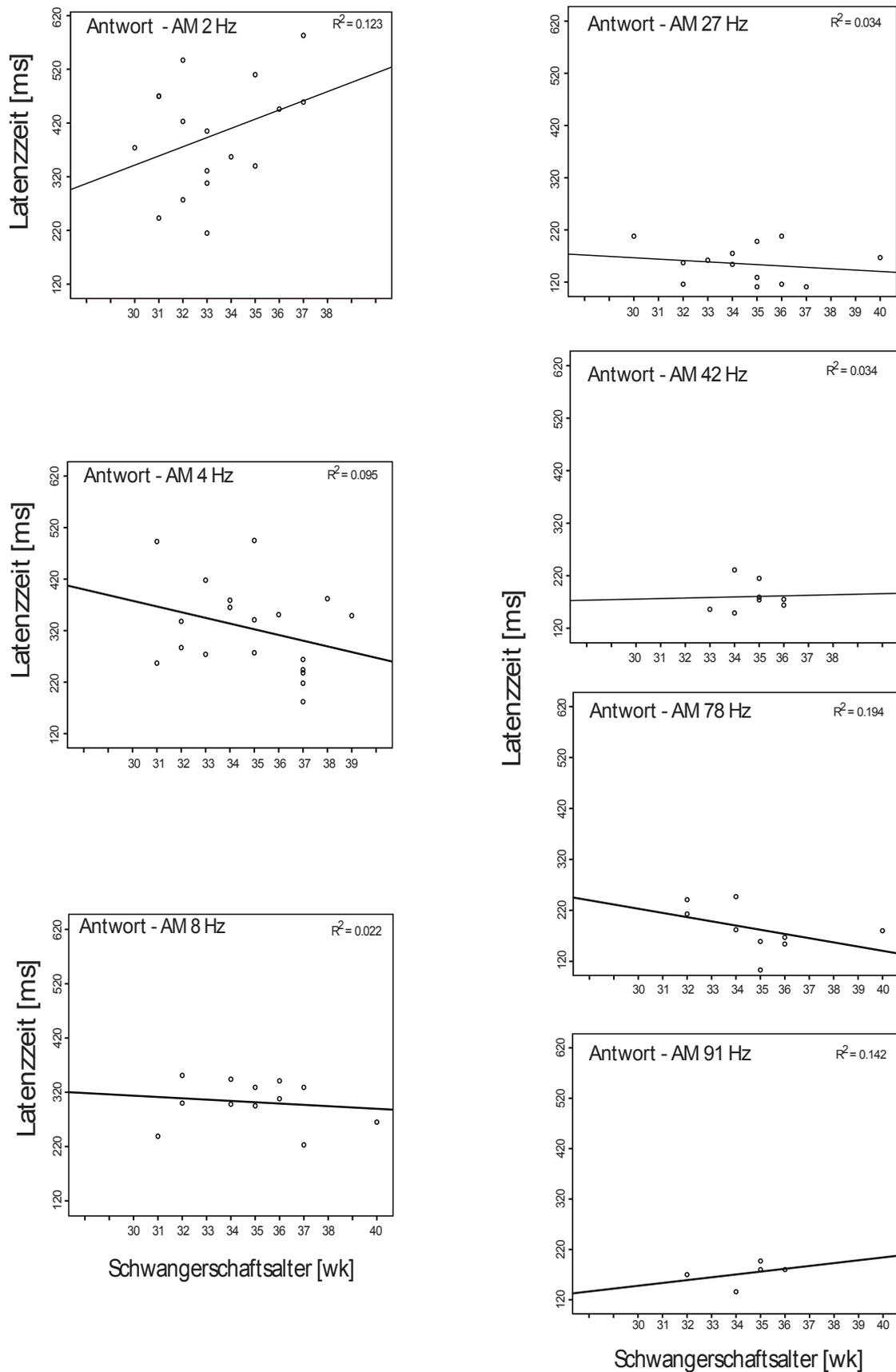


Abbildung 3.8: Latenzzeit in Millisekunden [ms] in Bezug zum Gestationsalter in Schwangerschaftswochen [wk] bei Modulationsrate von 2, 4, 8, 27, 42, 78 und 91 Hz. Es kann bei keiner der Modulationsfrequenzen ein Reifungseffekt nachgewiesen werden.

Kapitel 4

Diskussion

4.1 Transiente Antworten bei Feten

In dieser Studie war es zum ersten Mal möglich transiente Antworten bei Feten ab der 31. Schwangerschaftswoche nach Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen abzuleiten. Amplitudenmodulierte Töne mit unterschiedlicher zeitlicher Struktur gehören zu den komplexen Tönen. Die Möglichkeit der Feten diese zu verarbeiten, lässt darauf schließen, dass sie in diesem Alter bereits über höhergradige kognitive Funktionen verfügen. Zudem lässt sie Rückschlüsse auf die Sprachentwicklung zu, da das auditive System zum Erlernen einer Sprache eine schnelle und exakte Verarbeitung der zeitlichen Komponente der Hüllkurve benötigt [57].

4.2 Latenzzeiten

Es konnte ein Zusammenhang zwischen der Modulationsrate des Stimulus und der Latenzzeit der fetalen Hirnantwort nachgewiesen werden. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Latenzzeiten bei Stimulation mit mittleren Modulationsraten im Gegensatz zu niedrigen Modulationsraten. Auch bei den Latenzzeiten bei Stimulation mit hoher Modulationsrate verglichen mit mittlerer und niedriger Modulationsrate konnte ein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Feten nicht nur auf spektrale Unterschiede des Stimulus, sondern auch auf ein unterschiedliches Ansteigen der Schallenergie zu Beginn des Stimulus reagieren.

Verschiedene Studien unserer Arbeitsgruppe berichten, dass die durchschnittliche La-

tenzzeit der Antwort auf einen 500 Hz Sinuston zwischen 220 und 264 ms variiert [22] [17]. In der vorliegenden Studie wurde bei Antworten auf Stimuli mit schneller Modulationsrate Latenzzeiten zwischen 150 und 180 ms gemessen. Die Latenzzeiten bei mittleren und langsamen Modulationsraten befinden sich im Bereich von 301 bis 397 ms. Somit sind die Latenzzeiten bei Tönen mit schneller Modulationsrate kürzer als bei vergleichbaren Studien, bei denen mit reinen Tönen stimuliert wurde. Die Antworten auf Töne mit mittleren bis langsamen Modulationsraten treten in der vorliegenden Studie dagegen erst später auf als bei Stimulation mit reinen Tönen [22] [17].

Es wurde davon ausgegangen, dass späte akustisch evozierte Antworten bei niedrigen und mittleren Modulationsraten durch die langsamer ansteigende Schallenergie der Hüllkurve hervorgerufen werden. Bei niedrigen und mittleren Modulationsraten wird das Maximum der Lautstärke des Tones später erreicht als bei Tönen mit hohen Modulationsraten. Eine Reaktion wird erst ausgelöst, wenn ein bestimmtes Intensitätslevel überschritten wird. Somit ist die Latenzzeit der Antwort davon abhängig, zu welchem Zeitpunkt das Signal dieses Intensitätslevel erreicht.

Das große Konfidenzintervall der Latenzzeiten bei niedrigen Modulationsraten könnte darauf hindeuten, dass verschiedene Feten unterschiedlich empfindlich auf die Intensität ansprechen. Bei einigen reicht schon ein geringes Intensitätslevel für eine Antwort aus, wohingegen andere erst bei einem sehr hohen Level reagieren.

Es ist aber auch möglich, dass bei manchen Messungen ein höheres Intensitätslevel für eine Reaktion nötig war, weil sich die Feten in einer Lage befanden, die zu einer höheren Dämpfung der Schallintensität geführt haben. Um diese Frage zu klären, könnte man genauer auswerten, in welcher Position sich die Feten befanden, bei deren Messungen eine längere Latenzzeit, verglichen mit der mittleren Latenzzeit für diese Modulationsfrequenz, gemessen wurde. Dafür müsste man genau betrachten, welchen Abstand der fetale Kopf vom Ballon hatte, der die Stimuli aussendet. Zusätzlich müsste man betrachten, welche den Schall beeinflussenden Schichten zwischen Ballon und fetalem Ohr liegen.

Unterschiede bei der Latenzzeit der N1-Komponente bei akustisch evozierten Antworten auf Stimuli mit verschiedenen Schallintensitäten wurden von Arlinger et al. [58] in einer MEG-Studie mit Erwachsenen berichtet. Man kann darüber spekulieren, ob sich die akustisch evozierte Antwort bei Feten, über die in dieser Studie berichtet wird, analog verhält. Dabei muss aber beachtet werden, dass die fetale Antwort nicht in einen N1-P1-N2-Komplex unterteilt werden kann und somit keine N1-Komponente ausgemacht werden kann. Trotzdem lässt sich spekulieren, ob die Latenzzeit der fetalen Hirn-Antwort

durch die Schallintensität des Stimulus beeinflusst wird.

Auditorisch evozierte Antworten beziehen sich nur auf den Beginn des Stimulus. Um Antworten auf schnelle Veränderungen von anhaltenden Stimuli darzustellen, müssen jedoch auditorische steady-state Antworten aufgezeichnet werden [59] [60] [57]. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Stimulationen mit hohen Modulationsraten über 27 Hz keinen Effekt auf die Latenzzeit der akustisch evozierten Antworten (AER) haben. Schnelle Veränderungen oberhalb dieser Modulationsrate lassen sich nur durch auditorische steady-state Antworten (ASSR) darstellen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass mittels akustisch evozierten Antworten bei Feten Schwankungen der Intensität bei langsamen Oszillationen der Hüllkurve des Stimulus mit einer Periode zwischen 200 und 300 ms dargestellt werden können. Zudem sind sie sensitiv für schnelle zeitliche Änderungen bis zu 30 ms (27 Hz).

Die Morphologie und die Latenzzeiten der fetalen Antworten entsprechen nicht dem klassischen P1-N1-P2 Komplex. Das fetale Gehirn ist noch nicht so reif, dass sich die unterschiedlichen Komponenten differenzieren lassen. Aus diesem Grund wurde auf eine Benennung der einzelnen Komponenten verzichtet.

Trotzdem lassen sich die fetalen Antworten mit Antworten vergleichen, die in Studien mit erwachsenen Probanden gemessen wurden. In einer MEG-Studie mit Erwachsenen von Wang et al. [61] zeigten Messungen bei Stimulation mit niedrigen Modulationsfrequenzen von 1,5 Hz und 3,5 Hz eine stabile steady-state Antwort. Die Autoren diskutierten, dass die Antwort weder eine einfache Überlagerung der N1-Komponenten noch die P2-Komponente darstellt. Sie schlussfolgerten, dass die steady-state Antworten auf niedrige Modulationsfrequenzen ihren Ursprung in verschiedenen neuronalen Netzen haben können.

So kann man vermuten, dass auch die fetalen akustisch evozierten Antworten auf niedrigen und hohen Modulationsraten unterschiedliche neuronale Mechanismen widerspiegeln. In der vorliegenden Studie könnten daher die akustisch evozierten Antworten auf die Stimuli mit hohen Modulationsraten eher durch die Hirnreaktion auf die schnellen Schwankungen der Modulationshüllkurve zurückzuführen sein.

Die kürzeren Latenzzeiten bei den höheren Modulationsraten stehen in Zusammenhang mit der nahezu konstanten Energie zu Beginn des Stimulus, die durch die schnelle Schwingung der Modulation zustande kommt.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Latenzzeiten bei Stimulation mit mittleren Modulationsraten im Gegensatz zu niedrigen Modulationsraten, sowie bei hoher Modulationsrate verglichen mit mittlerer und niedriger

Modulationsrate gezeigt werden. Feten sind ab der 31. Schwangerschaftswoche somit nicht nur in der Lage auf amplitudenmodulierte Töne mit einer transienten Antwort zu reagieren, sondern reagieren mit einer unterschiedlichen Latenzzeit auf die verschiedenen Modulationsraten.

4.3 Reaktionen auf unterschiedliche Stimulation

Es ist bekannt, dass die Nachweisbarkeit und die Reaktion auf einen Stimulus von dessen Lautstärke, Länge und Frequenz abhängig ist [62].

In dieser Studie wurden amplitudenmodulierte Töne mit einer Trägerfrequenz von 500 Hz und Modulationsfrequenzen von 2 Hz, 4 Hz, 8 Hz, 27 Hz, 42 Hz, 78 Hz und 91 Hz verwendet. Damit sollte eine Transient-Antwort im fetalen Gehirn ausgelöst werden, die nach Beginn des Stimulus gemessen wurde.

In einer Studie mit humanen Feten konnten Groome et al. [63] zeigen, dass gepulste Töne eine signifikant stärkere Abnahme der Herzfrequenz hervorrufen, als kontinuierliche Töne. Im Gegensatz dazu war die Reaktion der Herzfrequenz von der spektralen Komplexität des Stimulus unabhängig. Somit sind die zeitlichen Eigenschaften des Tones für eine Veränderung der Herzfrequenz von größerer Bedeutung als die spektrale Komplexität des Stimulus.

Rubel [64] beschreibt, dass das auditorische System schon in frühen Stadien in der Lage ist natürliche komplexe Töne zu analysieren, sogar besser als reine Töne. Dies könnte einer der Gründe sein, warum sich in dieser Studie bei den Antworten auf die amplitudenmodulierten Töne kein Reifeffekt zeigte. Es ist möglich, dass die Feten in den frühen Schwangerschaftswochen (ab der 30. SSW), die für diese Studie untersucht wurden, auch schon in der Lage waren die komplexen Töne in gleichem Maße zu verarbeiten wie Feten, die kurz vor der Geburt standen.

Feten befinden sich intrauterin in einer lauten Umgebung, in der sie von Flüssigkeit umgeben sind. Verschiedene Geräusche sind für den Fetus hörbar. Dazu gehören in erster Linie Geräusche, die durch den mütterlichen Herzschlag und die mütterliche Atmung erzeugt werden. Besonders prominent für den Fetus ist auch die Stimme der Mutter. Diese unterschiedlichen Hintergrundgeräusche haben eine Lautstärke von mindestens 28 dB, vergleichbar mit einem Flüstern. Sie können auch bis zu 84 dB laut sein, beispielsweise wenn die Mutter laut singt [23]. Das entspricht der Lautstärke eines Presslufthammers. Stimuli, die der Fetus hören soll, müssen das fetale Ohr in einer Lautstärke erreichen,

die über der der Hintergrundgeräusche liegt.

Die Töne wurden so präsentiert, dass sie am Ballon je nach Modulationsfrequenz eine Lautstärke von 80 bis 85 dB hatten. Da das mütterliche Abdomen die Intensität des Tones abschwächt [15], hatten die Stimuli beim Erreichen des fetalen Kopfes eine Lautstärke von ca. 65 bis 70 dB. Da sich die Mutter während der Messung in einer ruhigen Umgebung befand, kann von einem Hintergrundgeräusch-Pegel von ca. 28 dB ausgegangen und so angenommen werden, dass die dargebotenen Stimuli laut genug waren, um von den Feten gut wahrgenommen zu werden.

Es lässt sich aber nicht sicher sagen, mit welcher Intensität der Stimulus das fetale Ohr wirklich erreicht. Bei den verschiedenen Messungen befand sich der fetale Kopf in unterschiedlichen Positionen. Auch der Abstand von fetalem Kopf zur Bauchoberfläche der Mutter und somit vom Ballon, über den der Stimulus dargeboten wurde, war jeweils individuell. In der vorliegenden Studie wurde der Ballon in der Nähe des fetalen Kopfes positioniert. Diese Position wurde anhand der vor der Messung angefertigten Ultraschallaufnahmen festgelegt. Es wurde darauf geachtet den Ballon nicht direkt zwischen den Kopf des Fetus und das fMEG-Gerät zu positionieren, da sonst die Strecke zwischen fetalem Gehirn und den Sensoren vergrößert worden wäre und damit die Intensität der Hirn-Antwort, die vom fMEG aufgezeichnet wurde, abgeschwächt worden wäre. Die Konstitution der Mutter, die zu unterschiedlicher Abschwächung des Schalls führen kann und die exakte Entfernung des Kopfes zum Ballon könnten in zukünftigen Studien in die Auswertung einbezogen werden.

Die Geräusche von außen verlieren an Energie bis sie das Hörorgan erreichen, da die Umgebung des Fetus wie ein low-pass Filter wirkt. So werden Frequenzen oberhalb von 500 Hz um 40 bis 50 dB gedämpft [15].

Da Außen- und Mittelohr mit Flüssigkeit gefüllt sind, können akustische Signale nicht wie in der Luft über den äußeren Gehörgang, das Trommelfell und die Gehörknöchelchen auf das Innenohr übertragen werden. Verschiedene Arbeitsgruppen [10] [11] führten Experimente mit menschlichen und tierischen Feten durch und kamen zu dem Schluss, dass bei Feten von außen kommende Geräusche eher über die Knochenleitung als über die Luftleitung zum Innenohr übertragen werden. Sie vermuten, dass Geräusche durch das mütterliche Abdomen in die Amnionflüssigkeit gelangen und zu Vibrationen des fetalen Schädelknochens führen. Die Schwingung des Schädels induziert Schalldrücke in Gehirn und Liquor, die wiederum durch flüssigkeitsgefüllte Kanäle auf die Perilymphe und Endolymphe des fetalen Innenohres übertragen werden [12] [65] [10]. Da der fetale Schädelknochen noch weich und der Kopf in utero komplett von Amnionflüssigkeit

umschlossen ist, gehen Sohmer et al. [10] des weiteren davon aus, dass die Knochenleitung ihre maximale Wirksamkeit entfalten kann.

Periodische Hüllkurven-Schwankungen scheinen durch die Knochenleitung besser fortgeleitet zu werden als reine Töne. Das könnte die sehr hohen Antwortraten bei Tönen mit hoher Modulationsrate (27 Hz und 78 Hz) erklären, die in der vorliegenden Studie gemessen wurden. In ihrer lauten Umgebung und Aufgrund der Weiterleitung des Tones über die Knochenleitung, scheinen Feten komplexe Töne verhältnismäßig gut und einfache reine Töne schlechter wahrzunehmen.

Laut Kuhl et al. [66] sind Neugeborene in der Lage Unterschiede im phonetischen Kontrast jeder Sprache zu erkennen. Bertoncini et al. [67] führten eine Studie mit 4 bis 5 Tage alten Neugeborenen durch. Als Stimuli verwendeten sie Silben, die aus einem Konsonanten (genauer einem Verschlusslaut wie „b“, „d“ und „g“) und einem Vokal bestanden. In ihrer Studie konnten sie zeigen, dass die Neugeborenen anhand der ersten 34 – 44 ms des Stimulus unterscheiden können, um welchen Verschlusslaut es sich handelt und welcher Vokal ihm folgt. Sie sind also in der Lage Silben anhand der Eigenschaften des Beginns des Signals zu unterscheiden. Zudem gehen Bertoncini et al. davon aus, dass die Neugeborenen die Fähigkeit für diese Unterscheidung besitzen, auch wenn sie vor der Messung wenig bis keinen Kontakt zu Sprache hatten.

In einer Studie von Shahidullah et al. [16] konnte gezeigt werden, dass Feten ab der 35. Schwangerschaftswoche unterschiedlich auf verschiedene Stimuli reagieren. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Feten in diesem Alter zwischen zwei Stimuli unterscheiden können. Die Studie zeigte außerdem, dass Feten in diesem Alter Breitband-Töne von reinen Tönen unterscheiden können.

Die Frequenzen, die Dauer und die Lautstärke der amplitudenmodulierten Töne, die in der vorliegenden Studie verwendeten wurden, wurden so gewählt, dass bei den Feten eine Transient-Hirnreaktion ausgelöst werden konnte. Die gemessenen Hirnantworten bestätigen, dass die Feten die Töne, mit denen während den Messungen stimuliert wurde, hören konnten und darauf reagierten.

4.4 Antwortquote

Im Vergleich zu früheren Studien, in denen zur Stimulation reine Tonimpulse verwendet wurden, konnten in der vorliegenden Studie unter Verwendung der amplitudenmodulierten Töne bessere Antwortraten erzielt werden.

Draganova et al. [22] [21] konnten in ungefähr 70 Prozent der Messungen eine Reaktion nachweisen. In Studien von Holst et al. [19] und Eswaran et al. [17] konnte mit reinen Tönen eine Antwortquote von bis zu 80 Prozent erreicht werden. In der vorliegenden Studie konnte durch die Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen bei bestimmten Modulationsraten noch bessere Antwortraten erreicht werden. Sie lagen bei 78 Prozent (78 Hz) und 80 Prozent (8 Hz). Bei einer Modulationsrate von 27 Hz konnte sogar eine Antwortquote von 100 Prozent erreicht werden.

Rubel et al. [64] beschreiben, dass Feten zwischen der 29. und 32. Schwangerschaftswoche besser auf komplexe als auf reine Töne reagieren.

Um diese Aussage von Rubel zu bestätigen, müsste eine Studie mit den hier verwendeten amplitudenmodulierten Tönen im direkten Vergleich mit reinen Tönen durchgeführt werden. So ist nur ein indirekter Vergleich mit anderen Studien möglich, bei denen reine Töne verwendet wurde und nicht so hohe Antwortquoten erzielt wurden, wie mit den amplitudenmodulierten Tönen der vorliegenden Studie.

Die sehr hohen Antwortraten von bis 100 Prozent bei dieser Studie zeigen, dass durch Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen sehr gute Antwortquoten erzielt und diese Töne von den Feten gut wahrgenommen werden können.

4.5 Reifungseffekt

In einer fMEG Längsschnittstudie von Holst et al. [19], in der im 2-wöchigen Abstand fetale Messungen und eine Messung postnatal durchgeführt wurden, konnte eine Abnahme der Latenzzeit mit zunehmendem Alter der Feten beziehungsweise Neugeborenen nachgewiesen werden. Zur Stimulation wurden reine Töne mit einer Frequenz von 500 Hz, 700 Hz bzw. 1000 Hz verwendet. Auch Schleussner et al. [68] konnten in ihrer fMEG-Studie mit Feten zwischen der 29. und 40. Schwangerschaftswoche eine Abnahme der Latenzzeit und somit einen Reifungseffekt zeigen. Sie verwendeten als Stimulus einen reinen 500 Hz-Ton. Eine Abnahme der Latenzzeit im Bezug auf das Alter konnte auch bei Lengle et al. [69] gezeigt werden. In die Berechnung waren auch Messungen bei Neugeborenen eingeschlossen. Eine Abnahme der Latenzzeit deutet darauf hin, dass die Reizüberleitung vom Innenohr bis zum Cortex im Verlauf der Schwangerschaft schneller wird.

Im Gegensatz dazu konnten Govindan et al. [70] in ihrer Längsschnittstudie bei Betrachtung der einzelnen Feten keinen Reifungseffekt darstellen.

In Übereinstimmung mit Govindan et al. jedoch im Gegensatz zu Holst et al. konnte in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Reifungseffekt mit zunehmendem Schwangerschaftsalter gezeigt werden.

Es ist möglich, dass diese widersprüchlichen Ergebnisse auf den unterschiedlichen Aufbau der Studien zurückzuführen ist. Für die Studie von Holst et al. wurden Feten ab der 27. Schwangerschaftswoche gemessen, sowie eine Messungen nach der Geburt in die Auswertung eingeschlossen. Die Abnahme der Latenzzeit und somit der Nachweis eines Reifungseffektes könnte durch die Einbeziehung von Feten in früheren Schwangerschaftswochen, bei denen eine längere Latenzzeit nachgewiesen wurde, zustande kommen.

Eine andere Ursache könnte die Art des Stimulus darstellen. Wie schon weiter oben beschrieben zeigten Rubel et al. [64] in ihrer Studie, dass Feten zwischen der 29. und der 32. Schwangerschaftswoche besser auf komplexe als auf reine Töne reagieren. In den Studien [19][68], in denen ein Reifungseffekt nachgewiesen werden konnte, wurden als Stimulus reine Töne verwendet. Bei amplitudenmodulierten Tönen verteilt sich die Energie des Stimulus auf verschiedene Frequenzen, bei reinen Tönen beschränkt sie sich auf eine Frequenz. Dadurch werden durch komplexe Töne mehr Neuronen erregt und so verlässlicher eine kortikale Antwort hervorgerufen als bei reinen Tönen. Rubel et al. kommen zu dem Schluss, dass das Gehör schon in einer frühen Phase besser in der Lage ist natürliche komplexe Töne zu analysieren als reine Töne. Daher ist es möglich, dass in der vorliegenden Studie keinen Reifungseffekt gezeigt werden konnte, weil das Gehör schon in der 30. Schwangerschaftswoche im Bezug auf komplexe Töne ähnliche Fähigkeiten zur Verarbeitung besitzt, wie kurz vor der Geburt.

In einer weiteren Studie könnten Töne mit Amplitudenmodulation als Stimulation in Form einer Längsschnittstudie betrachtet werden, bei der in regelmäßigen Abständen Messungen mit denselben Schwangeren gemacht werden. Man könnte Feten in einer früheren Schwangerschaftswoche, und nicht erst ab der 31. Schwangerschaftswoche wie in dieser Studie, einbeziehen. So ließe sich eventuell ein Reifungseffekt durch eine Abnahme der Latenzzeit darstellen. Würde zudem noch eine weitere Messung nach der Geburt erfolgen, könnten die Ergebnisse direkt mit denen von Holst et al. [19] sowie Lengle et al. [69] verglichen werden.

In der vorliegenden Studie konnte kein Reifungseffekt nachgewiesen werden.

4.6 Amplitude

Bei der Auswertung der Daten wurde in dieser Studie auch die Amplitude der fetalen Hirnantwort betrachtet. Zwischen den Stimulationen mit verschiedenen Amplitudenmodulationen zeigten sich jedoch keine Unterschiede. Deshalb wurde auf eine weitere statistische Auswertung verzichtet.

Es ergeben sich einige Schwierigkeiten, wenn man die Amplitude der fetalen Antwort in die Auswertung einbeziehen möchte. Die Bedingungen bei den verschiedenen Messungen sind sehr unterschiedlich.

In einigen Studien [17][69] wird die Amplitude zwar in der Auswertung aufgeführt, sie wird dabei aber nur insofern betrachtet, dass sich das Signal vom Hintergrundrauschen deutlich abheben muss, beziehungsweise werden fetale Messungen mit solchen bei Neugeborenen verglichen [69]. Dabei zeigt sich, dass die Amplitude bei Messungen mit Neugeborenen deutlich größer (10-fach) ausfällt, was vermutlich daran liegt, dass das Magnetfeld direkt am Kopf abgeleitet werden kann. Daran sieht man auch, wie stark das Signal durch das mütterliche Abdomen abgeschwächt wird.

Die Lage des fetalen Kopfes im Verhältnis zu den Messspulen ist bei jeder Messung unterschiedlich. Das liegt unter anderem daran, dass die Feten sich normalerweise bis zur 36. Schwangerschaftswoche in Kopflage drehen [71]. Auch bei der vorliegenden Studie waren Feten eingeschlossen, die in Beckenendlage gelagert waren. Durch die sehr individuelle Lagerung des fetalen Kopfes ist es daher schwer, vergleichbare Ergebnisse zu erhalten.

Außerdem ist es möglich, dass sich die Lage des fetalen Kopfes während der Messung verändert. In dieser Studie wurde vor und nach der Messung die fetale Position mittels Ultraschall durch eine erfahrene Hebamme ermittelt. Um die Lage des Fetus während der Messung weiter zu beobachten, ist der zusätzliche Einsatz eines Ultraschallsystem nötig, wie es Ullusar et al. [72] bereits verwendeten und das eine durchgehende Bildgebung parallel zur fMEG-Messung erlaubt.

Die Intensität, mit der der Stimulus den fetalen Kopf erreicht, kann nur abgeschätzt und nicht direkt gemessen werden. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Stimulus bei den Messungen mit verschiedenen Feten (unterschiedliche Lage, unterschiedliche Konstitution der Mutter, etc.) mit etwas unterschiedlicher Intensität das Hörorgan des Fetus erreicht und damit auch eine unterschiedlich starke kortikale Reaktion auslöst. Der Abstand des fetalen Kopfes zu den Messsensoren, sowie die dazwischen liegenden abschwächenden Strukturen beeinflussen auch die aufgezeichnete Hirnreaktion. Nur durch

Einbeziehen all dieser Faktoren wäre ein Vergleich der Messungen bei unterschiedlichen Feten möglich und sinnvoll. Und nur so ließe sich sagen, ob die Höhe der Amplitude der fetalen Hirnantwort tatsächlich Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit des auditorischen Cortex zulässt oder nicht.

Ein Vergleich der Amplitude erscheint nur sinnvoll, wenn Messungen herangezogen werden, die während derselben Sitzung mit einem Fetus angefertigt wurden. Ein Beispiel dafür zeigt sich in der Studie von Münssinger et al. [73], die die Amplituden während einer Messung betrachteten, um einen Gewöhnungseffekt bei Feten nachzuweisen. In der Studie von Müssinger et al. wurden keine signifikanten Unterschiede in der Amplitude der fetale Reaktion auf white noise im Gegensatz zu einem Sinuston als Stimulus gezeigt.

Einen weiteren Einfluss auf die Größe der Amplitude hat vermutlich der Wachheitsgrad des Fetus [17]. Um diesen Faktor in die Auswertung einbeziehen zu können, müsste zusätzlich der Aktivitätsgrad des Fetus bestimmt werden. Darüber kann man Rückschlüsse ziehen, ob das Kind wach ist oder schläft und so die Amplitude während verschiedener Wachheitsgrade vergleichen.

Auf eine genauere Auswertung der Amplitude wurde in der vorliegenden Studie verzichtet, weil sich schon in der anfänglichen Betrachtung keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zeigten. Das liegt vermutlich daran, weil die Bedingungen wie Lage und Wachheitsgrad des Fetus, Konstitution der Mutter und andere beeinflussende Faktoren zwischen den Messungen zu unterschiedlich waren und deshalb die Amplitude nicht vergleichbar ist.

In der vorliegenden Studie wurde auf einen Vergleich der Amplitudenhöhe der fetalen Hirnantwort verzichtet, da die Bedingungen während der verschiedenen Messungen zu unterschiedlich waren und somit die Höhe der Amplitude durch äußere Faktoren zu stark beeinflusst wurde.

4.7 Entwicklung der Sprachwahrnehmung

Laut Kay [74] sind das Erkennen und Erfassen von Frequenz- und Amplitudenmodulationen wesentlich für das Erlernen von Sprache. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen den Latenzen bei Antworten auf Töne mit unterschiedlicher Modulationsrate. Die Einteilung der Modulationrate erfolgte in drei verschiedene Zeitfenster: Niedrige Modulationsraten von 250 bis 500 ms,

mittlere Modulationsraten von 100 bis 250 ms und hohe Modulationsraten von 20 bis 50 ms.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse unter Berücksichtigung des Modells von Hickok und Poeppel [75] betrachtet. Es setzt voraus, dass das Sprachverständnis über das Erkennen verschiedener Zeitabschnitte stattfindet. Dieses Modell teilt die Verarbeitung von Tönen mit komplexen zeitlichen Strukturen einer Zeitskala zu: 200 bis 300 ms und 25 bis 50 ms. Diese Zeitfenster sind entscheidend für die Verarbeitung der Sprachstruktur, wie Phoneme (25 - 50 ms) und Satzrhythmus (200 - 300 ms) [76] [77]. Diese Hypothese konnte in verschiedenen Studien sowohl bei Tieren [78] als auch bei Menschen [79] bestätigt werden. Sie verwendeten zeitlich gegliederte nicht-sprachliche Signale, die kurze (Phoneme) und lange (Satzrhythmus) Modulationsfrequenzen hatten. Später wendeten Telkemeyer et al. [60] diese Art der Stimuli bei Neugeborenen an und zeigten, dass das Modell bereits in sehr frühen Stadien der kindlichen Gehirnentwicklung Gültigkeit besitzt. In ihrer Studie kommen sie zu dem Schluss, dass das Gehirn des Neugeborenen zeitliche Modulationen, die für die Wahrnehmung von Phonemen relevant sind, besonders gut verarbeiten kann. Vor allem die akustischen und weniger die sprachlichen Eigenschaften eines Tones scheinen die kortikale Antwort von Kleinkindern zu beeinflussen. Die Modulationen rufen auf der Zeitskala der Phoneme starke bilaterale kortikale Reaktionen hervor. In ihrer Studie konnten Telkemeyer et al. mittels nahinfrarot Spektroskopie einen Unterschied der vaskulären Reaktionen bei verschiedenen Stimuli mit Trägerfrequenzen zwischen 1000 – 1500 Hz zeigen. Die Ergebnisse zeigen, dass der auditorische Cortex von Neugeborenen die Fähigkeit besitzt sich verändernde zeitliche Strukturen des Signals zu unterscheiden. Deswegen ist die Entwicklung der Sprachwahrnehmung an die grundlegende Fähigkeit der auditiven Verarbeitung gebunden.

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse aus der EEG-Studie von Fellmann und Huotilainen [59]. Sie konnten keine signifikanten Unterschiede bei den akustisch evozierten Antworten bei verschiedenen Modulationen feststellen. Deswegen gehen sie davon aus, dass die akustisch evozierten Antworten hauptsächlich durch das Erkennen einer Veränderung zu Beginn des Stimulus hervorgerufen werden und weniger durch eine weitere Analyse der zeitlichen Stimulus-Struktur.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Modell von Hickok et al. [75], Bemio et al. [79] und Telkemeyer et al. [60], was das Erkennen von verschiedenen Modulationsfrequenzen angeht, offenbar auch in sehr frühen Stadien der menschlichen Entwicklung Gültigkeit besitzt, wie in der vorliegenden Studie bestätigt werden konnte. Es konnte

zeigt werden, dass Feten signifikant unterschiedlich auf Stimuli reagierten, die in sich in den Zeitfenstern befinden, die für das Sprachverständnis von Phoneme und Satzrhythmus entscheidend sind.

4.8 Möglichkeiten der fetalen Magnetencephalographie

Für zukünftige Studien wäre es interessant gleichzeitig zur direkten Reaktion auf den Stimulus (kortikale Aktivität) auch die Bewegung des Fetus als indirekte Reaktion zu beurteilen, wie auch Sheridan et al. in ihrem Paper vorschlagen [42]. Dafür ist zusätzlich zur Aufzeichnung des fMEG-Signals der Einsatz einer Ultraschall-Technik nötig, die die Aufzeichnung der fetalen Hirnreaktion im fMEG nicht stört. Uluşar et al. [72] setzten in ihrer Studie simultan fMEG- und Ultraschall-Technik ein und konnten so die Atembewegungen des Fetus genau beobachten und ihnen ein entsprechendes Signal in den fMEG-Daten zuordnen. Durch den Einsatz dieser beiden Techniken könnte nicht nur die Latenzzeit der kortikalen Antwort gemessen werden, sondern auch die darauf folgende körperliche Reaktion des Fetus beurteilt werden. Außerdem könnten eventuell Rückschlüsse gezogen werden, warum bei manchen Messungen keine kortikale Antwort gemessen werden kann. Dafür könnte der Wachheitsgrad des Fetus, seine Aktivität und seine genaue Lage in die Überlegungen einbezogen werden.

Es besteht die Hoffnung durch zukünftige Studien mit dem fMEG das frühzeitige Erkennen von kognitiven Entwicklungsdefiziten bei Feten zu verbessern. Die Beurteilung von Unterschieden in der kortikalen Entwicklung zwischen Hochrisiko-Gruppen und Kontroll-Gruppen könnte eine frühzeitige Erkennung von Defiziten ermöglichen. Daraus könnte eine sehr frühe Förderung und gegebenenfalls auch interventionelle Therapie soweit vorhanden folgen.

Kiefer et al. [80] führten bereits eine Studie durch, bei denen Feten mit erhöhtem Risiko mit Feten ohne Risikofaktoren verglichen wurden. Bei Feten, deren Gewicht für das Schwangerschaftsalter zu niedrig war, war die Reifung der evozierten Antworten verzögert.

Auch in anderen Bereichen lassen sich mittels fMEG bereits pränatal Auffälligkeiten in der fetalen Entwicklung aufzeigen.

Govindan et al. [81] zeichneten mittels fMEG den fetalen Herzschlag auf und konnten

einen signifikanten Unterschied zwischen Feten mit einem hohen Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung und der Kontrollgruppe darstellen.

In den Studien von Wacker-Gussmann et al. [82] und Kiefer-Schmidt et al. [83] wurde die durch das fMEG aufgezeichnete fetale Herzaktivität, die als fetale Magnetokardiographie bezeichnet wird, betrachtet und ausgewertet. Das fetale MEG kann somit auch für die Überwachung der fetalen Herzentwicklung eingesetzt werden.

In einem von Wacker-Gußmann et al. [84] beschriebenen Fall wurde bei einem drei Monate alten Mädchen ein Ohtahara-Syndrom diagnostiziert. Während der Schwangerschaft hatte die Mutter bei einer Studie mit fMEG-Messungen teilgenommen. Primär waren dabei nur die fetale Herzaktivität betrachtet und ausgewertet worden. Nachdem bei dem Kind im dritten Lebensmonat das seltene Ohtahara-Syndrom diagnostiziert wurde, werteten Wacker-Gußmann et al. die fMEG-Messungen nochmals auf die Gehirnaktivität aus. So konnten retrospektiv Auffälligkeiten nachgewiesen werden, wie sie sich auch postnatal in EEG-Aufzeichnungen zeigten. Der Fall zeigt, dass paroxysmale Hirnaktivität des Fetus mittels fMEG aufgezeichnet werden können.

Die Möglichkeit Hörschäden schon vor der Geburt zu entdecken, eröffnet neue Ansätze der Therapie. Trainingsprogramme für Kinder mit bestimmten Sprachentwicklungsstörungen verbessern deren Verständnisfähigkeiten [85][86] und dadurch auch die Lebensqualität dieser Kinder. Solche Programme könnten speziell für Feten entwickelt werden und das Sprachverständnis bereits in der pränatalen Entwicklungsphase trainiert werden. Weitere Verzögerungen in der Sprachentwicklung könnten früh und nicht-invasiv behandelt werden.

Des weiteren eröffnet das fetale MEG weitere Möglichkeiten zur frühen Diagnostik von Hörstörungen. Derzeit besteht nur die Möglichkeit postnatal die otoakustischen Emissionen zu messen und eine Hirnstammaudiometrie durchzuführen. Durch das Screening wenige Tage nach der Geburt ist es schon heute möglich viele Neugeborene mit vermindertem Hörvermögen früh zu diagnostizieren [87] und zu behandeln, beispielsweise mit Hörgeräten oder einem Cochlea-Implant. Mittels dieser Messmethoden kann jedoch allein der periphere Anteil der Hörbahn bis zu den Colliculi inferiores auf seine Funktionsfähigkeit überprüft werden [88].

Durch Einsatz des fMEG könnte auch der auditorische Cortex getestet werden und das schon vor der Geburt. So muss es nicht erst zu Verhaltensauffälligkeiten des Säuglings kommen um eine zentrale Störung der Hörbahn zu diagnostizieren. Dass das Kind schlecht hört, fällt häufig erst nach einigen Monaten auf. Normalerweise wenden Kinder zwischen dem dritten und vierten Monat ihren Kopf zu einem Geräusch. Außerdem

erschrecken sie bei lauten Geräuschen [89]. Erst wenn diese und andere Reaktionen ausbleiben, fällt den Eltern oder dem Kinderarzt auf, dass eventuell eine Hörstörung vorliegen könnte. Je früher mit dem gezielten Training des Gehörs begonnen wird, desto besser sind die Rehabilitationschancen des Kindes.

Des weiteren wäre es interessant Feten mit familiär erhöhtem Risiko für eine Hörschädigung oder Sprachentwicklungsstörung zu untersuchen. Es könnten Feten mit erhöhtem familiären Risiko untersucht werden, bei denen ein oder beide Elternteile und / oder Geschwister erkrankt sind. Durch die Messungen könnte möglicherweise das Verständnis der der Erkrankung zugrundeliegenden kortikalen Fehlfunktion verbessert werden und womöglich im Zukunft ein frühzeitiges Erkennen von Auffälligkeiten und einen Einblick in den zeitlichen Verlauf der Erkrankung ermöglichen.

Kapitel 5

Zusammenfassung

Neugeborene zeigen beim Hören kognitive Fähigkeiten und bevorzugen bekannte Geräusche wie die Stimmen ihrer Eltern. Außerdem kann die fetale Gehirnaktivität, die durch Sinustöne und auditorische Frequenzänderungen ausgelöst wird, mittels fetaler Magnetencephalographie (fMEG) dargestellt werden.

Diese Studie sollte zeigen, dass Feten fähig sind auf den unterschiedlich schnellen Anstieg der Hüllkurve zu Beginn des Stimulus, was unterschiedlichen Modulationsraten entspricht, zu erkennen und darauf zu reagieren. Dafür wurden akustische Stimuli mit komplexen sensorischen Zeitstrukturen (amplitudenmodulierte Töne) verwendet. Die akustischen Stimuli wurden mit konstanter Tonfrequenz, aber mit unterschiedlichen Modulationsraten präsentiert. Als Voraussetzung kann davon ausgegangen werden, dass die späten transienten akustisch evozierten Reaktionen (AER) zu Beginn des Reizes die Reaktion des fetalen Gehirns auf schnelle und langsame zeitliche Veränderungen des Reizbeginns widerspiegelt.

Die Messungen der fetalen Hirnantwort wurden mittels fetaler Magnetencephalographie (fMEG) durchgeführt. Dafür wurden fünfzig schwangere Frauen zwischen der 30. und 40. Schwangerschaftswoche mit dem fMEG gemessen.

Es gab sieben verschiedene Gruppen von Stimuli. Der amplitudenmodulierte Ton hatte immer eine Trägerfrequenz von 500 Hz und wurde in verschiedenen Frequenzen moduliert. Dabei repräsentierten 2 Hz und 4 Hz die niedrigen Modulationsraten, 8 Hz die mittlere Modulationsrate und 27, 42, 78 und 91 Hz die hohen Modulationsraten.

Es wurde eine signifikante Verkürzung der Antwortlatenzen der transienten AERs bei hohen und mittleren Modulationsraten beobachtet, verglichen mit den niedrigen Modulationsraten. Mit den akustisch evozierten Antworten lassen sich jedoch keine Unter-

schiede in der Reaktion auf zeitliche Schwankungen über 27 Hz mehr darstellen.

Die höchste Antwortrate wurde bei Modulationsraten von 8 Hz, 27 Hz und 78 Hz (80 %, 100 % beziehungsweise 81 %) erzielt. Ein Reifungseffekt über die Schwangerschaft konnte nicht nachweisen werden.

Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass das fetale Gehirn schon in einem frühen Entwicklungsalter (ab der 30. Schwangerschaftswoche) zu höhergradigen kognitiven Leistungen in der Lage ist, da eine differenzierte Verarbeitung von komplexen Tönen möglich ist. Die signifikanten Unterschiede der Antwortlatenzen zwischen niedrigen, mittleren und hohen Modulationsraten könnten darauf hindeuten, dass das fetale Gehirn die Veränderung der Schallintensität zu Beginn des Stimulus in unterschiedliche Zeitfenster aufteilt. Das könnte die Hypothese unterstützen, dass Feten zum Erkennen und Verarbeiten von Geräuschen nicht nur Änderungen in der Frequenz des Tones heranziehen, sondern auch auf Energieveränderungen beim Einsetzen des Stimulus reagieren.

Die eingehenden auditorischen Informationen und die darauf folgende Verarbeitung fördert die kognitive Entwicklung und auch das Sprachverständnis des Fetus bereits in der frühen Schwangerschaft. Dies ermöglicht dem neugeborenen Kind ein rasches Erlernen der Kommunikationsfähigkeit, welche einen hohen Stellenwert in der zwischenmenschlichen Interaktion hat und so dem Kind eine gute soziale und emotionale Entwicklung ermöglicht.

Literaturverzeichnis

- [1] Moon C. M. and Fifer W. P. Evidence of transnatal auditory learning. *Journal of perinatology*, 20:S36–43, 2000. ISSN 0743-8346.
- [2] Schaefgen R. *Praxis der sensorischen Integrationstherapie*, volume 4. Georg Thieme Verlag, 2007. ISBN 3131413417.
- [3] Jahn T. *Phonologische Störungen bei Kindern: Diagnostik und Therapie*. Georg Thieme Verlag, 2007. ISBN 313124092X.
- [4] Grohnfeldt M. *Lehrbuch Der Sprachheilpädagogik Und Logopädie: Band 3: Diagnostik, Prävention Und Evaluation*. W. Kohlhammer Verlag, 2009. ISBN 3170199234.
- [5] Bundesministerium für Gesundheit . Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Einführung eines Neugeborenen-Hörscreenings, 2008.
- [6] Ptok M. Früherkennung von Schwerhörigkeiten im Neugeborenen- und Säuglingsalter. *Deutsches Ärzteblatt international*, 108(25):426–431, 2011. ISSN 1866-0452. doi: 10.3238/arztebl.2011.0426.
- [7] Mense S. ZNS - funktionelle Systeme. In *Anatomie*, pages 1193–1283. Thieme, Stuttgart, 1. ausg. edition, 2006. ISBN 3-13-136041-0.
- [8] Ponton C. W. and Eggermont J. J. Electrophysiological Measures of Human Auditory System Maturation. In *Auditory Evoked Potentials*, chapter 18, pages 385–401. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 2007. ISBN 0781757568, 978-0781757560.
- [9] Ray B., Roy T. S., Wadhwa S., and Roy K. K. Development of the human fetal cochlear nerve: a morphometric study. *Hearing research*, 202(1-2):74–86, 2005. ISSN 0378-5955. doi: 10.1016/j.heares.2004.09.013.
- [10] Sohmer H., Perez R., Sichel J., Priner R., and Freeman S. The pathway enabling external sounds to reach and excite the fetal inner ear. *Audiology and Neuro-Otology*, 6:109–116, 2001.

- [11] Gerhardt K. J., Huang X., Arrington K. E., Meixner K., Abrams R. M., and Antonelli P. J. Original Contributions Fetal Sheep in Utero Hear Through Bone Conduction. *American Journal of Otolaryngology*, 17(6):374–379, 1996.
- [12] Freeman S., Sichel J. Y., and Sohmer H. Bone conduction experiments in animals - evidence for a non-osseous mechanism. *Hearing research*, 146(1-2):72–80, 2000. ISSN 0378-5955.
- [13] Hepper P. G. and Shahidullah B. S. Development of fetal hearing. *Archives of disease in childhood*, 71(2):F81–F87, 1994. ISSN 1468-2044.
- [14] Gerhardt K. J. and Abrams R. M. Fetal hearing: Characterization of the stimulus and response. *Seminars in Perinatology*, 20(1):11–20, 1996. ISSN 01460005. doi: 10.1016/S0146-0005(96)80053-X.
- [15] Gerhardt K. and Abrams R. Fetal exposures to sound and vibroacoustic stimulation. *Journal of perinatology*, 20:20–29, 2000.
- [16] Shahidullah S. and Hepper P. G. Frequency discrimination by the fetus. *Early human development*, 36(1):13–26, 1994. ISSN 0378-3782.
- [17] Eswaran H., Preissl H., Wilson J., Murphy P., Robinson S. E., Rose D., Vrba J., and Lowery C. L. Short-term serial magnetoencephalography recordings of fetal auditory evoked responses. *Neuroscience Letters*, 331:128–132, 2002.
- [18] Eswaran H., Lowery C. L., Robinson S. E., Wilson J. D., Cheyne D., and McKenzie D. Challenges of recording human fetal auditory-evoked response using magnetoencephalography. *The Journal of maternal-fetal medicine*, 9(5):303–307, 2000. ISSN 1057-0802. doi: 10.1002/1520-6661(200009/10)9:5<303::AID-MFM10>3.0.CO;2-G.
- [19] Holst M., Eswaran H., Lowery C., Murphy P., Norton J., and Preissl H. Development of auditory evoked fields in human fetuses and newborns: A longitudinal MEG study. *Clinical neurophysiology*, 116(8):1949–1955, 2005. ISSN 1388-2457. doi: 10.1016/j.clinph.2005.04.008.
- [20] Jardri R., Pins D., Houfflin-Debarge V., Chaffiotte C., Rocourt N., Pruvo J.-P., Steinling M., Delion P., and Thomas P. Fetal cortical activation to sound at 33 weeks of gestation: a functional MRI study. *NeuroImage*, 42(1):10–18, 2008. ISSN 1095-9572. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.04.247.
- [21] Draganova R., Eswaran H., Murphy P., Huotilainen M., Lowery C., and Preissl H. Sound frequency change detection in fetuses and newborns, a magnetoencephalographic study. *NeuroImage*, 28(2):354–361, 2005. ISSN 1053-8119. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.011.

- [22] Draganova R., Eswaran H., Murphy P., Lowery C., and Preissl H. Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses. *Early Human Development*, 83(3):199–207, 2007.
- [23] Brezinka C., Lechner T., and Stephan K. The fetus and noise. *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*, 37(3):119–129, 1997. ISSN 1018-8843.
- [24] DeCasper A., Lecanuet J., Busnel M.-C., Granier-Deferre C., and Maugeais R. Fetal reactions to recurrent maternal speech. *Infant behavior and development*, 17: 159–164, 1994.
- [25] Ockleford E. M., Vince M. a., Layton C., and Reader M. R. Responses of neonates to parents' and others' voices. *Early human development*, 18(1):27–36, 1988. ISSN 0378-3782.
- [26] DeCasper A. J. and Fifer W. P. Of human bonding: Newborns prefer their mothers' voices. *Science*, 208(4448):1174–1176, 1980.
- [27] Mehler J., Jusczyk P., and Lambertz G. A precursor of language acquisition in young infants. *Cognition*, 29:143–178, 1988.
- [28] Moon C., Cooper R., and Fifer W. Two-day-olds prefer their native language. *Infant behavior and development*, 16:495–500, 1993.
- [29] Moon C., Lagercrantz H., and Kuhl P. K. Language experienced in utero affects vowel perception after birth: a two-country study. *Acta paediatrica*, 102(2):156–60, 2013. ISSN 1651-2227. doi: 10.1111/apa.12098.
- [30] Spence J. and Decasper J. Prenatal Experience with Low-Frequency Maternal-Voice Sounds Influence Neonatal Perception of Maternal Voice Samples. *Infant Behavior and Development*, 10:133–142, 1987.
- [31] DeCasper A. and Spence M. Prenatal maternal speech influences newborns' perception of speech sounds. *Infant behavior and Development*, 9:133–150, 1986.
- [32] Regan D. Electrical responses evoked from the human brain. *Scientific American*, pages 134–146, 1979.
- [33] Davis P. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *Journal of Neurophysiology*, 2:494–499, 1939.
- [34] Krumbholz K., Patterson R., Seither-Preiler A., Lammertmann C., and Lütkenhöner B. Neuromagnetic evidence for a pitch processing center in Heschl's Gyrus. *Cerebral cortex*, 13:765–772, 2003.
- [35] Durrant J. D. and Boston J. R. Stimuli for Auditory Evoked Potential Assessment. In *Auditory Evoked Potentials*, chapter 3, pages 42 – 72. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 2007. ISBN 0781757568, 978-0781757560.

- [36] Engelien A., Schulz M., Ross B., Arolt V., and Pantev C. A combined functional in vivo measure for primary and secondary auditory cortices. *Hearing research*, 148(1-2):153–160, 2000. ISSN 0378-5955.
- [37] Mäkelä J. P. Magnetoencephalography. In *Auditory Evoked Potentials*, chapter 25, pages 525–545. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 2007. ISBN 0781757568, 978-0781757560.
- [38] Regan D. COMPARISON OF TRANSIENT AND STEADY-STATE METHODS. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 388:45–71, 1982. ISSN 0077-8923. doi: 10.1111/j.1749-6632.1982.tb50784.x.
- [39] Birbaumer N. and Schmidt R. F. Methoden der Biologischen Psychologie. In *Biologische Psychologie*, chapter 20, pages 459–494. Springer, Heidelberg, 7. edition, 2010. ISBN 978-3-540-95937-3.
- [40] Tudor M., Tudor L., and Tudor K. I. [Hans Berger (1873-1941)–the history of electroencephalography]. *Acta medica Croatica*, 59(4):307–313, 2005. ISSN 1330-0164.
- [41] Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science (New York, N.Y.)*, 161(3843):784–6, 1968. ISSN 0036-8075.
- [42] Sheridan C. J., Matuz T., Draganova R., Eswaran H., and Preissl H. Fetal Magnetoencephalography - Achievements and Challenges in the Study of Prenatal and Early Postnatal Brain Responses: A Review. *Infant and child development*, 19(1): 80–93, 2010. ISSN 1522-7227. doi: 10.1002/icd.657.
- [43] Blum T., Saling E., and Bauer R. First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 92(12):1224–1229, 1985. ISSN 0306-5456.
- [44] Preissl H., Eswaran H., Wilson J. D., Robinson S., Vrba J., Murphy P., and Lowery C. L. Redefining fetal evoked fields with biomagnetic recordings over the whole maternal abdomen. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2001. Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE*, pages 620–624, 2001.
- [45] Schneider U., Schleussner E., Haueisen J., Nowak H., and Seewald H. J. Signal analysis of auditory evoked cortical fields in fetal magnetoencephalography. *Brain topography*, 14(1):69–80, 2001. ISSN 0896-0267.
- [46] Vrba J., Robinson S. E., McCubbin J., Murphy P., Eswaran H., Wilson J. D., Preissl H., and Lowery C. L. Human fetal brain imaging by magnetoencephalography: verification of fetal brain signals by comparison with fetal brain models.

- NeuroImage*, 21(3):1009–1020, 2004. ISSN 1053-8119. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.022.
- [47] McCubbin J., Robinson S. E., Cropp R., Moiseev A., Vrba J., Murphy P., Preissl H., and Eswaran H. Optimal reduction of MCG in fetal MEG recordings. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 53(8):1720–1724, 2006. ISSN 0018-9294. doi: 10.1109/TBME.2006.876619.
- [48] Eswaran H., Wilson J. D., Preissl H., Robinson S. E., Vrba J., Murphy P., Rose D. F., and Lowery C. L. Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus. *Lancet*, 360:779–780, 2002.
- [49] Preissl H., Lowery C. L., and Eswaran H. Fetal magnetoencephalography: current progress and trends. *Experimental neurology*, 190:S28–S36, 2004. ISSN 0014-4886. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.06.016.
- [50] Eswaran H., Haddad N. I., Shihabuddin B. S., Preissl H., Siegel E. R., Murphy P., and Lowery C. L. Non-invasive detection and identification of brain activity patterns in the developing fetus. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(9):1940–1946, 2007. ISSN 1388-2457. doi: 10.1016/j.clinph.2007.05.072.
- [51] Lowery C., Campbell J. Q., Wilson J. D., Murphy P., Preissl H., Malak S. F., and Eswaran H. Noninvasive antepartum recording of fetal S-T segment with a newly developed 151-channel magnetic sensor system. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188(6):1491–1497, 2003. ISSN 00029378. doi: 10.1067/mob.2003.367.
- [52] McCubbin J., Yee T., Vrba J., Robinson S. E., Murphy P., Eswaran H., and Preissl H. Bootstrap significance of low SNR evoked response. *Journal of neuroscience methods*, 168(1):265–272, 2008.
- [53] Mäkelä J. P. and McEvoy L. Auditory evoked fields to illusory sound source movements. *Experimental brain research*, 110(3):446–454, 1996. ISSN 0014-4819.
- [54] Schnitzler A. and Gross J. Magnetencephalographie (MEG). In *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie*, chapter 10, pages 151–161. Schattauer Verlag, 2005. ISBN 3794523245.
- [55] Preissl H., Lowery C. L., and Eswaran H. Fetal magnetoencephalography: viewing the developing brain in utero. *International review of neurobiology*, 68(05):1–23, 2005. ISSN 0074-7742. doi: 10.1016/S0074-7742(05)68001-4.
- [56] Eckstein P. P. *Angewandte Statistik mit SPSS: Praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler*. Springer-Verlag, 2013. ISBN 3322931579.

- [57] Poulsen C., Picton T. W., and Paus T. Age-related changes in transient and oscillatory brain responses to auditory stimulation during early adolescence. *Developmental science*, 12(2):220–235, 2009. ISSN 1467-7687. doi: 10.1111/j.1467-7687.2008.00760.x.
- [58] Arlinger S., Elberling C., Bak C., Kofoed B., Lebech J., and Saermark K. Cortical magnetic fields evoked by frequency glides of a continuous tone. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 54(6):642–653, 1982. ISSN 00134694. doi: 10.1016/0013-4694(82)90118-3.
- [59] Fellman V. and Huotilainen M. Cortical auditory event-related potentials in newborn infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 11(6):452–458, 2006. ISSN 1744-165X. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.004.
- [60] Telkemeyer S., Rossi S., Koch S. P., Nierhaus T., Steinbrink J., Poeppel D., Obrig H., and Wartenburger I. Sensitivity of newborn auditory cortex to the temporal structure of sounds. *The Journal of neuroscience*, 29(47):14726–14733, 2009. ISSN 1529-2401. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1246-09.2009.
- [61] Wang Y., Ding N., Ahmar N., Xiang J., Poeppel D., and Simon J. Z. Sensitivity to temporal modulation rate and spectral bandwidth in the human auditory system: MEG evidence. *Journal of neurophysiology*, 107(8):2033–2041, 2012. ISSN 1522-1598. doi: 10.1152/jn.00310.2011.
- [62] Luce R. D. and Green D. M. Neural coding and psychophysical discrimination data. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 56(5):1554–1564, 1974. ISSN 00014966. doi: 10.1121/1.1903479.
- [63] Groome L. J., Mooney D. M., Holland S. B., Smith Y. D., Atterbury J. L., and Dykman R. A. Temporal pattern and spectral complexity as stimulus parameters for eliciting a cardiac orienting reflex in human fetuses. *Perception & psychophysics*, 62(2):313–320, 2000. ISSN 0031-5117.
- [64] Rubel E. Ontogeny of structure and function in the vertebrate auditory system. In *Handbook of sensory physiology, Vol. IX, Development of Sensory Systems*, chapter 5, pages 135–237. 1978.
- [65] Sohmer H., Freeman S., Geal-Dor M., Adelman C., and Savion I. Bone conduction experiments in humans - a fluid pathway from bone to ear. *Hearing research*, 146(1-2):81–88, 2000. ISSN 0378-5955.
- [66] Kuhl P. K. Early language acquisition: cracking the speech code. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(11):831–843, 2004. ISSN 1471-003X. doi: 10.1038/nrn1533.
- [67] Bertoncini J., Bijeljic-Babic R., Blumstein S. E., and Mehler J. Discrimination in neonates of very short CVs. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 82(1):31–37, 1987. ISSN 0001-4966.

- [68] Schleussner E., Schneider U., Kausch S., Kähler C., Haueisen J., and Seewald H. J. Fetal magnetoencephalography: a non-invasive method for the assessment of fetal neuronal maturation. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 108(12): 1291–1294, 2001. ISSN 1470-0328.
- [69] Lengle J. M., Chen M., and Wakai R. T. Improved neuromagnetic detection of fetal and neonatal auditory evoked responses. *Clinical neurophysiology*, 112(5): 785–792, 2001. ISSN 1388-2457.
- [70] Govindan R. B., Wilson J. D., Preissl H., Murphy P., Lowery C. L., and Eswaran H. An objective assessment of fetal and neonatal auditory evoked responses. *NeuroImage*, 43(3):521–527, 2008. ISSN 1095-9572. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.07.054.
- [71] Baltzer J., Friese K., Graf M., and Wolff F. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: das komplette Praxiswissen in einem Band; 321 Tabellen*. Georg Thieme Verlag, 2004. ISBN 3131442611.
- [72] Ulusar U., Wilson J., Murphy P., Govindan R. B., Preissl H., Lowery C. L., and Eswaran H. Bio-magnetic signatures of fetal breathing movement. *Physiological Measurement*, 32(2):263–273, 2011. doi: 10.1088/0967-3334/32/2/009.Bio-magnetic.
- [73] Muenssinger J., Stingl K. T., Matuz T., Binder G., Ehehalt S., and Preissl H. Auditory habituation to simple tones: reduced evidence for habituation in children compared to adults. *Frontiers in human neuroscience*, 7(377):1–7, 2013. ISSN 1662-5161. doi: 10.3389/fnhum.2013.00377.
- [74] Kay R. Hearing of modulation in sounds. *Physiological reviews*, 62(3):894–975, 1982.
- [75] Hickok G. and Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(May):393–402, 2007.
- [76] Rosen S. Temporal information in speech: acoustic, auditory and linguistic aspects. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 336(1278):367–373, 1992.
- [77] Poeppel D., Idsardi W. J., and Wassenhove V. Speech perception at the interface of neurobiology and linguistics. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 363(1493):1071–1086, 2008. ISSN 0962-8436. doi: 10.1098/rstb.2007.2160.
- [78] Narayan R., Graña G., and Sen K. Distinct time scales in cortical discrimination of natural sounds in songbirds. *Journal of neurophysiology*, 96(1):252–258, 2006. ISSN 0022-3077. doi: 10.1152/jn.01257.2005.

- [79] Boemio A., Fromm S., Braun A., and Poeppel D. Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nature neuroscience*, 8(3):389–395, 2005. ISSN 1097-6256. doi: 10.1038/nn1409.
- [80] Kiefer I., Siegel E., Preissl H., Ware M., Schauf B., Lowery C., and Eswaran H. Delayed maturation of auditory-evoked responses in growth-restricted fetuses revealed by magnetoencephalographic recordings. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(5):503.e1–7, 2008. ISSN 1097-6868. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.014.
- [81] Govindan R. B., Lowery C. L., Campbell J. Q., Best T. H., Murphy P., Preissl H. T., and Eswaran H. Early maturation of sinus rhythm dynamics in high-risk fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196:572.e1–572.e7, 2007. ISSN 1097-6868. doi: 10.1016/j.ajog.2007.02.017.
- [82] Wacker-Gussmann A., Lim M., Henes J., Preissl H., Abele H., and Kiefer I. [A new method in fetal heart electrophysiology - fetal magnetocardiography]. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, 215(3):125–128, 2011. ISSN 1439-1651. doi: 10.1055/s-0031-1271737.
- [83] Kiefer-Schmidt I., Lim M., Wacker-Gussmann A., Ortiz E., Abele H., Kagan K. O., Kaulitz R., Wallwiener D., and Preissl H. Fetal magnetocardiography (fMCG): moving forward in the establishment of clinical reference data by advanced biomagnetic instrumentation and analysis. *Journal of Perinatal Medicine*, 40:277–286, 2012. doi: 10.1515/JPM.2011.139.
- [84] Wacker-Gussmann A., Alber M., Abele H., Goelz R., and Draganova R. Fetal suppression burst pattern in Ohtahara syndrome visualized by fetal magnetoencephalography. *International journal of gynaecology and obstetrics*, 120(1):96–98, 2013. ISSN 1879-3479. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.08.008.
- [85] Merzenich M. M., Jenkins W. M., Johnston P., Schreiner C., Miller S. L., and Tallal P. Temporal Processing Deficits of Language-Learning Impaired Children Ameliorated by Training. *Science*, 271:77–81, 1996. ISSN 0036-8075. doi: 10.1126/science.271.5245.77.
- [86] Tallal P., Miller S., Bedi G., Byma G., Wang X., Nagarajan S., Schreiner C., Jenkins W., and Merzenich M. Language comprehension in language-learning Impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*, 271:81–84, 1996.
- [87] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen . Neonatal screening for early detection of hearing impairment, 2007.
- [88] Esteves M. and Dell’Aringa A. Brainstem evoked response audiometry in normal hearing subjects. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 75(3):420–425, 2009.

- [89] Ptok M. Das schwerhörige Kind. *Deutsches Ärzteblatt*, 94(28-29):A1932–A1937, 1997.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Diethelm Wallwiener durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Hubert Preißl, Leiter fMEG-Zentrum Tübingen, und Dr. Rossitza Draganova, wissenschaftliche Mitarbeiterin fMEG-Zentrum Tübingen.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Dr. Rossitza Draganova von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich unter Anleitung durch Dr. Rossitza Draganova.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 01.12.2015

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Diethelm Wallwiener möchte ich für die freundliche Überlassung des spannenden Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes herzlich danken.

Des weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. Hubert Preißl für seine sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung in allen Phasen dieser Dissertation bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Dr. Rossitza Draganova, die durch ihren unermüdlichen Einsatz von der Planung, über die Durchführung, bis zur Auswertung diese Arbeit erst möglich gemacht hat. Ich bin sehr glücklich über diese wunderbare Zusammenarbeit.

Ich bedanke mich sehr bei Dr. Isabelle Kiefer-Schmidt für ihre konstruktiven Ideen und ihre Hilfe vor allem im klinischen Bereich.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich beim ganzen Team des fMEG-Zentrums bedanken. Immer wieder konnte ich auf das Wissen und die Fähigkeiten dieser tollen Gruppe zurückgreifen.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Bei meinen Eltern, die immer an mich geglaubt haben und deren Ermutigungen mich motiviert haben diese Arbeit fertig zu stellen. Bei meinem Bruder, der mit LaTeX beigebracht und mich auch in sonstigen Computerfragen gerettet hat. Bei meinen Freunden, auf deren Unterstützung ich mich immer verlassen konnte.