

Aus der  
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin IV  
(Schwerpunkt: Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie)

**Zusammenhang des mütterlichen Interleukin 6 - Serum-  
spiegels mit der Entwicklung des fetalen Nervensystems  
auf Basis der Tübinger PREG-Kohorte**

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

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

**vorgelegt von  
Schneider, Nathalie Elisabeth  
2023**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Preißl

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Wilke

Tag der Disputation: 27.04.2023

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>6</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>1) EINLEITUNG.....</b>	<b>10</b>
1.1) DAS MATERNALE IMMUNSYSTEM WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT .....	10
1.2) AUSWIRKUNGEN VON STRESS UND INFLAMMATION AUF DEN FETUS .....	10
1.2.1) Fetale Programmierung .....	10
1.2.2) Auswirkungen von maternalem Stress auf den Fetus .....	11
1.2.3) Stress als Auslöser von Inflammation .....	12
1.3) DAS ZYTOKIN INTERLEUKIN 6 .....	13
1.3.1) Generelle Funktionen von Interleukin 6.....	13
1.3.2) Interleukin 6 in der Schwangerschaft .....	14
1.4) AUSWIRKUNGEN EINES ERHÖHTEN IL6-SPIEGELS IN DER SCHWANGERSCHAFT .....	14
1.4.1) Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit .....	14
1.4.2) Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf .....	15
1.4.3) Auswirkungen auf die fetale kognitive Entwicklung .....	16
1.5) FETALE MAGNETENCEPHALOGRAPHIE (fMEG) .....	17
1.5.1) Entwicklung und Funktionsweise .....	17
1.5.2) Bisherige Erkenntnisse aus fMEG-Studien .....	19
1.5.2.1) AER / Zentrales Nervensystem .....	19
1.5.2.2) HRV / Autonomes Nervensystem .....	20
1.6) FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN .....	22
<b>2) MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>25</b>
2.1) STUDIENABLAUF PREG.....	25
2.1.1) Ort und Zeitraum der Datenerhebung .....	25
2.1.2) Rekrutierung .....	26
2.1.3) Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
2.2) DATENERHEBUNG .....	28
2.2.1) fMEG-Messungen.....	28
2.2.1.1) Aufbau des Gerätes .....	28
2.2.1.2) Ablauf der Messungen .....	31

2.2.2) Physiologische Parameter .....	32
2.2.2.1) IL6-Bestimmung .....	33
2.2.2.2) Oraler Glukosetoleranztest.....	33
2.2.2.3) Relative Gewichtszunahme der Mutter .....	34
2.2.2.4) Insulinsensitivität .....	35
2.3) ANALYSE DER FMEG-DATEN .....	35
2.3.1) Filterung der Daten .....	35
2.3.2) Analyse der Herzratenvariabilität (HRV) .....	38
2.3.3) Analyse der auditorisch evozierten Potentiale (AER) .....	39
2.4) STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	40
<b>3) ERGEBNISSE .....</b>	<b>42</b>
3.1) PROBANDINNENKOLLEKTIV .....	42
3.2) ANALYSE DER FETALEN HIRNDATEN .....	47
3.2.1) Deskriptive Parameter der fetalen Hirndaten .....	47
3.2.2) Statistische Analyse der fetalen Hirndaten.....	49
3.3) ANALYSE DER FETALEN HERZDATEN.....	51
3.3.1) Deskriptive Parameter der fetalen Herzdaten .....	51
3.3.2) Statistische Analyse der fetalen Herzdaten.....	56
3.4) ANALYSE DER MATERNALEN HERZDATEN.....	62
3.4.1) Deskriptive Parameter der maternalen Herzdaten .....	62
3.4.2) Statistische Analyse der maternalen Herzdaten.....	67
<b>4) DISKUSSION .....</b>	<b>74</b>
4.1) DISKUSSION DER ERGEBNISSE ZUM FETALEN ZNS .....	76
4.2) DISKUSSION DER ERGEBNISSE ZUR FETALEN UND MATERNALEN HRV .....	82
<b>5) ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>88</b>
<b>6) LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>90</b>
<b>7) ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL .....</b>	<b>102</b>
<b>8) VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>103</b>
<b>9) DANKSAGUNG .....</b>	<b>104</b>

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Positionierung der Probandin auf dem fMEG-Gerät.....	30
<b>Abbildung 2:</b> Schrittweise Entfernung maternalen und fetaler Herzsignale. M=Maternaler Herzschlag; F=Fetaler Herzschlag. Erste Zeile: fMEG-Signal im Originalzustand; zweite Zeile: fMEG-Signal nach der Entfernung der maternalen Herzschläge; dritte Zeile: fMEG-Signal nach der Entfernung der maternalen und der fetalen Herzschläge. Adaptiert nach (Preissl et al., 2004). .....	36
<b>Abbildung 3:</b> Verteilung der Interleukin 6-Werte [pg/ml] .....	43
<b>Abbildung 4:</b> Verteilung von Gestationsalter [SSW] und maternalem Alter [Jahre] .....	43
<b>Abbildung 5:</b> a) Verteilung des BMI vor der Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ] / b) Verteilung des NEFA-Insulinsensitivitätsindex (NEFA-ISI) / c) Verteilung der relativen Gewichtszunahme bis zum Zeitpunkt der Messung [kg/Woche].....	46
<b>Abbildung 6:</b> Verteilung der fetalen AER-Latenzen zu allen 3 Messzeitpunkten, wobei nur Latenzen <400 ms eingeschlossen wurden .....	48
<b>Abbildung 7:</b> Verteilung der fetalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm] .	52
<b>Abbildung 8:</b> Verteilung der fetalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms] .....	54
<b>Abbildung 9:</b> Verteilung der fetalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms] .....	55
<b>Abbildung 10:</b> Verteilung der maternalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm] .....	63
<b>Abbildung 11:</b> Verteilung der maternalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms] .....	65
<b>Abbildung 12:</b> Verteilung der maternalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms] ...	66
<b>Abbildung 13:</b> Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen Herzrate (HR) zu Zeitpunkt 1.....	67
<b>Abbildung 14:</b> Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen Herzrate (HR) zu Zeitpunkt 2.....	68
<b>Abbildung 15:</b> Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen Herzrate (HR) zu Zeitpunkt 3.....	68
<b>Abbildung 16:</b> Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen SDNN zum Zeitpunkt 1.....	70
<b>Abbildung 17:</b> Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen RMSSD zum Zeitpunkt 1.....	70

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Zeitlicher Ablauf der Messungen.....	31
<b>Tabelle 2:</b> Grenzwerte für die Diagnosestellung eines GDM im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen, adaptiert aus der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (Deutsche Diabetes Gesellschaft [DDG], 2018).....	34
<b>Tabelle 3:</b> Verteilung von Interleukin 6 [pg/ml], Gestationsalter [SSW] und maternalem Alter [Jahre] .....	42
<b>Tabelle 4:</b> Verteilung des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft [kg/m <sup>2</sup> ], der relativen Gewichtszunahme [kg/Woche] und des NEFA-ISI.....	46
<b>Tabelle 5:</b> Verteilung der fetalen AER-Latenzen zu allen 3 Messzeitpunkten, wobei nur Latenzen <400 ms eingeschlossen wurden .....	48
<b>Tabelle 6:</b> Übersicht über die durchgeführten Regressionsanalysen zu den fetalen Hirndaten.....	50
<b>Tabelle 7:</b> Verteilung der fetalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm] .....	52
<b>Tabelle 8:</b> Verteilung der fetalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms].....	53
<b>Tabelle 9:</b> Verteilung der fetalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms].....	55
<b>Tabelle 10:</b> Übersicht über die durchgeführten Regressionsanalysen zu den fetalen Herzdaten.....	58
<b>Tabelle 11:</b> Verteilung der maternalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm] .....	63
<b>Tabelle 12:</b> Verteilung der maternalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms] .....	64
<b>Tabelle 13:</b> Verteilung der maternalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms].....	66
<b>Tabelle 14:</b> Übersicht über die durchgeführten Regressionsanalysen zu den maternalen Herzdaten.....	72
<b>Tabelle 15:</b> Vergleich der Interleukin 6-Werte in vergleichbaren Studien zum Zusammenhang von IL6 mit der fetalen kognitiven Entwicklung .....	81

## **Abkürzungsverzeichnis**

ADHS	= Aufmerksamkeits-Defizits-Hyperaktivitäts-Syndrom
AER	= Akustisch Evoziertes Potential
ANCOVA	= Kovarianzanalyse
ANS	= Autonomes Nervensystem
BMI	= Body Mass Index
bpm	= beats per minute (Schläge pro Minute)
BSID	= Bayley Scales of Infant Development
BSID-III	= Bayley Scales of Infant Development III
bspw.	= beispielsweise
bzw.	= beziehungsweise
ca.	= circa
cm	= Zentimeter
cm <sup>2</sup>	= Quadratzentimeter
CRP	= C-reaktives Protein
CTG	= Kardiotokographie
dB	= Dezibel
d.h.	= das heißt
dl	= Deziliter
EEG	= Elektroencephalographie
ELISA	= enzyme-linked immunosorbent assay
fMCG	= fetale Magnetcardiographie
fMEG	= fetale Magnetencephalographie
fMRI	= funktionelle Magnetresonanztomographie
fT	= Femtotesla
g	= Gramm
GA	= Gestationsalter
GDM	= Gestationsdiabetes
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
HF-HRV	= high-frequency Herzratenvariabilität
HR	= Herzfrequenz bzw. Herzrate

HRV	= Herzratenvariabilität
Hz	= Hertz
IADPSG	= International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IL6	= Interleukin 6
IL10	= Interleukin 10
kg	= Kilogramm
KI	= Konfidenzintervall
l	= Liter
LF-HRV	= low-frequency Herzratenvariabilität
ln	= natürlicher Logarithmus
m <sup>2</sup>	= Quadratmeter
MCG	= Magnetcardiographie
MEG	= Magnetencephalographie
mg	= Milligramm
min	= Minute
ml	= Milliliter
mMCG	= maternale Magnetcardiographie
MMN	= Mismatch Negativity
MRT	= Magnetresonanztomographie
ms	= Millisekunde
MW	= Mittelwert
N	= Größe der Grundgesamtheit
NEFA	= Nicht-veresterte Fettsäuren
NEFA-ISI	= NEFA-Insulinsensitivitätsindex
NGT	= Normale Glukosetoleranz
OGTT	= Oraler Glukosetoleranztest
p	= Signifikanzwert
pg	= Picogramm
PM	= Plus-minus-averaging
pmol	= Picomol
PREG	= Deutsche Gestationsdiabetes-Studie



pT	= Picotesla
r	= Korrelationskoeffizient
R <sup>2</sup>	= Determinationskoeffizient
RMS	= Root mean square (Quadratisches Mittel)
RMS-L	= Root mean square at long time scales
RMS-S	= Root mean square at short time scales
RMSSD	= Quadratwurzel der Differenzen zwischen den aufeinanderfolgenden RR-Intervallen
s	= Sekunde
SARA	= Squid Array for Reproductive Assessment
SDNN	= Standardabweichung der RR-Intervalle
SQUID	= Superconducting Quantum Interference Device
SS	= Schwangerschaft
SSW	= Schwangerschaftswoche
Std	= Standard
TNF $\alpha$	= Tumornekrosefaktor $\alpha$
USA	= United States of America
VER	= Visuell Evoziertes Potential
VLF-HRV	= very-low-frequency Herzratenvariabilität
WISC-V	= Wechsler Intelligence Scale for Children V
wk	= Woche
ZNS	= Zentrales Nervensystem
$\mu$ mol	= Mikromol

## 1) Einleitung

### 1.1) Das maternale Immunsystem während der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft stellt für das weibliche Immunsystem eine Ausnahmesituation dar. Es muss ein Gleichgewicht aufrechterhalten werden zwischen einer Immunkompetenz zur Abwehr fremder Pathogene einerseits und der Toleranz paternaler Alloantigene, welche im fetalen Gewebe exprimiert werden, andererseits (*La Rocca et al., 2014; Munoz-Suano et al., 2011*). Es wurde lange vermutet, das mütterliche Immunsystem käme gar nicht in Kontakt mit den fremden fetalen Zellen (*Mattsson, 1998; Zuckermann & Head, 1986*); inzwischen konnte aber nachgewiesen werden, dass fetale Zellen sowohl während als auch nach der Schwangerschaft im mütterlichen Kreislauf zu finden sind (*Munoz-Suano et al., 2011*). Dies lässt darauf schließen, dass das mütterliche Immunsystem sehr wohl mit den paternalen Alloantigenen in Kontakt kommt, aber spezifisch gegen diese Zellen die Immunantwort unterdrückt, jedoch gegenüber anderen Pathogenen immunkompetent bleibt (*Munoz-Suano et al., 2011*). In diesem Prozess scheinen regulatorische T-Zellen eine zentrale Rolle zu spielen (*La Rocca et al., 2014; Munoz-Suano et al., 2011*).

Dieses Gleichgewicht ist sehr fragil und eine Störung kann weitreichende Folgen haben: Überwiegen die proinflammatorischen Komponenten des Immunsystems, so kann es zur Abstoßung der fetalen Zellen und zum spontanen Abort kommen (*La Rocca et al., 2014; Munoz-Suano et al., 2011*); überwiegen die antiinflammatorischen Komponenten, so kommt es womöglich zur Immunkompromittierung und zu Infektionen von Mutter und Fetus (*Munoz-Suano et al., 2011; Racicot et al., 2014*).

### 1.2) Auswirkungen von Stress und Inflammation auf den Fetus

#### 1.2.1) Fetale Programmierung

Das Konzept der fetalen Programmierung besagt, dass bestimmte Stimuli in einer kritischen fetalen Entwicklungsphase langanhaltende bis lebenslange Auswirkungen auf die Kinder haben können (*Godfrey & Barker, 2001; Lucas, 1994*).

So können beispielsweise eine maternale Infektion, Veränderungen in der fetalen Ernährung oder im endokrinen Status tiefgreifende Entwicklungsveränderungen bedingen und auch für kardiovaskuläre, metabolische oder endokrine Erkrankungen im Erwachsenenalter prädisponieren (*Beijers et al., 2014; Godfrey & Barker, 2001; Lucas, 1994*).

Beispielsweise haben Kinder von übergewichtigen Müttern bzw. Müttern mit Gestationsdiabetes ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben selbst an Adipositas oder Diabetes Mellitus Typ 2 zu erkranken (*Dabelea & Crume, 2011; Nolan et al., 2011; Schaefer-Graf et al., 2005; Sobngwi et al., 2003*).

### 1.2.2) Auswirkungen von maternalem Stress auf den Fetus

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass psychosozialer Stress in der Schwangerschaft, definiert als die Konsequenz jedes schwer zu bewältigenden Ereignisses, bspw. durch Veränderungen im persönlichen Umfeld, in Arbeits- und Wohnsituation, in der Familienzusammensetzung, oder auch durch häusliche Gewalt (*Austin & Leader, 2000; Coussons-Read et al., 2005*), negative Auswirkungen auf Mutter und Fetus haben kann.

Erste Auswirkungen werden schon nach der Geburt sichtbar, da psychosozialer Stress, ausgeprägte Ängste der Mutter in der Schwangerschaft und ein niedriger sozialer Status assoziiert sind mit einem geringeren Geburtsgewicht bzw. Frühgeburtlichkeit (*Austin & Leader, 2000; Corwin et al., 2013; Dunkel Schetter, 1998; Dunkel Schetter & Tanner, 2012*). Ein Erklärungsansatz hierzu könnte sein, dass Stress über eine Vasokonstriktion zu einer verminderten Blutversorgung des Fetus führt, was in einem geringeren Geburtsgewicht oder Frühgeburtlichkeit resultieren kann (*Teixeira et al., 1999*). Es ist jedoch auch möglich, dass Stress nur indirekt über aus ihm resultierende Verhaltensänderungen negative Auswirkungen hat, wie beispielsweise Rauchen, Alkohol, Drogen oder ungesunde Ernährung (*Beijers et al., 2014; Lumley, 1993*). Beispielsweise kann Rauchen in der Schwangerschaft das Geburtsgewicht um 5% reduzieren (*Austin & Leader, 2000*).

Auch längerfristige negative Auswirkungen zeigen sich bei Kindern von in der Schwangerschaft gestressten Frauen. Vermehrter Stress und damit einhergehende erhöhte Cortisolspiegel sind assoziiert mit einer beeinträchtigten kognitiven,

emotionalen und motorischen Entwicklung, einem ängstlicheren Verhalten im Kindesalter sowie einer erhöhten Prävalenz für ADHS und Angststörungen auch im Erwachsenenalter (*Beijers et al., 2014; Buitelaar et al., 2003; Kim et al., 2017*). Allgemein zeigt sich häufig eine erhöhte Anfälligkeit für verschiedene Psychopathologien, wie beispielsweise auch die Schizophrenie (*Austin & Leader, 2000; Beijers et al., 2014*).

Des Weiteren sind auch metabolische Auswirkungen zu beobachten: Bei chronischem mütterlichem Stress zeigt sich bei Feten eine erhöhte Glukokortikoidresistenz sowie eine Insulinresistenz (*Corwin et al., 2013; Valsamakis et al., 2020*), was im Erwachsenenalter für Adipositas und Diabetes prädisponiert.

### 1.2.3) Stress als Auslöser von Inflammation

Erhöhter psychosozialer Stress ist assoziiert mit erhöhten inflammatorischen Parametern im Serum, wie beispielsweise den Zytokinen. Es zeigen sich bei Patientinnen mit erhöhtem Stress erhöhte Serumkonzentrationen der hauptsächlich proinflammatorischen Parameter Interleukin 6 und TNF $\alpha$  und erniedrigte Konzentrationen des antiinflammatorischen Interleukin 10 (*Coussons-Read et al., 2005; Coussons-Read et al., 2007*). Dies lässt vermuten, dass psychosozialer Stress Veränderungen im Immunsystem auslöst, welche wiederum negative Auswirkungen auf den Fetus haben können (*Coussons-Read et al., 2005*).

Auch unabhängig von psychosozialem Stress kann eine Inflammation durch verschiedenste Ursachen ausgelöst werden und die Entwicklung des Fetus beeinträchtigen (*Denney et al., 2011; Ragsdale et al., 2019*). Sowohl eine akute Infektion (*Fried et al., 2017; Park et al., 2018*) als auch eine chronische Inflammation der Mutter (*Kuzawa et al., 2017; McDade et al., 2016*) können negative Folgen für die fetale Entwicklung haben.

### 1.3) Das Zytokin Interleukin 6

Um die Auswirkungen einer gesteigerten inflammatorischen Aktivität in der Schwangerschaft genauer zu untersuchen, soll in der hier vorliegenden Arbeit stellvertretend das Zytokin Interleukin 6 als wichtiger proinflammatorischer Marker näher betrachtet werden.

#### 1.3.1) Generelle Funktionen von Interleukin 6

Interleukin 6 (IL6) ist ein Zytokin, welches wichtige Funktionen in verschiedenen Aspekten der Immunregulation innehat. Es besitzt sowohl pro- als auch antiinflammatorische Komponenten (*Jones, 2005*) und spielt vor allem beim Management akuter Inflammationen eine wichtige Rolle. IL6 ist ein wichtiger Mediator im Übergang von der angeborenen zur erworbenen Immunantwort, indem es andere immunologische Zellpopulationen stimuliert (*Chiesa et al., 2015; Jones, 2005*). Außerdem ist IL6 beteiligt an der Regulation von Hämatopoese, Gefäßwandfunktion und der Akute-Phase-Antwort (*Afshari et al., 2005; Chiesa et al., 2015; Jones, 2005*). Bei Infektionen, Verletzungen oder Stress wird die Produktion von IL6 induziert, die in dendritischen Zellen, T-Zellen, B-Zellen, Makrophagen, Monozyten, Mesangiumzellen, Keratinocyten, Fibroblasten, Epithelzellen, Endothelzellen, Astrozyten, Adipozyten, einigen Tumorzellen und in plazentalen Trophoblastzellen stattfindet (*Afshari et al., 2005; Chiesa et al., 2015; Prins et al., 2012*). Dementsprechend kann bei einer akuten Entzündung auch oft eine deutlich erhöhte IL6-Serumkonzentration gefunden werden (*Chiesa et al., 2015*).

Eine erhöhte IL6-Expression ist außerdem mit verschiedenen chronischen inflammatorischen und autoimmunen Erkrankungen assoziiert wie beispielsweise Rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Diabetes und verschiedenen Tumorerkrankungen (*Jones, 2005; Prins et al., 2012*). An dieser Stelle besteht großes therapeutisches Potential durch die medikamentöse Blockade von IL6-Rezeptoren (*Choy et al., 2002; Ito et al., 2004*).

Andererseits hat IL6 auch antiinflammatorische Eigenschaften, die jedoch noch nicht so gut erforscht sind wie die proinflammatorischen (*Forcina et al., 2022*).

### 1.3.2) Interleukin 6 in der Schwangerschaft

Auch in der Schwangerschaft spielt IL6 eine wichtige Rolle. Es lassen sich hohe Konzentrationen des Zytokins im fetalen Gewebe, in der Amnionflüssigkeit sowie im Gewebe des mütterlichen Reproduktionstraktes nachweisen (*Prins et al., 2012*). Studien deuten darauf hin, dass IL6 maßgeblich an der Entwicklung der Plazenta und der Implantation des Fetus beteiligt ist, sowie daran, die Immuntoleranz gegenüber dem Fetus aufrechtzuerhalten (*Fan et al., 2017; Prins et al., 2012*).

Die messbaren IL6-Werte im Serum sind in der Schwangerschaft im Vergleich zum nicht-schwangeren Zustand nicht signifikant verändert. Beim nicht-schwangeren Patienten beträgt der IL6-Wert im gesunden Zustand im Mittel 1.5 pg/ml (*Todd et al., 2013*). Bei schwangeren Frauen schwanken die Werte auch zwischen 1 pg/ml und 3 pg/ml (*Coussons-Read et al., 2007; Graham et al., 2018*) mit der Tendenz im Laufe der Schwangerschaft leicht anzusteigen mit dem Maximum zum Zeitpunkt der Geburt (*Coussons-Read et al., 2007; Graham et al., 2018; Hebisch et al., 2004; Makhseed et al., 2000*). Fu et al. definierten den Referenzbereich für IL6 bei Schwangeren im zweiten und dritten Trimester mit <4.40 pg/ml (*Fu et al., 2020*).

### 1.4) Auswirkungen eines erhöhten IL6-Spiegels in der Schwangerschaft

Die Erhöhung des IL6-Spiegels im Serum einer schwangeren Frau kann vielfältige Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit, auf den Verlauf der Schwangerschaft sowie die fetale Entwicklung haben.

#### 1.4.1) Auswirkungen auf die mütterliche Gesundheit

Ein erhöhter IL6-Spiegel scheint nicht nur für den Fetus, sondern auch für die Mutter gesundheitliche Folgen zu haben. Offensichtlich wird dies vor allem im metabolischen Bereich:

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte IL6-Serumkonzentration mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) bzw. Adipositas assoziiert ist (*Atègbo et al., 2006; Morisset et al., 2011; Siddiqui et al., 2019*). Möglicherweise

stellt das Zytokin einen Mediator zwischen der unterschwelligen Entzündung bei Adipositas und Insulinresistenz dar (*Morisset et al., 2011*) und weist auf eine mögliche Beteiligung einer unterschwelligen Entzündung an der Pathogenese von Gestationsdiabetes (GDM) hin (*Kuzmicki et al., 2009*).

Patientinnen mit Gestationsdiabetes weisen deutlich höhere IL6-Serumkonzentrationen auf als Probandinnen ohne Gestationsdiabetes und als nicht-schwangere Probandinnen, sowohl während der Schwangerschaft als auch zwei Monate postpartum (*Atègbo et al., 2006; Kuzmicki et al., 2009; Morisset et al., 2011; Siddiqui et al., 2019*). IL6 beeinflusst hier den Glukose- und Fettstoffwechsel negativ und ist auch mit Insulinresistenz assoziiert (*Atègbo et al., 2006; Morisset et al., 2011; Nergiz et al., 2014; Prins et al., 2012*). Möglicherweise offenbart sich an dieser Stelle eine Möglichkeit für ein GDM-Screening bereits im ersten Trimester, da die IL6-Werte schon in der 11.-14. SSW erhöht sind (*Hassiakos et al., 2016*).

Für die betroffenen Frauen hat ein vorliegender Gestationsdiabetes nicht nur unmittelbare sondern auch langfristige Folgen, da das Vorliegen eines Gestationsdiabetes das Risiko für ein Auftreten von Diabetes mellitus Typ 2 im späteren Leben zu steigern scheint (*Zhu & Zhang, 2016*). Auch die PREG-Studie, deren Daten in dieser Dissertation verwendet werden, prüft diese Hypothese (*Fritsche et al., 2022*), siehe Kapitel 2.1.1.

#### 1.4.2) Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf

Veränderte IL6-Serumkonzentrationen sind auch beim Auftreten verschiedener schwangerschaftsassoziierter Komplikationen zu finden:

Beim Auftreten einer Präeklampsie ist eher ein erniedrigter IL6-Spiegel zu finden (*Afshari et al., 2005; Aggarwal et al., 2019; Krasnyi et al., 2018; Tosun et al., 2010*). Jedoch ist nicht eindeutig festzulegen, ob dies Ursache oder Folge der Erkrankung ist (*Afshari et al., 2005*). Außerdem scheint es eine negative Korrelation zwischen der IL6-Serumkonzentration und Geburtsgewicht bzw. Geburtsgröße zu geben (*Ragsdale et al., 2019; Žák & Souček, 2019*). Eine erhöhte IL6-Konzentration wurde des Weiteren in mehreren Studien als ein valider Prädiktor für intraamniotische Entzündungen evaluiert, welche häufig Frühgeburten herbeiführen (*Chiesa*

*et al., 2015; Coussons-Read et al., 2005; Öz et al., 2015; Park et al., 2018; Prins et al., 2012; Rogers et al., 2002*). Auch bei Fällen von unerklärlicher Infertilität oder rezidivierenden Spontanaborten sind veränderte IL6-Konzentrationen zu finden, jedoch können hier sowohl verminderte als auch erhöhte Werte auftreten (*Azizi et al., 2019; Hattori et al., 2007; Prins et al., 2012*). Dies lässt darauf schließen, dass IL6 sowohl positive als auch negative Effekte auf den Verlauf der Schwangerschaft haben kann (*La Rocca et al., 2014; Prins et al., 2012*). Vermutlich ist das Zytokin jedoch nur Teil einer größeren Kaskade und nicht alleine verantwortlich für diese Komplikationen (*Prins et al., 2012*).

### 1.4.3) Auswirkungen auf die fetale kognitive Entwicklung

Auch auf die kognitive Entwicklung des Fetus scheint ein erhöhter IL6-Spiegel Auswirkungen zu haben:

Verschiedene Studien konnten Assoziationen zwischen erhöhten IL6-Werten in der Schwangerschaft und verschiedenen strukturellen Veränderungen im Gehirn von Neugeborenen zeigen. Diese reichten von einer reduzierten Integrität in Bahnen des frontolimbischen Systems (*Rasmussen et al., 2019*) über eine veränderte Konnektivität im Saliennetzwerk (*Spann et al., 2018*) bis hin zu einem größeren Amygdalavolumen und einer stärkeren Konnektivität der Amygdala mit Regionen, die wichtig sind für die sensorische Verarbeitung, Gedächtnis und Lernen (*Graham et al., 2018*).

Doch nicht nur strukturelle, sondern auch funktionelle Veränderungen scheinen aufzutreten, hier sind die Ergebnisse jedoch nicht eindeutig: Rasmussen et al. fanden eine negative Assoziation zwischen dem maternalen IL6-Spiegel während der Schwangerschaft und den kognitiven Werten der Kinder in den Bayley Scales of Infant Development (BSID-III, pädiatrischer Entwicklungstest (*Albers & Grieve, 2007*)), im Alter von 12 Monaten (*Rasmussen et al., 2019*). Spann et al. hingegen beschrieben höhere kognitive Werte (BSID-III) der Kinder im Alter von 14 Monaten, je höher der IL6-Wert während der Schwangerschaft war (*Spann et al., 2018*).

Rudolph et al. fanden 2018 eine negative Assoziation zwischen maternalen IL6-Werten und der Leistung des Arbeitsgedächtnisses der Kinder im Alter von zwei Jahren (*Rudolph et al., 2018*). Graham et al. stellten eine geringer ausgeprägte



Impulskontrolle im Alter von 24 Monaten fest sowie eine Assoziation zwischen maternaler Inflammation in der Schwangerschaft und einem erhöhten Risiko für neuropsychiatrische Erkrankungen bei den Kindern, wie beispielsweise einem vermehrten Auftreten von Schizophrenie, Autismus oder ADHS (*Graham et al., 2018*). Rasmussen et al. fanden eine signifikante negative Korrelation zwischen den mütterlichen IL6-Spiegeln, welche über drei Messzeitpunkte in der Schwangerschaft gemittelt wurden, mit der nonverbalen fluiden Intelligenz im Alter von durchschnittlich 5.2 Jahren (*Rasmussen et al., 2022*).

Diese Erkenntnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass erhöhte IL6-Werte in der Schwangerschaft zu kognitiven Beeinträchtigungen der Kinder führen können. Im Rahmen meiner Dissertation will ich nun untersuchen, ob sich diese Auswirkungen auch schon während der Schwangerschaft im fetalen Gehirn nachweisen lassen.

## 1.5) Fetale Magnetencephalographie (fMEG)

### 1.5.1) Entwicklung und Funktionsweise

Es gibt unterschiedliche Methoden, die Aktivität des menschlichen Gehirns zu messen. Die neuronalen Zellen erzeugen elektrische Ströme, welche wiederum magnetische Felder hervorrufen. Sowohl die elektrischen als auch die magnetischen Signale können nicht-invasiv gemessen werden (*Sheridan et al., 2010*).

Eine elektrische Aktivität des Gehirns konnte zum ersten Mal 1924 von Hans Berger mithilfe der Elektroencephalographie (EEG) gemessen werden (*Sheridan et al., 2010*). Magnetische Felder im Gehirn wurden hingegen erstmals 1968 detektiert (*Cohen, 1968*). Seither wurde die Technologie der Magnetencephalographie (MEG) in vielerlei Hinsicht weiterentwickelt. Die modernen SQUID-Systeme haben eine sehr hohe Sensitivität und können störungsarm die sehr kleinen elektrischen Signale erkennen, welche durch die magnetischen Ströme in den Sensoren ausgelöst werden. Diese sehr hohe Sensitivität wird zur Detektion auch benötigt, da die magnetischen Signale sich lediglich im Femtotesla (fT)-Bereich befinden und somit 10 bis 100 Millionen mal kleiner sind als das magnetische Erdfeld. Um die Störungen durch das Erdfeld oder weitere Umwelteinflüsse wie beispielsweise

elektrische Geräte zu minimieren, finden die Messungen außerdem in magnetisch abgeschirmten Räumen statt (*Baillet, 2017*).

Heutzutage ist das MEG eine bewährte Methode zur nicht-invasiven Messung von Hirnströmen, sowohl im klinischen Bereich als auch in der Forschung (*Sheridan et al., 2010*). Im Vergleich zum EEG hat das MEG den Vorteil, dass die Signale nicht durch die verschiedenen Schichten menschlichen Gewebes gestört oder verfälscht werden (*Preissl et al., 2004*). Speziell für die Messung fetaler Hirnaktivität *in utero* ist die Elektroencephalographie nicht nutzbar, da das maternale Gewebe wie Haut, Muskeln und Flüssigkeit unterschiedliche elektrische Charakteristika hat und die ohnehin schwachen fetalen Signale weiter abschwächt und verzerrt, wodurch diese an der Bauchoberfläche nicht mehr messbar sind. Magnetische Signale hingegen durchdringen Gewebe und Knochen ohne große Verzerrung und können so an der Körperoberfläche gemessen werden (*Sheridan et al., 2010*).

Blum et al. gelang 1985 zum ersten Mal die Aufzeichnung von fetaler Hirnaktivität. Sie verwendeten dafür ein Neuromagnetometer mit nur einem Kanal, womit sie sowohl akustisch evozierte Potentiale als auch fetale Hirnaktivität detektieren konnten (*Blum et al., 1985*). In den nächsten Jahren folgten mehrere Untersuchungen fetaler Hirnaktivität mit konventionellen MEG-Geräten. 2000 wurde dann in Little Rock (Arkansas, USA) erstmals ein Gerät entwickelt, welches speziell für die Messung fetaler Hirnströme konzipiert worden war (*Eswaran et al., 2002; Eswaran et al., 2007*). Die fetale Magnetencephalographie ist zum momentanen Zeitpunkt die einzige nicht-invasive Methode zur Beurteilung fetaler kortikaler Aktivität und zur Aufzeichnung akustisch evozierter Potentiale. Auch die fetale Magnetresonanztomographie (fMRI) spielt eine große Rolle in der Erkennung kortikaler Veränderungen, ist aber im Gegensatz zum fMEG eine minimalinvasive Methode (*Sheridan et al., 2010*).

Eine Schwäche des fMEG ist das Fehlen jeglicher anatomischer Information. Es bietet zwar eine sehr genaue zeitliche Auflösung, die zugehörigen anatomischen Informationen müssen jedoch über andere Messmethoden, wie beispielsweise mittels Ultraschall erlangt werden (*Micheli et al., 2010; Preissl et al., 2004; Sheridan et al., 2010*). Da jedoch derzeit nur vor und nach der fMEG-Messung eine fetale Lagekontrolle mittels Ultraschall durchgeführt werden kann, ist es bei

einer Lageänderung des Fetus nicht möglich, den exakten Zeitpunkt während der Messung festzustellen, an dem diese Lageänderung stattfand (*Sheridan et al., 2010*).

## 1.5.2) Bisherige Erkenntnisse aus fMEG-Studien

### 1.5.2.1) AER / Zentrales Nervensystem

Durch die Messung von evozierten Potentialen können mithilfe von EEG oder MEG Rückschlüsse auf die Funktion des zentralen Nervensystems gezogen werden. Diese evozierten Potentiale sind messbare elektrische Felder, die als Reaktion auf einen Stimulus entstehen. In der Forschung zur fetalen Magnetencephalographie werden sowohl akustisch evozierte Potentiale (AER) als auch visuell evozierte Potentiale (VER) untersucht. Die akustische Stimulation ist jedoch besser untersucht und zeigt konstantere Ergebnisse als die visuelle Stimulation (*Dunn et al., 2015*). Hierbei wird die Latenz von Stimulusonset bis zur höchsten Amplitude des messbaren evozierten Potentials im Gehirn auf einen präsentierten Stimulus gemessen. Je kürzer die Latenz, desto schneller ist die Reaktion und desto weiter entwickelt ist das zentrale Nervensystem. Die evozierten Potentiale treten mit einer Latenz von ungefähr 200 ms nach Stimulus auf (*Sheridan et al., 2010*).

Es konnte schon mehrfach gezeigt werden, dass die AER-Latenzen mit steigendem Gestationsalter (GA) abnehmen, was für eine Weiterentwicklung des auditiven Systems und der beteiligten zentralen Prozesse spricht (*Dunn et al., 2015; Holst et al., 2005; Schleussner & Schneider, 2004*).

Es kann beobachtet werden, dass bei einer repetitiven Präsentation von Tönen der gleichen Frequenz die Amplitude der zerebralen Reaktion in erwachsenen Gehirnen stetig abnimmt. Dieses Phänomen wird als Habituation bezeichnet, ist eine elementare Form des nicht-assoziativen Lernens und kann so zur Bewertung der ZNS-Ausreifung herangezogen werden (*Leader et al., 1984*). Muenssinger et al. konnten dieses Phänomen der Habituation mittels fMEG erstmals direkt über kortikale Signale schon pränatal nachweisen. Dies stellte einen wichtigen Punkt in der Forschung dar, da dadurch gezeigt werden konnte, dass die Basis für implizites Lernen bereits pränatal vorhanden ist (*Muenssinger et al., 2013*). Um eine solche Reaktionsabschwächung zu verhindern, werden bei der akustischen Stimulation

Dishabituatoren eingefügt (deviante Stimuli), also Töne anderer Frequenz, die das Gehirn wieder für den Standardton sensibilisieren (*Draganova et al., 2007; Muenssinger et al., 2013*).

Die „Mismatch Negativity“ (MMN) wird berechnet aus der Differenz der Reaktion auf einen devianten und auf einen Standardstimulus und ist somit ein Indikator für die Fähigkeit zur Unterscheidung verschiedener Töne, was ein wichtiger Schritt ist in der kognitiven Entwicklung, vor allem im Bezug auf die Sprachentwicklung (*Draganova et al., 2007; Sheridan et al., 2010*). Diese Reaktion auf eine Tonänderung kann im Normalfall spätestens in der 28. Schwangerschaftswoche detektiert werden und bleibt dann unverändert nachweisbar während der gesamten Schwangerschaft (*Draganova et al., 2007*).

### 1.5.2.2) HRV / Autonomes Nervensystem

Auch die Funktion des autonomen Nervensystems (ANS) kann bei einer fMEG-Messung beurteilt werden. Hierzu eignet sich die Herzratenvariabilität (HRV), welche die Auslenkbarkeit der Herzfrequenz beschreibt und so die Fähigkeit des vegetativen Nervensystems zur Regulation der kardialen Funktion ausdrückt (*DiPietro et al., 2007; Fehlert et al., 2017; Wakai, 2004*).

Die verschiedenen Parameter der HRV werden aus dem aufgezeichneten Magnetkardiogramm (MCG) berechnet (siehe Kapitel 2.3.2).

Im Laufe der Schwangerschaft nimmt mit der fortschreitenden Entwicklung des autonomen Nervensystems der Einfluss des Parasympathikus zu, was dazu führt, dass im Normalfall mit steigendem Schwangerschaftsalter die Herzfrequenz ab- und die Herzratenvariabilität zunimmt (*Fehlert et al., 2017; Mat Husin et al., 2020; Wakai, 2004*).

Mat Husin et al. berichteten von einer Assoziation zwischen verschiedenen metabolischen Parametern (maternaler BMI vor der Schwangerschaft, maternale Gewichtszunahme während der Schwangerschaft und Insulinsensitivitätsindex) und einer reduzierten fetalen Herzratenvariabilität sowie einer erhöhten fetalen Herzfrequenz. Dies lässt vermuten, dass Adipositas und ein gestörter Glukosemetabolismus die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems negativ beeinflussen (*Mat Husin et al., 2020*).

### Studienlage zum Zusammenhang zwischen IL6 und HRV

Da Adipositas mit einer gesteigerten inflammatorischen Aktivität einhergehen kann (*Forbes et al., 2015*), stellt sich im nächsten Schritt die Frage, ob sich ein Zusammenhang finden lässt zwischen maternalen inflammatorischen Serummarkern, wie bspw. dem IL6, und der fetalen HRV als Ausdruck der Entwicklung des fetalen ANS. In der aktuellen Literatur gibt es jedoch noch fast keine Studien zu dieser Fragestellung. Lediglich Dewi et al. untersuchten diesen Zusammenhang, konnten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen maternalem Serum-IL6 und fetaler HRV nachweisen (*Dewi et al., 2017*).

Es gibt aber diverse Studien, welche bei erwachsenen Probandinnen und Probanden einen Zusammenhang darlegen zwischen deren IL6-Serumspiegeln und verschiedenen HRV-Parametern (*Haensel et al., 2008*): In mehreren Studien wurde bei gesunden Erwachsenen ein inverser Zusammenhang gefunden zwischen IL6 und LF-HRV bzw. HF-HRV (*Alen et al., 2021; Cooper et al., 2015*). Bei weiblichen Probandinnen nach Myokardinfarkt fanden sich signifikante inverse Korrelationen von Serum-IL6 und SDNN, VLF, LF und HF, wohingegen die hier ebenfalls untersuchten inflammatorischen Marker CRP und IL1-Rezeptor-Antagonist nur schwache und nicht-signifikante Korrelationen mit den HRV-Parametern aufweisen konnten, was die Relevanz von IL6 als prognostischem Marker noch einmal verdeutlicht (*Janszky et al., 2004*). Außerdem zeigten mehrere Studien eine positive Korrelation zwischen Serum-IL6 und der Ruhe-Herzfrequenz erwachsener Personen (*Nanchen et al., 2013; Whelton et al., 2014*). Al-Shargabi et al. fanden des Weiteren eine negative Korrelation von IL6 mit den HRV-Parametern RMS-L und RMS-S bei Neugeborenen mit hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (*Al-Shargabi et al., 2017*).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass bei den untersuchten Versuchspersonen ein Zusammenhang besteht zwischen erhöhten IL6-Werten und einer erniedrigten HRV bzw. einer erhöhten Herzfrequenz; das heißt, dass eine gesteigerte inflammatorische Aktivität einhergeht mit einer verminderten Anpassungsfähigkeit des ANS und einer gesteigerten sympathischen Aktivität.

Es soll nun untersucht werden, ob dieser Zusammenhang auch schon bei Feten zu finden ist.

## 1.6) Fragestellung und Hypothesen

Eine gesteigerte inflammatorische Aktivität im mütterlichen Immunsystem während der Schwangerschaft kann nachweislich negative Auswirkungen auf die fetale Gesundheit und Entwicklung haben (*Prins et al., 2012; Ragsdale et al., 2019*). Auch wurde schon eine Assoziation zwischen einem erhöhten maternalen IL6-Serumspiegel in der Schwangerschaft und einem schlechteren Abschneiden der Kinder bei Tests zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten im Alter zwischen 12 und 24 Monaten festgestellt (*Rasmussen et al., 2019; Rudolph et al., 2018; Spann et al., 2018*).

Mithilfe des fMEG soll in dieser Dissertation nun untersucht werden, ob sich bei Kindern von Müttern mit erhöhten IL6-Serumspiegeln schon im fetalen Alter Beeinträchtigungen der kognitiven Entwicklung nachweisen lassen. Kann eine solche etwaige kognitive Beeinträchtigung in Zukunft schon *in utero* festgestellt werden, so besteht eventuell die Möglichkeit, noch vor der Geburt therapeutisch einzugreifen und so weitere Beeinträchtigungen zu minimieren.

Die Messung der Latenz von auditorisch evozierten Potentialen wurde in mehreren Studien als ein valides Mittel zur Beurteilung des Entwicklungsstandes des zentralen Nervensystems festgestellt (*Holst et al., 2005; Schleussner & Schneider, 2004*). In dieser Dissertation soll sie deshalb als Grundlage genutzt werden um etwaige Unterschiede in der kognitiven Entwicklung der Feten festzustellen, welche in der Schwangerschaft mütterlicher inflammatorischer Aktivität ausgesetzt sind.

Mit der zusätzlichen Aufzeichnung eines Magnetokardiogramms (MCG) und der Analyse der Herzratenvariabilität soll außerdem untersucht werden, ob eine vermehrte inflammatorische Aktivität bei der Mutter die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems negativ beeinflussen kann.

Zusätzlich wurde untersucht wie sich im vorliegenden Probandinnenkollektiv ein erhöhter IL6-Wert auf die Aktivität des mütterlichen autonomen Nervensystems in Form von Herzrate und HRV auswirkt. Es ist vorbeschrieben, dass ein erhöhter IL6-Wert mit einer erhöhten Herzrate assoziiert ist (*Nanchen et al., 2013; Whelton et al., 2014*). Auch wurden schon mehrere Studien durchgeführt, die bei gesunden

Probanden und Probandinnen eine negative Korrelation zwischen IL6 und der HRV fanden (Cooper et al., 2015; Haensel et al., 2008).

Folgende Hypothesen wurden getestet:

- 1) Feten von Frauen mit einem höheren IL6-Serumspiegel während der Schwangerschaft zeigen längere AER-Latenzen als Feten von Frauen mit einem niedrigeren IL6-Serumspiegel.
- 2) Feten von Frauen mit einem höheren IL6-Serumspiegel während der Schwangerschaft weisen eine höhere Herzfrequenz und eine geringere Herzratenvariabilität auf als Feten von Frauen mit einem niedrigeren IL6-Serumspiegel.
- 3) Schwangere Frauen mit einem höheren IL6-Serumspiegel haben eine höhere Herzfrequenz und eine geringere Herzratenvariabilität als Frauen mit niedrigerem IL6-Serumspiegel.

Die Hypothesen wurden jeweils im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests untersucht, mit fMEG-Messungen zu drei Zeitpunkten: 1= Nüchtern bzw. 0 min., 2= 60 min. nach Glukoseeinnahme, 3= 120 min. nach Glukoseeinnahme. Die hypothetisierten Zusammenhänge mit IL6 sollten sich über alle drei Zeitpunkte hinweg zeigen, könnten aber unter der Glukosechallenge postprandial verstärkt werden.

### Kovariaten

Als Kovariaten wurden das Gestationsalter, das Alter der Mutter, der mütterliche BMI vor der Schwangerschaft, die relative mütterliche Gewichtszunahme von einem Messzeitpunkt vor der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der fMEG-Messung sowie der NEFA-Insulinsensitivitätsindex (NEFA-ISI) mit einbezogen.

Diese Parameter zeigten in vorangegangenen Studien signifikante Auswirkungen auf die Messergebnisse des fMEG:

Schon mehrfach konnte gezeigt werden, dass sich mit steigendem Gestationsalter und somit fortschreitender Entwicklung des fetalen Nervensystems die AER-

Latenzen verkürzen (*Dunn et al., 2015; Holst et al., 2005*), die Herzfrequenz sinkt und die HRV steigt (*Mat Husin et al., 2020; van Leeuwen et al., 2013*).

Auch das Vorliegen eines Gestationsdiabetes und eine damit einhergehende reduzierte Insulinsensitivität haben Auswirkungen auf die im fMEG gemessenen Parameter im Verlauf eines Oralen Glukosetoleranztests (OGTT): Feten mit einer reduzierten Insulinsensitivität zeigten verzögerte AER-Latenzen 60 Minuten nach Glucoseeinnahme (*Linder et al., 2014; Linder et al., 2015*). Außerdem zeigten Feten von Probandinnen mit GDM eine gesteigerte Herzfrequenz und eine reduzierte HRV im Vergleich zu Feten von Müttern mit einer normalen Glukosetoleranz (NGT); dieser Effekt war 120 Minuten nach Glucoseeinnahme erkennbar (*Fehlert et al., 2017*). Auch ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten Insulinsensitivität und einer erhöhten fetalen Herzrate konnte schon gezeigt werden (*Mat Husin et al., 2020*). In der vorliegenden Arbeit wurde anstatt der kategorialen Variable des GDM die Insulinsensitivität in Form des NEFA-ISI als kontinuierliche Variable als Kovariate verwendet, um eine bessere Erfassung der Glukosetoleranz aller Probandinnen zu ermöglichen.

Der maternale BMI vor der Schwangerschaft ist assoziiert mit einer gesteigerten fetalen Herzfrequenz und einer verminderten HRV (*Mat Husin et al., 2020; Voegtline et al., 2016*).

Mat Husin et al. fanden außerdem eine signifikante Korrelation zwischen der relativen mütterlichen Gewichtszunahme und der fetalen Herzrate (*Mat Husin et al., 2020*).

Das mütterliche Alter wurde außerdem noch als weitere Kovariate mit eingeschlossen. Hierzu wurden zwar bisher noch keine signifikanten Effekte auf die fetale AER oder HRV gefunden, aber da das mütterliche Alter auch in verschiedenen anderen Studien zu IL6 und Hirnentwicklung als Kovariate verwendet wurde und womöglich Einfluss auf inflammatorische Prozesse hat, wurde es auch in dieser Arbeit als Kovariate miteinbezogen (*Linder et al., 2014; Rudolph et al., 2018*).



## 2) Material und Methoden

### 2.1) Studienablauf PREG

#### 2.1.1) Ort und Zeitraum der Datenerhebung

Die in dieser Arbeit bearbeiteten Daten stammen von Probandinnen aus der PREG-Studie zum Thema Schwangerschaftsdiabetes unter der Leitung von Prof. Dr. med. Andreas Fritsche vom Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen. Die PREG-Studie ist eine prospektive Follow-Up-Studie mit der Fragestellung, ob eine Insulinsekretionsstörung bei Frauen mit und nach Gestationsdiabetes einen Risikofaktor für das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellt.

Die Datenerhebung hat im Mai 2012 begonnen und läuft aktuell noch, mit dem Ziel insgesamt 800 Probandinnen zu rekrutieren. Die beteiligten Institute sind die Universitätsfrauenklinik und die Medizinische Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen sowie weitere Verbundpartner; die in dieser Dissertation verwendeten Daten stammen jedoch ausschließlich aus dem Tübinger Standort.

Ein Ethikvotum der Ethik-Kommission an der medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen liegt vor unter der Projektnummer 218/2012BO2 für die PREG-Studie sowie unter der Projektnummer 339/2010BO1 für die fMEG-Studie.

Im Rahmen der Studie finden eine Basisuntersuchung in der 24.-31.+6 Schwangerschaftswoche (Zeitpunkt PREG 0) sowie Nachuntersuchungen 1, 2, 5 und 10 Jahre nach Geburt des Kindes (PREG 1-4) statt.

Zusätzlich besteht für einige Probandinnen die Möglichkeit im Rahmen der PREG 0 - Visite an einer fMEG-Messung am fMEG-Zentrum Tübingen teilzunehmen.

In dieser Dissertation werden ausschließlich die Daten jener Probandinnen bearbeitet, welche im Zeitraum zwischen dem 03. Juli 2013 und dem 09. Mai 2018 an der fMEG-Messung teilgenommen haben. Die Nachuntersuchungs-Zeitpunkte PREG 1-4 werden hierfür außer Acht gelassen, da sie die Zeit nach der Schwangerschaft erfassen.

### 2.1.2) Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte über eine gezielte Ansprache von geeigneten und einwilligungsfähigen Teilnehmerinnen. In der Medizinischen Klinik IV findet eine Sprechstunde statt, in die Schwangere zu Diagnostik und Therapie eines möglichen Gestationsdiabetes kommen. Im Zuge dessen wird häufig ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) angeordnet, der bei Einverständnis der Probandin zur Studienteilnahme kombiniert mit der fMEG-Messung durchgeführt werden kann. Der OGTT-Test ist inzwischen Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien und für alle Schwangeren empfohlen, sodass keine Mehrbelastung der Probandinnen entsteht. Die ärztlichen Mitarbeiter der Medizinischen Klinik IV sind verantwortlich für Rekrutierung und Aufklärung der Patientinnen sowie für die ärztliche Betreuung während der Messungen.

Im Rahmen der üblichen Qualitätszirkel der Universitätsfrauenklinik Tübingen wird auf die Studie verwiesen, um weitere Probandinnen aus den Sprechstunden der niedergelassenen Frauenärztinnen und -ärzte zu gewinnen.

### 2.1.3) Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für den Einschluss ist die generelle Einwilligungsfähigkeit und eine unterschriebene Einverständniserklärung.

Für die Auswertung im Rahmen dieser Dissertation werden nur Probandinnen eingeschlossen, die im Rahmen der PREG 0-Visite eine fMEG-Messung abgeschlossen haben und bei denen eine Nüchternblutentnahme inklusive einer Bestimmung von IL6 durchgeführt worden ist.

#### Einschlusskriterien:

- Einwilligungsfähigkeit und unterschriebene Einverständniserklärung
- Frauen in der 24. – 31. + 6 Schwangerschaftswoche
- Sicheres Schwangerschaftsalter (rechnerische und sonographische Überprüfung im 1. Trimenon)
- Einzelschwangerschaft

#### Ausschlusskriterien:

- Alter unter 18 Jahre
- Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2
- GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- CRP > 1 mg/dl
- Transaminasenerhöhung um das 2-fach der oberen Norm
- Kardiale Vorerkrankungen
- Gewichtsabnahme von > 10 % innerhalb der vergangenen 6 Monate
- Psychische Störungen
- Chronische Alkoholkrankheit oder Drogenabusus
- Blutzuckererhöhende oder -senkende medikamentöse Therapie, wie z.B. Steroide, Antidiabetika, Insulin.

## 2.2) Datenerhebung

### 2.2.1) fMEG-Messungen

#### 2.2.1.1) Aufbau des Gerätes

Die Messungen wurden mit dem im Tübinger fMEG-Zentrum seit 2008 installierten biomagnetischen Multisensorsystem (SARA-II-System, VSM Med Tech, Ltd, Port Coquitlam, Canada) durchgeführt. Es ist das weltweit dritte Gerät dediziert für fetale Untersuchungen und wurde nach dem Vorbild des Gerätes entwickelt, das seit dem Jahr 2000 an der „University of Arkansas for Medical Sciences“ (Little Rock, Arkansas, USA) steht (*Eswaran et al., 2002; Eswaran et al., 2007; Holst et al., 2005*).

Das System enthält 156 hochsensible SQUID-Sensoren (Superconducting Quantum Interference Device), die auf einer 850 cm<sup>2</sup> großen Fläche in einem Abstand von durchschnittlich 2.5 cm angebracht sind (*Preissl et al., 2004; Vrba, Robinson, McCubbin, Murphy et al., 2004*). 29 zusätzliche Referenzsensoren sind auf dem Gerät angebracht, um externe Störgeräusche zu detektieren und so die Aufnahmequalität zu verbessern (*Preissl et al., 2005*).

Die Sensorenfläche ist konkav gewölbt, um sich an die Form des Abdomens der schwangeren Probandin anzupassen. Sie ist so konzipiert, dass die fetalen Magnetfelder über der Fläche des gesamten Abdomens (von der Symphyse bis zum höchsten Punkt des Uterus) aufgezeichnet werden können.

Die Probandin kniet auf dem Gerät und kann sich mit dem Oberkörper nach vorne völlig entspannt auf die Sensorfläche legen (siehe Abbildung 1). Diese Bauchlagerung verhindert das Risiko eines Auftretens des Vena-Cava-Kompressionssyndroms im Vergleich zu anderen fetalen Magnetographen (*Preissl et al., 2004*). Um die Sitzposition zu verbessern, kann außerdem die Höhe des Gerätes individuell angepasst werden.

Da sich die magnetische Aktivität des fetalen Gehirns im Femtotesla-Bereich abspielt (ca. 10<sup>-15</sup> Tesla), werden zur Erfassung hochsensible Sensoren benötigt. Die SQUID (Superconducting Quantum Interference Devices)-Sensoren können diese sehr kleinen magnetischen Felder nur bei extrem niedrigen Temperaturen

(flüssiges Helium, 4 Kelvin) erfassen (*Fishbine, 2003*). Die Abtastrate (Sampling rate) während der Messungen beträgt 610.352 Hz.

Da das Erdmagnetfeld (ca.  $10^{-4}$  Tesla) und in der Nähe befindliche elektronische Geräte (ca.  $10^{-7}$  Tesla) deutlich stärkere magnetische Signale aussenden als das fetale Herz (ca.  $10^{-12}$  Tesla) und das fetale Gehirn (ca.  $10^{-15}$  Tesla) (*Sheridan et al., 2010*), befindet sich das fMEG-Gerät in einem magnetisch komplett abgeschirmten Raum (Vakuumschmelze, Hanau, Deutschland) (*Preissl et al., 2005; Sheridan et al., 2010*). Im Messraum befinden sich eine Kamera und eine Gegensprechanlage, mit denen die Patientin während der Messung ständig in Kontakt mit den Personen, die die Messung durchführen, stehen kann.

Auch Metall löst durch Induktion ein magnetisches Störfeld aus, weshalb die Probandinnen keinerlei metallische Gegenstände in der Messkammer bei sich tragen dürfen, wie z.B. Reißverschlüsse, Knöpfe, Piercings oder Schmuck.

Um das Köpfchen des Fetus im Bezug zum System lokalisieren zu können werden vier mobile Magnetspulen benutzt. Davon wird eine Spule auf der Haut der Mutter aufgebracht direkt über der zuvor durch Ultraschall bestimmten Lokalisation des Köpfchens („head coil“). Die drei anderen Spulen sind an einem Gurt angebracht, der der Mutter um den Bauch gelegt wird, um so Referenzpunkte an ihrer rechten, linken und dorsalen Seite zu bilden und außerdem maternale Bewegungen zu erfassen (*Micheli et al., 2010; Preissl et al., 2004*). Über diese vier Spulen wird nun vor und nach jeder Messung die Lokalisation des Köpfchens bestimmt und mit Ultraschall kontrolliert um etwaige fetale Lageänderung während der Messung erfassen und bei der Datenauswertung berücksichtigen zu können (*Draganova et al., 2007*).

Zwischen dem Bauch der Probandin und der Sensorenfläche wird außerdem noch ein luftgefüllter Ballon platziert, der über ein Schlauchsystem mit einem Lautsprecher außerhalb des Messraums verbunden ist und so die akustischen Reize auf den Fetus überträgt (*Draganova et al., 2007*).



**Abbildung 1:** Positionierung der Probandin auf dem fMEG-Gerät

### 2.2.1.2) Ablauf der Messungen

Die Probandinnen kommen jeweils um 8 Uhr morgens nach einer mindestens fünfstündigen Nahrungs-, Flüssigkeits- und Suchtmittelkarenz ins fMEG-Zentrum Tübingen. Im Rahmen eines Oralen Glukosetoleranztests (OGTT) finden insgesamt drei fMEG-Messungen und fünf Blutentnahmen nach einem strikt festgelegten Zeitplan statt (Tabelle 1):

**Tabelle 1:** Zeitlicher Ablauf der Messungen

<b>Geplante Zeit</b>	<b>Zeit nach Glukoselösung (min)</b>	<b>Durchgeführte Maßnahme</b>
08:00		Urinprobe
		Anamnese
		Ultraschall
08:30-08:50		fMEG-Messung 1
09:00		Legen eines venösen Zugangs (Abbocath 20G) + 1. Blutentnahme
09:05	<b>0</b>	Trinken der OGTT-Lösung (75g Glukose)
		CTG
09:35	<b>+30</b>	2. Blutentnahme
09:40-10:00		fMEG-Messung 2
10:05	<b>+60</b>	3. Blutentnahme
		Fragebögen
10:35	<b>+90</b>	4. Blutentnahme
10:40-11:00		fMEG-Messung 3
11:05	<b>+120</b>	5. Blutentnahme
		Ultraschall
		Urinprobe
		Frühstück

Nach dem Eintreffen der Probandin im fMEG-Zentrum findet zuerst eine ausführliche Anamnese mit einer Hebamme statt. Außerdem wird eine körperliche Untersuchung und die Messung der Vitalzeichen durchgeführt.

Die anschließende Ultraschalluntersuchung vor der ersten fMEG-Messung dient dazu, Lage und Kopflokalisation des Kindes festzustellen. Dies wird nach Ende der letzten Messung kontrolliert, um etwaige Lageänderungen zu erfassen und berücksichtigen zu können.

Die fMEG-Messungen dauern jeweils 20 min. und sind aufgeteilt in eine 15-minütige Messung der spontanen Hirnaktivität und eine 6-minütige Messung der fetalen Hirnantwort auf eine auditorische Stimulation.

Die auditorische Stimulation erfolgt mittels eines Oddball-Paradigmas (*Draganova et al., 2007*). Bei diesem Stimulationsschema werden zu 80% Standardtöne mit einer Frequenz von 500 Hz und zu 20% deviante Töne mit einer Frequenz von 700 Hz abgespielt. Die Reihenfolge erfolgt nach dem Zufallsprinzip. Durch dieses Prinzip soll eine Habituation an die Töne vermieden werden. Die Töne haben eine Dauer von 500 ms und werden mit einem Interstimulusintervall von 2 s +/- 0,5 s abgespielt. Die Töne werden mit einer Lautstärke von 95 dB abgespielt. Unter Berücksichtigung der Tonabschwächung durch das maternale Gewebe beträgt der Ton, der beim Fetus ankommt, noch 65 dB (*Linder et al., 2014*).

### 2.2.2) Physiologische Parameter

Bei den Probandinnen werden diverse physiologische Parameter erhoben:

In einer ausführlichen Anamnese werden Daten zum Schwangerschaftsverlauf erfragt, sowie das Schwangerschaftsalter, frühere Schwangerschaften und Geburten. Außerdem werden sozioökonomische und demographische Daten erhoben.

In einer körperlichen Untersuchung werden Größe, Gewicht, Blutdruck und Puls festgestellt.

Im Rahmen der PREG-Studie füllen die Probandinnen außerdem verschiedene Fragebögen aus zu den Themen allgemeine Gesundheit, Essverhalten, Kinder, depressive Symptome und chronischer Stress.



Bei einer venösen Blutentnahme wird den Probandinnen Serum und Plasma entnommen und unter anderem folgende Laborwerte bestimmt: Interleukin 6, Serumglukose, Insulin und die nicht-veresterten freien Fettsäuren (NEFA).

#### 2.2.2.1) IL6-Bestimmung

Bei der basalen Nüchternblutentnahme wird den Probandinnen neben diversen anderen Parametern (s. 2.2.2) auch der IL6-Serumspiegel abgenommen. Die Blutproben werden dann im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen analysiert.

Zur quantitativen Bestimmung des IL6 wird ein Immunassay-Kit (Human IL6 Quantikine HS ELISA Kit HS600B; R&D Systems, Minneapolis, USA) verwendet und gemäß den Angaben des Herstellers angewendet.

#### 2.2.2.2) Oraler Glukosetoleranztest

Im Rahmen der Studie wird bei jeder Probandin ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Dazu trinkt die Probandin 75g einer standardisierten Glukoselösung (OGTT Roche Accu Check Dextro). Wie unter 2.2.1.2 schon erklärt, verbleibt die Probandin danach zwei Stunden im fMEG-Zentrum und bekommt alle 30 min. eine Blutentnahme über einen zu Beginn gelegten venösen Zugang. Neben weiteren Parametern werden aus dem venösen Blut Glukose, Insulin, Proinsulin und C-Peptide bestimmt.

Anhand des OGTT wird die Diagnose Gestationsdiabetes nach den Grenzwerten der Deutschen Diabetes Gesellschaft gestellt oder ausgeschlossen. Als Gestationsdiabetes wird das Erreichen oder Überschreiten von mindestens einem der drei Grenzwerte für die Blutglukose im venösen Plasma nach IADPSG-Kriterien (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) gewertet (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Grenzwerte für die Diagnosestellung eines GDM im venösen Plasma nach IADPSG-Konsensus-Empfehlungen, adaptiert aus der S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (Deutsche Diabetes Gesellschaft [DDG], 2018)

Zeitpunkt 24+0–27+6 SSW	Grenzwerte IADPSG/WHO venöses Plasma (mg/dl)	Grenzwerte IADPSG/WHO venöses Plasma (mmol/l)
Nüchtern	≥ 92	≥ 5,1
Nach 1 Stunde	≥ 180	≥ 10,0
Nach 2 Stunden	≥ 153	≥ 8,5

### 2.2.2.3) Relative Gewichtszunahme der Mutter

Als weiterer Parameter wurde die relative Gewichtszunahme der Mutter in der Schwangerschaft bis zum Messzeitpunkt berechnet. Dies geschah wie im Paper vom Mat Husin et al. (*Mat Husin et al., 2020*) basierend auf Empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (*Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines., 2009*).

Die relative mütterliche Gewichtszunahme bis zum Messzeitpunkt wurde wie folgt berechnet (*Mat Husin et al., 2020*):

$$= \frac{\text{Relative mütterliche Gewichtszunahme bis zum Messzeitpunkt}}{\text{Gewicht während SS (kg) – Gewicht vor SS (kg) – 1.25 kg}} + 1.25 \text{ kg}$$

$$\text{Gestationsalter (Wochen) – 12 Wochen}$$

Für die Gewichtszunahme im ersten Trimester wurde die empfohlene Gewichtszunahme von 1.25 kg vorausgesetzt. Das Gewicht während der Schwangerschaft wurde am Tag der fMEG-Messung erhoben, wohingegen das Gewicht vor der Schwangerschaft von den Probandinnen erfragt wurde.

#### 2.2.2.4) Insulinsensitivität

Außerdem wurde bei den Probandinnen der Insulinsensitivitätsindex NEFA-ISI bestimmt. Der NEFA-ISI ist ein Insulinsensitivitätsindex speziell zur Anwendung bei schwangeren Frauen (Wagner et al., 2016). Der Score berücksichtigt den aktuellen BMI der Frauen sowie Plasma-Insulin und nicht veresterte freie Fettsäuren (NEFA). Der NEFA-ISI wurde wie folgt berechnet (Wagner et al., 2016):

$$\text{NEFA-ISI}_{0,60,120} = 60 \times e^{3,853-0,9} \times \ln(\text{BMI}) - 0,205 \times \ln(\text{Insulin}_0) - 0,128 \times \ln(\text{Insulin}_{60}) - 0,256 \times \ln(\text{Insulin}_{120}) - 0,138 \times \ln(\text{NEFA}_{120})$$

*[Insulin in pmol/l, NEFA in μmol/l, BMI in kg/m<sup>2</sup>]*

### 2.3) Analyse der fMEG-Daten

Bei den durchgeführten fMEG-Messungen werden jeweils drei spontane Messungen und drei Audio-Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt (s. 2.2.1.2). Es entstehen also pro Probandin sechs Rohdatensätze: 1-Spont, 1-Audio, 2-Spont, 2-Audio, 3-Spont und 3-Audio. Die Datensätze der spontanen Messungen sind jeweils 15 min. lang und sind aufgeteilt in drei Abschnitte á 5 min. Die Datensätze der Audio-Messungen sind jeweils 6 min. lang.

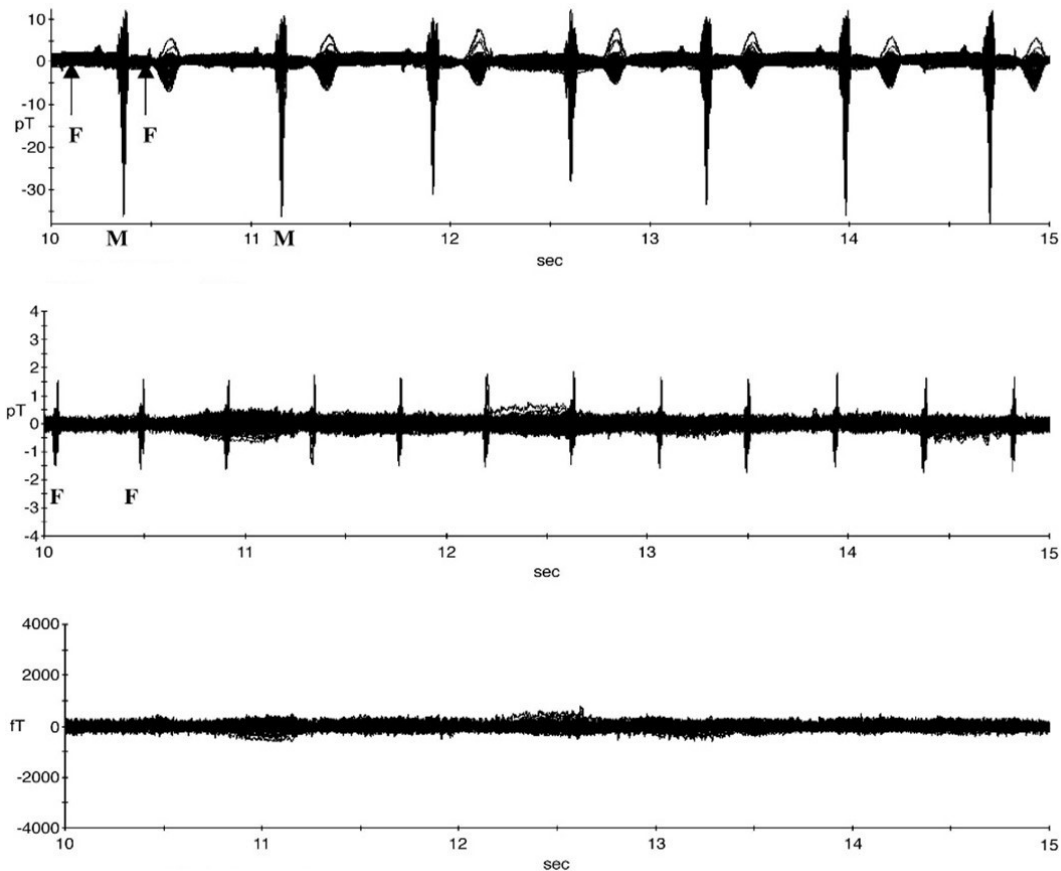
Für die Auswertung der AER-Daten werden die drei Datensätze der Audio-Messungen verwendet, für die Auswertung der HRV-Daten hingegen die drei Datensätze der spontanen Messungen.

#### 2.3.1) Filterung der Daten

Trotz der optimierten Messmethoden ist es nicht zu verhindern, dass bei der fMEG-Aufzeichnung Störsignale mit aufgenommen werden, die beispielsweise durch Umweltgeräusche oder biologische Signale wie Uteruskontraktionen, intestinale Bewegungen, Atemgeräusche oder Bewegungsartefakte entstehen. Da all diese Störsignale deutlich stärker sind als die zu analysierenden fetalen kardialen und kortikalen Daten, müssen sie vor der Datenanalyse herausgefiltert werden, damit die zu analysierenden Signale bei der visuellen Analyse erkannt werden können. Hierzu wird eine Trendentfernung durchgeführt und ein High Pass Filter von 0,5

Hz verwendet, der dafür sorgt, dass alle Signale mit Frequenzen unter 0,5 Hz gedämpft werden.

Nach Entfernung dieser Störungen müssen nun im nächsten Schritt die mütterlichen und fetalen Herzsignale aus den Rohdatensätzen entfernt werden, da auch diese eine vielfach höhere Intensität haben als die Signale des fetalen Gehirns: Der mütterliche Herzschlag (maternales Magnetkardiogramm = mMCG) kann Intensitäten bis zu 100 pT annehmen, der fetale Herzschlag (fetales Magnetkardiogramm = fMCG) 10 pT, wohingegen das fMEG nur eine Stärke zwischen 10 und 80 fT hat.



**Abbildung 2:** Schrittweise Entfernung maternalen und fetalen Herzsignale. M=Maternaler Herzschlag; F=Fetaler Herzschlag. Erste Zeile: fMEG-Signal im Originalzustand; zweite Zeile: fMEG-Signal nach der Entfernung der maternalen Herzschläge; dritte Zeile: fMEG-Signal nach der Entfernung der maternalen und der fetalen Herzschläge. Adaptiert nach (Preissl et al., 2004).

Diese Entfernung wird jeweils doppelt mit zwei unterschiedlichen Datenbearbeitungsprogrammen durchgeführt und die unterschiedlichen Ergebnisse werden danach verglichen, um jeweils mit dem besseren Datensatz weiterarbeiten zu können. Zuerst werden die Daten manuell mit dem Programm DataEditor (CTF DataEditor, VSM Med Tech, Port Coquitlam, Canada) und danach automatisiert mit dem Programm MATLAB (The MathWorks, Inc., Version 9.1 R2016b) bearbeitet. Im Programm DataEditor werden die Herzsignale mithilfe der orthogonalen Signalvektorprojektion (Lowery et al., 2003; Vrba, Robinson, McCubbin, Lowery et al., 2004) entfernt: Dafür wird zuerst manuell eine R-Zacke des maternalen Herzschlages markiert. Die Software speichert diesen QRS-Komplex als Vorlage und durchsucht den Datensatz daraufhin nach ähnlichen Mustern, was „template matching“ genannt wird. Die gefundenen QRS-Komplexe, die dem Ursprungskomplex signifikant ähneln (Korrelationskoeffizient  $>0,95$ ), werden markiert und aus dem Datensatz entfernt, sodass ein Datensatz ohne mütterlichen Herzschlag resultiert.

Das selbe Verfahren wird dann noch ein zweites Mal zur Entfernung der fetalen Herzschläge angewandt (Korrelationskoeffizient  $>0,85$ ), sodass am Ende ein Datensatz ohne Herzaktivität entsteht, in welchem die Hirnaktivität analysiert werden kann und in dem Marker für maternale und fetale Herzschläge enthalten sind.

Teilweise sind einzelne Kanäle vorhanden, in denen sehr große Störungen vorhanden sind, beispielsweise durch Muskelaktivität in den Oberschenkeln der Mutter. Um diese Störungen zu eliminieren werden diese Kanäle aus dem jeweiligen Datensatz entfernt, da diese Störungen ansonsten alle weiteren Analyseschritte deutlich behindern würden.

In MATLAB wird dann für alle Daten noch eine automatische Herzentfernung durchgeführt. Hierbei werden mittels einer Hilbert-Transformation die Herzsignale detektiert, und danach mittels orthogonaler Signalvektorprojektion entfernt (Ulusar et al., 2009; Wilson et al., 2008).

Die neu erstellten Datensätze werden automatisch abgespeichert mit den Endungen „-mMCG“/ „-mMCG-fMCG“ (DataEditor) und „-mMCG2“/ „-mMCG2-fMCG2“ (MATLAB). Wenn bei der Entfernung des fetalen Herzens in DataEditor mehrere Versuche benötigt werden um ein Ergebnis zu erzielen, bei dem möglichst viele

fetale Herzsignale als solche erkannt werden, werden diese Marker als „fMCGa“ oder „fMCGb“ abgespeichert.

### 2.3.2) Analyse der Herzratenvariabilität (HRV)

Die im ersten Schritt aus den Rohdatensätzen extrahierten Daten zur Herzaktivität werden nun weiterverarbeitet um die Herzrate und Parameter der Herzratenvariabilität zu bestimmen. In MATLAB werden mit einem hausintern erstellten Algorithmus aus den Datensätzen ohne maternale Herzsignale („-mMCG2“) die folgenden Parameter errechnet und ausgegeben.

Es werden Histogramme erstellt, welche die Verteilung der RR-Abstände von mMCG, mMCG2, fMCG und fMCG2 vom Mittelwert aufzeigen. Ein zweites Histogramm zeigt diese Daten mit einer Filterung, bei der große Ausreißer entfernt werden. Visuell wird nun bewertet, ob die einzelnen Datensätze normalverteilt sind oder nicht. Die weitere Auswertung der HRV wird nur für normalverteilte Datensätze durchgeführt, um verwertbare Ergebnisse zu erhalten.

In einer Tabelle werden außerdem für mMCG, mMCG2, fMCG und fMCG2 jeweils die mittlere Herzfrequenz (mean HR in beats per minute [bpm]), der mittlere RR-Abstand (mean RR in ms), die Standardabweichung des RR-Abstands (Std of RR in ms) und die relative Standardabweichung des RR-Abstands (Relative Std of RR in %) ausgegeben.

Nur jene Datensätze, deren Histogramme normalverteilt sind und bei denen die Herzfrequenzen im Referenzbereich liegen, werden in den nächsten Analyseschritt eingeschlossen. Die mütterliche Herzfrequenz sollte zwischen 60 und 100 bpm liegen (*Herold, 2017*), die fetale Herzfrequenz zwischen 120 und 160 bpm (*Pildner von Steinburg et al., 2013*).

Im nächsten Schritt wird in MATLAB ein weiterer hausintern erstellter Algorithmus angewendet um die verschiedenen Parameter der HRV zu erhalten. Dieser Algorithmus sucht im ersten Schritt ektopische Schläge und entfernt diese und führt außerdem eine Trendentfernung durch. Nach diesen Arbeitsschritten können die zeitabhängigen Parameter der HRV bestimmt werden: RR-Intervall [ms] (RR),

Herzfrequenz [bpm] (HR), die Standardabweichung der RR-Intervalle [ms] (SDNN) und die Quadratwurzel der Differenzen zwischen den aufeinanderfolgenden RR-Intervallen [ms] (RMSSD) (Mat Husin et al., 2020). Die SDNN ist ein wichtiger Parameter zur Beschreibung der totalen Stabilität der Herzrate, während mit der RMSSD eher die kurzfristige Stabilität der Herzrate beschrieben werden kann. Um die frequenzabhängigen Parameter der HRV berechnen zu können, wird zuerst ein Resampling der Daten und dann eine Spektralanalyse mittels Fast-Fourier-Transformation durchgeführt. Die berechneten frequenzabhängigen Parameter sind: Stärke im niederfrequenten Bereich [ $\text{ms}^2$ ] (LF), Stärke im hochfrequenten Bereich [ $\text{ms}^2$ ] (HF), normalisierte Stärke im niederfrequenten Bereich (LFn), die normalisierte Stärke im hochfrequenten Bereich (HF<sub>n</sub>) sowie das Verhältnis der Stärke im niederfrequenten zu der Stärke im hochfrequenten Bereich (LFHF) (Mat Husin et al., 2020). Außerdem werden noch einige Parameter zur Beschreibung der Datenqualität ausgegeben.

### 2.3.3) Analyse der auditorisch evozierten Potentiale (AER)

Auf Basis der Datensätze nach Entfernung der mütterlichen und fetalen Herzsignale wird nun die Latenz der AER als Marker für die Entwicklung des fetalen zentralen Nervensystems bestimmt. Zur Analyse der Reaktion des fetalen Gehirns auf die auditiven Reize wird im ersten Schritt von allen AUDIO-Messungen jeweils derjenige Datensatz ausgewählt, bei dem die MCG-Extraktion im Hinblick auf die Anzahl der erfassten Herzschläge und die Anzahl zurückgebliebener Artefakte am besten funktioniert hat („mMCG-fMCG“ oder „mMCG2-fMCG2“). Dieser Datensatz wird um die jeweiligen Marker der Tonstimulation, von 200 ms vor bis 1000 ms nach Stimulusonset, geschnitten. Dann wird in jedem dieser Abschnitte eine Baselinekorrektur durchgeführt, das heißt aufgrund des Signals in den 200 ms vor dem Stimulus wird eine Baseline für das Signal nach der Stimulation errechnet. Außerdem werden alle Abschnitte, welche Amplituden von  $>2,0$  pT aufweisen, entfernt und bei der anschließenden Analyse nicht berücksichtigt, da diese Amplituden mit hoher Wahrscheinlichkeit von Artefakten verursacht werden. Im Anschluss werden all diese Abschnitte gemittelt. Es entsteht also jeweils ein Datensatz mit den gemittelten Hirnreaktionen auf Standardstimuli, auf deviante Stimuli und ein

Mismatch-Datensatz, in dem die Reaktion auf Standardstimuli von der Reaktion auf deviante Stimuli abgezogen wird (siehe auch Kapitel 2.2.1.2).

Diese Datensätze werden daraufhin mit dem DataEditor visuell analysiert:

Zuerst wird im Messprotokoll die per Ultraschall bestimmte Kopflokalisation mit der Lokalisation des head coil in der in DataEditor erstellten Map verglichen. Dann werden manuell die Kanäle im großen Umkreis des Köpfchens für die Analyse ausgewählt. Der erste große Ausschlag (Peak) nach Stimulation, welcher im Bereich zwischen 100 ms und 800 ms liegt, wird ausgewählt. An diesem Zeitpunkt werden nun nach folgenden Kriterien fünf Kanäle ausgewählt, anhand derer die AER bestimmt wird:

- 1.) Die Kanäle liegen nahe der bestimmten Kopflokalisation.
- 2.) Die Kanäle besitzen eine RootMeanSquare-Amplitude (RMS) von  $> 5$  fT.
- 3.) Das Verhältnis von Signal zu errechnetem Störsignal (signal-to-noise-ratio) beträgt mindestens 2:1. Dieses Störsignal wird mit der Methode des plus-minus-averaging (PM) berechnet, wobei die Differenz der Mittelwerte der geraden und der ungeraden Trials berechnet wird (*Draganova et al., 2007; Holst et al., 2005*). Dies soll verhindern, dass Störsignale versehentlich als AER erkannt werden. Die Latenz wird über den Zeitpunkt der höchsten mittleren Amplitude der AER über die ausgewählten fünf Kanäle bestimmt.

Dokumentiert wird die Latenz [ms], RMS [fT] und PM [fT] des ersten und des höchsten gefundenen Peaks, sowie jeweils die fünf verwendeten Kanäle.

## 2.4) Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Es wurde für alle weiteren Schritte ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt, d.h. Ergebnisse mit  $p < 0.05$  wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Im ersten Schritt wurden bei allen zu untersuchenden fMEG-Daten, also den AER-Latenzen, den Herzraten und den Parametern der Herzratenvariabilität, jene Ausreißer entfernt, welche eine Abweichung von mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert hatten.



Danach wurden alle vorliegenden Daten auf Normalverteilung getestet. Hierfür wurde ein Shapiro-Wilk-Test durchgeführt, bei dem bei  $p > 0.05$  eine Normalverteilung angenommen wurde. Nicht normalverteilte Daten wurden im nächsten Schritt transformiert, je nach Verteilung der vorliegenden Daten entweder durch Logarithmieren oder das Anwenden einer Quadratwurzelfunktion, mit der Absicht eine Normalverteilung zu erreichen.

Um normalverteilte unabhängige Stichproben zu vergleichen, wurde im nächsten Schritt eine bivariate Korrelation nach Pearson berechnet; bei nicht normalverteilten Daten wurde eine Korrelation nach Spearman-Rho berechnet.

Beim Vorliegen einer signifikanten Korrelation wurde im nächsten Schritt eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den etwaigen Einfluss verschiedener Kovariaten herauszufinden.

In einem explorativen Ansatz wurden Mediationsanalysen mit PROCESS von Hayes (2018) durchgeführt, um den Einfluss einzelner Kovariaten auf die untersuchten Zusammenhänge näher zu untersuchen (*Hayes & Little, 2018*).

In einem weiteren explorativen Ansatz wurde ein Mediansplit der IL6-Werte durchgeführt und dann untersucht, ob innerhalb der untersuchten Variablen ein Mittelwertsunterschied zwischen den IL6-Gruppen besteht.

### 3) Ergebnisse

#### 3.1) Probandinnenkollektiv

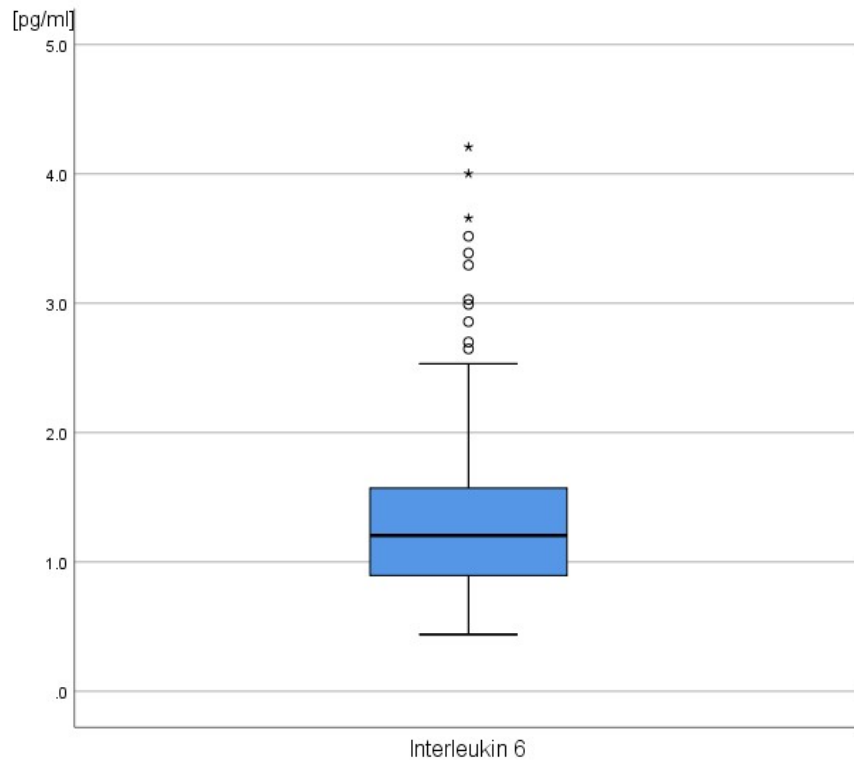
Es wurden 138 Frauen in die fMEG-Studie eingeschlossen; bei fünf dieser Frauen wurde jedoch kein IL6-Wert bestimmt. Somit umfasst das Probandinnenkollektiv dieser Dissertation 133 Frauen.

Der Mittelwert der IL6-Werte liegt bei 1.38 pg/ml mit einer Standardabweichung von 0.72 pg/ml. Diese Werte sind vereinbar mit den Ergebnissen bisheriger Studien zu IL6-Werten in der Schwangerschaft, in deren Populationen sich die IL6-Werte über einen Bereich von 1 bis 3 pg/ml erstreckten (*Coussons-Read et al., 2007; Graham et al., 2018*). Die IL6-Werte sind nicht normalverteilt, weshalb alle folgenden Analysen mit den natürlich logarithmierten IL6-Werten durchgeführt wurden, welche normalverteilt sind.

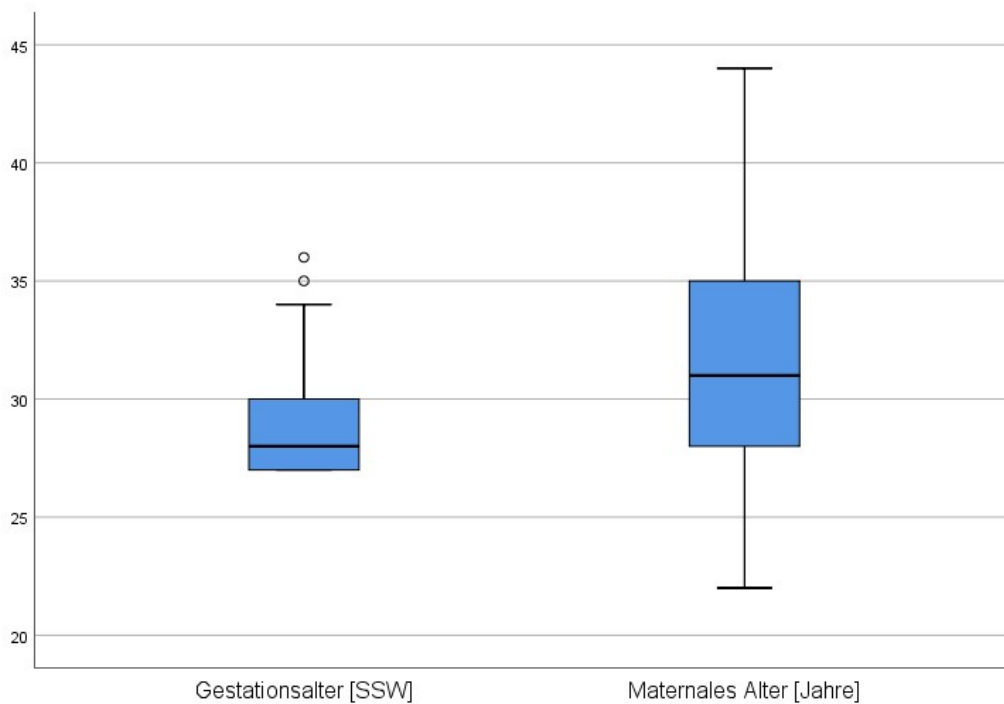
Die Frauen befanden sich zum Zeitpunkt der Studienteilnahme in einem Alter zwischen 22 und 44 Jahren, wobei das Durchschnittsalter bei knapp 32 Jahren lag. Die Probandinnen befanden sich in einem Schwangerschaftsalter von der 27. bis zur 36. SSW, da in diesem Schwangerschaftsalter standardmäßig der OGTT durchgeführt wird, und waren im Durchschnitt in der 29. SSW. Das maternale Alter ist normalverteilt, das Gestationsalter jedoch nicht. Bei allen Schwangerschaften handelte es sich um komplikationslose Einzelschwangerschaften.

**Tabelle 3:** Verteilung von Interleukin 6 [pg/ml], Gestationsalter [SSW] und maternalem Alter [Jahre]

	Interleukin 6	Gestationsalter	Maternales Alter
N	133	133	133
Median	1.205	28.000	31.00
Mittelwert	1.379	28.677	31.71
Std.-Abweichung	.727	1.782	4.952
Minimum	.440	27.0	22
Maximum	4.208	36.0	44



**Abbildung 3:** Verteilung der Interleukin 6-Werte [pg/ml]



**Abbildung 4:** Verteilung von Gestationsalter [SSW] und maternalem Alter [Jahre]

Der BMI der Frauen vor der Schwangerschaft lag im Bereich zwischen 17 und 42 kg/m<sup>2</sup>, wobei der Durchschnitt hier mit 24,8 kg/m<sup>2</sup> im Bereich des oberen Normalgewichts zu verordnen war (*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V [DGGG], 2019*). Die relative Gewichtszunahme seit diesem Erhebungszeitpunkt vor der Schwangerschaft bis zum Zeitpunkt der Messung betrug im Durchschnitt 0,5 kg/Woche.

Die Daten zum BMI vor der Schwangerschaft sind nicht normalverteilt. In den folgenden Analysen wurde der natürliche Logarithmus des BMI verwendet, da diese Daten der Normalverteilung näherkommen. Die Daten zur relativen Gewichtszunahme hingegen sind normalverteilt.

25 der Frauen hatten einen nachgewiesenen Gestationsdiabetes (*DDG, 2018*), während 106 der Frauen eine normale Glukosetoleranz (NGT) aufwiesen.

Die Insulinsensitivität der Probandinnen wurde mittels des NEFA-ISI bestimmt, welcher speziell für schwangere Probandinnen entwickelt wurde (*Wagner et al., 2016*). Es existieren zum aktuellen Zeitpunkt keine validierten Grenzwerte für eine Interpretation des NEFA-ISI bezüglich einer Einteilung der Probandinnen in eine Gruppe mit normaler oder eingeschränkter Insulinsensitivität. Der Mittelwert unserer Daten (3.56) ist jedoch vergleichbar mit den Ergebnissen von Wagner et al., bei denen der Mittelwert in ihrem 2017 publizierten Erratum zum Paper von 2016 bei 3.0 lag (*Wagner et al., 2016, 2017*).

Die Werte des NEFA-ISI sind in unserer Population nicht normalverteilt.

Ein Gestationsdiabetes entwickelt sich in der Regel aus einer gestörten Glukosetoleranz, welche auf Basis einer chronischen Insulinresistenz entsteht; der mütterliche BMI ist ein anerkannter Risikofaktor für das Auftreten eines Gestationsdiabetes (*Plows et al., 2018*). Die relative mütterliche Gewichtszunahme ist außerdem abhängig vom BMI vor der Schwangerschaft (*Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines., 2009*). Aus diesem Grund wurde in unserer Population untersucht, inwiefern die Kovariaten BMI vor der Schwangerschaft, relative mütterliche Gewichtszunahme

und der NEFA-ISI als Maß für die Insulinsensitivität bzw. -resistenz, miteinander korrelieren:

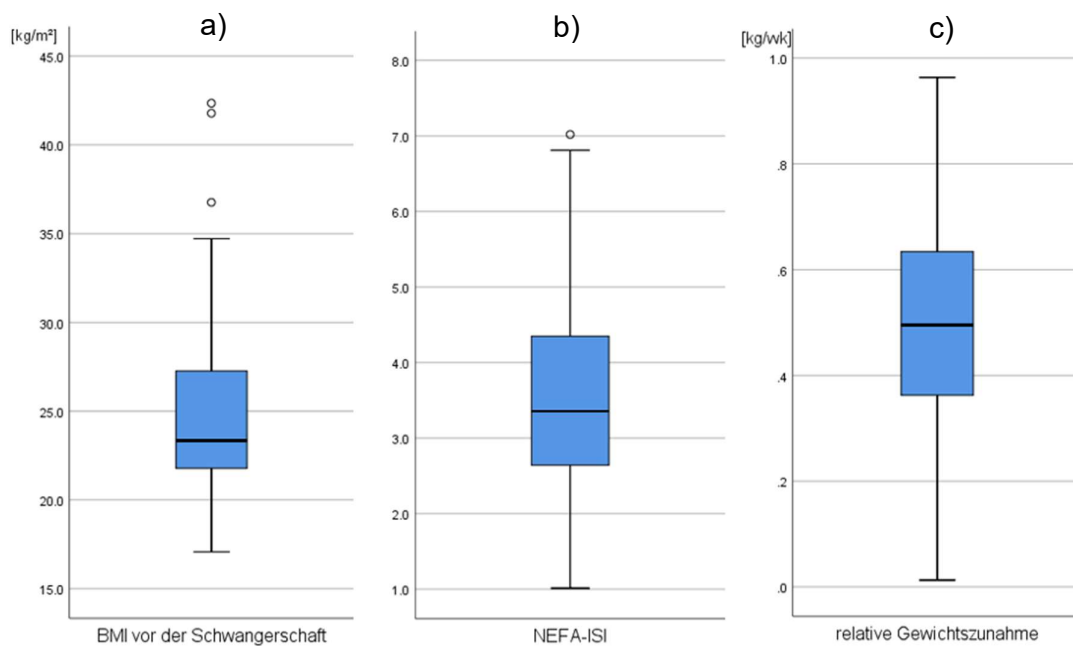
Der BMI vor der Schwangerschaft korreliert signifikant mit der relativen mütterlichen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft ( $r_{sp}=-0.316$ ,  $p=0.002$ ), das heißt je höher der BMI der Frauen desto geringer die Gewichtszunahme. Außerdem korrelieren der BMI vor der Schwangerschaft und der NEFA-ISI signifikant miteinander ( $r_{sp}=-0.465$ ,  $p<0.001$ ), wobei ein erhöhter BMI mit einer erniedrigten Insulinsensitivität einhergeht. Auch der NEFA-ISI und die relative mütterliche Gewichtszunahme korrelieren signifikant miteinander ( $r_{sp}=0.218$ ,  $p=0.036$ ); hierbei zeigt sich ein Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Insulinsensitivität und einer verminderten Gewichtszunahme.

Ebenfalls in der Literatur beschrieben sind Zusammenhänge von IL6 sowohl mit dem Auftreten eines GDM (*Morisset et al., 2011; Siddiqui et al., 2019*), als auch mit dem mütterlichen BMI (*Atègbo et al., 2006; Perrin et al., 2018*). Außerdem ist die relative mütterliche Gewichtszunahme abhängig vom BMI vor der Schwangerschaft (*Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines., 2009*), weshalb auch hier ein Zusammenhang mit IL6 bestehen könnte. Deshalb wollten wir diese Zusammenhänge auch in unserer Population prüfen:

Die IL6-Werte korrelieren in der untersuchten Population signifikant mit dem BMI vor der Schwangerschaft ( $r_{sp}=0.263$ ,  $p=0.009$ ), mit der relativen mütterlichen Gewichtszunahme ( $r_p=-0.226$ ,  $p=0.026$ ) und mit dem NEFA-ISI ( $r_{sp}=-0.349$ ,  $p<0.001$ ). Ein erhöhter IL6-Wert steht hier also im Zusammenhang mit einem erhöhten BMI, einer verminderten relativen Gewichtszunahme und einer verminderten Insulinsensitivität.

**Tabelle 4:** Verteilung des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft [kg/m<sup>2</sup>], der relativen Gewichtszunahme [kg/Woche] und des NEFA-ISI

	BMI vor der Schwangerschaft	relative Gewichtszunahme	NEFA-ISI
N	97	97	128
Median	23.335	.495	3.357
Mittelwert	24.919	.496	3.562
Std.-Abweichung	4.780	.199	1.226
Minimum	17.070	.013	1.012
Maximum	42.351	.964	7.020



**Abbildung 5:** a) Verteilung des BMI vor der Schwangerschaft [kg/m<sup>2</sup>] / b) Verteilung des NEFA-Insulinsensitivitätsindex (NEFA-ISI) / c) Verteilung der relativen Gewichtszunahme bis zum Zeitpunkt der Messung [kg/Woche]

## 3.2) Analyse der fetalen Hirndaten

### 3.2.1) Deskriptive Parameter der fetalen Hirndaten

Zur Auswertung der ersten Hypothese mit der Fragestellung, ob IL6 einen Einfluss auf die Reaktionszeit des fetalen Gehirns auf einen auditorischen Stimulus hat, wurden die AER-Latenzen für die drei Zeitpunkte im Rahmen des OGTT bestimmt (Latenz 1 = Nüchtern, Latenz 2 = nach 60 min., Latenz 3 = nach 120 min.).

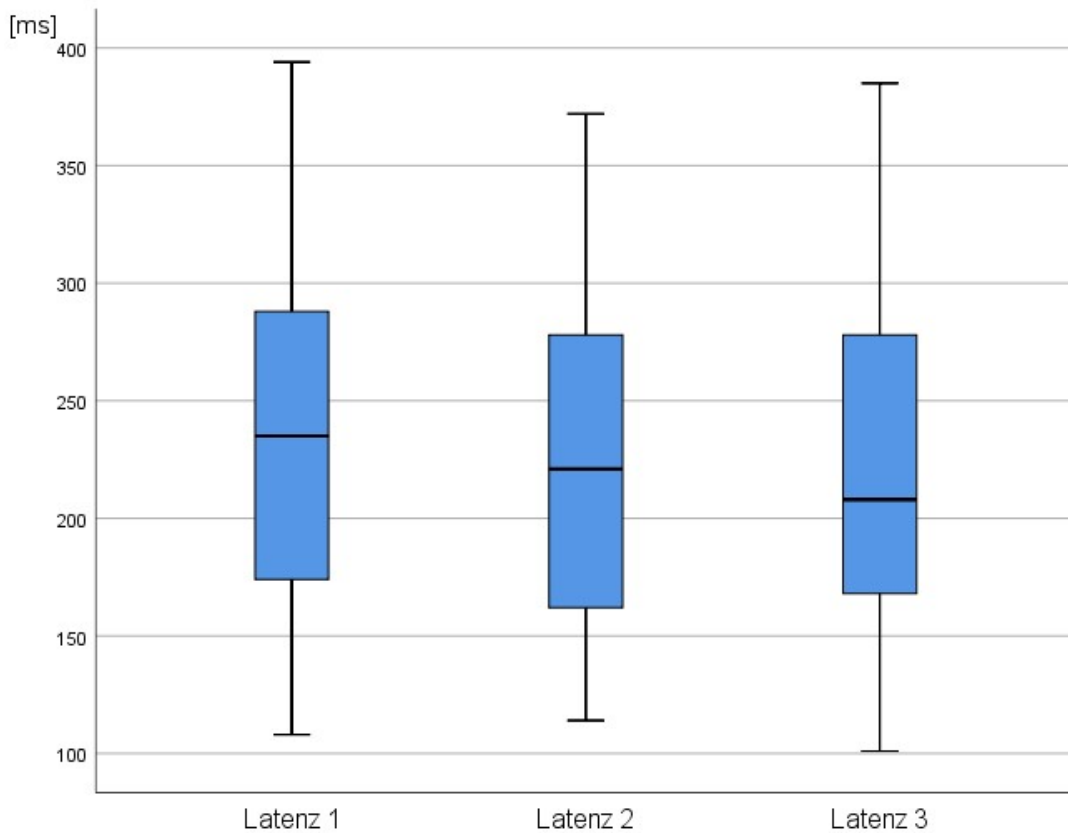
Anfangs lag die folgende Anzahl an auswertbaren Daten vor: Für Latenz 1 n=89, für Latenz 2 n=83, für Latenz 3 n=79. In die weiteren Analysen wurden jedoch nur jene Latenzen eingeschlossen, welche sich in einem Bereich unter 400 ms befanden. Dies geschah auf Grundlage von Erkenntnissen, dass neben der frühen Reaktion des fetalen Hirns zwischen 100 und 400 ms nach Stimulation noch eine späte Reaktion zwischen 400 und 600 ms nach Stimulation vorhanden sein kann (*Draganova et al., 2007*). Um diese zwei Signale nicht zu vermischen und nur die frühe Reaktion zu untersuchen, wurden die Latenzen >400 ms aus den Analysen exkludiert. Auch in Tabelle 5 und Abbildung 8 sind nur Latenzen <400 ms abgebildet. Bei der Entfernung der Ausreißer mit einer Abweichung von mehr als drei Standardabweichungen wurde außerdem ein Wert bei Latenz 2 entfernt.

Daraus ergaben sich für alle im weiteren Verlauf durchgeführten Analysen für Latenz 1 n=83, für Latenz 2 n=71 und für Latenz 3 n=66.

Da die Latenzen aller drei Zeitpunkte nicht normalverteilt waren, wurden die folgenden Analysen mit den Quadratwurzeln der Daten durchgeführt, welche für die Zeitpunkte 1 und 3 normalverteilt waren, für Zeitpunkt 2 jedoch nicht.

**Tabelle 5:** Verteilung der fetalen AER-Latenzen zu allen 3 Messzeitpunkten, wobei nur Latenzen <400 ms eingeschlossen wurden

	Latenz 1	Latenz 2	Latenz 3
N	83	71	66
Median	235.00	221.00	208.00
Mittelwert	238.02	226.99	224.92
Std.-Abweichung	77.533	73.282	77.101
Minimum	108	114	101
Maximum	394	372	385



**Abbildung 6:** Verteilung der fetalen AER-Latenzen zu allen 3 Messzeitpunkten, wobei nur Latenzen <400 ms eingeschlossen wurden



### 3.2.2) Statistische Analyse der fetalen Hirndaten

Zur Testung der ersten Hypothese sollte untersucht werden, ob ein höheres IL6 mit verlängerten AER-Latenzen des Fetus einhergeht. Dafür wurden im ersten Schritt bivariate Korrelationen zwischen IL6 und den Latenzen des Messzeitpunkts 1, 2 und 3 berechnet. Von all diesen Parametern wurde der natürliche Logarithmus verwendet, wie unter 3.2.2 beschrieben. Im nächsten Schritt wurde für die Latenzen aller drei Zeitpunkte jeweils eine bivariate Korrelation gerechnet.

Die erste Latenz, die im nüchternen Zustand der Probandinnen erhoben wurde, korrelierte nicht signifikant mit IL6 ( $r_p=0.174$ ,  $p=0.116$ ,  $N=83$ ). Auch die zweite Latenz, welche 60 min. nach Glukoseeinnahme der Probandinnen gemessen wurde, korrelierte nicht signifikant mit IL6 ( $r_{sp}=0.138$ ,  $p=0.250$ ,  $N=71$ ). Die dritte Latenz, welche 120 min. nach Glukoseeinnahme der Probandinnen erhoben wurde, wies auch keine signifikante Korrelation mit IL6 auf ( $r_p=0.003$ ,  $p=0.980$ ,  $N=66$ ).

Für keine der drei Latenzen fand sich demnach eine signifikante Korrelation mit IL6.

Im nächsten Schritt wurde trotz der nicht-signifikanten Korrelationen für alle drei Latenzen jeweils eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt mit der jeweiligen Latenz als abhängiger Variable und IL6 sowie den Kofaktoren BMI vor der Schwangerschaft, relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-Insulinsensitivitätsindex und Gestationsalter als unabhängigen Variablen.

Hierbei stellten sich weder IL6 noch eine der Kovariaten als signifikante Prädiktoren für die Latenzen 1 bis 3 heraus; die hier angegebenen p-Werte zeigen jeweils den Einfluss von IL6 (Latenz 1:  $R^2=0.072$ ,  $F(5,62)=0.888$ ,  $p=0.341$  / Latenz 2:  $R^2=0.099$ ,  $F(5,54)=1.071$ ,  $p=0.372$  / Latenz 3:  $R^2=0.020$ ,  $F(5,48)=0.177$ ,  $p=0.913$ ).

Es wurde außerdem noch eine Regressionsanalyse durchgeführt, bei der nur die beiden Kofaktoren BMI vor der Schwangerschaft und Gestationsalter inkludiert wurden, um auszuschließen, dass die signifikante Korrelation der Kofaktoren BMI vor der Schwangerschaft, relative Gewichtszunahme und NEFA-ISI einen signifikanten Effekt verschleiern könnten. Jedoch zeigte sich auch in dieser Analyse kein signifikanter Einfluss der unabhängigen Variablen auf die drei Latenzen (Latenz 1:

$R^2=0.050$ ,  $F(3,62)=1.033$ ,  $p=0.299$  / Latenz 2:  $R^2=0.070$ ,  $F(3,54)=1.282$ ,  $p=0.376$  / Latenz 3:  $R^2=0.014$ ,  $F(3,48)=0.206$ ,  $p=0.848$ ).

**Tabelle 6:** Übersicht über die durchgeführten Regressionsanalysen zu den fetalen Hirndaten

Abhängige Variable	Unabhängige Variablen	p-Werte*
AER-Latenz 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA	0.341 (IL6)
AER-Latenz 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.299 (IL6)
AER-Latenz 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA	0.372 (IL6)
AER-Latenz 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.376 (IL6)
AER-Latenz 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA	0.913 (IL6)
AER-Latenz 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.848 (IL6)

\*Es sind diejenigen p-Werte angegeben, die den Einfluss von IL6 auf die abhängige Variable zeigen. Die p-Werte anderer unabhängiger Variablen sind angegeben, wenn sie signifikant oder trendmäßig vorhanden sind. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt angegeben.

#### Explorativ: Mediansplit IL6

In einem explorativen Ansatz wurde ein Mediansplit (Median IL6=1.205 pg/ml) der Probandinnen in eine Gruppe mit niedrigem IL6 und eine Gruppe mit hohem IL6 durchgeführt. Die Mittelwerte dieser Gruppe betragen 0.89 pg/ml für die Gruppe mit niedrigem IL6 und 1.86 pg/ml für die Gruppe mit hohem IL6. Anschließend wurde untersucht, ob ein Unterschied in den Werten der Latenzen zwischen diesen beiden Gruppen besteht. Hierfür wurde eine ANCOVA mit den Kovariaten Gestationsalter und BMI vor der Schwangerschaft durchgeführt. Es bestand jedoch für alle drei Latenzen kein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen den beiden IL6-Gruppen (Latenz 1:  $p=0.848$  / Latenz 2:  $p=0.647$  / Latenz 3:  $p=0.832$ ).

### 3.3 Analyse der fetalen Herzdaten

#### 3.3.1) Deskriptive Parameter der fetalen Herzdaten

Zur Auswertung der zweiten Hypothese mit der Fragestellung, ob IL6 einen Einfluss auf verschiedene Parameter des fetalen Herzens hat, wurden folgende Parameter erhoben: Herzrate (HR), sowie als repräsentative Parameter für die Herzratenvariabilität SDNN und RMSSD.

#### Fetale Herzrate

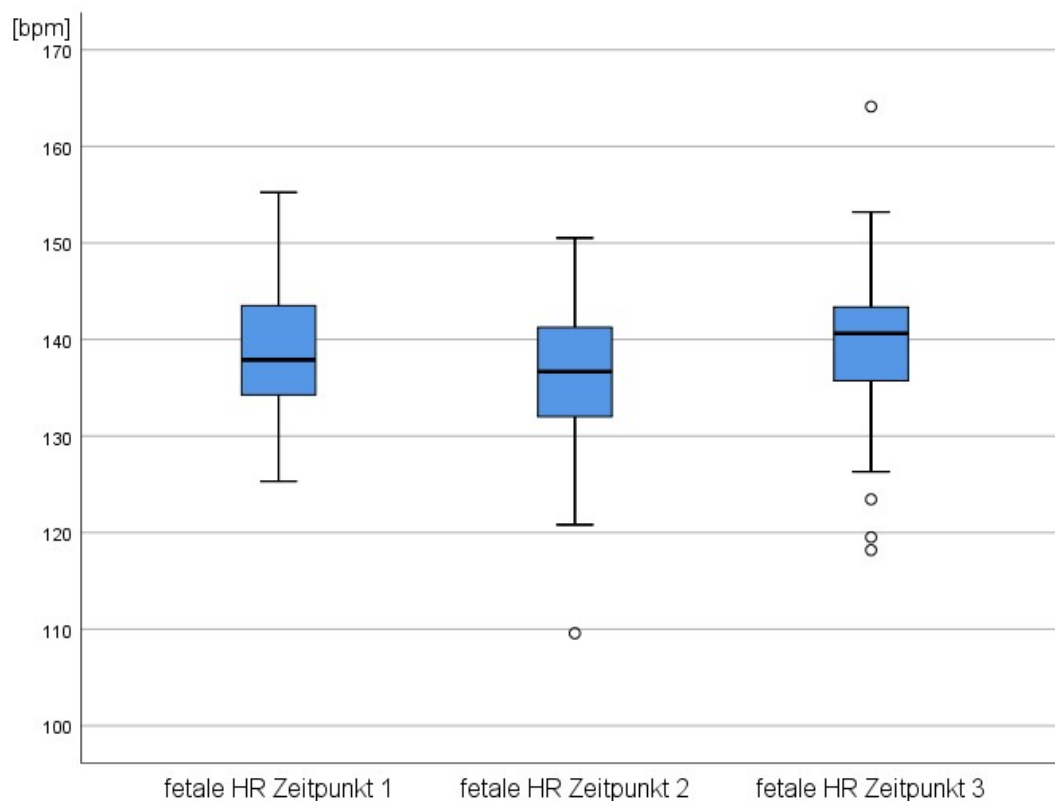
Die Daten zur fetalen Herzrate liegen mit Mittelwerten von 139 bpm (Zeitpunkt 1), 136 bpm (Zeitpunkt 2) und 139 bpm (Zeitpunkt 3) im altersentsprechenden Normalbereich (120 bis 160 bpm) (*Pildner von Steinburg et al., 2013*).

Es wurden bei der Entfernung von Ausreißern mit einer Abweichung von über drei Standardabweichungen bei den Daten zur fetalen Herzrate für Zeitpunkt 1 und 2 jeweils zwei Ausreißer entfernt; bei Zeitpunkt 3 lag kein zu entfernender Ausreißer vor. Es konnten somit Daten zur fetalen Herzrate von n=82 für Zeitpunkt 1, n=74 für Zeitpunkt 2 und n=71 für Zeitpunkt 3 ausgewertet werden.

Die Daten zur fetalen Herzrate zu Zeitpunkt 1 waren normalverteilt, wohingegen die Daten zu Zeitpunkt 2 und 3 nicht normalverteilt waren.

**Tabelle 7:** Verteilung der fetalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm]

	fetale HR Zeitpunkt 1	fetale HR Zeitpunkt 2	fetale HR Zeitpunkt 3
N	82	74	71
Median	137.895	136.665	140.630
Mittelwert	138.882	136.419	139.415
Std.-Abweichung	7.080	6.619	7.570
Minimum	125.31	109.57	118.19
Maximum	155.23	150.51	164.12



**Abbildung 7:** Verteilung der fetalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm]

## Fetale SDNN

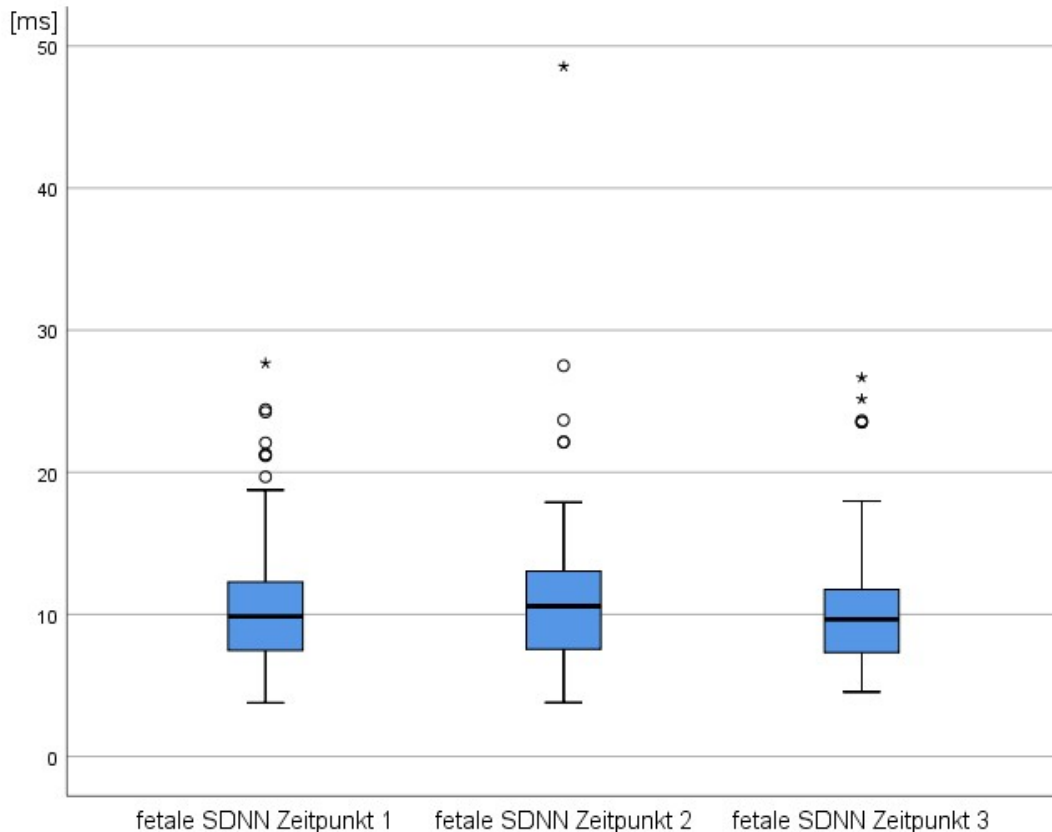
Für die SDNN im fetalen Alter gibt es noch keine validierten Referenzbereiche; unsere Daten liegen jedoch mit Mittelwerten von 10.8 ms (Zeitpunkt 1), 11.4 ms (Zeitpunkt 2) und 10.4 ms (Zeitpunkt 3) in einem ähnlichen Bereich wie Daten bisheriger Studien zur fetalen HRV (*Fehlert et al., 2017; Mat Husin et al., 2020; Schneider et al., 2008*).

Bei der Entfernung von Ausreißern aus den fetalen SDNN-Daten wurden bei Zeitpunkt 1 zwei Ausreißer entfernt und für die Zeitpunkte 2 und 3 jeweils vier Ausreißer. Somit lagen zur weiteren Auswertung fetale SDNN-Daten von n=82 für Zeitpunkt 1, n=72 für Zeitpunkt 2 sowie n=67 für Zeitpunkt 3 vor.

Da die Daten für alle drei Zeitpunkte nicht normalverteilt waren, wurden für die weiteren Analysen die natürlich logarithmierten Daten verwendet. Diese logarithmierten Daten waren für Zeitpunkt 1 normalverteilt, für die Zeitpunkte 2 und 3 jedoch nicht.

**Tabelle 8:** Verteilung der fetalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

	fetale SDNN Zeitpunkt 1	fetale SDNN Zeitpunkt 2	fetale SDNN Zeitpunkt 3
N	82	72	67
Median	9.860	10.575	9.650
Mittelwert	10.814	11.353	10.438
Std.-Abweichung	4.939	6.342	4.870
Minimum	3.78	3.79	4.54
Maximum	27.68	48.56	26.66



**Abbildung 8:** Verteilung der fetalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

### Fetale RMSSD

Zur RMSSD existieren, wie auch für die SDNN, für das fetale Alter noch keine entsprechenden Normwerte. Unsere Daten sind jedoch mit Mittelwerten von 5.4 ms (Zeitpunkt 1), 6.0 ms (Zeitpunkt 2) und 6.9 ms (Zeitpunkt 3) vergleichbar mit bisherigen Studien (*Fehlert et al., 2017; Mat Husin et al., 2020; Schneider et al., 2008*).

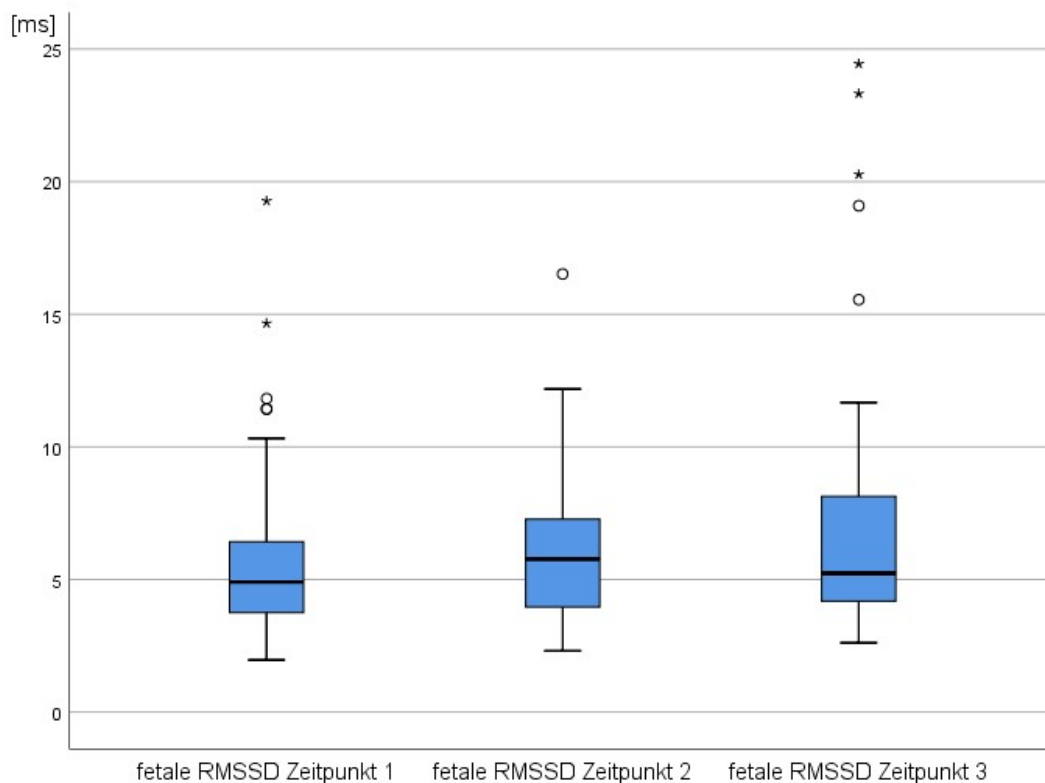
Auch bei den Daten zur fetalen RMSSD wurden Ausreißer entfernt: Zu den Zeitpunkten 1 und 2 wurden jeweils sieben, für Zeitpunkt 3 fünf Datenwerte entfernt, da sie über 3 Standardabweichungen vom Mittelwert abwichen. Damit ergaben sich auswertbare fetale RMSSD-Daten von n=77 für Zeitpunkt 1, n=69 für Zeitpunkt 2 und n=66 für Zeitpunkt 3.

Da die RMSSD-Daten zu allen drei Zeitpunkten nicht normalverteilt waren, wurden für alle weiteren Analysen die natürlich logarithmierten Daten verwendet, in

welchen die Daten für die Zeitpunkte 1 und 2 normalverteilt waren, für Zeitpunkt 3 jedoch nicht.

**Tabelle 9:** Verteilung der fetalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

	fetale RMSSD Zeitpunkt 1	fetale RMSSD Zeitpunkt 2	fetale RMSSD Zeitpunkt 3
N	77	69	66
Median	4.900	5.770	5.235
Mittelwert	5.641	5.967	6.922
Std.-Abweichung	2.959	2.663	4.606
Minimum	1.97	2.31	2.61
Maximum	19.27	16.52	24.44



**Abbildung 9:** Verteilung der fetalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

### 3.3.2) Statistische Analyse der fetalen Herzdaten

Zur Testung der zweiten Hypothese wurde untersucht, ob ein erhöhter IL6-Wert in Zusammenhang steht mit einerseits einer erhöhten fetalen Herzrate und andererseits einer reduzierten fetalen Herzratenvariabilität.

#### Fetale Herzrate

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen IL6 und der fetalen Herzrate wurde für die Herzrate aller drei Messzeitpunkte jeweils eine bivariate Korrelation gerechnet. Für die Herzrate zu Zeitpunkt 1 fand sich keine signifikante Korrelation mit IL6 ( $r_p = -0.121$ ,  $p = 0.278$ ,  $N = 82$ ). Auch der Zusammenhang für Zeitpunkt 2 war nicht signifikant ( $r_{sp} = 0.066$ ,  $p = 0.578$ ,  $N = 74$ ). Eine signifikante Korrelation fand sich auch nicht für Zeitpunkt 3 ( $r_{sp} = -0.075$ ,  $p = 0.535$ ,  $N = 71$ ).

Im nächsten Schritt wurden trotz nicht-signifikanter Korrelationen für die fetalen Herzraten aller drei Zeitpunkte als abhängige Variablen jeweils eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt mit den unabhängigen Variablen IL6, BMI vor der Schwangerschaft, relative maternale Gewichtszunahme, NEFA-ISI, mütterliches Alter und Gestationsalter, um zu prüfen, ob diese Kovariaten einen signifikanten Einfluss auf die jeweilige fetale Herzrate haben.

Für die Herzrate zu Zeitpunkt 1 konnte für keine der unabhängigen Variablen, also weder für IL6 noch für die Kofaktoren ein signifikanter Einfluss gefunden werden ( $R^2 = 0.045$ ,  $F(6,58) = 0.412$ ,  $p = 0.409$ ). Auch die durchgeführte Regressionsanalyse, bei der nur IL6, der BMI vor der Schwangerschaft und das Gestationsalter als unabhängige Variablen eingeschlossen wurden, um untereinander korrelierende Kofaktoren auszuschließen, zeigte kein signifikantes Ergebnis ( $R^2 = 0.016$ ,  $F(3,58) = 0.299$ ,  $p = 0.383$ ).

Für die Herzrate zu Zeitpunkt 2 zeigte sich auch kein signifikanter Einfluss von IL6, aber ein signifikanter Einfluss des Gestationsalters, sowohl im Ansatz mit allen oben genannten Kovariaten ( $R^2 = 0.134$ ,  $F(6,50) = 1.138$ ,  $p_{IL6} = 0.756$ ,  $p_{GA} = 0.030$ ), als auch in der Analyse mit nur dem BMI vor der Schwangerschaft und dem



Gestationsalter als einzigen Kofaktoren ( $R^2=0.115$ ,  $F(3,50)=2.042$ ,  $p_{IL6}=0.604$ ,  $p_{GA}=0.018$ ).

Zu Zeitpunkt 3 zeigte sich hingegen ein signifikanter Einfluss des BMI vor der Schwangerschaft auf die Herzrate, aber erneut kein signifikanter Einfluss von IL6 sowohl in der Analyse mit allen Kofaktoren ( $R^2=0.165$ ,  $F(6,47)=1.351$ ,  $p_{IL6}=0.921$ ,  $p_{BMI}=0.025$ ), als auch in der Analyse nur mit BMI und Gestationsalter ( $R^2=0.120$ ,  $F(3,47)=1.997$ ,  $p_{IL6}=0.918$ ,  $p_{BMI}=0.024$ ).

### Fetale Herzratenvariabilität

Zur Analyse der Herzratenvariabilität wurden die Parameter der fetalen SDNN und fetalen RMSSD aller drei Messzeitpunkte betrachtet und ihr Zusammenhang mit IL6 untersucht.

Es wurden jeweils die natürlich logarithmierten Daten verwendet, wie in 3.2.2 beschrieben, und mit diesen jeweils eine bivariate Korrelation berechnet.

Bei der Analyse der SDNN fand sich für keinen der drei Messzeitpunkte eine signifikante Korrelation mit IL6 (Zeitpunkt 1:  $r_p=0.077$ ,  $p=0.490$ ,  $N=82$  / Zeitpunkt 2:  $r_{sp}=0.060$ ,  $p=0.616$ ,  $N=72$  / Zeitpunkt 3:  $r_{sp}=0.151$ ,  $p=0.224$ ,  $N=67$ ). Auch die Analyse der RMSSD erbrachte keine signifikanten Korrelationen mit IL6 (Zeitpunkt 1:  $r_p=0.043$ ,  $p=0.713$ ,  $N=77$  / Zeitpunkt 2:  $r_p=0.048$ ,  $p=0.698$ ,  $N=69$  / Zeitpunkt 3:  $r_{sp}=0.116$ ,  $p=0.352$ ,  $N=66$ ).

Auch hier wurde wieder eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt mit den unabhängigen Variablen IL6, BMI vor der Schwangerschaft, relative maternale Gewichtszunahme, NEFA-ISI, maternalem Alter und Gestationsalter, um mögliche Einflüsse der Kovariaten auf die fetale HRV zu eruieren:

Für die SDNN zu Zeitpunkt 1 zeigte sich in der Analyse mit allen oben genannten Kovariaten kein signifikanter Einfluss einer Kovariate ( $R^2=0.095$ ,  $F(6,58)=0.912$ ,  $p_{IL6}=0.195$ ). Jedoch war in der Analyse, bei der nur der BMI vor der Schwangerschaft und das Gestationsalter als Kovariaten inkludiert wurden, ein signifikanter Einfluss des BMI auf SDNN 1 erkennbar ( $R^2=0.199$ ,  $F(3,58)=1.853$ ,  $p_{IL6}=0.180$ ,  $p_{BMI}=0.040$ ).

Auch für die SDNN zu Zeitpunkt 2 zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BMI, in der Analyse mit allen Kovariaten ( $R^2=0.158$ ,  $F(6,49)=1.344$ ,  $p_{IL6}=0.772$ ,  $p_{BMI}=0.015$ ), der in der Analyse nur mit BMI und Gestationsalter als Kovariaten noch als Trend erkennbar war ( $R^2=0.086$ ,  $F(3,49)=1.439$ ,  $p_{IL6}=0.858$ ,  $p_{BMI}=0.077$ ).

Für die SDNN des Zeitpunktes 3 zeigte sich ein signifikanter Einfluss von BMI und NEFA-ISI ( $R^2=0.294$ ,  $F(6,44)=2.643$ ,  $p_{IL6}=0.075$ ,  $p_{BMI}=0.009$ ,  $p_{NEFA-ISI}=0.011$ ). In der Analyse nur mit BMI und Gestationsalter als Kovariaten waren diese Einflüsse jedoch nicht mehr signifikant ( $R^2=0.143$ ,  $F(3,44)=2.284$ ,  $p_{IL6}=0.191$ ).

Für die RMSSD war zu Zeitpunkt 1 kein signifikanter Einfluss von Kovariaten erkennbar ( $R^2=0.046$ ,  $F(6,56)=0.406$ ,  $p_{IL6}=0.501$ ). Auch wenn nur der BMI und das Gestationsalter mit eingeschlossen wurden, zeigte sich kein signifikanter Effekt ( $R^2=0.026$ ,  $F(3,56)=0.476$ ,  $p_{IL6}=0.655$ ).

Für Zeitpunkt 2 jedoch zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BMI vor der Schwangerschaft auf die fetale RMSSD ( $R^2=0.199$ ,  $F(6,48)=1.737$ ,  $p_{IL6}=0.880$ ,  $p_{BMI}=0.007$ ), der auch in der Analyse nur mit BMI und Gestationsalter signifikant blieb ( $R^2=0.139$ ,  $F(3,48)=2.428$ ,  $p_{IL6}=0.552$ ,  $p_{BMI}=0.023$ ).

Auch für Zeitpunkt 3 war wieder ein signifikanter Effekt des BMI vor der Schwangerschaft auf die RMSSD erkennbar ( $R^2=0.199$ ,  $F(6,44)=1.904$ ,  $p_{IL6}=0.177$ ,  $p_{BMI}=0.018$ ). In der Analyse nur mit BMI und Gestationsalter als Kovariaten war dieser Effekt jedoch nicht mehr signifikant ( $R^2=0.138$ ,  $F(3,44)=2.190$ ,  $p_{IL6}=0.281$ ).

**Tabelle 10:** Übersicht über die durchgeführten Regressionsanalysen zu den fetalen Herzdaten.

Abhängige Variable	Unabhängige Variablen	p-Werte*
Fetale Herzrate 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.409 (IL6)
Fetale Herzrate 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.383 (IL6)

Fetale Herzrate 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.756 (IL6) <b>0.030 (GA)</b>
Fetale Herzrate 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.604 (IL6) <b>0.018 (GA)</b>
Fetale Herzrate 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.921 (IL6) <b>0.025 (BMI)</b>
Fetale Herzrate 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.918 (IL6) <b>0.024 (BMI)</b>
Fetale SDNN 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.195 (IL6)
Fetale SDNN 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.180 (IL6) <b>0.040 (BMI)</b>
Fetale SDNN 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.772 (IL6) <b>0.015 (BMI)</b>
Fetale SDNN 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.858 (IL6) 0.077 (BMI)
Fetale SDNN 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.075 (IL6) <b>0.009 (BMI)</b> <b>0.011 (NEFA-ISI)</b>
Fetale SDNN 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.191 (IL6)
Fetale RMSSD 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.501 (IL6)
Fetale RMSSD 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.655 (IL6)
Fetale RMSSD 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.880 (IL6) <b>0.007 (BMI)</b>
Fetale RMSSD 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.552 (IL6) <b>0.023 (BMI)</b>
Fetale RMSSD 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft,	0.177 (IL6)

	Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	<b>0.018 (BMI)</b>
Fetale RMSSD 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.281 (IL6)

*\*Es sind diejenigen p-Werte angegeben, die den Einfluss von IL6 auf die abhängige Variable zeigen. Die p-Werte anderer unabhängiger Variablen sind angegeben, wenn sie signifikant oder trendmäßig vorhanden sind. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt angegeben.*

#### Explorativ: Einfluss des BMI

In einem explorativen Ansatz wurde nun der gefundene Einfluss des BMI vor der Schwangerschaft auf die Herzratenvariabilität weiter untersucht und in einen Zusammenhang mit IL6 gebracht. Es gibt einen beschriebenen Zusammenhang zwischen Adipositas und erhöhten IL6-Werten, da IL6 unter anderem in Adipozyten gebildet werden kann und bei Adipositas so vermehrt gebildet wird (*Bastard et al., 2007; Chiesa et al., 2015; Maury & Brichard, 2010*). Es wurde also die Hypothese aufgestellt, dass ein erhöhter BMI den IL6-Wert steigen lässt und indirekt über IL6 als Mediator auch eine Veränderung der Herzratenvariabilität auslöst.

Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden Mediationsanalysen mit PROCESS von Hayes (2018) durchgeführt, wobei lineare Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate verwendet wird und Pfadkoeffizienten von totalem, direktem und indirektem Effekt errechnet werden (*Hayes & Little, 2018*). Dabei wurden heteroskedastizitäts-konsistente Standardfehler und Bootstrapping mit 5000 Iterationen eingesetzt, um Konfidenzintervalle und Interferenzstatistiken zu berechnen (*Davidson & MacKinnon, 1993*). Dabei wurden Effekte als signifikant erachtet, solange ihr Konfidenzintervall (KI) nicht die Null einschloss.

Diese Mediationsanalyse wurde durchgeführt mit dem BMI vor der Schwangerschaft als unabhängiger Variable, IL6 als Mediator und den jeweiligen Parametern der HRV als abhängiger Variable. Diese Analyse wurde durchgeführt für Herzrate, SDNN und RMSSD des Zeitpunkt 1:

Bei der Analyse der Herzrate war keiner der analysierten Pfade signifikant, d.h. der BMI beeinflusste weder IL6 ( $B=0.848$ ,  $p=0.069$ ) noch die Herzrate ( $B=0.571$ ,

p=0.921) signifikant, außerdem beeinflusste der IL6-Wert die Herzrate nicht signifikant (B=-1.698, p=0.437). Infolgedessen zeigte sich auch kein signifikanter indirekter Effekt, welcher für eine Mediation sprechen würde (indirekter Effekt ab=-1.440, 95%-KI [-6.282, 2.448]).

Bei der Analyse der SDNN zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und SDNN (B=-0.630, p=0.022), jedoch beeinflusste der BMI den IL6-Wert nicht signifikant (B=0.889, p=0.069) und auch IL6 beeinflusste die SDNN nicht signifikant (B=0.145, p=0.176). Aufgrund dieser Ergebnisse war auch hier kein signifikanter indirekter Effekt vorhanden (ab=0.128, 95%-KI [-0.062, 0.401]).

Bei der Analyse der RMSSD war keiner der analysierten Pfade signifikant. Der BMI beeinflusste weder IL6 (B=0.924, p=0.060) noch die RMSSD (B=-0.105, p=0.768) und IL6 beeinflusste auch nicht die RMSSD signifikant (B=0.118, p=0.351). Deshalb war auch kein signifikanter indirekter Effekt vorhanden (ab=0.109, 95%-KI [-0.128, 0.405]).

#### Explorativ: Mediansplit IL6

In einem weiteren explorativen Ansatz wurde ein Mediansplit der Probandinnen anhand der IL6-Werte durchgeführt (Median IL6= 1.205 pg/ml), sodass eine Gruppe mit niedrigem IL6 (MW= 0.89 pg/ml) und eine Gruppe mit hohem IL6 (MW= 1.86 pg/ml) entstand. In diesen beiden Gruppen wurde nun jeweils für Messzeitpunkt 1 untersucht, ob ein Mittelwertsunterschied der Herzrate, der SDNN und der RMSSD zwischen den beiden IL6-Gruppen bestand. Dafür wurde eine ANCOVA mit den Kovariaten Gestationsalter und BMI vor der Schwangerschaft durchgeführt. Hier wurde für die SDNN ein signifikanter Mittelwertsunterschied gefunden (p=0.007), HR und RMSSD hingegen waren nicht signifikant unterschiedlich (HR: p=0.603 / RMSSD: p=0.052).

Der Unterschied zwischen den beiden IL6-Gruppen bei der SDNN ist jedoch entgegengesetzt der zu erwartenden Richtung. Zu erwarten wäre eine erniedrigte SDNN bei erhöhtem IL6 und umgekehrt, jedoch ist der Mittelwert der SDNN hier höher in der Gruppe mit erhöhtem IL6 (SDNN-MW hohes IL6= 10.924 ms / SDNN-MW niedriges IL6= 8.806 ms).

### 3.4) Analyse der maternalen Herzdaten

#### 3.4.1) Deskriptive Parameter der maternalen Herzdaten

Für die Analyse der Auswirkungen von IL6 auf die maternale Herzaktivität wurden wie auch beim Fetus die Herzrate sowie zur Beurteilung der Herzratenvariabilität die beiden Parameter SDNN und RMSSD bestimmt.

#### Maternale Herzrate

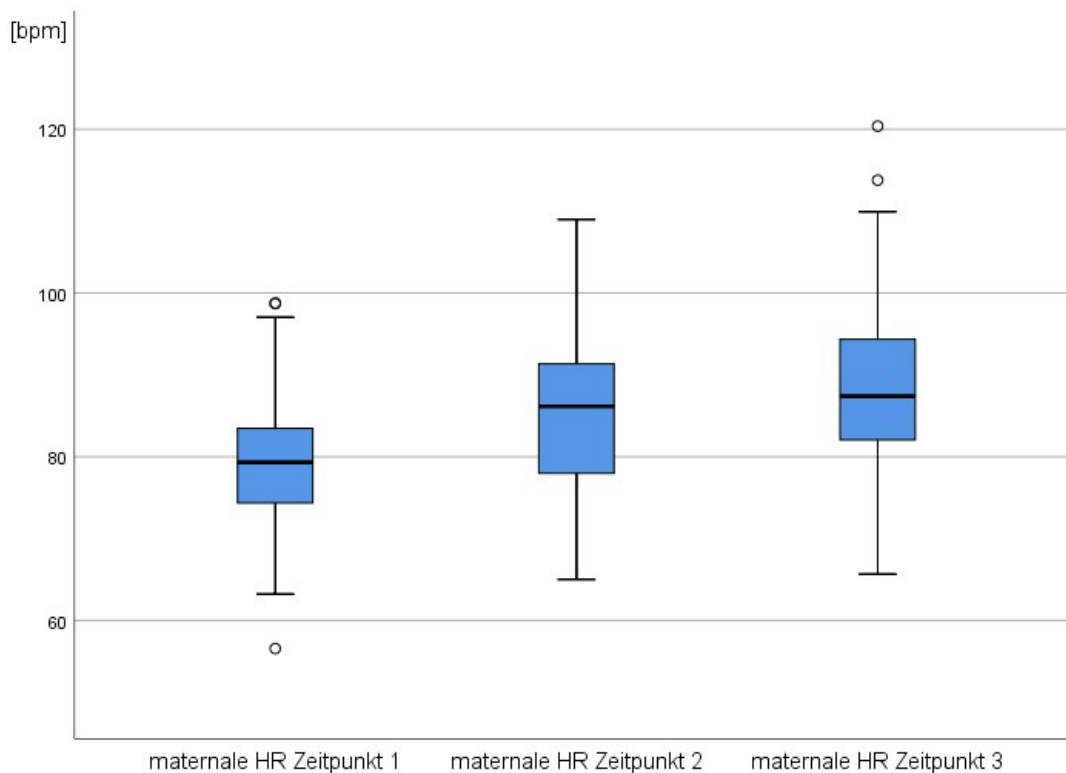
Die Herzraten unserer Probandinnen lagen mit Mittelwerten von 80 bpm (Zeitpunkt 1), 85 bpm (Zeitpunkt 2) und 88 bpm (Zeitpunkt 3) im Normbereich zwischen 60 und 100 bpm (*Herold, 2017*). Es ist physiologisch, dass die Herzrate in der Schwangerschaft erhöht ist im Vergleich zum nicht-schwangeren Zustand und sich auch im Verlauf der Trimester weiter erhöht (*Chamchad et al., 2007; Loerup et al., 2019; Moertl et al., 2009; Stein et al., 1999*). Unsere Mittelwerte ähneln Studien, welche die Herzrate in der Schwangerschaft untersuchten: Stein et al. fanden in ihrer Population eine durchschnittliche Herzrate von 87 bpm in der Spätschwangerschaft (*Stein et al., 1999*), Moertl et al. fanden im dritten Trimester eine Herzrate von 88 bpm (*Moertl et al., 2009*), Loerup et al. fanden in der 40.SSW eine mittlere Herzrate von 86.9 bpm (*Loerup et al., 2019*) und Chamchad et al. fanden bei Frauen direkt vor der Geburt eine mittlere Herzrate von 88.1 bpm (*Chamchad et al., 2007*).

Die Daten zur maternalen Herzrate waren für alle drei Messzeitpunkte normalverteilt. Es gab keine Ausreißer.

Es konnten somit Daten zur maternalen Herzrate von n=121 für Zeitpunkt 1, n=115 für Zeitpunkt 2 und n=109 für Zeitpunkt 3 ausgewertet werden.

**Tabelle 11:** Verteilung der maternalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm]

	maternale HR Zeitpunkt 1	maternale HR Zeitpunkt 2	maternale HR Zeitpunkt 3
N	121	115	109
Median	79.320	86.160	87.400
Mittelwert	79.822	84.943	88.353
Std.-Abweichung	8.372	8.862	9.730
Minimum	56.57	65.01	65.67
Maximum	98.78	108.99	120.39



**Abbildung 10:** Verteilung der maternalen Herzrate (HR) zu allen 3 Messzeitpunkten [bpm]

### Maternale SDNN

Für die Parameter der Herzratenvariabilität während der Schwangerschaft existieren noch keine einheitlichen Normwerte. Die Werte unserer Probandinnen mit Mittelwerten von 31.6 ms (Zeitpunkt 1), 27.9 ms (Zeitpunkt 2) und 24.6 ms (Zeitpunkt 3) sind etwas niedriger als die von Nunan et al. 2010 in einem systematischen Review erhobenen Daten, in welchem für weibliche Probandinnen ein Mittelwert der SDNN von 36 ms gefunden wurde (Nunan et al., 2010). In diesem Review wurden jedoch nicht-schwangere Probandinnen untersucht. Es ist daher nachvollziehbar, dass unsere Daten unter dem Mittelwert von Nunan et al. lagen, da verschiedene Studien zeigen konnten, dass die HRV in der Schwangerschaft physiologischerweise erniedrigt ist (Chamchad et al., 2007; Solanki et al., 2020; Stein et al., 1999).

Bei Zeitpunkt 3 wurde ein Ausreißer entfernt, bei den Zeitpunkten 1 und 2 waren keine Ausreißer vorhanden.

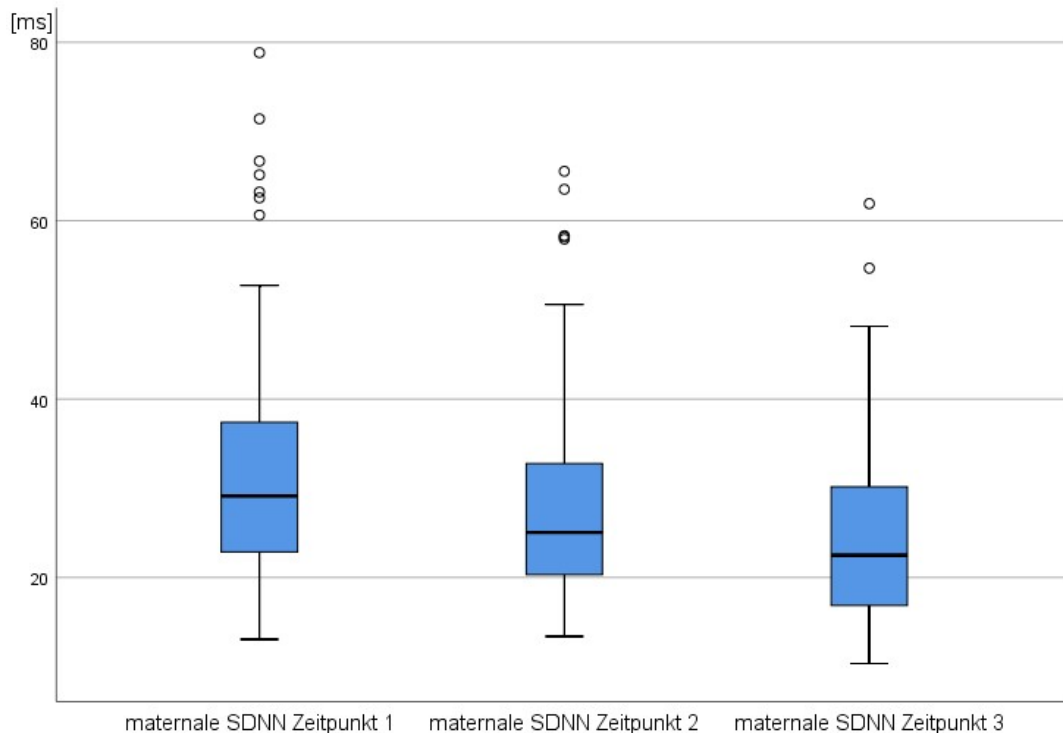
Da die Daten zur maternalen SDNN für alle drei Messzeitpunkte nicht normalverteilt waren, wurden jeweils die natürlich logarithmierten Daten für die weiteren Analysen verwendet, da diese für alle drei Zeitpunkte normalverteilt waren.

Es ergaben sich somit auswertbare maternale SDNN-Daten von n=121 für Zeitpunkt 1, n=115 für Zeitpunkt 2 und n=108 für Zeitpunkt 3.

**Tabelle 12:** Verteilung der maternalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

	maternale SDNN Zeitpunkt 1	maternale SDNN Zeitpunkt 2	maternale SDNN Zeitpunkt 3
N	121	115	108
Median	29.140	25.050	22.490
Mittelwert	31.599	27.875	24.553
Std.-Abweichung	12.700	11.047	10.084
Minimum	13.07	13.40	10.34
Maximum	78.83	65.54	61.91





**Abbildung 11:** Verteilung der maternalen SDNN zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

### Maternale RMSSD

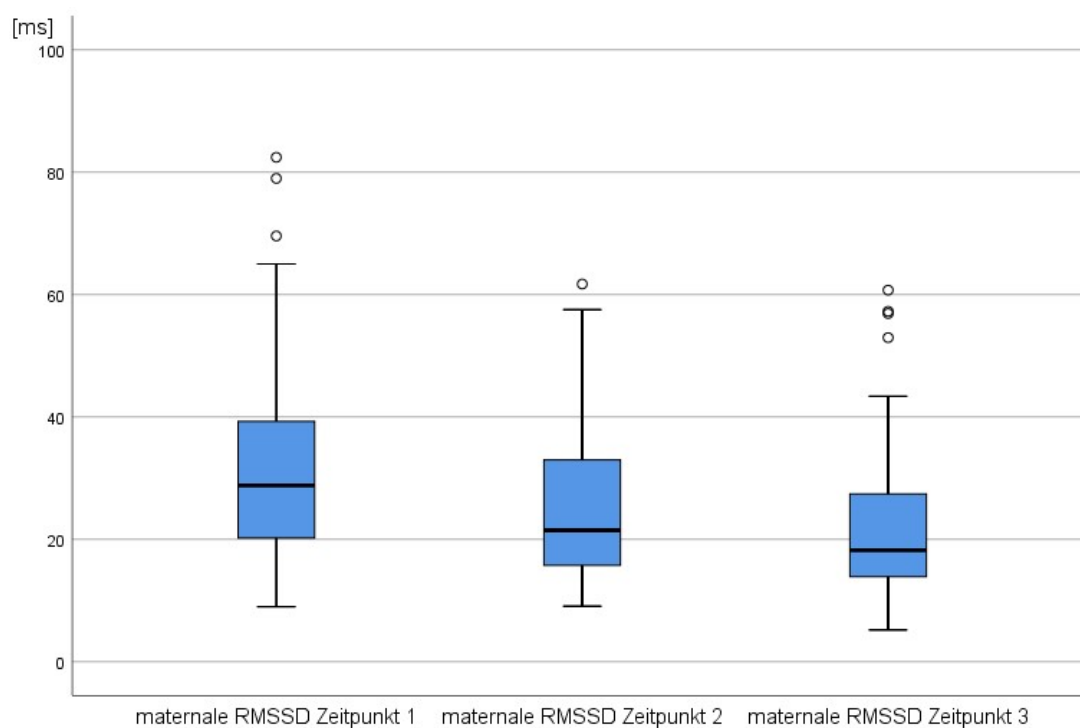
Die RMSSD-Werte unserer Probandinnen mit Mittelwerten von 31.2 ms (Zeitpunkt 1), 24.9 ms (Zeitpunkt 2) und 21.7 ms (Zeitpunkt 3) sind vergleichbar mit Daten aus anderen Studien, welche die HRV bei schwangeren Probandinnen untersuchten. So fanden beispielsweise Chamchad et al. bei ihren Probandinnen einen Mittelwert der RMSSD von 26.0 ms (*Chamchad et al., 2007*). Es existieren jedoch noch keine validierten Referenzbereiche für die HRV während der Schwangerschaft.

Es wurde jeweils ein Ausreißer für die Zeitpunkte 2 und 3 entfernt. Damit ergaben sich auswertbare maternale RMSSD von n=121 für Zeitpunkt 1, n=114 für Zeitpunkt 2 und n=108 für Zeitpunkt 3.

Die RMSSD-Daten waren für alle drei Zeitpunkte nicht normalverteilt, weshalb mit den natürlich logarithmierten Daten weitergearbeitet wurde, welche für alle drei Zeitpunkte normalverteilt waren.

**Tabelle 13:** Verteilung der maternalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

	maternale RMSSD Zeitpunkt 1	maternale RMSSD Zeitpunkt 2	maternale RMSSD Zeitpunkt 3
N	121	114	108
Median	28.800	21.485	18.205
Mittelwert	31.162	24.902	21.747
Std.-Abweichung	14.535	11.747	11.669
Minimum	8.98	9.08	5.18
Maximum	82.43	61.71	60.72



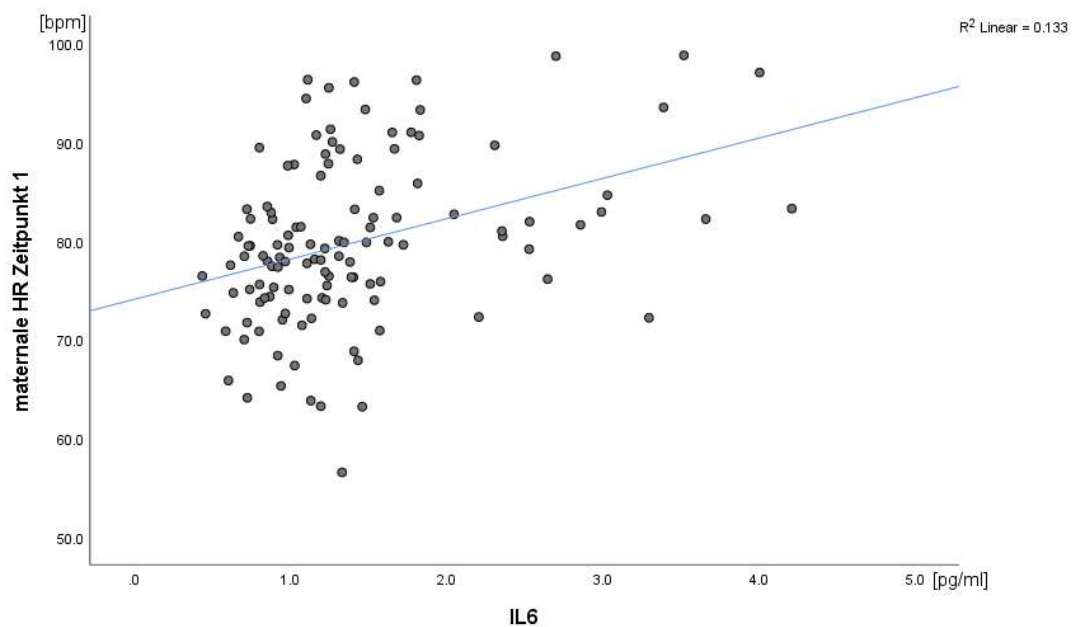
**Abbildung 12:** Verteilung der maternalen RMSSD zu allen 3 Messzeitpunkten [ms]

### 3.4.2) Statistische Analyse der maternalen Herzdaten

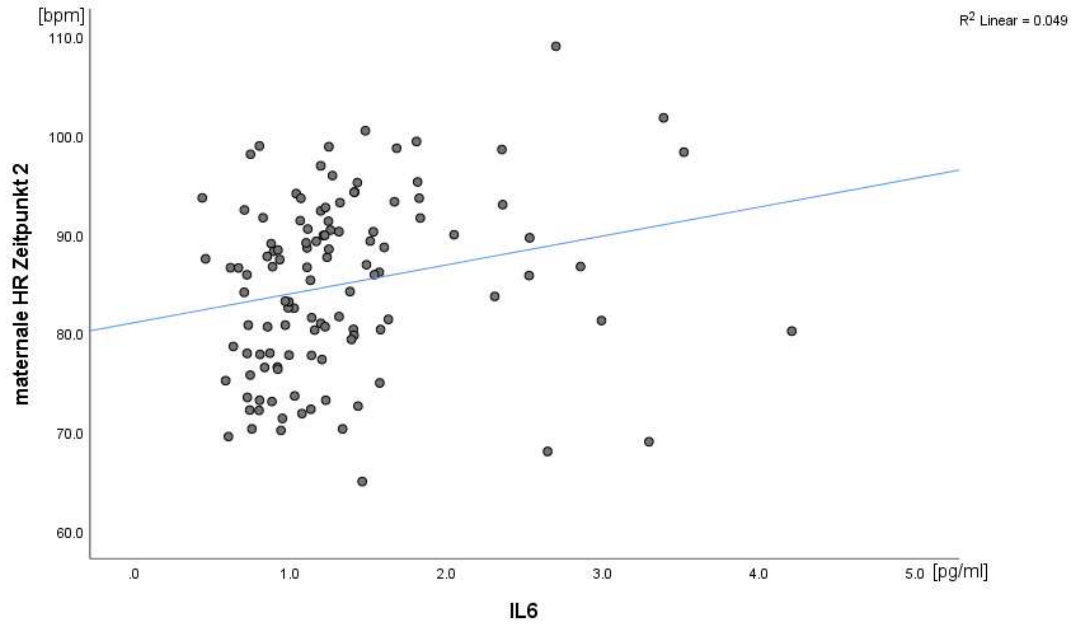
Um die dritte Hypothese zu testen, wurde untersucht, ob IL6 einen signifikanten Zusammenhang mit der maternalen Herzrate und HRV aufweist.

#### Maternale Herzrate

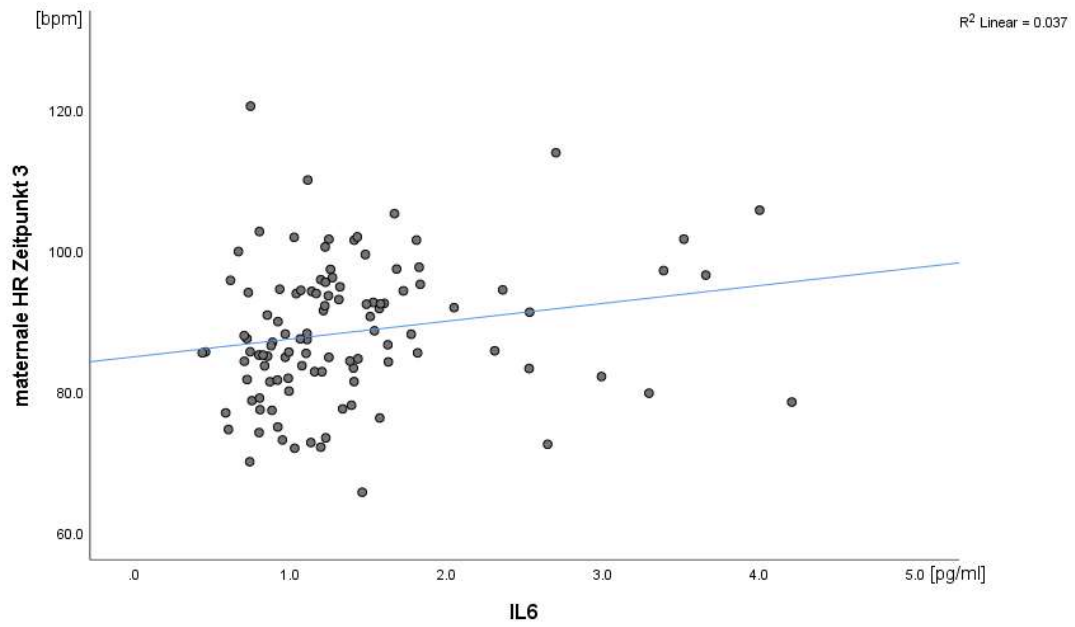
Die Pearson-Korrelation zwischen IL6 und der maternalen Herzrate war hier für alle drei Messzeitpunkte signifikant (Zeitpunkt 1:  $r_p=0.382$ ,  $p<0.001$ ,  $N=121$  / Zeitpunkt 2:  $r_p=0.253$ ,  $p<0.001$ ,  $N=115$  / Zeitpunkt 3:  $r_p=0.213$ ,  $p=0.026$ ,  $N=109$ ).



**Abbildung 13:** Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen Herzrate (HR) zu Zeitpunkt 1



**Abbildung 14:** Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen Herzrate (HR) zu Zeitpunkt 2



**Abbildung 15:** Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen Herzrate (HR) zu Zeitpunkt 3

Im Anschluss wollte ich nun überprüfen, ob die Korrelation von IL6 und der maternalen Herzrate möglicherweise vom Einfluss anderer Faktoren verfälscht wird. Um dies zu überprüfen, wurde für alle drei Zeitpunkte eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt mit IL6, dem BMI vor der Schwangerschaft, der relativen mütterlichen Gewichtszunahme, dem NEFA-ISI, dem maternalen Alter und dem Gestationsalter als unabhängigen Variablen und der mütterlichen Herzrate als abhängiger Variable.

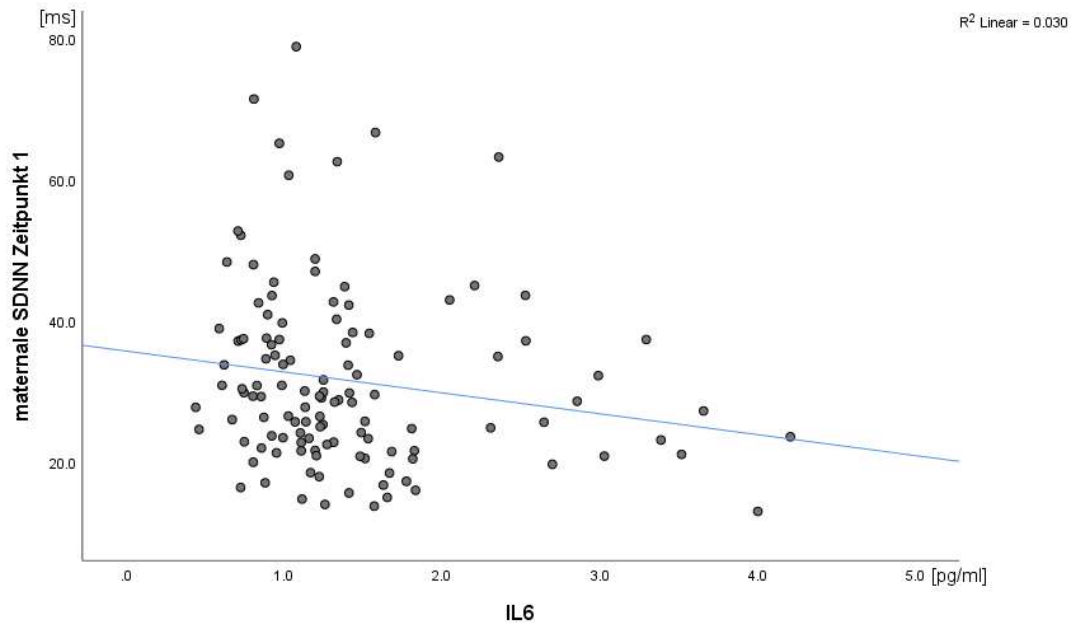
Für Zeitpunkt 1 blieb der Einfluss von IL6 auf die maternale HR signifikant unter Einbeziehung der Kofaktoren ( $R^2=0.192$ ,  $F(6,90)=3.326$ ,  $p=0.003$ ), während keiner der Kofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die Herzrate hatte. Die Analyse nur mit BMI und Gestationsalter als Kofaktoren zeigte erneut den signifikanten Einfluss von IL6, aber nicht der Kofaktoren ( $R^2=0.171$ ,  $F(3,90)=6.000$ ,  $p=0.002$ ).

Für die Zeitpunkte 2 und 3 jedoch war die Korrelation von IL6 und der maternalen HR nicht mehr signifikant bei Miteinbeziehung der oben genannten Kofaktoren (Zeitpunkt 2:  $R^2=0.129$ ,  $F(6,83)=1.895$ ,  $p=0.092$  / Zeitpunkt 3:  $R^2=0.078$ ,  $F(6,80)=1.050$ ,  $p=0.105$ ). Allerdings hatte auch keiner der Kofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die HR. Auch in der ebenfalls durchgeführten Analyse nur mit BMI und Gestationsalter als Kofaktoren zeigten sich keine signifikanten Einflüsse auf die Herzrate (Zeitpunkt 2:  $R^2=0.082$ ,  $F(3,83)=2.391$ ,  $p=0.079$  / Zeitpunkt 3:  $R^2=0.047$ ,  $F(3,80)=1.256$ ,  $p=0.064$ ).

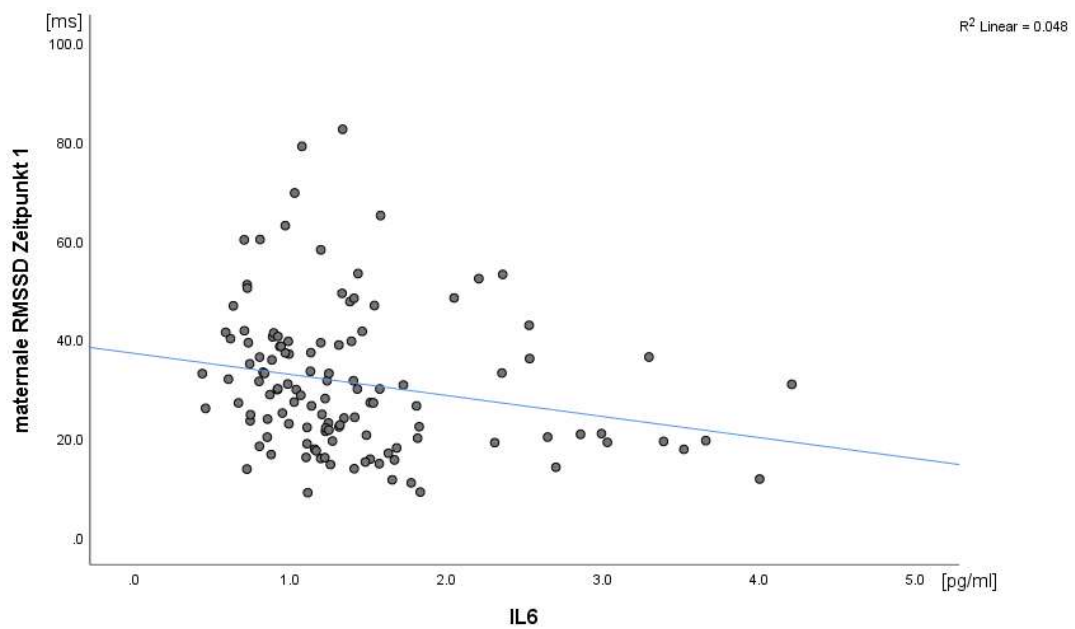
#### Maternale Herzratenvariabilität

Für die Analyse der maternalen Herzratenvariabilität wurden als repräsentative Parameter, wie auch bei der fetalen HRV, die SDNN und die RMSSD untersucht.

Bei der Analyse der maternalen SDNN zeigte sich zum Zeitpunkt 1 eine signifikante Korrelation mit IL6 ( $r_p=-0.205$ ,  $p=0.024$ ,  $N=121$ ). Für die Zeitpunkte 2 und 3 war keine signifikante Korrelation vorhanden (Zeitpunkt 2:  $r_p=-0.087$ ,  $p=0.356$ ,  $N=115$  / Zeitpunkt 3:  $r_p=-0.080$ ,  $p=0.409$ ,  $N=108$ ). Bei der Analyse der RMSSD war erneut für Zeitpunkt 1 eine signifikante Korrelation mit IL6 vorhanden ( $r_p=-0.271$ ,  $p=0.003$ ,  $N=121$ ), für die Zeitpunkte 2 und 3 jedoch nicht (Zeitpunkt 2:  $r_p=-0.127$ ,  $p=0.178$ ,  $N=114$  / Zeitpunkt 3:  $r_p=-0.082$ ,  $p=0.399$ ,  $N=108$ ).



**Abbildung 16:** Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen SDNN zum Zeitpunkt 1



**Abbildung 17:** Korrelation von Interleukin 6 (IL6) mit der maternalen RMSSD zum Zeitpunkt 1

Im nächsten Schritt wurde erneut eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt um den Einfluss der Kovariaten auf die Korrelation zwischen IL6 und HRV zu evaluieren. Dafür wurden die Kovariaten BMI vor der Schwangerschaft, relative maternale Gewichtszunahme, NEFA-ISI, maternales Alter und Gestationsalter mit einbezogen.

Für Zeitpunkt 1 der SDNN war der Einfluss von IL6 auf die SDNN nach Einbeziehung obiger Kofaktoren nicht mehr signifikant ( $R^2=0.124$ ,  $F(6,90)=1.976$ ,  $p=0.274$ ), jedoch hatte auch keiner der Kofaktoren einen signifikanten Einfluss. Auch in der Analyse nur mit BMI und Gestationsalter war der Einfluss von IL6 nicht mehr signifikant hier zeigte sich jedoch ein trendmäßiger Einfluss des BMI ( $R^2=0.093$ ,  $F(3,90)=2.967$ ,  $p_{IL6}=0.166$ ,  $p_{BMI}=0.063$ ).

Für die Zeitpunkte 2 und 3 der SDNN wiesen weder IL6 noch die obigen Kofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die SDNN auf (Zeitpunkt 2:  $R^2=0.062$ ,  $F(6,83)=0.850$ ,  $p=0.922$  / Zeitpunkt 3:  $R^2=0.053$ ,  $F(6,80)=0.696$ ,  $p=0.577$ ). Auch die Analyse nur mit BMI und Gestationsalter zeigte keine signifikanten Einflüsse (Zeitpunkt 2:  $R^2=0.028$ ,  $F(3,83)=0.774$ ,  $p=0.778$  / Zeitpunkt 3:  $R^2=0.007$ ,  $F(3,80)=0.171$ ,  $p=0.486$ ).

Für Zeitpunkt 1 der RMSSD war der Einfluss von IL6 auf die RMSSD knapp nicht mehr signifikant nach Einbeziehung der oben genannten Kofaktoren ( $R^2=0.144$ ,  $F(6,90)=2.354$ ,  $p=0.063$ ). Jedoch zeigte auch keiner der Kofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die RMSSD. In der Analyse nur mit BMI und Gestationsalter als Kofaktoren war IL6 weiterhin knapp nicht signifikant, hier zeigte sich jedoch ein signifikanter Einfluss des BMI ( $R^2=0.133$ ,  $F(3,90)=4.443$ ,  $p_{IL6}=0.055$ ,  $p_{BMI}=0.030$ ).

Für die Zeitpunkte 2 und 3 der RMSSD zeigten weder IL6 noch die oben genannten Kovariaten einen signifikanten Einfluss auf die RMSSD (Zeitpunkt 2:  $R^2=0.078$ ,  $F(6,82)=1.068$ ,  $p=0.544$  / Zeitpunkt 3:  $R^2=0.039$ ,  $F(6,80)=0.504$ ,  $p=0.469$ ). Die Analyse nur mit BMI und Gestationsalter zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss von IL6 oder den Kovariaten (Zeitpunkt 2:  $R^2=0.054$ ,  $F(3,82)=1.497$ ,  $p=0.620$  / Zeitpunkt 3:  $R^2=0.007$ ,  $F(3,80)=0.179$ ,  $p=0.525$ ).

**Tabelle 14:** Übersicht über die durchgeführten Regressionsanalysen zu den maternalen Herzdaten.

<b>Abhängige Variable</b>	<b>Unabhängige Variablen</b>	<b>p-Werte*</b>
Maternale Herzrate 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	<b>0.003 (IL6)</b>
Maternale Herzrate 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	<b>0.002 (IL6)</b>
Maternale Herzrate 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.092 (IL6)
Maternale Herzrate 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.079 (IL6)
Maternale Herzrate 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.105 (IL6)
Maternale Herzrate 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.064 (IL6)
Maternale SDNN 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.274 (IL6)
Maternale SDNN 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.166 (IL6) 0.063 (BMI)
Maternale SDNN 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.922 (IL6)
Maternale SDNN 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.778 (IL6)
Maternale SDNN 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.577 (IL6)
Maternale SDNN 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.486 (IL6)
Maternale RMSSD 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.063 (IL6)
Maternale RMSSD 1	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.055 (IL6) <b>0.030 (BMI)</b>



Maternale RMSSD 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.544 (IL6)
Maternale RMSSD 2	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.620 (IL6)
Maternale RMSSD 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, Relative mütterliche Gewichtszunahme, NEFA-ISI, GA, mütterliches Alter	0.469 (IL6)
Maternale RMSSD 3	IL6, BMI vor der Schwangerschaft, GA	0.525 (IL6)

*\*Es sind diejenigen p-Werte angegeben, die den Einfluss von IL6 auf die abhängige Variable zeigen. Die p-Werte anderer unabhängiger Variablen sind angegeben, wenn sie signifikant oder trendmäßig vorhanden sind. Signifikante p-Werte sind fettgedruckt angegeben.*

#### Explorativ: Einfluss des BMI

Wie auch bei der Analyse der fetalen HRV sollte nun der Einfluss des BMI vor der Schwangerschaft auf die maternale HRV genauer untersucht werden; zu diesem Zweck wurde eine Mediationsanalyse mit PROCESS von Hayes (*Hayes & Little, 2018*) durchgeführt. Hierfür wurde der BMI vor der Schwangerschaft als unabhängige Variable, der IL6-Wert als Mediator und die jeweiligen maternalen HRV-Parameter als abhängige Variablen definiert. Diese Analyse wurde für die SDNN und RMSSD des Zeitpunkt 1 durchgeführt, da für diese beiden Parameter in der Regressionsanalyse ein Einfluss des BMI erkennbar war ( $p_{SDNN}=0.063$ ,  $p_{RMSSD}=0.030$ ).

Bei der Analyse der SDNN zeigte sich zwar ein signifikanter Einfluss des BMI auf den IL6-Wert ( $B=0.805$ ,  $p=0.004$ ) sowie ein signifikanter Einfluss des BMI auf die SDNN ( $B=-0.463$ ,  $p=0.039$ ), jedoch war der Einfluss von IL6 auf die SDNN nicht signifikant ( $B=-0.081$ ,  $p=0.447$ ). Hierdurch war auch der indirekte Effekt nicht signifikant ( $ab=-0.065$ , 95%-KI [-0.214, 0.106]), weshalb hier nicht von einer Mediation ausgegangen werden kann.

Auch bei der Mediationsanalyse der RMSSD zeigte sich ein signifikanter Einfluss des BMI auf den IL6-Wert ( $B=0.805$ ,  $p=0.004$ ) sowie ein signifikanter Einfluss des BMI auf die RMSSD ( $B=-0.666$ ,  $p=0.035$ ), jedoch kein signifikanter Einfluss des

IL6-Wertes auf die RMSSD ( $B=-0.156$ ,  $p=0.208$ ). Deshalb war hier auch der indirekte Effekt, welcher für eine Mediation sprechen würde, nicht signifikant ( $ab=-0.126$ , 95%-KI  $[-0.293, 0.066]$ ).

#### 4) Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen dem mütterlichen Interleukin 6-Serumspiegel während der Schwangerschaft und der fetalen neuronalen Entwicklung besteht. Dafür wurde einerseits der Zusammenhang zwischen IL6 und den im fMEG gemessenen AER-Latenzen nach auditorischer Stimulation untersucht, um einen Rückschluss auf die Entwicklung des ZNS ziehen zu können. Andererseits wurde der Zusammenhang von IL6 mit der fetalen Herzrate und Herzratenvariabilität untersucht, welche in spontanen fMEG-Messungen ermittelt wurden, um die Entwicklung des ANS beurteilen zu können. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen IL6 und der maternalen Herzaktivität in Form von Herzrate und Herzratenvariabilität untersucht.

Hierzu wurden die Daten von 133 schwangeren Probandinnen in einer Subpopulation der Tübinger PREG-Studie ausgewertet, welche zusätzlich zum OGTT an einer fMEG-Messung im fMEG-Zentrum Tübingen im Zeitraum zwischen dem 03.07.2013 und dem 09.05.2018 teilgenommen hatten. Die Probandinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Messung zwischen der 27. und der 36. Schwangerschaftswoche.

Es wurden die AER-Latenzen im fetalen Gehirn nach auditorischer Stimulation analysiert und deren Zusammenhang mit IL6 untersucht: Dabei zeigte sich für keinen der drei Messzeitpunkte (1= Nüchtern bzw. 0 min., 2= 60 min. nach Glukose, 3= 120 min. nach Glukose) ein signifikanter Zusammenhang von Latenz und IL6. Bei der Untersuchung dieses Zusammenhangs wurde für die Kofaktoren BMI vor der Schwangerschaft, relative maternale Gewichtszunahme, NEFA-ISI und Gestationsalter adjustiert.

Die erste Hypothese, dass ein erhöhter mütterlicher IL6-Serumwert in der Schwangerschaft zu verlängerten fetalen AER-Latenzen führt, konnte folglich nicht bestätigt werden.

Des Weiteren wurden die fetale Herzrate und Herzratenvariabilität aller drei Messzeitpunkte und deren Zusammenhang mit IL6 untersucht. Auch hier zeigte sich für keinen der drei Messzeitpunkte ein signifikanter Zusammenhang. Adjustiert wurde bei dieser Analyse für die Kofaktoren BMI vor der Schwangerschaft, relative maternale Gewichtszunahme, NEFA-ISI, maternales Alter und Gestationsalter.

Die zweite Hypothese, dass ein erhöhter maternaler IL6-Serumspiegel in der Schwangerschaft zu einer erhöhten fetalen Herzrate und einer erniedrigten fetalen Herzratenvariabilität führt, konnte folglich ebenfalls nicht bestätigt werden.

Bei der Analyse der maternalen Herzrate und Herzratenvariabilität und deren Zusammenhang mit dem IL6-Serumspiegel zeigten sich signifikante positive Korrelationen zwischen der Herzrate und IL6 für alle 3 Messzeitpunkte (Zeitpunkt 1:  $p < 0.001$ , Zeitpunkt 2:  $p < 0.001$ , Zeitpunkt 3:  $p = 0.026$ ). Nach der Adjustierung für die Kofaktoren BMI vor der Schwangerschaft, relative maternale Gewichtszunahme, NEFA-ISI, maternales Alter und Gestationsalter war nur noch die Korrelation von IL6 mit der Herzrate zu Zeitpunkt 1 signifikant ( $p = 0.003$ ).

Bei der maternalen Herzratenvariabilität zeigten sich für Zeitpunkt 1 signifikante negative Korrelationen von IL6 mit SDNN ( $p = 0.024$ ) und RMSSD ( $p = 0.003$ ), die jedoch nach Adjustierung für die Kofaktoren BMI vor der Schwangerschaft, relative maternale Gewichtszunahme, NEFA-ISI, maternales Alter und Gestationsalter nicht mehr signifikant waren.

Die dritte Hypothese, dass ein erhöhter maternaler IL6-Serumspiegel mit einer erhöhten mütterlichen Herzrate und einer erniedrigten Herzratenvariabilität zusammenhängt, konnte also in Teilen bestätigt werden: Es besteht ein signifikanter Zusammenhang von IL6 mit der maternalen Herzrate im nüchternen Zustand. Höhere IL6-Werte hängen mit höheren maternalen Herzraten zusammen.

#### 4.1) Diskussion der Ergebnisse zum fetalen ZNS

Die Hypothese, dass ein erhöhter maternaler IL6-Serumspiegel die fetale kognitive Entwicklung beeinträchtigt, basierend auf der Messung von AER-Latenzen, konnte in den vorliegenden fMEG-Daten nicht bestätigt werden. Die IL6-Werte korrelierten mit keiner der drei AER-Latenzen signifikant und auch keiner der untersuchten Kofaktoren zeigte einen signifikanten Einfluss auf die AER-Latenzen. Auch bei kategorialer Betrachtung der Daten (Mediansplit in zwei Gruppen mit niedrigen und hohen IL6-Werten) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der AER-Latenzen zwischen den beiden Gruppen.

Auch in der aktuell vorliegenden Literatur konnte bisher noch kein Nachweis einer solchen kognitiven Beeinträchtigung der Kinder durch erhöhtes maternales IL6 schon im fetalen Alter erbracht werden; die aktuelle Studienlage zu Auswirkungen von IL6 auf die kindliche kognitive Entwicklung beschränkt sich bisher ausschließlich auf Untersuchungen der Kinder im Kleinkindalter und nicht auf die Untersuchung im Mutterleib. Es gibt einige Studien, welche Auswirkungen eines erhöhten mütterlichen IL6-Spiegels während der Schwangerschaft auf die Entwicklung der Kinder gemessen im Alter zwischen zwölf Monaten und fünf Jahren zeigen (*Graham et al., 2018; Rasmussen et al., 2019; Rasmussen et al., 2022; Rudolph et al., 2018; Spann et al., 2018*).

Für die Beurteilung der kognitiven Entwicklung von Kindern im Kleinkindalter gibt es die Möglichkeit der direkten Messung von Verhalten über validierte Tools mit denen es darüber hinaus schon deutlich mehr Erfahrungen gibt als mit der fetalen MEG-Messung. Ein Beispiel hierfür ist die Bayley Scales of Infant Development (BSID-III); ein pädiatrischer Entwicklungstest, der sich inzwischen als internationaler Standard zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten von Kleinkindern durchsetzen konnte (*Albers & Grieve, 2007*).

Rasmussen et al. und Spann et al. etwa untersuchten die Kinder jeweils mittels der BSID-III und fanden Auswirkungen erhöhter IL6-Werte auf die kognitive Entwicklung im Alter von 12 bzw. 14 Monaten; jedoch waren die Ergebnisse der beiden Arbeitsgruppen genau gegensätzlich: Rasmussen et al. fanden schlechtere kognitive Scores im BSID-III für Kinder von Müttern mit höherem IL6; Spann et al.

hingegen fanden bessere kognitive Scores im BSID-III für Kinder von Müttern mit höherem IL6 (*Rasmussen et al., 2019; Spann et al., 2018*). Diese beiden Ergebnisse sind zwar recht uneindeutig, jedoch zeigt sich im Kontext anderer Studien, welche die kognitive Entwicklung der Kinder auf andere Arten beurteilen, der Trend, dass die kognitive Entwicklung bei Kindern von Müttern mit erhöhter entzündlicher Aktivität eher negativ beeinträchtigt ist: Rudolph et al. untersuchten Kleinkinder im Alter von 2 Jahren und beurteilten deren Leistung des Arbeitsgedächtnisses mittels des „Spin-the-pots“-Tests, wobei sie eine eingeschränkte Leistung bei Kindern von Müttern mit erhöhter IL6-Konzentration fanden (*Rudolph et al., 2018*). Graham et al. fanden eine erniedrigte Impulskontrolle im Alter von zwei Jahren bei Kleinkindern, deren Mütter erhöhte IL6-Serumkonzentrationen aufwiesen (*Graham et al., 2018*).

Es gibt also in der Literatur insgesamt Hinweise darauf, dass eine erhöhte mütterliche entzündliche Aktivität die kognitive Entwicklung des Fetus insofern beeinflusst, dass im Neugeborenen- bzw. Kleinkindalter ein signifikanter Effekt auf die kognitive Entwicklung messbar ist, wobei die Ergebnisse jedoch nicht ganz eindeutig sind.

Die vorliegende Dissertation konnte nun leider keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringen im Hinblick auf eine eventuell auch schon früher, also im Fetalalter, messbare kognitive Entwicklungsbeeinträchtigung. Es wäre entweder möglich, dass es erst zu einem späteren Zeitpunkt in der kognitiven Entwicklung Auswirkungen gibt oder dass die Effekte in der fetalen Periode zwar vorhanden aber noch zu gering sind, als dass wir sie messen könnten.

Es wäre nun sehr interessant zu untersuchen, ob auch bei unseren Probandinnen Auswirkungen einer erhöhten entzündlichen Aktivität in der Schwangerschaft auf die Entwicklung der Kinder zu einem späteren Zeitpunkt, also nach der Geburt bzw. in der frühen Kindheit zu finden wären. Möglicherweise ließen sich Zusammenhänge erkennen zwischen einer erhöhten maternalen IL6-Serumkonzentration während der Schwangerschaft und einer beeinträchtigten kognitiven Entwicklung der Kinder im Kleinkindalter. Es wäre also sehr interessant, die Kinder der Probandinnen der PREG-Studie im Kleinkindalter noch einmal einzubestellen und

beispielsweise anhand der BSID-III oder anderer kognitiver Tests zu beurteilen und zu untersuchen, ob sich zu diesem Zeitpunkt kognitive Auswirkungen der verschiedenen IL6-Serumwerte zeigen.

In der PREG-Studie laufen aktuell ebensolche Untersuchungen: Die Kinder der Probandinnen werden wieder einbestellt im Alter von 2, 6, 10, 14 und 17 Jahren und auf verschiedenste Parameter untersucht. Diese Follow-up-Untersuchungen umfassen die Entnahme von Blut- und Urinproben, die Messung von Größe, Gewicht und Körperzusammensetzung per Bioimpedanzanalyse sowie Körperfettanalyse mittels MRT, ein kontinuierliches Glukosemonitoring, die Messung der körperlichen Aktivität sowie verschiedene Fragebögen. Des Weiteren wird eine HRV-Messung durchgeführt sowie die Kognition untersucht. Dies geschieht im Alter von zwei Jahren mithilfe der BSID-III und später ab dem Alter von sechs Jahren mittels der WISC-V (Wechsler Intelligence Scale for Children V) (*Fritsche et al., 2022*). Die Auswertung dieser Daten steht noch aus und könnte möglicherweise spannende Erkenntnisse bringen.

Aufgrund der Tatsache, dass es weltweit nur drei dezidierte fetale MEG-Geräte gibt und nur wenige Arbeitsgruppen sich mit fetaler MEG befassen, ist die Studienlage noch dünn. Eventuell gibt es in unserer Studienpopulation Effekte, die durch das verwendete Paradigma nicht abbildbar sind, oder für die die Mess- und Auswertungsmethoden noch nicht optimal sind.

Ein Problem bildet auch die Auswertung der fMEG-Daten. Die Auswertung der AER-Latenzen erfolgt, wie in Kapitel 2.3 beschrieben, manuell. Auch wenn es Standards und Richtlinien bezüglich der Auswertung gibt, entsteht dadurch eine interindividuelle Variabilität je nach auswertender Person. Durch eine Automatisierung dieser Vorgänge könnte man eine deutlich objektivere und reproduzierbarere Auswertung dieser Daten erreichen. In der Arbeitsgruppe des fMEG-Zentrums in Tübingen wird aktuell an solchen automatisierten Auswertungsprogrammen gearbeitet, was die Ergebnisse in Zukunft deutlich verbessern könnte (*Moser et al., 2019*).

Außerdem besteht in den fMEG-Daten ein ungünstiges Signal-zu-Rausch-Verhältnis durch die geringe Signalstärke der fetalen Hirnsignale und die vergleichsweise deutlich stärkeren Störsignale durch mütterliche Bewegungen, Kindsbewegungen, mütterliche und fetale Herzaktivität und andere nicht eliminierbare Faktoren. Dies erschwert die manuelle, visuelle Auswertung der AER-Daten noch weiter. Auch dieses Problem wird aktuell in der Arbeitsgruppe des Tübinger fMEG-Zentrums angegangen, indem ein Programm entwickelt wurde, welches die Extraktion der Herzschläge aus den Datensätzen verbessern soll und somit ein störungsfreieres Bild zur Auswertung der Hirnsignale bieten soll (*Sippel et al., 2019*).

Ein weiterer verbesserungswürdiger Punkt der vorliegenden Arbeit ist, dass bei den untersuchten Probandinnen lediglich zu einem einzigen Zeitpunkt in der Schwangerschaft der IL6-Serumspiegel bestimmt wurde, und zwar zwischen der 27. und der 36. SSW. In den meisten vergleichbaren Studien, in welchen der Effekt von IL6 auf die fetale Entwicklung untersucht wurde, wurde der IL6-Serumspiegel zu drei Zeitpunkten in der Schwangerschaft bestimmt, in jedem Tertial der Schwangerschaft einmal (*Graham et al., 2018; Rasmussen et al., 2019; Rudolph et al., 2018*). Diese Werte wurden entweder gemittelt oder es wurde getrennt untersucht, in welchem Tertial der IL6-Spiegel eine Auswirkung auf die fetale Entwicklung hatte. Bisherige Studien zeigen die Tendenz, dass das IL6 über die drei Trimester der Schwangerschaft hinweg leicht ansteigt (*Coussons-Read et al., 2007; Graham et al., 2018; Hebisch et al., 2004; Makhseed et al., 2000*).

Unsere Messung ist nur eine Momentaufnahme, weshalb es interessant gewesen wäre, an zwei zusätzlichen Zeitpunkten während der Schwangerschaft eine IL6-Bestimmung durchzuführen und zu untersuchen, inwiefern die Werte sich im zeitlichen Verlauf entwickeln und inwiefern sich der Effekt auf die fetale Entwicklung verändert. Möglicherweise ließe diese differenziertere Betrachtung zu einem früheren oder späteren Messzeitpunkt messbare Effekte in unserer Population erkennen. Die meisten Studien zeigen bisher vor allem Effekte eines erhöhten IL6-Wertes im dritten Tertial der Schwangerschaft (*Rudolph et al., 2018; Spann et al., 2018*), das wäre also der interessanteste Zeitpunkt für weitere Untersuchungen in unserem Probandinnenkollektiv.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die nicht-signifikanten Ergebnisse dieser Arbeit könnte sein, dass das untersuchte Probandinnenkollektiv zu gesund ist. Die gemessenen IL6-Werte der untersuchten Frauen (Minimum= 0.44 pg/ml; Maximum= 4.208 pg/ml; Mittelwert= 1.379 pg/ml) befinden sich alle innerhalb des von Fu et al. 2020 festgelegten Referenzbereiches für IL6-Serumwerte von Schwangeren im 2. und 3. Trimester mit <4.40 pg/ml (Fu et al., 2020); die Frauen waren zum Zeitpunkt der Messung also alle vergleichsweise gesund. Zum Vergleich: bei einer schweren Sepsis beispielsweise können die IL6-Werte bis auf über 1000 pg/ml ansteigen (Song et al., 2019). Die Unterschiede zwischen den niedrigsten und den höchsten gemessenen IL6-Werten in unserem Probandinnenkollektiv sind somit im Vergleich zu Werten, die beispielsweise in der Phase einer akuten Entzündung erreicht werden können, sehr gering. Dies schränkt womöglich die Aussagekraft der erhobenen Daten ein. Es wäre möglich, dass bei Frauen, welche deutlich erhöhte IL6-Werte außerhalb des Normbereiches aufweisen, tatsächlich eine Auswirkung auf kindliche Hirn- und Herzsignale sichtbar wäre. Es ist schwer praktikabel, schwangere Patientinnen mit solch schweren Erkrankungen in eine solche Studie einzuschließen, dies könnte jedoch womöglich interessante Erkenntnisse bringen.

An diesem Punkt muss man jedoch dagegenhalten, dass sich in anderen Studien, welche die selben Zusammenhänge untersuchten wie die vorliegende Arbeit, meist ähnliche IL6-Werte zeigten. In diesen Studien wurden jedoch trotzdem signifikante Effekte der IL6-Schwankungen auf die untersuchten Parameter zur kognitiven Entwicklung gefunden, auch wenn die IL6-Werte ebenfalls im gesunden Bereich lagen. Dies kann also nicht die einzige Erklärung sein für die hier vorliegenden nicht signifikanten Ergebnisse.

Zum Vergleich zeigt Tabelle 15 die IL6-Werte ähnlicher Studien:



**Table 15:** Vergleich der Interleukin 6-Werte in vergleichbaren Studien zum Zusammenhang von IL6 mit der fetalen kognitiven Entwicklung

Vorliegende Studie	IL6-Mittelwert	Range der IL6-Werte
Meine Arbeit	1.379 pg/ml	SD: 0.727 pg/ml Min: 0.44 pg/ml Max: 4.208 pg/ml
(Graham et al., 2018)	1. Trimester: 0.79 pg/ml 2. Trimester: 0.98 pg/ml 3. Trimester: 1.23 pg/ml	SD 1: 0.73 pg/ml SD 2: 1.06 pg/ml SD 3: 1.36 pg/ml
(Spann et al., 2018)	1.7 pg/ml	SD: 1.0 pg/ml Min: 0.58 pg/ml Max: 5.58 pg/ml
(Rasmussen et al., 2019)	Median: 0.76 pg/ml	1. Quartile: 0.47 pg/ml 3. Quartile: 1.34 pg/ml

Ein weiterer interessanter Ansatz wäre, andere inflammatorische Marker im mütterlichen Serum zu bestimmen und zu untersuchen, ob es beispielsweise eine Korrelation zwischen dem mütterlichen Cortisolspiegel und der fetalen kognitiven Entwicklung bei unseren Probandinnen gibt. Cortisol wird schon lange als wichtiger Marker für akute und chronische Entzündungen angewendet. Es gibt einige Studien, welche einen Zusammenhang nachweisen konnten zwischen erhöhtem maternalem Cortisol und einer beeinträchtigten kognitiven Entwicklung des Feten. Buitelaar et al. fanden beispielsweise eine Korrelation zwischen erhöhten maternalen Cortisolwerten und einer beeinträchtigten motorischen und mentalen Entwicklung im Alter von 3 Monaten sowie einer beeinträchtigten motorischen Entwicklung im Alter von 8 Monaten, gemessen mittels der BSID (*Buitelaar et al., 2003*). Nazzari et al. fanden ebenfalls eine Korrelation zwischen erhöhten mütterlichen Cortisolspiegeln und niedrigeren Scores der Kinder in der BSID-III (*Nazzari et al., 2020*). Es wäre also interessant, die Cortisolwerte unserer Probandinnen zu untersuchen und mit den fetalen AER-Latenzen in Zusammenhang zu bringen.

#### 4.2) Diskussion der Ergebnisse zur fetalen und maternalen HRV

Unsere Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen maternalem IL6-Spiegel und fetaler HRV erbrachten leider ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse. Die erhobenen IL6-Werte korrelierten zu allen drei Messzeitpunkten weder mit der fetalen Herzrate noch mit SDNN oder RMSSD als Parameter für die HRV signifikant.

Der explorativ durchgeführte Mediansplit der Daten auf Basis der IL6-Werte und die darauffolgende Untersuchung etwaiger Unterschiede in den Nüchternwerten von fetaler HR, SDNN und RMSSD erbrachte nur schwer einzuordnende Ergebnisse. Bei HR und RMSSD zeigten sich keine signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden IL6-Gruppen. Bei der fetalen SDNN hingegen zeigte sich ein signifikanter Mittelwertsunterschied zwischen den beiden IL6-Gruppen, dieser ergab eine erhöhte SDNN in der Gruppe mit höherem IL6. Dieses Ergebnis steht jedoch im Widerspruch mit den auf Basis der zugrundeliegenden Literatur zu erwartenden Ergebnissen, welche eher eine erniedrigte HRV bei höherem IL6 zeigen konnten.

Auch in der aktuell vorliegenden Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen dem maternalem IL6-Spiegel und der HRV im Fetalalter bisher nur selten untersucht, bisher konnte hier noch kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (*Dewi et al., 2017*). Ein Problem bei der Messung der fetalen HRV und deren Interpretation ist, dass diese von vielen Faktoren abhängt. Unter anderem wird die fetale HRV beeinflusst von maternalem Blutdruck, Atmung und Temperatur sowie vom fetalen Aktivitätszustand und Verhalten (*Wakai, 2004*). Jedoch gibt es diverse Studien, welche einen Zusammenhang zwischen IL6 und HRV bei Probanden und Probandinnen im Erwachsenenalter nachweisen konnten. Diese Studien fanden einen inversen Zusammenhang zwischen IL6 und HRV (*Alen et al., 2021; Cooper et al., 2015; Janszky et al., 2004*), sowie einen positiven Zusammenhang zwischen IL6 und HR (*Nanchen et al., 2013; Whelton et al., 2014*).

Die Ergebnisse der Analysen zur maternalen HRV in der Studienpopulation deckten sich mit der beschriebenen Studienlage:

Bei der Untersuchung der mütterlichen Herzrate zeigten sich zu allen drei Messzeitpunkten signifikante Korrelationen mit dem IL6-Spiegel, nach Hinzunahme der

Kovariaten blieb jedoch nur der Zusammenhang mit der nüchtern gemessenen Herzrate signifikant. Bei der Untersuchung der maternalen HRV-Parameter SDNN und RMSSD zeigten sich bei den Nüchternwerten zuerst ebenfalls signifikante Korrelationen mit IL6, diese waren jedoch nach dem Einbeziehen der Kovariaten nicht mehr signifikant.

Das einzige signifikante Ergebnis war also letztlich eine vor Beginn des OGTT erhöhte basale Herzrate bei Müttern mit erhöhten IL6-Werten. Es konnten schon mehrfach erhöhte Ruheherzfrequenzen bei Personen mit erhöhten IL6-Spiegeln nachgewiesen werden, diese Studien fanden jedoch bei nicht-schwangeren Personen statt (*Nanthen et al., 2013; Whelton et al., 2014*). Diese Erkenntnis lässt vermuten, dass erhöhte IL6-Serumspiegel mit einem leichten Stresszustand des Körpers einhergehen und für eine erhöhte Aktivität des Sympathikus sorgen, welcher wiederum eine erhöhte Ruhfrequenz bedingt. Hingegen zeigte sich in den durchgeführten Analysen kein signifikanter Unterschied der Herzfrequenz zu den Messzeitpunkten 2 und 3, also in der Reaktion des autonomen Nervensystems der Schwangeren auf die Glukoseeinnahme. Dies zeigt, dass trotz einer erhöhten Grundaktivität des autonomen Nervensystems die Fähigkeit zur Reaktion auf einen stresshaften Stimulus bei den vorliegenden IL6-Werten nicht beeinträchtigt ist. Auch wenn Fehlert et al. nicht die IL6-Werte der Probandinnen untersuchten, sondern den GDM-Status, fanden sie doch vergleichbare Ergebnisse: Patientinnen mit GDM zeigten höhere Basal-Herzraten als Patientinnen ohne GDM, jedoch zeigte sich im Verlauf des OGTT kein unterschiedlicher Verlauf der HRV (*Fehlert et al., 2017*). Da bei Vorliegen eines GDM die inflammatorischen Parameter, wie auch IL6, im Blut erhöht sind, lassen sich diese Ergebnisse gut mit unseren Ergebnissen vergleichen. Auch in unserer Population korrelieren NEFA-ISI und IL6 signifikant miteinander. Hyperglykämie und Hyperinsulinämie scheinen also wie auch ein erhöhter IL6-Spiegel mit einer Aktivierung des Sympathikus einherzugehen und darüber für eine höhere Herzrate zu sorgen, jedoch nicht die Reaktion auf einen Stressfaktor zu beeinträchtigen.

Ebenfalls zeigte sich bei genauerer Betrachtung der durchgeführten Analysen an vielen Stellen ein Einfluss des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft sowohl auf die fetale als auch auf die maternale HR und HRV: In den fetalen Daten zeigten sich Zusammenhänge des BMI mit der SDNN zu allen drei Zeitpunkten, sowie auf die RMSSD zu den Zeitpunkten 2 und 3. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die fetale Herzrate zu Messzeitpunkt 3. In den maternalen Daten war dieser Einfluss weniger deutlich zu sehen: Ein signifikanter Einfluss des BMI zeigte sich hier nur bei der RMSSD zu Zeitpunkt 1, außerdem fand sich ein trendmäßiger Einfluss auf die SDNN zu Zeitpunkt 1. Auf die maternale Herzrate hatte der BMI keine signifikanten Auswirkungen.

Zusammenfassend zeigte der BMI also bei der Mutter lediglich einen signifikanten Einfluss auf die nüchterne HRV, jedoch nicht auf deren weiteren Verlauf und auch nicht auf die Herzrate. Beim Feten zeigten sich signifikante Einflüsse des BMI auf die HRV sowohl im nüchternen Zustand als auch im weiteren Verlauf des OGTT. Außerdem war beim Feten auch die Herzrate im Verlauf signifikant beeinflusst.

Dies zeigt, dass das autonome Nervensystem bei Probandinnen mit erhöhtem BMI in gewisser Weise beeinträchtigt ist bzw. ein dauerhaft leicht inflammatorischer Zustand herrscht, durch welchen die HRV reduziert ist. Diese Belastung des Körpers durch eine Übergewichtigkeit scheint außerdem auch schon das autonome Nervensystem des Feten zu beeinflussen. Der signifikante Einfluss des maternalen BMI auf die fetale HRV im Verlauf des OGTT zeigt eine eingeschränkte Anpassungsfähigkeit des fetalen ANS auf Stressfaktoren.

Dieser Einfluss des maternalen BMI auf die fetale HRV ist bereits in mehreren Studien beschrieben worden. Voegtline et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Feten von adipösen Müttern eine geringere HRV aufwiesen als Feten von normalgewichtigen Müttern (*Voegtline et al., 2016*). Ähnliche Ergebnisse zeigten die Untersuchungen von Christifano et al., die einen negativen Zusammenhang zwischen mütterlichem Gewicht und fetaler SDNN zeigten (*Christifano et al., 2021*). Auch Mat Husin et al. fanden heraus, dass Feten von adipösen und übergewichtigen Müttern eine geringere HRV und auch eine höhere HR zeigten als Feten normalgewichtiger Mütter (*Mat Husin et al., 2020*). Auch bei Erwachsenen gibt es diverse Studien,

deren Ergebnisse einen Zusammenhang zwischen Adipositas und einer erniedrigten HRV nachweisen konnten (*Strüven et al., 2021*).

Ebenfalls in der Literatur beschrieben ist ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und erhöhten IL6-Serumwerten. Dieser liegt darin begründet, dass IL6 unter anderem von den Adipozyten im Fettgewebe gebildet wird, und daher bei adipösen Patienten und Patientinnen vermehrt ausgeschüttet wird; der Körper befindet sich also stets in einem subklinischen, leicht inflammatorischen Zustand (*Bastard et al., 2007; Chiesa et al., 2015; Maury & Brichard, 2010*). Auch in unserer Population korrelieren die IL6-Serumwerte signifikant mit dem BMI der Probandinnen vor der Schwangerschaft.

Aufgrund dieser beiden beschriebenen Zusammenhänge zwischen BMI und IL6 sowie zwischen BMI und HRV wurden explorativ Mediationsanalysen durchgeführt für die nüchtern gemessenen Werte der untersuchten fetalen HRV-Parameter (HR, SDNN, RMSSD), um zu sehen, ob eventuell der Einfluss des BMI auf die HRV über IL6 mediiert wird. Diese Analyse zeigte in den fetalen Daten keine signifikanten Ergebnisse, lediglich der Einfluss des BMI auf die SDNN war signifikant; es zeigte sich kein signifikanter Mediationseffekt über IL6.

Auch mit den Daten der maternalen HRV wurden solche Mediationsanalysen durchgeführt, jedoch nur für die nüchtern gemessene SDNN und RMSSD, da bei der Analyse der HR kein Einfluss des BMI zu erkennen gewesen war. Diese Analysen ergaben zwar signifikante Einflüsse des BMI auf den IL6-Wert, sowie des BMI auf SDNN und RMSSD, jedoch war der Einfluss des IL6 auf die HRV nicht signifikant. Somit konnte auch hier kein signifikanter Mediationseffekt nachgewiesen werden.

Dies lässt die Erkenntnis zu, dass der BMI zwar einen signifikanten Einfluss auf den IL6-Wert und sowohl auf die fetale als auch die maternale HRV ausübt, jedoch in unserer Population der IL6-Wert keinen signifikanten Einfluss auf diese HRV-Parameter hat.

Der Mechanismus, durch welchen ein erhöhter BMI die HRV beeinträchtigen kann, ist noch unklar. Die bisherige Studienlage lässt nicht ausschließen, dass dieser

Effekt auch damit zusammenhängt, dass ein erhöhter BMI oft mit einer geringeren Insulinsensitivität einhergeht und darüber die HRV beeinträchtigt (*Mat Husin et al., 2020*). Auch in unserer Population korrelierten der maternale BMI, der NEFA-ISI und der IL6-Serumspiegel jeweils signifikant miteinander. Der NEFA-ISI korrelierte jedoch nur mit der fetalen SDNN zu Zeitpunkt 3 signifikant, was als isoliertes Ergebnis bei ansonsten nicht signifikanten Korrelationen mit fetaler und maternaler HRV schwer einzuordnen ist. Bisherige Studien konnten unterschiedliche postprandiale HRV-Veränderungen zwischen Feten von Müttern mit GDM und ohne GDM feststellen, welche darauf zurückgeführt wurden, dass der metabolische Stress bei Feten von Müttern mit GDM eine reduzierte Anpassungsfähigkeit des ANS enthüllt (*Fehlert et al., 2017*). Auch Mat Husin et al. fanden eine signifikante Korrelation des NEFA-ISI mit einer erhöhten fetalen HR sowie einer erniedrigten fetalen HRV und schlussfolgerten auf eine erhöhte Sympathikusaktivität bei Feten von Müttern mit gestörter Glukosetoleranz (*Mat Husin et al., 2020*). Dies ließ sich in der vorliegenden Population so jedoch nicht reproduzieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass basierend auf den untersuchten Daten zur fetalen HRV keine weiterführende Aussage darüber zu treffen ist, ob maternale erhöhte IL6-Werte die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems negativ beeinflussen. Die durchgeführten Analysen konnten in diesem bisher insgesamt noch wenig erforschten Gebiet keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn bringen. Jedoch zeigte sich ein signifikanter negativer Einfluss des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft auf die fetale HRV. Feten von Müttern mit erhöhtem BMI zeigten also eine eingeschränkte Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems auf auftretende Stressfaktoren. Eine solche beeinträchtigte HRV im Fetalalter erwies sich in mehreren Studien als negativer Prädiktor für die neurologische Entwicklung im weiteren Kindesalter. DiPietro et al. konnten in ihren Untersuchungen zeigen, dass die HRV interindividuell konstant blieb vom Fetalalter bis zur nächsten Messung im Alter von 2 Jahren. Des Weiteren war die HRV im Fetalalter positiv assoziiert mit mentalen, psychomotorischen und sprachlichen Fähigkeiten gemessen im Alter von 2 bzw. 2,5 Jahren (*DiPietro et al., 2007*). Bornstein et al. fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten fetalen HRV und

einer beeinträchtigten Sprachfähigkeit im 3. Lebensjahr (*Bornstein et al., 2002*). Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass eine Beeinträchtigung der fetalen HRV durch einen gestörten maternalen Stoffwechsel bzw. maternale Adipositas weitreichende Folgen für die Entwicklung des autonomen Nervensystems zumindest bis ins frühe Kindesalter haben kann. Eine mütterliche Adipositas ist als Risikofaktor für eine beeinträchtigte kognitive Entwicklung des Kindes zu werten.

Im Bezug auf die untersuchten Daten zur maternalen HRV bestätigen die durchgeführten Untersuchungen die aktuelle Studienlage: Erhöhte Entzündungsparameter im Blut sorgen insgesamt für eine erhöhte Herzfrequenz und eine erniedrigte HRV. Auch ein erhöhter BMI sorgt unabhängig der Entzündungsparameter für eine reduzierte mütterliche HRV. Eine eingeschränkte HRV gilt als etablierter Marker für das Vorliegen eines erhöhten kardiovaskulären Risikos (*Cygankiewicz & Zareba, 2013; Thayer et al., 2010*). Sie scheint der Entwicklung verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren voranzugehen und ebenso scheint eine Senkung des kardiovaskulären Risikoprofils mit einer Erhöhung der HRV einherzugehen (*Thayer et al., 2010*). Da kardiovaskuläre Erkrankungen in der westlichen Welt die häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen sind, ist eine Senkung der HRV beispielsweise durch Gewichtsabnahme und vermehrte körperliche Aktivität dringend zu empfehlen (*Strüven et al., 2021*).

## 5) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Zusammenhang untersucht zwischen den IL6-Serumspiegeln schwangerer Frauen und Daten zur neuronalen Entwicklung ihrer Feten, welche mittels einer fMEG-Messung erhoben wurden. Im fMEG wurden hierbei zum einen AER-Latenzen nach auditorischer Stimulation gemessen, um die Entwicklung des fetalen ZNS beurteilen zu können. Zum anderen wurde die fetale Herzratenvariabilität untersucht, um eine Aussage über die Entwicklung des fetalen ANS treffen zu können. Diese beiden Messergebnisse wurden auf eine Korrelation mit den mütterlichen IL6-Serumwerten hin untersucht. Außerdem wurde die Korrelation der IL6-Serumwerte mit der mütterlichen Herzratenvariabilität betrachtet.

Hierzu wurden die Daten von 133 Frauen untersucht, welche zwischen dem 03.07.2013 und dem 09.05.2018 Teil der Tübinger PREG-Studie waren. Die Probandinnen nahmen zwischen der 27. und der 36. Schwangerschaftswoche an einer fMEG-Messung teil und gaben zum selben Zeitpunkt auch eine Blutprobe ab, aus der der IL6-Spiegel bestimmt wurde.

Die IL6-Serumwerte korrelierten nicht signifikant mit den AER-Latenzen nach auditorischer Stimulation. Ebenso wenig korrelierten die IL6-Serumwerte signifikant mit der fetalen Herzrate und der fetalen Herzratenvariabilität. Lediglich der Zusammenhang zwischen den IL6-Serumwerten und der mütterlichen Herzrate im nüchternen Zustand war signifikant. Die mütterliche Herzrate zu den beiden anderen Messzeitpunkten sowie die mütterliche HRV zeigten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit den IL6-Serumwerten.

Außerdem zeigte sich ein signifikanter Einfluss des mütterlichen BMI vor der Schwangerschaft, welcher als Kovariate in die Analysen mit einbezogen gewesen war, auf sowohl die fetale als auch die mütterliche HRV.

Die Arbeit konnte also leider keine neuen Erkenntnisse erbringen im Hinblick auf einen möglichen Einfluss eines mütterlichen erhöhten IL6-Spiegels als Indikator für eine erhöhte inflammatorische Aktivität auf die Entwicklung des fetalen



Nervensystems. Jedoch zeigte sich ein auch in der bisherigen Literatur vorbeschriebener Zusammenhang zwischen einer erhöhten inflammatorischen Aktivität, gemessen durch IL6, und einer erhöhten basalen Herzrate der Schwangeren, was für eine erhöhte Aktivität des Sympathikus spricht. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen einem erhöhten BMI der Mutter und einer eingeschränkten HRV der Mutter. Dies zeugt von einer signifikanten Beeinträchtigung des mütterlichen ANS bei Vorliegen von Übergewicht. Da eine verminderte HRV als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gilt, sind Präventionsprogramme zur Gewichtsabnahme und körperlichen Aktivität dringend zu empfehlen.

Ebenfalls konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter mütterlicher BMI signifikante Auswirkungen auf die HRV des Fetus hat, was darauf hinweist, dass auch die Entwicklung des fetalen autonomen Nervensystems schon früh durch Übergewicht der Mutter negativ beeinträchtigt werden kann. Inwiefern diese Beeinträchtigung Konsequenzen auf die weitere kognitive Entwicklung des Kindes hat, ist eine Frage, die es in prospektiven Studien zu klären gilt. Die bisherige Literatur weist darauf hin, dass eine beeinträchtigte fetale HRV zumindest bis ins Alter von drei Jahren signifikante Auswirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten des Kindes hat. Aus diesem Grund ist es wichtig, werdende Mütter aufzuklären über die Risiken von Übergewicht für das ungeborene Kind, und die Einführung von Programmen zur Gewichtsabnahme zu unterstützen.

## 6) Literaturverzeichnis

- Afshari, J. T., Ghomian, N., Shameli, A., Shakeri, M. T., Fahmidehkar, M. A., Mahajer, E., Khoshnavaz, R. & Emadzadeh, M. (2005). Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC pregnancy and childbirth*, 5, 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-5-14>
- Aggarwal, R., Jain, A. K., Mittal, P., Kohli, M., Jawanjal, P. & Rath, G. (2019). Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *Journal of clinical laboratory analysis*, 33(4), e22834. <https://doi.org/10.1002/jcla.22834>
- Albers, C. & Grieve, A. (2007). Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 25(2), 180–190.
- Alen, N. V., Parenteau, A. M., Sloan, R. P. & Hostinar, C. E. (2021). Heart Rate Variability and Circulating Inflammatory Markers in Midlife. *Brain, behavior, & immunity - health*, 15. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100273>
- Al-Shargabi, T., Govindan, R. B., Dave, R., Metzler, M., Wang, Y., Du Plessis, A. & Massaro, A. N. (2017). Inflammatory cytokine response and reduced heart rate variability in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, 37(6), 668–672. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.15>
- Atègbo, J.-M., Grissa, O., Yessoufou, A., Hichami, A., Dramane, K. L., Moutairou, K., Miled, A., Grissa, A., Jerbi, M., Tabka, Z. & Khan, N. A. (2006). Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(10), 4137–4143. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0980>
- Austin, M. P. & Leader, L. (2000). Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 40(3), 331–337. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.2000.tb03344.x>
- Azizi, R., Soltani-Zangbar, M. S., Sheikhsansari, G., Pourmoghadam, Z., Mehdizadeh, A., Mahdipour, M., Sandoghchian, S., Danaii, S., Koushaein, L., Samadi Kafil, H. & Yousefi, M. (2019). Metabolic syndrome mediates inflammatory and oxidative stress responses in patients with recurrent pregnancy loss. *Journal of reproductive immunology*, 133, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.05.001>
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature neuroscience*, 20(3), 327–339. <https://doi.org/10.1038/nn.4504>
- Bastard, J.-P., Lagathu, C., Caron, M. & Capeau, J. (2007). Point-counterpoint: Interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 102(2), 821-822; author reply 825. <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.01353.2006>
- Beijers, R., Buitelaar, J. K. & Weerth, C. (2014). Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA

- axis. *European child & adolescent psychiatry*, 23(10), 943–956.  
<https://doi.org/10.1007/s00787-014-0566-3>
- Blum, T., Saling, E. & Bauer, R. (1985). First magnetoencephalographic recordings of the brain activity of a human fetus. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 92(12), 1224–1229. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1985.tb04866.x>
- Bornstein, M. H., DiPietro, J. A., Hahn, C.-S., Painter, K., Haynes, O. M. & Costigan, K. A. (2002). Prenatal Cardiac Function and Postnatal Cognitive Development: An Exploratory Study. *Infancy*, 3(4), 475–494.
- Buitelaar, J. K., Huizink, A. C., Mulder, E. J., Medina, P. G. R. de & Visser, G. H. A. (2003). Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiology of aging*, 24 Suppl 1, 53-60; discussion 67-68. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(03\)00050-2](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00050-2)
- Chamchad, D., Horrow, J. C., Nakhamchik, L. & Arkoosh, V. A. (2007). Heart rate variability changes during pregnancy: an observational study. *International journal of obstetric anaesthesia*, 16(2), 106–109.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2006.08.008>
- Chiesa, C., Pacifico, L., Natale, F., Hofer, N., Osborn, J. F. & Resch, B. (2015). Fetal and early neonatal interleukin-6 response. *Cytokine*, 76(1), 1–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.03.015>
- Choy, E. H. S., Isenberg, D. A., Garrod, T., Farrow, S., Ioannou, Y., Bird, H., Cheung, N., Williams, B., Hazleman, B., Price, R., Yoshizaki, K., Nishimoto, N., Kishimoto, T. & Panayi, G. S. (2002). Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis and rheumatism*, 46(12), 3143–3150. <https://doi.org/10.1002/art.10623>
- Christifano, D. N., Taylor, M. K., Carlson, S. E., Colombo, J. & Gustafson, K. M. (2021). Higher maternal weight is related to poorer fetal autonomic function. *Journal of developmental origins of health and disease*, 12(3), 354–356. <https://doi.org/10.1017/S2040174420000653>
- Cohen, D. (1968). Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents. *Science (New York, N.Y.)*, 161(3843), 784–786. <https://doi.org/10.1126/science.161.3843.784>
- Cooper, T. M., McKinley, P. S., Seeman, T. E., Choo, T.-H., Lee, S. & Sloan, R. P. (2015). Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*, 49, 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.12.017>
- Corwin, E. J., Guo, Y., Pajer, K., Lowe, N., McCarthy, D., Schmiede, S., Weber, M., Pace, T. & Stafford, B. (2013). Immune dysregulation and glucocorticoid resistance in minority and low income pregnant women. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1786–1796.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.02.015>
- Coussons-Read, M. E., Okun, M. L. & Nettles, C. D. (2007). Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, behavior, and immunity*, 21(3), 343–350.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.006>

- Coussons-Read, M. E., Okun, M. L., Schmitt, M. P. & Giese, S. (2005). Prenatal stress alters cytokine levels in a manner that may endanger human pregnancy. *Psychosomatic medicine*, 67(4), 625–631. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000170331.74960.ad>
- Cygankiewicz, I. & Zareba, W. (2013). Heart rate variability. *Handbook of clinical neurology*, 117, 379–393. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6>
- Dabelea, D. & Crume, T. (2011). Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*, 60(7), 1849–1855. <https://doi.org/10.2337/db11-0400>
- Davidson, R. & MacKinnon, J. G. (1993). Estimation and inference in econometrics. *Oxford University Press*.
- Denney, J. M., Nelson, E. L., Wadhwa, P. D., Waters, T. P., Mathew, L., Chung, E. K., Goldenberg, R. L. & Culhane, J. F. (2011). Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*, 53(2), 170–177. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.11.005>
- Deutsche Diabetes Gesellschaft (2018). S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM): Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (2019). Adipositas und Schwangerschaft (S3-Leitlinie). <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-081.html> (AWMF Registry No. 015/081).
- Dewi, M., Carlson, S. E., Gustafson, K. M., Sullivan, D. K., Wick, J. A. & Hull, H. R. (2017). Programming of infant neurodevelopment by maternal obesity: potential role of maternal inflammation and insulin resistance. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 26(Suppl 1), 36-39. <https://doi.org/10.6133/apjcn.062017.s11>
- DiPietro, J. A., Bornstein, M. H., Hahn, C.-S., Costigan, K. & Achy-Brou, A. (2007). Fetal heart rate and variability: stability and prediction to developmental outcomes in early childhood. *Child development*, 78(6), 1788–1798. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.01099.x>
- Draganova, R., Eswaran, H., Murphy, P., Lowery, C. & Preissl, H. (2007). Serial magnetoencephalographic study of fetal and newborn auditory discriminative evoked responses. *Early human development*, 83(3), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2006.05.018>
- Dunkel Schetter, C. (1998). Maternal stress and preterm delivery. *Prenatal and Neonatal Medicine*, 3, 39–42.
- Dunkel Schetter, C. & Tanner, L. (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*, 25(2), 141–148. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503680>
- Dunn, K., Reissland, N. & Reid, V. M. (2015). The functional foetal brain: A systematic preview of methodological factors in reporting foetal visual and auditory capacity. *Developmental cognitive neuroscience*, 13, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2015.04.002>
- Eswaran, H., Haddad, N. I., Shihabuddin, B. S., Preissl, H., Siegel, E. R., Murphy, P. & Lowery, C. L. (2007). 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. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.072>
- Eswaran, H., Wilson, J., Preissl, H., Robinson, S., Vrba, J., Murphy, P., Rose, D. & Lowery, C. (2002). Magnetoencephalographic recordings of visual evoked brain activity in the human fetus. *The Lancet*, 360(9335), 779–780. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09905-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09905-1)
- Fan, D. M., Wang, Y., Liu, X. L., Zhang, A. & Xu, Q. (2017). Polymorphisms in interleukin-6 and interleukin-10 may be associated with risk of preeclampsia. *Genetics and molecular research: GMR*, 16(1). <https://doi.org/10.4238/gmr16018588>
- Fehlert, E., Willmann, K., Fritsche, L., Linder, K., Mat-Husin, H., Schleger, F., Weiss, M., Kiefer-Schmidt, I., Brucker, S., Haring, H.-U., Preissl, H. & Fritsche, A. (2017). Gestational diabetes alters the fetal heart rate variability during an oral glucose tolerance test: a fetal magnetocardiography study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 124(12), 1891–1898. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14474>
- Fishbine, B. (2003). SQUID Magnetometry: Harnessing the Power of Tiny magnetic fields. *Los Alamos Research Quarterly*, Spring 2003, 4–11.
- Forbes, S., Barr, S. M., Reynolds, R. M., Semple, S., Gray, C., Andrew, R., Denison, F. C., Walker, B. R. & Norman, J. E. (2015). Convergence in insulin resistance between very severely obese and lean women at the end of pregnancy. *Diabetologia*, 58(11), 2615–2626. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3708-3>
- Forcina, L., Franceschi, C. & Musarò, A. (2022). The hormetic and hermetic role of IL-6. *Ageing research reviews*, 101697. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101697>
- Fried, M., Kurtis, J. D., Swihart, B., Pond-Tor, S., Barry, A., Sidibe, Y., Gausso, S., Traore, M., Keita, S., Mahamar, A., Attaher, O., Dembele, A. B., Cisse, K. B., Diarra, B. S., Kanoute, M. B., Dicko, A. & Duffy, P. E. (2017). Systemic Inflammatory Response to Malaria During Pregnancy Is Associated With Pregnancy Loss and Preterm Delivery. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(10), 1729–1735. <https://doi.org/10.1093/cid/cix623>
- Fritsche, L., Hummel, J., Wagner, R., Löffler, D., Hartkopf, J., Machann, J., Hilberath, J., Kantartzis, K., Jakubowski, P., Pauluschke-Fröhlich, J., Brucker, S., Hörber, S., Häring, H.-U., Roden, M., Schürmann, A., Solimena, M., Angelis, M. H., Peter, A., Birkenfeld, A. L., . . . Heni, M. (2022). The German Gestational Diabetes Study (PREG), a prospective multicentre cohort study: rationale, methodology and design. *BMJ open*, 12(2), e058268. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058268>
- Fu, Y., Tang, L., Hu, M., Xiang, Z. & Hu, Y. (2020). Changes of serum interleukin-6 in healthy pregnant women and establishment of relevant reference intervals. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 502, 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.013>
- Godfrey, K. M. & Barker, D. J. (2001). Fetal programming and adult health. *Public health nutrition*, 4(2B), 611–624. <https://doi.org/10.1079/phn2001145>
- Graham, A. M., Rasmussen, J. M., Rudolph, M. D., Heim, C. M., Gilmore, J. H., Styner, M., Potkin, S. G., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Fair, D. A. &

- Buss, C. (2018). Maternal Systemic Interleukin-6 During Pregnancy Is Associated With Newborn Amygdala Phenotypes and Subsequent Behavior at 2 Years of Age. *Biological psychiatry*, 83(2), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.027>
- Haensel, A., Mills, P. J., Nelesen, R. A., Ziegler, M. & Dimsdale, J. E. (2008). The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*, 33(10), 1305–1312. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.08.007>
- Hassiakos, D., Eleftheriades, M., Papastefanou, I., Lambrinouadaki, I., Kap-pou, D., Lavranos, D., Akalestos, A., Aravantinos, L., Pervanidou, P. & Chrousos, G. (2016). Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 48(1), 35–41. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395659>
- Hattori, Y., Nakanishi, T., Ozaki, Y., Nozawa, K., Sato, T. & Sugiura-Ogasawara, M. (2007). Uterine cervical inflammatory cytokines, interleukin-6 and -8, as predictors of miscarriage in recurrent cases. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 58(4), 350–357. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2007.00516.x>
- Hayes, A. F. & Little, T. D. (2018). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: a regression-based approach* (2. Aufl.). *Methodology in the social sciences*. The Guilford Press.
- Hebisch, G., Neumaier-Wagner, P. M., Huch, R. & Mandach, U. (2004). Maternal serum interleukin-1 beta, -6 and -8 levels and potential determinants in pregnancy and peripartum. *Journal of perinatal medicine*, 32(6), 475–480. <https://doi.org/10.1515/JPM.2004.131>
- Herold, G. (2017). *Innere Medizin 2017*. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Gerd Herold.
- Holst, M., Eswaran, H., Lowery, C., Murphy, P., Norton, J. & Preissl, H. (2005). Development of auditory evoked fields in human fetuses and newborns: a longitudinal MEG study. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(8), 1949–1955. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.008>
- Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. (2009). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Rasmussen KM and Yaktine AL (Editors) (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Washington (DC). National Academies Press (US). <https://doi.org/10.17226/12584>
- Ito, H., Takazoe, M., Fukuda, Y., Hibi, T., Kusugami, K., Andoh, A., Matsu-moto, T., Yamamura, T., Azuma, J., Nishimoto, N., Yoshizaki, K., Shimoyama, T. & Kishimoto, T. (2004). A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology*, 126(4), 989-996; discussion 947. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.012>

- Janszky, I., Ericson, M., Lekander, M., Blom, M., Buhlin, K., Georgiades, A. & Ahnve, S. (2004). Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *Journal of internal medicine*, 256(5), 421–428. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01403.x>
- Jones, S. A. (2005). Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 175(6), 3463–3468. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.6.3463>
- Kim, D.-J., Davis, E. P., Sandman, C. A., Sporns, O., O'Donnell, B. F., Buss, C. & Hetrick, W. P. (2017). Prenatal Maternal Cortisol Has Sex-Specific Associations with Child Brain Network Properties. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 27(11), 5230–5241. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw303>
- Krasnyi, A. M., Gracheva, M. I., Sadekova, A. A., Vtorushina, V. V., Balashov, I. S., Kan, N. E., Borovikov, P. I., Krechetova, L. V. & Tyutyunik, V. L. (2018). Complex Analysis of Total and Fetal DNA and Cytokines in Blood Plasma of Pregnant Women with Preeclampsia. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 164(6), 721–725. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4066-1>
- Kuzawa, C. W., Fried, R. L., Borja, J. B. & McDade, T. W. (2017). Maternal pregnancy C-reactive protein predicts offspring birth size and body composition in metropolitan Cebu, Philippines. *Journal of developmental origins of health and disease*, 8(6), 674–681. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000502>
- Kuzmicki, M., Telejko, B., Szamatowicz, J., Zonenberg, A., Nikolajuk, A., Kretowski, A. & Gorska, M. (2009). High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 25(4), 258–263. <https://doi.org/10.1080/09513590802653825>
- La Rocca, C., Carbone, F., Longobardi, S. & Matarese, G. (2014). The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunology letters*, 162(1 Pt A), 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.013>
- Leader, L. R., Baillie, P., Martin, B., Molteno, C. & Wynchank, S. (1984). Fetal responses to vibrotactile stimulation, a possible predictor of fetal and neonatal outcome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, 24(4), 251–256. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828x.1984.tb01505.x>
- Linder, K., Schleger, F., Ketterer, C., Fritsche, L., Kiefer-Schmidt, I., Hennige, A., Haring, H.-U., Preissl, H. & Fritsche, A. (2014). Maternal insulin sensitivity is associated with oral glucose-induced changes in fetal brain activity. *Diabetologia*, 57(6), 1192–1198. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3217-9>
- Linder, K., Schleger, F., Kiefer-Schmidt, I., Fritsche, L., Kümmel, S., Böcker, M., Heni, M., Weiss, M., Häring, H.-U., Preissl, H. & Fritsche, A. (2015). Gestational Diabetes Impairs Human Fetal Postprandial Brain Activity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(11), 4029–4036. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2692>
- Loerup, L., Pullon, R. M., Birks, J., Fleming, S., Mackillop, L. H., Gerry, S. & Watkinson, P. J. (2019). Trends of blood pressure and heart rate in normal

- pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 17(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1399-1>
- Lowery, C. L., Campbell, J. Q., Wilson, J. D., Murphy, P., Malak, S. F. & Eswaran, H. (2003). 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), 1491-1496; discussion 1496-1497. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.367>
- Lucas, A. (1994). Role of nutritional programming in determining adult morbidity. *Archives of disease in childhood*, 71(4), 288–290. <https://doi.org/10.1136/adc.71.4.288>
- Lumley, J. (1993). The epidemiology of preterm birth. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*, 7(3), 477–498. [https://doi.org/10.1016/s0950-3552\(05\)80445-6](https://doi.org/10.1016/s0950-3552(05)80445-6)
- Makhseed, M., Raghupathy, R., Azizieh, F., Farhat, R., Hassan, N. & Bandar, A. (2000). Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Human reproduction (Oxford, England)*, 15(9), 2011–2017. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.9.2011>
- Mat Husin, H., Schleger, F., Bauer, I., Fehlert, E., Kiefer-Schmidt, I., Weiss, M., Kagan, K. O., Brucker, S., Pauluschke-Frohlich, J., Eswaran, H., Haring, H.-U., Fritsche, A. & Preissl, H. (2020). Maternal Weight, Weight Gain, and Metabolism are Associated with Changes in Fetal Heart Rate and Variability. *Obesity (Silver Spring)*, 28(1), 114–121. <https://doi.org/10.1002/oby.22664>
- Mattsson, R. (1998). The non-expression of MHC class II in trophoblast cells. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 40(6), 383–384. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1998.tb00422.x>
- Maury, E. & Brichard, S. M. (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, 314(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.07.031>
- McDade, T. W., Borja, J. B., Largado, F., Adair, L. S. & Kuzawa, C. W. (2016). Adiposity and Chronic Inflammation in Young Women Predict Inflammation during Normal Pregnancy in the Philippines. *The Journal of nutrition*, 146(2), 353–357. <https://doi.org/10.3945/jn.115.224279>
- Micheli, C., McCubbin, J., Murphy, P., Eswaran, H., Lowery, C. L., Ortiz, E. & Preissl, H. (2010). Verification of fetal brain responses by coregistration of fetal ultrasound and fetal magnetoencephalography data. *NeuroImage*, 49(2), 1469–1478. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.025>
- Moertl, M. G., Ulrich, D., Pickel, K. I., Klaritsch, P., Schaffer, M., Flotzinger, D., Alkan, I., Lang, U. & Schlembach, D. (2009). Changes in haemodynamic and autonomous nervous system parameters measured non-invasively throughout normal pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 144 Suppl 1, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.037>
- Morisset, A.-S., Dube, M.-C., Cote, J. A., Robitaille, J., Weisnagel, S. J. & Tchernof, A. (2011). Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 90(5), 524–530. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01094.x>



- Moser, J., Sippel, K., Schleger, F. & Preissl, H. (2019). Automated Detection of Fetal Brain Signals with Principal Component Analysis. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2019, 6549–6552. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857283>
- Muenssinger, J., Matuz, T., Schleger, F., Kiefer-Schmidt, I., Goelz, R., Wacker-Gussmann, A., Birbaumer, N. & Preissl, H. (2013). Auditory habituation in the fetus and neonate: an fMEG study. *Developmental science*, 16(2), 287–295. <https://doi.org/10.1111/desc.12025>
- Munoz-Suano, A., Hamilton, A. B. & Betz, A. G. (2011). Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunological reviews*, 241(1), 20–38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01002.x>
- Nanchen, D., Stott, D. J., Gussekloo, J., Mooijaart, S. P., Westendorp, R. G. J., Jukema, J. W., Macfarlane, P. W., Cornuz, J., Rodondi, N., Buckley, B. M., Ford, I., Sattar, N. & Craen, A. J. M. de (2013). Resting heart rate and incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults: role of inflammation and endothelial dysfunction: the PROSPER study. *European journal of heart failure*, 15(5), 581–588. <https://doi.org/10.1093/eur-jhf/hfs195>
- Nazzari, S., Fearon, P., Rice, F., Ciceri, F., Molteni, M. & Frigerio, A. (2020). Neuroendocrine and immune markers of maternal stress during pregnancy and infant cognitive development. *Developmental psychobiology*, 62(8), 1100–1110. <https://doi.org/10.1002/dev.21967>
- Nergiz, S., Altinkaya, Ö. S., Küçük, M., Yüksel, H., Sezer, S. D., Kurt Ömürlü, İ. & Odabaşı, A. R. (2014). Circulating galanin and IL-6 concentrations in gestational diabetes mellitus. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 30(3), 236–240. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.871519>
- Nolan, C. J., Damm, P. & Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet (London, England)*, 378(9786), 169–181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
- Nunan, D., Sandercock, G. R. H. & Brodie, D. A. (2010). A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*, 33(11), 1407–1417. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>
- Öz, M., Polat, B., Özgü, E., Seçkin, K. D., Taşın, C. & Danişman, N. (2015). Interleukin-6 and C-reactive protein levels in the amniotic fluid as indicators of preterm delivery in Turkish women. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 42(6), 801–804.
- Park, H., Park, K. H., Kim, Y. M., Kook, S. Y., Jeon, S. J. & Yoo, H.-N. (2018). Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 146. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1780-7>
- Perrin, E. M., O'Shea, T. M., Skinner, A. C., Bose, C., Allred, E. N., Fichorova, R. N., van der Burg, J. W. & Leviton, A. (2018). Elevations of inflammatory proteins in neonatal blood are associated with obesity and

- overweight among 2-year-old children born extremely premature. *Pediatric research*, 83(6), 1110–1119. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.313>
- Pildner von Steinburg, S., Boulesteix, A.-L., Lederer, C., Grunow, S., Schiermeier, S., Hatzmann, W., Schneider, K.-T. M. & Daumer, M. (2013). What is the "normal" fetal heart rate? *PeerJ*, 1, e82. <https://doi.org/10.7717/peerj.82>
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M. & Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11). <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- Preissl, H., Lowery, C. L. & Eswaran, H. (2004). Fetal magnetoencephalography: current progress and trends. *Experimental neurology*, 190 Suppl 1, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.06.016>
- Preissl, H., Lowery, C. L. & Eswaran, H. (2005). Fetal magnetoencephalography: viewing the developing brain in utero. *International review of neurobiology*, 68, 1–23. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)68001-4](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)68001-4)
- Prins, J. R., Gomez-Lopez, N. & Robertson, S. A. (2012). Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *Journal of reproductive immunology*, 95(1-2), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.05.004>
- Racicot, K., Kwon, J.-Y., Aldo, P., Silasi, M. & Mor, G. (2014). Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 72(2), 107–116. <https://doi.org/10.1111/aji.12289>
- Ragsdale, H. B., Kuzawa, C. W., Borja, J. B., Avila, J. L. & McDade, T. W. (2019). Regulation of inflammation during gestation and birth outcomes: Inflammatory cytokine balance predicts birth weight and length. *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*, 31(3), e23245. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23245>
- Rasmussen, J. M., Graham, A. M., Entringer, S., Gilmore, J. H., Styner, M., Fair, D. A., Wadhwa, P. D. & Buss, C. (2019). Maternal Interleukin-6 concentration during pregnancy is associated with variation in frontolimbic white matter and cognitive development in early life. *NeuroImage*, 185, 825–835. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.020>
- Rasmussen, J. M., Graham, A. M., Gyllenhammer, L. E., Entringer, S., Chow, D. S., O'Connor, T. G., Fair, D. A., Wadhwa, P. D. & Buss, C. (2022). Neuroanatomical Correlates Underlying the Association Between Maternal Interleukin 6 Concentration During Pregnancy and Offspring Fluid Reasoning Performance in Early Childhood. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging.*, 7(1), 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.03.007>
- Rogers, B. B., Alexander, J. M., Head, J., McIntire, D. & Leveno, K. J. (2002). Umbilical vein interleukin-6 levels correlate with the severity of placental inflammation and gestational age. *Human pathology*, 33(3), 335–340. <https://doi.org/10.1053/hupa.2002.32214>
- Rudolph, M. D., Graham, A. M., Feczko, E., Miranda-Dominguez, O., Rasmussen, J. M., Nardos, R., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Buss, C. & Fair, D. A. (2018). Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in

- offspring. *Nature neuroscience*, 21(5), 765–772.  
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0128-y>
- Schaefer-Graf, U. M., Pawliczak, J., Passow, D., Hartmann, R., Rossi, R., Bührer, C., Harder, T., Plagemann, A., Vetter, K. & Kordonouri, O. (2005). Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. *Diabetes care*, 28(7), 1745–1750.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.28.7.1745>
- Schleussner, E. & Schneider, U. (2004). Developmental changes of auditory-evoked fields in fetuses. *Experimental neurology*, 190 Suppl 1, 59-64.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.04.008>
- Schneider, U., Frank, B., Fiedler, A., Kaehler, C., Hoyer, D., Liehr, M., Haueisen, J. & Schleussner, E. (2008). Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *Journal of perinatal medicine*, 36(5), 433–441. <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.059>
- Sheridan, C. J., Matuz, T., Draganova, R., Eswaran, H. & Preissl, H. (2010). Fetal Magnetoencephalography - Achievements and Challenges in the Study of Prenatal and Early Postnatal Brain Responses: A Review. *Infant and child development*, 19(1), 80–93. <https://doi.org/10.1002/icd.657>
- Siddiqui, S., Waghdhare, S., Goel, C., Panda, M., Soneja, H., Sundar, J., Banerjee, M., Jha, S. & Dubey, S. (2019). Augmentation of IL-6 production contributes to development of gestational diabetes mellitus: An Indian study. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(2), 895–899.  
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.12.023>
- Sippel, K., Moser, J., Schleger, F., Escalona-Vargas, D., Preissl, H., Rosenstiel, W. & Spuler, M. (2019). Fully Automated Subtraction of Heart Activity for Fetal Magnetoencephalography Data. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.*, 2019, 5685–5689. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8856603>
- Sobngwi, E., Boudou, P., Mauvais-Jarvis, F., Leblanc, H., Velho, G., Vexiau, P., Porcher, R., Hadjadj, S., Pratley, R., Tataranni, P. A., Calvo, F. & Gaudier, J.-F. (2003). Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*, 361(9372), 1861–1865.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13505-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13505-2)
- Solanki, J. D., Desai, F. H. & Desai, K. H. (2020). Heart rate variability is reduced in normal pregnancy irrespective of trimester: A cross-sectional study from Gujarat, India. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 626–631.  
[https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_1123\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1123_19)
- Song, J., Park, D. W., Moon, S., Cho, H.-J., Park, J. H., Seok, H. & Choi, W. S. (2019). Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC infectious diseases*, 19(1), 968. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4618-7>
- Spann, M. N., Monk, C., Scheinost, D. & Peterson, B. S. (2018). Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 38(11), 2877–2886. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2272-17.2018>

- Stein, P. K., Hagley, M. T., Cole, P. L., Domitrovich, P. P., Kleiger, R. E. & Rottman, J. N. (1999). Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 180(4), 978–985.
- Strüven, A., Holzappel, C., Stremmel, C. & Brunner, S. (2021). Obesity, Nutrition and Heart Rate Variability. *International journal of molecular sciences*, 22(8). <https://doi.org/10.3390/ijms22084215>
- Teixeira, J. M., Fisk, N. M. & Glover, V. (1999). Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 318(7177), 153–157. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7177.153>
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S. & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology*, 141(2), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
- Todd, J., Simpson, P., Estis, J., Torres, V. & Wub, A. H. B. (2013). Reference range and short- and long-term biological variation of interleukin (IL)-6, IL-17A and tissue necrosis factor-alpha using high sensitivity assays. *Cytokine*, 64(3), 660–665. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.09.018>
- Tosun, M., Celik, H., Avci, B., Yavuz, E., Alper, T. & Malatyalioglu, E. (2010). Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 23(8), 880–886. <https://doi.org/10.3109/14767051003774942>
- Ulusar, U. D., Govindan, R. B., Wilson, J. D., Lowery, C. L., Preissl, H. & Eswaran, H. (2009). Adaptive rule based fetal QRS complex detection using Hilbert transform. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.*, 2009, 4666–4669. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5334180>
- Valsamakis, G., Papatheodorou, D., Chalarakis, N., Manolikaki, M., Margeli, A., Papassotiriou, I., Barber, T. M., Kumar, S., Kalantaridou, S. & Mastorakos, G. (2020). Maternal chronic stress correlates with serum levels of cortisol, glucose and C-peptide in the fetus, and maternal non chronic stress with fetal growth. *Psychoneuroendocrinology*, 114, 104591. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104591>
- van Leeuwen, P., Cysarz, D., Edelhäuser, F. & Grönemeyer, D. (2013). Heart rate variability in the individual fetus. *Autonomic neuroscience: basic & clinical*, 178(1-2), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.01.005>
- Voegtline, K. M., Costigan, K. A., Henderson, J. L. & DiPietro, J. A. (2016). Fetal heart rate and motor development in overweight and obese pregnant women. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 133(1), 103–107. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.08.006>
- Vrba, J., Robinson, S. E., McCubbin, J., Lowery, C. L., Eswaran, H., Wilson, J. D., Murphy, P. & Preissl, H. (2004). Fetal MEG redistribution by

- projection operators. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 51(7), 1207–1218. <https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827265>
- Vrba, J., Robinson, S. E., McCubbin, J., Murphy, P., Eswaran, H., Wilson, J. D., Preissl, H. & Lowery, C. L. (2004). Human fetal brain imaging by magnetoencephalography: verification of fetal brain signals by comparison with fetal brain models. *NeuroImage*, 21(3), 1009–1020. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.022>
- Wagner, R., Fritsche, L., Heni, M., Fehlert, E., Stefan, N., Staiger, H., Häring, H.-U. & Fritsche, A. (2016). A novel insulin sensitivity index particularly suitable to measure insulin sensitivity during gestation. *Acta diabetologica*, 53(6), 1037–1044. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0930-5>
- Wagner, R., Fritsche, L., Heni, M., Fehlert, E., Stefan, N., Staiger, H., Häring, H.-U. & Fritsche, A. (2017). Erratum to: A novel insulin sensitivity index particularly suitable to measure insulin sensitivity during gestation. *Acta diabetologica*, 54(7), 713–714. <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1002-1>
- Wakai, R. T. (2004). Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography. *Experimental neurology*, 190 Suppl 1, 65-71. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.04.019>
- Whelton, S. P., Narla, V., Blaha, M. J., Nasir, K., Blumenthal, R. S., Jenny, N. S., Al-Mallah, M. H. & Michos, E. D. (2014). Association between resting heart rate and inflammatory biomarkers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen) (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *The American journal of cardiology*, 113(4), 644–649. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.009>
- Wilson, J. D., Govindan, R. B., Hatton, J. O., Lowery, C. L. & Preissl, H. (2008). Integrated approach for fetal QRS detection. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 55(9), 2190–2197. <https://doi.org/10.1109/TBME.2008.923916>
- Žák, P. & Souček, M. (2019). Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes. *Physiological research*, 68(3), 395–408. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934002>
- Zhu, Y. & Zhang, C. (2016). Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Current diabetes reports*, 16(1), 7. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0699-x>
- Zuckermann, F. A. & Head, J. R. (1986). Expression of MHC antigens on murine trophoblast and their modulation by interferon. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 137(3), 846–853.

## 7) Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Dissertation wurde am fMEG-Zentrum der Universität Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. rer. nat. Hubert Preissl erstellt.

Die Konzeption der PREG-Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Andreas Fritsche (Lehrstuhl für Ernährungsmedizin und Prävention, Diabetologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Tübingen). Die untergeordnete fMEG-Studie obliegt der Leitung von Prof. Dr. med. Andreas Fritsche und Prof. Dr. rer. nat. Hubert Preissl.

Die fMEG-Messungen wurden durchgeführt von verschiedenen Mitarbeitern des fMEG-Zentrums Tübingen. Auch ich selbst führte über einen Zeitraum von 13 Monaten fMEG-Messungen durch.

Die Anamnese, die sonographische Untersuchung, die Blutentnahmen sowie die medizinische Betreuung der Probandinnen während der Messung erfolgte durch die Studienhebamme Magdalene Weiss (fMEG-Zentrum, Universitätsklinikum Tübingen).

Das Legen der venösen Verweilkanüle wurde durchgeführt von ärztlichen Mitarbeitern der Medizinischen Klinik IV des Universitätsklinikums Tübingen. Die laborchemischen Analysen der Blutproben erfolgten durch Mitarbeiter des Zentrallabors des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Analyse der fMEG-Daten erfolgte nach Anleitung durch Dr. Franziska Schleger durch mich. Ein Teil der älteren fMEG-Daten wurde von früheren Doktoranden der Arbeitsgruppe analysiert. Ich selbst analysierte die fMEG-Datensätze von 38 Probandinnen. Die statistische Analyse führte ich nach Anleitung durch Dr. Franziska Schleger und Frau Ilena Bauer selbstständig durch.

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

Tübingen, den 27.05.2023

---

## 8) Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Bauer Ilena, Schleger Franziska, Hartkopf Julia, Veit Ralf, Breuer Muriel, **Schneider Nathalie**, Pauluschke-Fröhlich Jan, Peter Andreas, Preissl Hubert, Fritsche Andreas, Fritsche Louise (2022). Pre-pregnancy BMI but not mild stress directly influences Interleukin-6 levels and insulin sensitivity during late pregnancy. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 27:56.  
doi: 10.31083/j.fbl2702056. PMID: 35226999.

## 9) Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Hubert Preissl für die Aufnahme in die fMEG-Arbeitsgruppe und die Möglichkeit an diesem spannenden Thema zu arbeiten. Vielen Dank für die tolle Betreuung, die zahlreichen hilfreichen Gespräche und Anregungen zu meiner Arbeit.

Vielen herzlichen Dank auch an meine Betreuerin Dr. Franziska Schleger. Du hast immer ein offenes Ohr für meine Anliegen und hast mich immer tatkräftig unterstützt bei jeder meiner Fragen, ob inhaltlich, organisatorisch oder technisch. Danke, dass du trotz der wenigen Zeit die du oft hattest dir immer die Zeit für mich genommen hast.

Ich bedanke mich auch bei Ilena Bauer für die tatkräftige Unterstützung und tolle Betreuung. Danke für das häufige Korrekturlesen und das Beantworten aller meiner Fragen. Du warst immer da, wenn ich Hilfe benötigte.

Vielen Dank auch an Dr. Louise Fritsche für die vielen beantworteten Nachfragen zu den PREG-Daten und die Information zum organisatorischen und technischen Ablauf der PREG-Studie.

Danken möchte ich außerdem dem gesamten fMEG-Team für die freundliche Aufnahme ins Team und die Unterstützung bei Problemen jeglicher Art. Vor allem möchte ich mich auch bei Magdalene Weiss bedanken für das Durchführen der zahlreichen fMEG-Messungen. Es war sehr angenehm mit dir die Messungen durchzuführen; vielen Dank, dass du dich dabei immer aller technischen Schwierigkeiten angenommen und die Patientinnen so toll betreut hast.

Einen riesigen Dank möchte ich meiner Familie aussprechen für die bedingungslose emotionale und finanzielle Unterstützung und die ständige Motivation nicht aufzugeben. Danke, dass ihr immer an mich glaubt und mich bei allem unterstützt.

Zu guter Letzt vielen Dank an meinen Freund Jonathan. Du hast mich immer aufgefangen, wenn es mal nicht so gut lief. Du bist immer für dich da, sei es mit einem offenen Ohr für all meine Probleme oder mit deiner unbezahlbaren kulinarischen Verpflegung. Danke für alles!