

**Nicht-invasive Untersuchungen von Indikatoren für die Entwicklung
eines metabolischen Syndroms bei sehr unreifen Frühgeborenen
im Alter von 5 bis 7 Jahren im Vergleich zu Reifgeborenen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Huke, Verena
aus Gießen

Gießen 2012

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K.-P. Zimmer)

Gutachter: Frau PD Dr. E. Landmann

Gutachter: Frau Prof. Dr. E. Roeb

Tag der Disputation: 25.02.2013

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	1
1 EINLEITUNG	5
1.1 Frühgeburtlichkeit	6
1.1.1 Definitionen	6
1.1.2 Epidemiologie	6
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	7
1.1.4 Komplikationen der Frühgeburtlichkeit	7
1.1.5 Neurologische und somatische Entwicklung	8
1.2 Metabolisches Syndrom	9
1.2.1 Definitionen	9
1.2.2 Epidemiologie	10
1.2.3 Atherosklerose und endotheliale Dysfunktion	10
1.2.4 Arterielle Hypertonie	11
1.2.5 Viszerale Adipositas	11
1.2.6 Insulinresistenz	13
1.2.7 Rolle des Cortisols	13
1.3 Konzept der fetalen Programmierung	14
1.4 Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom	16
1.4.1 Blutdruck, endotheliale Funktion und Steroidstoffwechsel bei Frühgeborenen	16
1.4.2 Fettstoffwechsel bei Frühgeborenen	17
1.4.3 Glukosestoffwechsel bei Frühgeborenen	19
1.4.4 Studienplanung	20
2 FRAGESTELLUNG	21
3 METHODEN	22
3.1 Studienteilnehmer	22
3.2 Untersuchungen	25
3.2.1 Studienablauf	25
3.2.2 Blutdruck	25
3.2.3 Endotheliale Funktion	27
3.2.4 Körperzusammensetzung	29
3.2.5 Viszeraler Bauchfettanteil	32
3.2.6 Insulinsensitivität	33
3.2.7 Steroidprofil	35
3.3 Statistische Auswerteverfahren	36
4 ERGEBNISSE	38
4.1 Studienteilnehmer	38
4.1.1 Allgemeine Daten	38
4.1.2 Perinatale Basisdaten	39
4.1.3 Somatische Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindalter	45
4.1.4 Ernährungssituation der Studienteilnehmer	47
4.1.5 Familiäre Belastung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren	48

Inhaltsverzeichnis

4.2 Ergebnisse der Untersuchungen	49
4.2.1 Blutdruck	49
4.2.2 Endotheliale Funktion	53
4.2.3 Körperzusammensetzung	55
4.2.3.1 Körpergewicht, Körpergröße und BMI	55
4.2.3.2 Taillenumfang und Taille-Hüft-Quotient	57
4.2.3.3 Hautfaldendickemessung	58
4.2.3.4 Bioelektrische Impedanzanalyse	59
4.2.4 Viszeraler Bauchfettanteil	61
4.2.5 Insulinsensitivität	65
4.2.6 Steroidprofil	67
5 DISKUSSION	70
5.1 Methodenkritik	70
5.2 Blutdruck	70
5.3 Endotheliale Funktion	74
5.4 Körperzusammensetzung und viszeraler Bauchfettanteil	75
5.5 Insulinsensitivität	78
5.6 Steroidprofil	80
5.7 Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom	81
6 ZUSAMMENFASSUNG	83
7 LITERATURVERZEICHNIS	87
8 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	103
9 ANHANG 1: ERHOBENE VARIABLEN	105
10 ANHANG 2: AUFKLÄRUNGSBOGEN	121
11 ERKLÄRUNG ZUR DISSERTATION	127
12 DANKSAGUNG	128

Verzeichnis der Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGA	Appropriate for gestational age
ANOVA	Analysis of variance; Varianzanalyse
ANS	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
Apgar-Score	Punkteschema zur Beurteilung Neugeborener
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
bzw.	Beziehungsweise
C	Kohlenstoff
^{12}C , ^{13}C	Stabile Isotope des Kohlenstoffs
CI	Confidence Interval; Konfidenzintervall
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CTG	Cardiotokogramm
d	Day; Tag
d. h.	Das heißt
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft

DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry
FG	Frühgeborenes
GA	Gestationsalter
GCMS	Gaschromatografie-Massenspektrometrie
GMFCS	Gross motor function classification system
HDL	High density Lipoprotein
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count
HMV	Herz-Minuten-Volumen
HSD	Hydroxysteroiddehydrogenase
i. d. R.	In der Regel
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IGF	Insulin like growth factor
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
IL-6	Interleukin-6
IUGR	Intrauterine growth restriction
IVF	In vitro Fertilisation
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm

KIGGS-Studie	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
kJ	Kilojoule
KG	Körpergewicht
L3, L4	Lendenwirbel
LBW	Low birth weight
LDL	Low density Lipoprotein
Ltd.	Limited Company
LGA	Large for gestational age
MTA	Medizinisch technischer Assistent
MRI; MRT	Magnet Resonance Imaging; Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NS-pH	Nabelschnur-pH
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PCR	Polymerase Chain Reaction; Polymerase-Ketten-Reaktion

PDA	Persistierender Ductus arteriosus
PU	Perfusion Units
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Angepasstes Bestimmtheitsmaß
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RG	Reifgeborenes
rs	Spearman's rho
s	Sekunde
SD	Standard deviation; Standardabweichung
SDS	Standard deviation score (berechnet aus Messwert - Mittelwert der Bevölkerung)
SGA	Small for gestational age
SSW	Schwangerschaftswoche
Surfactant	Surface active agent
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
u. a.	Unter anderem
U1-9	Vorsorgeuntersuchungen Nummer 1 bis 9
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

Zahlreiche Studien zeigen, dass eine intrauterine Wachstumsrestriktion mit einem erhöhten Risiko für ein metabolisches Syndrom und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen assoziiert ist^{1,2}. Ursächlich wird vermutet, dass die intrauterine Mangelversorgung zu einer lebenslang wirksamen Prägung endokriner und metabolischer Regelkreise führt („fetal programming“)³. Eine intrauterine Wachstumsrestriktion manifestiert sich meistens in der Spätschwangerschaft, wenn bei einer eingeschränkten Sauerstoff- und Substratversorgung der ansteigende Bedarf des wachsenden Feten nicht mehr gedeckt werden kann und resultiert häufig in einem für das Gestationsalter zu niedrigen Geburtsgewicht (SGA: small for gestational age)⁴ (vgl. auch Kapitel 1.3 *Konzept der fetalen Programmierung*).

Sehr unreife Frühgeborene hingegen erleben die letzten Schwangerschaftswochen extrauterin. Diese Zeit ist oftmals charakterisiert durch schwere Erkrankungen und Komplikationen. Die Ernährung muss i. d. R. unphysiologischerweise parenteral bzw. teilparenteral erfolgen. Wie dies optimalerweise geschehen kann, ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Der in den ersten Lebenswochen nach unten abknickende Wachstumsverlauf der Frühgeborenen (vgl. Kapitel 1.1.5 *Neurologische und somatische Entwicklung*) zeigt Analogien zur intrauterinen Wachstumsrestriktion. Es ist somit wahrscheinlich, dass der Nährstoffbedarf der Frühgeborenen in dieser kritischen Entwicklungsperiode häufig ebenfalls nicht ausreichend gedeckt wird. Denkbar ist daher, dass auch sehr unreife Frühgeborene - unabhängig von einer eventuell zusätzlich bestehenden intrauterinen Wachstumsrestriktion - während dieser Phase eine lebenslang wirksame Programmierung erfahren und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms haben. Neuere Studien, in denen jedoch nur einzelne Stoffwechselfparameter untersucht wurden, erbrachten Hinweise hierfür.

In der vorliegenden, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Studie, wurde zur weiteren Klärung dieser Fragestellung ein umfassendes Spektrum an Indikatoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen untersucht.

1.1 Frühgeburtlichkeit

1.1.1 Definitionen

Der Begriff „Frühgeborenes“ (FG) bezeichnet ein Neugeborenes mit einem Gestationsalter (GA) von weniger als 37 Wochen. Bei einem GA von weniger als 32 Wochen wird in der Regel von einem „sehr unreifen Frühgeborenen“ gesprochen⁵.

Die Abkürzung „LBW“ (low birth weight) steht nach der geltenden Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für ein Geburtsgewicht < 2500 g⁶.

Als „SGA“ (small for gestational age) werden Neugeborene bezeichnet, die mit ihren Geburtsmaßen unterhalb eines vom GA abhängigen Grenzwertes liegen⁷. Der Grenzwert ist dabei nicht einheitlich festgelegt. So findet sich in der Literatur der Begriff SGA u. a. definiert als Geburtsgewicht und/oder -länge unterhalb der 3., 5. oder 10. gestationsaltersspezifischen Perzentile oder unterhalb des -2 Standard Deviation Score (SDS)¹ Bereichs⁸⁻¹³. Unter die Definition SGA können sowohl Kinder mit einem pathologischen intrauterinen Wachstumsverlauf fallen als auch konstitutionell kleine Kinder, die innerhalb ihres genetisch determinierten Zielbereiches gediehen sind.

Bei einem pathologischen intrauterinen Wachstumsverlauf wird von „intrauteriner Wachstumsrestriktion“ (IUGR: intrauterine growth restriction) oder synonym „intrauteriner Wachstumsretardierung“ (intrauterine growth retardation) gesprochen. Der Begriff beschreibt ein zurückbleibendes fetales Wachstum, d. h. der Fetus kann sein Wachstumspotential nicht voll ausschöpfen und weicht von seinem genetischen Zielkorridor ab. Eine solche pathologische Wachstumsdynamik kann durch repetitive Messungen des intrauterinen Wachstums nachgewiesen werden und stellt sich als perzentilenschneidendes fetales Wachstum dar¹⁴. Kinder mit IUGR haben meistens auch ein für das Gestationsalter zu niedriges Geburtsgewicht, können aber ebenfalls mit ihrem Geburtsgewicht innerhalb des populationsbasierenden Normbereichs liegen und somit „AGA“ (appropriate for gestational age) sein.

Die Begriffe „Aufholwachstum“ oder „Catch-Up Growth“ beschreiben ein gegenüber dem Normalmaß beschleunigtes Wachstum nach stattgehabter Wachstumsverzögerung¹⁵.

1.1.2 Epidemiologie

Genaue weltweite epidemiologische Daten zur Frühgeburtlichkeit sind schwierig zu erheben. Nationale Unterschiede der Geburtenregistrierung und verschiedene Arten der Berechnung

¹ SDS = (individueller Messwert-Mittelwert der Messwerte in der Referenzpopulation) : Standardabweichung

des Schwangerschaftsalters erschweren die Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Ländern. Viele Industrienationen geben Frühgeborenenraten im Bereich von 5-9% an^{16,17}. Davon werden etwa 60-70% zwischen der 34. und 36. SSW, etwa 20% zwischen der 32. und 33. SSW, etwa 15% zwischen der 28. und 31. SSW und etwa 5% vor der 28. SSW geboren¹⁸. Die meisten Länder verzeichnen steigende Frühgeborenenraten. Zu den Ursachen zählen u. a. die Ausweitung der Reproduktionsmedizin, ein Anstieg des durchschnittlichen Gebäralters sowie die Zunahme geplanter vorzeitiger Entbindungen aufgrund der besseren Erfassung von Indikatoren eines drohenden Fruchttodes^{5,18}. Die Verbesserung der Neonatalmedizin hat zu deutlich größeren Überlebenschancen der Frühgeborenen geführt¹⁹⁻²¹.

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen der Frühgeburtslichkeit sind heterogen und lassen sich nur bei einem Teil der Patienten eruieren. Häufig finden sich eine therapieresistente vorzeitige Wehentätigkeit oder ein vorzeitiger Blasensprung, ohne dass die genaue Ursache festgestellt werden kann^{5,18}. Traditionell werden maternale, plazentare und fetale Risikofaktoren unterschieden, die jedoch nicht streng von einander abgegrenzt werden können. Als maternale Risikofaktoren gelten die arterielle Hypertonie - isoliert oder im Rahmen einer Präeklampsie²² -, schwere Grunderkrankungen der Mutter²³, Rauchen⁵, Drogenabusus²⁴, Medikamenteneinnahme²⁵ und genetische Faktoren⁵. Zu den plazentaren Ursachen zählen die plazentare Dysfunktion, Plazenta praevia und die vorzeitige Plazentalösung²⁶. Fetale Risikofaktoren sind u. a. syndromale Erkrankungen und intrauterine Infektionen¹⁸. Etwa die Hälfte aller Zwillingschwangerschaften und nahezu alle Drillingschwangerschaften führen zur Frühgeburt⁵. Die assistierte Reproduktion führt sowohl zu einer Zunahme an Mehrlingsschwangerschaften als auch zu einem etwas erhöhten Frühgeburtslichkeitsrisiko der Einlingsschwangerschaften^{27,28}.

1.1.4 Komplikationen der Frühgeburtslichkeit

Frühgeburtslichkeit ist die führende Ursache perinataler Morbidität und Mortalität in den Industrienationen¹⁸. Aufgrund ihrer noch unreifen Organe haben Frühgeborene ein erhöhtes Risiko für eine Reihe von spezifischen Erkrankungen wie Atemnotsyndrom (ANS), Bronchopulmonale Dysplasie (BPD), peri- und intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH: Intraventrikuläre Hämorrhagie), Periventrikuläre Leukomalazie (PVL), persistierender Ductus arteriosus (PDA), nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und Retinopathia praematurorum²⁹. Die Überlebenschancen sehr kleiner Frühgeborener haben sich jedoch in den letzten Jahren aufgrund der Fortschritte in der neonatalen Intensivmedizin sowie eine gezielte Betreuung von Risiko-

schwangerschaften deutlich verbessert. Heute überleben mehr als 85% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 1000-1499 g und mehr als 50% der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 600-1000 g die Neonatalperiode³⁰. Ein niedriges Gestationsalter ist jedoch weiterhin mit einer hohen Mortalität assoziiert^{31,32}.

1.1.5 Neurologische und somatische Entwicklung

Auch das Outcome der überlebenden Frühgeborenen zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Gestationsalter und vom Geburtsgewicht⁵ und wird weiterhin von der Güte der perinatalen Versorgung signifikant beeinflusst³⁰. Eine große britische Studie aus dem Jahr 2000 dokumentierte bei 49% aller untersuchten Frühgeborenen ≤ 25 SSW im korrigierten Alter von 30 Monaten eine Behinderung, in etwa der Hälfte sogar eine schwere Behinderung³¹. Bei Frühgeborenen, die die ersten Lebensmonate scheinbar ohne Behinderung überstanden haben, werden häufig im Verlauf dennoch milde kognitive Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten festgestellt^{33,34}.

In unterschiedlichen Altersstufen durchgeführte Studien zeigen größtenteils, dass Körpergewicht, -länge und Kopfumfang AGA-Frühgeborener im Mittel während der Neonatalzeit in den altersabhängigen Normperzentilen nach unten abweichen³⁵⁻³⁹. Zwar kann ein Teil des Wachstums wieder aufgeholt werden, im Mittel bleiben Frühgeborene jedoch kleiner und leichter als ihre reifgeborenen Altersgenossen und weisen kleinere Kopfumfänge auf³⁸⁻⁴⁶. Während ein Aufholwachstum von Größe und Gewicht über das zweite Lebensjahr hinaus beobachtet werden kann, erfolgt ein Catch-Up Growth des Kopfumfangs nach dem 6. Lebensmonat kaum noch⁴⁷. Eine beschleunigte Gewichtszunahme wird mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines metabolischen Syndroms in Verbindung gebracht⁴². Ein fehlendes Aufholwachstum ist hingegen bei Frühgeborenen nach den Daten mehrerer Studien mit einer schlechteren neurologischen Entwicklung assoziiert⁴⁸⁻⁵⁴. Eine wachsende Zahl neuerer Studien erbringt Hinweise darauf, dass neben den direkten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit und deren Folgen auch weitere langfristige Erkrankungen entstehen können. Die Thematik und aktuelle Studienlage wird im Kapitel *1.4 Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom* näher ausgeführt.

1.2 Metabolisches Syndrom

1.2.1 Definitionen

Das metabolische Syndrom spielt bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine wichtige Rolle und beinhaltet ein bedeutendes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko^{55, 56}. Der Begriff beschreibt ein Zusammenkommen mehrerer kardiometabolischer Risikofaktoren wie Adipositas, Insulinresistenz und arterielle Hypertonie⁵⁷⁻⁵⁹. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass diese Faktoren häufig gemeinsam auftreten und sich gegenseitig in ihrer Pathogenität verstärken^{60, 61}.

Lange Zeit gab es keine allgemein akzeptierte Definition des metabolischen Syndroms. Die Definitionen verschiedener Arbeitsgruppen unterschieden sich in der Wertigkeit der einzelnen Risikofaktoren und den verwendeten Grenzwerten (z. B. Arbeitsdefinition der WHO von 1998/1999^{62, 63}, Kriterien des National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) von 2002⁶⁴, Kriterien der International Diabetes Federation (IDF) von 2005⁶⁵). 2009 wurde bei einem Treffen mehrerer großer Arbeitsgruppen versucht, sich auf einheitliche Kriterien zur klinischen Diagnosestellung eines metabolischen Syndroms zu einigen. Diese wurden Ende 2009 in der Fachzeitschrift „Circulation“ veröffentlicht⁶⁶ und werden in Tabelle 1 dargestellt. Ob sich diese Diagnosekriterien weltweit durchsetzen werden, muss sich noch zeigen.

Zur Diagnosestellung eines metabolischen Syndroms im Kindesalter kommen meist die o. g. Definitionen in modifizierter Form zur Anwendung (z. B.⁶⁷).

Tabelle 1. Kriterien zur klinischen Diagnosestellung eines metabolischen Syndroms^a.

Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn 3 der folgenden 5 Kriterien erfüllt sind:
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Taillenumfang (Populations- und länderspezifische Grenzwerte^b) • Erhöhte Triglyceride (Triglyceride ≥ 150 mg/dl [$\geq 1,7$ mmol/l] oder medikamentöse Therapie^c) • Erniedrigtes HDL-Cholesterin (HDL-Cholesterin < 40 mg/dl [$< 1,0$ mmol/l] bei Männern bzw. < 50 mg/dl [$< 1,3$ mmol/l] bei Frauen oder medikamentöse Therapie^c) • Arterielle Hypertonie (Systolischer Blutdruck ≥ 130 mmHg und/ oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mmHg oder medikamentöse Therapie^c) • Erhöhter Nüchternblutzucker (Nüchternblutzucker ≥ 110 mg/dl oder medikamentöse Therapie^c)

^aModifiziert nach Alberti et al. ⁶⁶; ^bvgl. ⁶⁶; ^czu den genauen Kriterien bei medikamentöser Therapie wird auf Alberti et al. ⁶⁶ verwiesen.

1.2.2 Epidemiologie

Inzidenz und Prävalenz des metabolischen Syndroms variieren deutlich zwischen verschiedenen Ländern, Regionen, ethnischen Gruppen und Geschlechtszugehörigkeit ⁶⁸ und sind abhängig von der verwendeten Definition und den verwendeten Grenzwerten ⁶⁹. Nach Schätzungen der International Diabetes Federation leiden 20-25% der Weltbevölkerung an einem metabolischen Syndrom ⁶⁵. Inzidenz und Prävalenz sind in den letzten Jahren in einem Großteil der Länder angestiegen und die meisten Analysen lassen weiter steigende Zahlen erwarten. Auch ergeben sich immer mehr Hinweise auf eine Zunahme der Erkrankung bereits im Kindes- und Jugendalter ^{67, 70-72}; mehrere Arbeitsgruppen ermittelten Prävalenzen bei Jugendlichen um 4% ^{67, 70}.

1.2.3 Atherosklerose und endotheliale Dysfunktion

Die Pathogenese des metabolischen Syndroms und damit die Kausalverknüpfung seiner einzelnen Komponenten ist Gegenstand intensiver Forschung. Eine wichtige Rolle im Krankheitsprozess spielen die Atherosklerose und die endotheliale Dysfunktion. Der Begriff „Atherosklerose“ (synonym: Arteriosklerose) bezeichnet wörtlich eine Verhärtung der Arterien. Sie entsteht in einem über Jahrzehnte schleichenden Prozess, der bereits im Kindesalter beginnen kann. Verschiedene Faktoren wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus begünstigen eine Endothelschädigung, die eine sich selbst erhaltende Entzündungskaskade anstößt. Durch Einwanderung von glatten Muskelzellen in die Intima und Sekretion von extrazellulärer Matrix entstehen arteriosklerotische Plaques, die das Gefäßlumen einengen und bei Ruptur oder Verschluss zu akut lebensbedrohlichen Situationen füh-

ren können⁷³⁻⁷⁵. Bereits in einem frühen Stadium der Atherosklerose kommt es im Rahmen der Entzündungsreaktion zu einer endothelialen Dysfunktion^{76, 77}. Physiologisch wird der Vasotonus über eine Reihe relaxierender sowie konstringierender Faktoren gesteuert, die überwiegend am Endothel ansetzen. Der wichtigste relaxierende Faktor ist NO (Stickstoffmonoxid), das durch die endotheliale NO-Synthetase gebildet wird. Die endotheliale NO-Synthetase wiederum kann durch Acetylcholin, ADP, Thrombin, Serotonin und Bradykinin rezeptorvermittelt stimuliert werden. Wichtige Vasokonstriktoren sind Angiotensin II, Endothelin-1, Sauerstoffradikale, Thromboxan A2 und Prostaglandin H2. Bei einer Endothelschädigung kommt es unter anderem aufgrund einer verminderten Bioverfügbarkeit von NO zu einem Überwiegen der konstringierenden Faktoren und somit zu einem erhöhten vaskulären Widerstand⁷⁸. Die atherosklerotischen Plaques führen durch Versteifung und Einengung der Gefäße zu einer weiteren Störung der Gefäßmotorik und der Strömungsverhältnisse und unterhalten so eine fortschreitende endotheliale Dysfunktion. Die Einschränkung der endothelvermittelten Vasodilatation korreliert direkt mit der kardiovaskulären Morbidität⁷⁹⁻⁸¹.

1.2.4 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen⁸²⁻⁸⁴. Eine multifaktorielle Krankheitsentstehung wird vermutet. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Adipositas. So ist mehr als die Hälfte der erwachsenen Hypertoniker übergewichtig. Auch im Kindesalter sind Übergewicht und erhöhte Blutdruckwerte oft vergesellschaftet⁸⁵⁻⁹⁰. Ebenso begünstigt eine bereits vorhandene Insulinresistenz das zusätzliche Auftreten einer arteriellen Hypertonie^{91, 92}. Weitere Faktoren wie eine kochsalzreiche Kost⁹³ oder chronischer Stress⁹⁴ können zur Krankheitsentstehung beitragen.

Pathophysiologisch kommt es zu einer gesteigerten Sympathikusaktivität mit konsekutiver Zunahme des Herz-Minuten-Volumens (HMV) und Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes. Durch die vermehrte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) kommt es ebenfalls zu einer Zunahme des peripheren Gefäßwiderstandes sowie zu einer Volumenexpansion durch die vermehrte Rückresorption von Natriumionen⁷⁸.

1.2.5 Viszerale Adipositas

Adipositas spielt in der Pathogenese des metabolischen Syndroms eine zentrale Rolle^{64, 95}. Insbesondere eine Zunahme der viszeralen Bauchfettmenge ist mit dem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen wie Insulinresistenz assoziiert^{96, 97}.

In den traditionellen Definitionen der Adipositas wird dem Body-Mass-Index (BMI)⁹⁸ ein großer Stellenwert beigemessen⁹⁹. Dieser erlaubt jedoch keine Aussage über die Körperfettverteilung. Richtlinien zu Messverfahren und Grenzwerten der viszeralen Bauchfettmenge wurden bisher allerdings noch nicht definiert. Als Annäherungswerte werden meist der Taillenumfang⁶⁶ bzw. das Taille-Hüft-Verhältnis⁶² verwendet. Im Kindesalter korrelieren diese Parameter jedoch nicht gut mit dem kardiometabolischen Risiko¹⁰⁰.

Die besondere pathogenetische Bedeutung des viszeralen Bauchfettes wird insbesondere im Zusammenhang mit der endokrinen Funktion des Fettgewebes gesehen¹⁰¹. Fettzellen haben durch Sekretion von Adipokinen wie Adiponectin, Interleukin-6 (IL-6), Leptin, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Visfatin und Resistin wichtige regulatorische Funktionen im Körperstoffwechsel¹⁰²⁻¹⁰⁵, die durch eine pathologische Lipidakkumulation im Rahmen einer Adipositas gestört werden können^{60, 106}. Das viszerale Fettgewebe unterscheidet sich in seiner Funktion grundlegend vom subkutanen Fettgewebe. Zum einen spielt die anatomische Lokalisation eine Rolle: Adipokine des viszeralen Fettes werden in das Pfortadersystem freigesetzt und können daher unverdünnt in der Leber wirken. Weiterhin ist das viszerale Bauchfett empfindlicher gegenüber Katecholaminen und weist eine niedrigere Insulinsensitivität als das subkutane Fettgewebe auf¹⁰⁷. Beide Mechanismen führen zu einer höheren Lipolyse und somit zu einer verstärkten Freisetzung freier Fettsäuren. Die vermehrte Zirkulation freier Fettsäuren und anderer Fettstoffwechselmetaboliten spielt eine direkte Rolle bei der Entstehung von Typ 2 Diabetes, arterieller Hypertonie und Dyslipidämie, z. B. in Form von Ablagerungen in atherosklerotischen Plaques. Auch bestimmte Botenstoffe wie beispielsweise Visfatin¹⁰⁸, IL-6¹⁰⁹ oder Adiponectin^{101, 110, 111} werden vermehrt im viszeralen Fettgewebe gebildet. Es wird angenommen, dass Visfatin bei systemischen Entzündungsreaktionen eine Rolle spielt¹¹² und über eine Endotheldysfunktion zur Entstehung von Atherosklerose beiträgt¹¹³. Die genaue Bedeutung von IL-6 in der Pathogenese des metabolischen Syndroms ist noch nicht abschließend geklärt. Einerseits korrelierte der IL-6-Plasmaspiegel in Studien positiv mit Übergewicht und Insulinresistenz¹¹⁴, andererseits zeigte z. B. die Studie von Wallenius et al., dass IL-6-knockout-Mäuse mit konsekutivem IL-6-Mangel an einem juvenilen Diabetes erkranken, der durch eine IL-6-Gabe teilweise wieder gebessert werden konnte¹¹⁵. Für Adiponectin wurde eine antiatherogene Wirkung gezeigt. Die Adiponectinplasmaspiegel korrelierten dabei negativ zur Insulinresistenz und zu systemischen Entzündungsparametern. Nach Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten fanden sich steigende Adiponectinspiegel^{101, 110, 111}.

1.2.6 Insulinresistenz

Martin et al. zeigten in einer prospektiven Studie, dass Patienten bereits mehr als 10 Jahre vor Manifestation eines Typ 2 Diabetes eine Insulinresistenz aufweisen¹¹⁶. Bei einer Insulinresistenz ist die Signaltransduktion des Insulins in der Zielzelle gestört. Dies führt zu einem verminderten Einbau von Glukose-Transport-Proteinen in die Zellmembran und somit zu einer verminderten Glukoseaufnahme. Um das reduzierte Ansprechen der Zielorgane zu kompensieren, wird von der Bauchspeicheldrüse vermehrt Insulin sezerniert. In diesem Stadium finden sich im Blut erhöhte Insulinspiegel und meist noch normale Blutzuckerspiegel. Wenn diese Stoffwechsellage über längere Zeit besteht, kann zu einem späteren Zeitpunkt die Insulinausschüttung nicht weiter gesteigert werden. Im Stadium der gestörten Glukosetoleranz kommt es zunächst postprandial zu einer Erhöhung der Blutzuckerwerte. Im weiteren Verlauf ist auch der Nüchternblutzuckerwert erhöht. Dies entspricht dann per definitionem dem manifesten Diabetes. Gleichzeitig kommt es meistens zu einer Insulinsekretionsstörung bis hin zum Sekretionsversagen¹¹⁷.

Zahlreiche Forschungsprojekte untersuchten die Verknüpfung von Glukose- und Lipidstoffwechsel. So konnte gezeigt werden, dass Adipozyten von Typ 2 Diabetikern vermehrt Insulinresistenz fördernde Proteine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) sezernieren und somit die bereits bestehende Insulinresistenz verstärken¹⁰². Auch die Hormone Resistin und Adiponectin werden als Mediatoren zwischen Glukose- und Lipidstoffwechsel diskutiert^{105, 118}.

1.2.7 Rolle des Cortisols

Klinisch bestehen Gemeinsamkeiten zwischen dem metabolischen Syndrom und dem Cushing-Syndrom. So ist auch das Cushing-Syndrom mit einer viszeralen Adipositas^{119, 120} und dem erhöhten Risiko für eine Insulinresistenz¹²⁰⁻¹²³ assoziiert. Etwa 80% der erwachsenen Patienten mit Cushing-Syndrom leiden an einer arteriellen Hypertonie^{124, 125}. Ebenso besteht eine Neigung zu kardiovaskulären Folgeerkrankungen^{120, 125}. Die Assoziation mit Komponenten des metabolischen Syndroms konnte auch beim subklinischem Cushing-Syndrom nachgewiesen werden^{126, 127}. Daher war es naheliegend den Cortisolmetabolismus auch bei Patienten mit metabolischem Syndrom näher zu untersuchen. Einige Studien konnten ein erhöhtes freies Cortisol im 24-Stunden-Sammelurin bei Patienten mit metabolischem Syndrom zeigen^{128, 129}. Andere Arbeitsgruppen fanden einen erhöhten Cortison/Cortisol-Quotienten im Urin und diskutierten dies als Hinweis auf einen erhöhten peripheren Cortiso-

umsatz¹³⁰. Mehrere Studien ergaben Anzeichen für eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse^{131, 132}. So reagierten Patienten mit viszeraler Adipositas sensibler auf externe Stimuli der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse^{133, 134} und zeigten eine verminderte Tagesvariabilität der Cortisolspiegel¹³⁵. Zusammenfassend scheint bei Patienten mit metabolischem Syndrom ein funktioneller Hypercortisolismus vorzuliegen¹³⁶.

Glukokortikoide fördern die Proliferation und Differenzierung von Adipozyten und führen zu einer Umverteilung von peripheren zu zentralen Fettdepots¹³⁷. Sie aktivieren die Lipolyse und bewirken eine vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren in die Blutbahn¹³⁸. Durch Gewichtsverlust konnten nachweislich die Cortisolspiegel gesenkt werden¹²³. Cortisol induziert die Glukoneogenese in der Leber, hemmt die Glukoseverwertung in der Peripherie und konnte mit einer erniedrigten Insulinsekretion sowie einer konsekutiven Erhöhung des Blutzuckerspiegels in Verbindung gebracht werden¹³⁹⁻¹⁴¹. Die Ursache der arteriellen Hypertonie bei Hypercortisolismus ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Cortisol fördert die Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur auf endogene Vasokonstriktoren wie Angiotensin II und Katecholamine und geht mit einer reduzierten Bildung von Vasodilatoren wie NO einher¹⁴². Auch Nierenveränderungen, z. B. aufgrund eines erhöhten Endothelin-1-Spiegels, können zur Blutdruckerhöhung beitragen¹⁴³.

1.3 Konzept der fetalen Programmierung

Seit den 1980er Jahren zeigte - ausgehend von den epidemiologischen Beobachtungen von D. J. Barker¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ - eine zunehmende Anzahl an Studien eine Assoziation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht als Folge einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. für kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben. Insbesondere sind Individuen betroffen, deren niedriges Geburtsgewicht aufgrund einer intrauterinen Wachstumsrestriktion entstanden ist.

Vielfach wurde eine inverse Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem Blutdruck beschrieben¹⁴⁹⁻¹⁵⁵. Auch eine pathologische Glukosetoleranz wurde vermehrt bei SGA-Individuen nachgewiesen^{1, 156-162}. Weiterhin fanden sich Hinweise auf eine endotheliale Dysfunktion¹⁶³⁻¹⁶⁸ und eine erhöhte Intima-Media-Dicke^{169, 170}. Bei SGA-Individuen im Kindes-^{171, 172} und jungen Erwachsenenalter¹⁷³⁻¹⁷⁵ zeigte sich im Vergleich zu AGA-Individuen ein höherer Körperfettanteil. Insbesondere zeigte sich hierbei ein höherer Anteil an viszeraler Fettmasse¹⁷⁶. Den beschriebenen Veränderungen könnte pathogenetisch eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse zu Grunde liegen. So wurden bei

SGA-Kindern erhöhte Cortisolwerte im Nabelschnurblut oder im 24-Stunden-Sammelurin nachgewiesen^{177, 178}.

Tiermodelle erlauben es, Folgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion weitestgehend unabhängig von der genetischen Ausstattung und den postpartalen Umweltbedingungen zu untersuchen. Tiermodelle bestätigen die Entwicklung eines ungünstigen Risikoprofils hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen (erhöhter Blutdruck¹⁷⁹⁻¹⁸², veränderte Gefäßreagibilität¹⁸³, reduzierte Kardiomyozytenreifung^{184, 185}, Pathologien im Glukose-¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ und Fettstoffwechsel¹⁸⁹).

Traditionelle Krankheitsmodelle bieten keine ausreichenden Erklärungsansätze für die beobachteten Zusammenhänge. Dies führte dazu, dass epigenetische Faktoren vermehrt in den Blickpunkt des Forschungsinteresses rückten und unter dem Begriff der „fetalen Programmierung“ (fetal programming) als neues Pathogenesemodell postuliert wurden. Das Konzept der fetalen Programmierung beschreibt, dass ein gestörtes intrauterines Milieu zu einer lebenslang anhaltenden Krankheitsdisposition führen kann. Der Begriff wurde bereits in den 1970er Jahren von Günther Dörner geprägt¹⁹⁰. Andere hierfür verwendete Termini waren „funktionelle Teratologie“, „Early origins of adult disease hypothesis“, „Barker-Hypothese“ oder „Small baby syndrome“¹⁹¹. Heute wird davon ausgegangen, dass sich der Zeitpunkt der Programmierung nicht nur auf die Fetalzeit beschränkt, sondern vielmehr ein perinatales Phänomen darstellt^{192, 193}. Möglicherweise wird sich in Zukunft der Terminus „perinatale Programmierung“ (perinatal programming) durchsetzen.

Nach der gängigen These kann eine während einer kritischen Entwicklungsphase veränderte Umweltsituation kompensatorische, persistierende Anpassungen des Organismus induzieren. Diese Veränderungen können im Verlauf maladaptiv sein, insbesondere wenn die spätere Umgebung nicht mit den Lebensbedingungen während der Prägungsphase übereinstimmt.

So kann beispielsweise ein postnatales Überangebot an Nahrung zu einer Maladaptation führen: Bei Kindern mit einer beschleunigten postnatalen Gewichtszunahme nach SGA wurden sowohl Veränderungen der Glukosetoleranz^{156, 194-196} und des späteren Gewichtes^{197, 198} als auch ein erhöhter Blutdruck^{194, 199, 200} nachgewiesen.

Molekulargenetisch spielt sich die fetale Programmierung im Bereich der Epigenetik ab. Über eine Methylierung von Basen und eine Modifikation von Histonen oder Chromatin können Gene langfristig verändert und dadurch entsprechende Informationen auch an nachfolgende Generationen weitergegeben werden²⁰¹⁻²⁰⁶.

1.4 Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom

Die intrauterine Wachstumsrestriktion findet in 70-80% der Fälle im letzten Schwangerschaftstrimenon statt. Sehr unreife Frühgeborene erleben diese Zeit bereits extrauterin. Diese Periode ist oftmals charakterisiert von schwerer Morbidität und medizinischen Komplikationen und es bleibt unklar, ob der Energiebedarf und die Energiezufuhr in dieser kritischen Entwicklungsphase ausgeglichen sind. Weiterhin erfordert das vorzeitige Leben in einer extrauterinen Umgebung eine veränderte Organreifung, deren Spätfolgen noch nicht bekannt sind.

Es ist daher denkbar, dass Frühgeborene in dieser kritischen Phase - analog zu Kindern mit intrauteriner Wachstumsrestriktion - eine „Programmierung“ erfahren und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. kardiovaskulärer Erkrankungen haben. Einzelne Studien ergaben Hinweise dafür. Umfassende Untersuchungen dieses Zusammenhanges fehlen jedoch bisher. Ein Grund hierfür ist, dass bis vor wenigen Jahrzehnten Individuen eines niedrigen Gestationsalters nur in Ausnahmefällen überlebten. Inzwischen gibt es eine nicht unerhebliche Anzahl an Kindern und jungen Erwachsenen, die ein sehr niedriges Gestationsalter überlebt haben.

1.4.1 Blutdruck, endotheliale Funktion und Steroidstoffwechsel bei Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen konnten im Erwachsenenalter von mehreren Arbeitsgruppen erhöhte Blutdruckwerte gezeigt werden²⁰⁷⁻²¹². Johansson et al. untersuchten 329.495 männliche Rekruten im Alter von 18 Jahren und wiesen in diesem Kollektiv eine negative Assoziation von Gestationsalter und systolischem Blutdruck nach²¹³. Eine nationale schwedische Kohortenstudie zeigt ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer therapiepflichtigen Hypertonie bei frühgeborenen 25- bis 37-jährigen Erwachsenen²¹⁴. Eine im Jahr 2012 publizierte Metaanalyse bestätigt eine inverse Relation zwischen Gestationsalter und Blutdruck im Erwachsenenalter²¹⁵.

Im Kindesalter liegen weit weniger Daten vor. Zwei Arbeitsgruppen konnten bei Frühgeborenen bereits im Kleinkindalter erhöhte Blutdruckwerte messen^{216, 217}. Bonamy et al. zeigten erhöhte Blutdruckwerte bei frühgeborenen Mädchen im Adoleszentenalter²¹⁸. Willemsen et al. wiesen bei frühgeborenen SGA-Kindern höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte als bei reifgeborenen SGA-Kindern nach²¹⁹. Witcombe et al. konnten zeigen, dass Frühgeborene in den ersten 6 Lebensmonaten signifikant niedrigere Blutdruckwerte als Reif-

geborene aufweisen²²⁰. In den meisten Studien korrelierte die Höhe des systolischen Blutdruckwertes besser mit der Frühgeburtlichkeit als die Höhe des diastolischen Blutdruckwertes^{208, 209, 211, 221, 222}. In einigen Studien konnte aber auch eine Korrelation der Frühgeburtlichkeit mit der Höhe des diastolischen Blutdruckwertes gezeigt werden^{212, 219}.

Über die Pathogenese der arteriellen Hypertonie nach Frühgeburtlichkeit ist noch wenig bekannt. Bei Kindern mit SGA konnte eine endotheliale Dysfunktion sowohl im Neugeborenen- als auch im Kindes- und Erwachsenenalter gezeigt werden^{163, 166, 167, 223, 224}. Analog zu den Kindern mit SGA ist auch bei Frühgeborenen eine Bluthochdruckentstehung auf dem Boden einer endothelialen Dysfunktion denkbar. Einzelne Studien lassen vermuten, dass Frühgeburtlichkeit zusätzlich über ein verändertes Gefäßwachstum zu einem erhöhten vaskulären Widerstand beitragen kann^{218, 225}. Bonamy et al. fanden bei frühgeborenen Mädchen im Adoleszentenalter zwar keinen Hinweis auf eine gestörte endotheliale Reaktionsfähigkeit, jedoch eine erhöhte basale Perfusion²¹⁸. Auch die noch unreife autonome Blutdruckregulation bei sehr unreifen Frühgeborenen könnte pathogenetisch eine Rolle spielen. Die postnatale Reifung dieses sensibel gesteuerten Systems scheint Unterschiede zu einer pränatalen Reifung aufzuweisen²²⁶. Denkbar ist, dass es bei Frühgeborenen in dieser sensiblen Phase zu einer lebenslang wirksamen Programmierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems kommt²²⁷. Heckmann et al. wiesen bei Frühgeborenen in den ersten Lebenstagen vierfach höhere Urinkonzentrationen fetaler Steroide (3β -OH-5-ene-Steroide) im Vergleich zu einer vorbeschriebenen Referenzgruppe nach²²⁸. Eine frühe Programmierung der Anzahl der Glukokortikoidrezeptoren könnte ebenso eine Bedeutung haben²²⁹. Szathmari et al. konnten bei AGA-Individuen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g im Alter von 19-21 Jahren erhöhte Serumcortisolspiegel nachweisen²³⁰. In anderen Studien hingegen fand sich keine Assoziation zwischen Frühgeburtlichkeit und Serumcortisolspiegeln (24-Jährige²¹⁰, 30-Jährige²⁰⁸).

1.4.2 Fettstoffwechsel bei Frühgeborenen

Da das Körperfett als endokrines Organ Einfluss auf viele Stoffwechselwege nehmen kann (vgl. 1.2.5 *Viszerale Adipositas*), könnten Pathologien im Blutdruck und Glukosestoffwechsel auch auf Veränderungen im Fettstoffwechsel zurückzuführen sein.

Im dritten Schwangerschaftstrimenon kommt es physiologisch zu einer Zunahme des Gesamtkörperfettes. Sehr unreife Frühgeborene kommen daher im Vergleich zu Reifgeborenen zunächst mit einem geringeren Körperfettanteil zur Welt²³¹. Wie sich die Körperzusammensetzung der Frühgeborenen im Verlauf entwickelt, welche Einflussfaktoren eine Rolle spielen und welche Bedeutung dies für das weitere Leben hat, ist noch nicht ausreichend untersucht.

Es wurde bereits beschrieben, dass Frühgeborene im Mittel in der frühen Postnatalzeit einen perzentilenschneidenden Wachstumsverlauf zeigen und sowohl kleiner als auch leichter als gleichaltrige Reifgeborene bleiben. Häufig kommt es zu Verschiebungen zwischen Gewichtszunahme und Längenwachstum, so dass Frühgeborene im Verlauf „small-for-length“, „appropriate-for-length“ oder auch „large-for-length“ sein können³⁷. Dies oder die Berechnung des BMI gibt allenfalls einen groben Hinweis auf den Ernährungsstatus. Zur genaueren Analyse muss die Körperzusammensetzung näher betrachtet werden²³².

In mehreren Studien wurde die Gesamtkörperfettmenge von Frühgeborenen untersucht. Die Ergebnisse sind inhomogen. Beim Datenvergleich ist allerdings zu beachten, dass unterschiedliche und größtenteils indirekte Messverfahren zur Anwendung kamen, die teilweise nur annähernde Schätzwerte erlauben und nicht immer vergleichbar sind. Auch ist der Bezug auf Körpergewicht, -größe und Gestationsalter nicht einheitlich gewählt. Zum Zeitpunkt des Geburtstermins wurde bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen eine erhöhte (mittels „Air Displacement Plethysmography“ gemessen^{38, 46, 233} oder mittels Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) gemessen^{234, 235}), eine vergleichbar hohe (mittels Gesamtkörper-MRT gemessen⁴²) oder eine reduzierte Gesamtkörperfettmenge (mittels DXA gemessen^{43, 219, 232}) beschrieben. Die Messungen der Gesamtkörperfettmenge von Frühgeborenen im ersten Lebensjahr mittels DXA durch Rawlings et al. ergaben keinen signifikanten Unterschied gegenüber Reifgeborenen⁴⁰. Bei Kindern im Alter von 8-12 Jahren konnten Fewtrell et al. mittels DXA und Körperfettberechnung aus der Hautfaltendicke nach Formeln von Slaughter und Deurenberg bei Frühgeborenen eine geringere Körperfettmenge als bei Reifgeborenen zeigen²³⁶.

Zur Körperfettverteilung bei frühgeborenen Individuen liegen nur wenige Daten vor. Uthaya et al. untersuchten sehr unreife Frühgeborene mittels Gesamtkörper-MRT zum Zeitpunkt des Geburtstermins. Das subkutane Bauchfett war in der Gruppe der Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen reduziert, der Anteil des viszeralen Bauchfettes hingegen erhöht⁴². Auch konnte diese Arbeitsgruppe bei Frühgeborenen eine deutliche intrahepatische Fetterhöhung nachweisen²³⁷, die ebenfalls als Zeichen einer abdominalen Adipositas gilt²³⁸. Gianni et al. fanden mittels DXA Hinweise für eine vermehrte Fettakkumulation im Körperstammbereich bei Frühgeborenen im Einschulungsalter²³⁹.

Mittels MRT wurde die Körperfettverteilung bei Frühgeborenen im Kindes- oder Schulalter bisher noch nicht untersucht.

Einige Einflüsse der frühen Postnatalzeit auf die Körperfettverteilung Frühgeborener konnten bereits identifiziert werden. Analog zu Kindern mit IUGR konnte auch bei Frühgeborenen mit schneller Gewichtszunahme eine erhöhte Gesamtkörperfettmenge nachgewiesen werden⁴². Eine schnelle Gewichtszunahme in der frühen Postnatalzeit korrelierte besser zum späteren Körperfettanteil als eine schnelle Gewichtszunahme im späteren Kindesalter²⁴⁰. Schwere Erkrankungen und Komplikationen waren mit einem erhöhten Bauchfettanteil assoziiert, Stress-assoziierte Glukokortikoidausschüttungen könnten dabei eine Rolle spielen⁴². Die vermutete Assoziation von Frühgeburtlichkeit und erhöhten Serumcholesterin bzw. Triglyceridwerten konnte in mehreren Studien nicht bestätigt werden^{45, 208, 210}. Es wurden allerdings Hinweise auf eine erniedrigte Cholesterinsynthese (erniedrigtes Lathosterol) und einen verminderten Cholesterinabbau (erniedrigtes 7 α -Hydroxycholesterol) bei Frühgeborenen gefunden⁴⁵. Möglicherweise entspricht also die frühe Postnatalzeit Frühgeborener einer sensiblen Entwicklungsphase, in der Umweltveränderungen entsprechend des Konzeptes der perinatalen Programmierung zu einer lebenslangen Prägung hinsichtlich einer kardiovaskulären Krankheitsdisposition führen können.

1.4.3 Glukosestoffwechsel bei Frühgeborenen

In mehreren Publikationen wird über Pathologien im Glukosestoffwechsel frühgeborener Individuen berichtet. Eine epidemiologische Studie aus Schweden mit 11.162 schwedischen Zwillingen belegt die negative Assoziation von Schwangerschaftsdauer und der Diagnose eines Typ 2 Diabetes im späteren Leben unabhängig von einer fetalen Wachstumsrestriktion¹⁶². Hofman et al. wiesen 2004 erstmals mittels intravenösem Glukosetoleranztest bei zum Untersuchungszeitpunkt 4- bis 10-jährigen Frühgeborenen (GA \leq 32 Wochen) eine erhöhte Insulinresistenz nach²⁴¹. Hovi et al. zeigten bei zum Untersuchungszeitpunkt 18- bis 27-jährigen Frühgeborenen sowohl signifikant erhöhte Nüchtern-Insulinspiegel als auch erhöhte Insulin- und Glukosekonzentrationen im oralen Glukosetoleranztest²⁴². Auch die Arbeitsgruppe von Rotteveel et al. konnte bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen eine niedrigere Insulinsensitivität im jungen Erwachsenenalter zeigen²⁴³. Irving et al. fanden bei Frühgeborenen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Nüchternblutzuckerspiegel²¹⁰. Die Arbeitsgruppe von Dalziel et al. zeigte bei 30-Jährigen mittels oralem Glukosetoleranztest, dass Frühgeburtlichkeit sogar besser als die fetale Wachstumsrestriktion mit dem Vorhandensein einer pathologischen Glukosetoleranz korreliert²⁰⁸. Doch dieser Zusammenhang kann nicht von allen Arbeitsgruppen belegt werden. Die 2009 publizierte Studie von Willemsen et al., in der mittels intravenösem Glukosetoleranztest Frühgeborene im Alter von 18-24 Jahren

untersucht wurden, konnte keinen Zusammenhang zwischen Frühgeburtlichkeit und erniedrigter Insulinsensitivität zeigen²⁴⁴.

1.4.4 Studienplanung

Das metabolische Syndrom entwickelt sich langsam im Laufe vieler Jahre. Pathogenetische Faktoren auf der Basis retrospektiv erhobener Daten zu identifizieren, stellt eine besondere Herausforderung dar. Es ist eine große Zahl an Risikofaktoren bekannt, die im Laufe des Lebens das Auftreten eines metabolischen Syndroms begünstigen. Dadurch ist es schwieriger nachzuweisen, in welchem Ausmaß intrauterin oder früh postnatal auftretende Faktoren zusätzlich das Risiko erhöhen. Außerdem ist es mitunter unmöglich, den exakten Einfluss potentieller früher Risikofaktoren zu erfassen, da selten gut dokumentierte Daten sowohl aus der Perinatalzeit als auch aus dem Erwachsenenalter vorliegen. Weiterhin werden hohe Überlebensraten der sehr unreifen Frühgeborenen erst seit 20-30 Jahren erreicht, so dass eine Untersuchung älterer Altersgruppen nicht unbedingt mit der heutigen Generation vergleichbar ist. Bei frühgeborenen Kindern im Alter von 5-7 Jahren liegen in aller Regel detaillierte und gut dokumentierte Daten zum Verlauf der Schwangerschaft, der Geburt und der Neonatalperiode sowie der weiteren Entwicklung vor. Mit der Vollaussprägung eines metabolischen Syndroms hingegen kann in diesem Alter noch nicht gerechnet werden. Zur Erfassung eines erhöhten Risikos für die Erkrankung im späteren Leben muss auf die Untersuchung von Indikatoren zurückgegriffen werden. Eine weitere Besonderheit in der Planung von Studien mit gesunden Kindern ist, dass aus ethischen Gründen in der Regel nur non-invasive Verfahren eingesetzt werden sollten.

2 Fragestellung

Zahlreiche Studien legen nahe, dass eine intrauterine Mangelversorgung bei Reifgeborenen zu einer lebenslang wirksamen Programmierung endokriner und metabolischer Prozesse führt („fetal programming“). Die intrauterine Wachstumsrestriktion findet in 70-80% der Fälle im letzten Schwangerschaftstrimenon statt. Sehr unreife Frühgeborene erleben diese Zeit bereits extrauterin. Diese Periode ist oftmals charakterisiert von schwerer Morbidität und medizinischen Komplikationen und es bleibt unklar, ob der Energiebedarf und die Energiezufuhr in dieser kritischen Entwicklungsphase ausgeglichen sind. Es ist daher denkbar, dass auch sehr unreife Frühgeborene - analog zu reifgeborenen Kindern mit intrauteriner Wachstumsrestriktion - eine endokrin-metabolische Prägung erfahren und daher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bzw. kardiovaskulärer Erkrankungen haben. Neuere Studien, in denen jedoch nur einzelne Stoffwechselfparameter wie z. B. die Insulinsensitivität oder der Blutdruck untersucht wurden, erbrachten Hinweise dafür (vgl. Kapitel 1.4 *Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom*). Umfassende Untersuchungen dieses Zusammenhanges fehlen bisher.

Zur weiteren Klärung dieser Fragestellung soll in der vorliegenden Studie ein umfassendes Spektrum an Indikatoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms (Blutdruck, endotheliale Funktion, Insulinsensitivität, Körperzusammensetzung, intraabdominelle Fettverteilung sowie Cortisol- und Androgenproduktion) bei 5- bis 7-jährigen Frühgeborenen im Vergleich zu gleichaltrigen Reifgeborenen untersucht werden.

3 Methoden

3.1 Studienteilnehmer

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden im Zeitraum Juni 2008 bis August 2009 in den Räumlichkeiten der Universitätskinderklinik Gießen 116 frühgeborene und 120 reifgeborene Kinder im Alter zwischen 5 und 7 Jahren hinsichtlich verschiedener Indikatoren für ein erhöhtes Risiko der späteren Entwicklung eines metabolischen Syndroms untersucht.

Die Rekrutierung der frühgeborenen Kinder erfolgte in Zusammenarbeit mit den Gesundheitsämtern Hessens, Kinderärzten, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Frühgeborenenvereinen und Kindergärten sowie Zeitungsannoncen in verschiedenen Gießener Lokalzeitungen. Die reifgeborenen Kinder wurden aus dem Kreis Gießen über die Einschulungsuntersuchung des Gesundheitsamtes Gießen sowie über Kindergärten und Zeitungsannoncen rekrutiert.

Es wurden nur frühgeborene Kinder mit einem GA ≤ 33 Wochen in die Studie einbezogen. Das GA wurde aus dem Mutterpass übernommen. Als Ausschlusskriterien galten: Unklares GA, Typ 1 Diabetes, syndromale Erkrankungen oder Chromosomenaberrationen, schwere körperliche Behinderung (GMFCS-Stufe $> II$ (gross motor function classification system)²⁴⁵), schwere chronische Erkrankung, systemische Dauermedikation mit Corticosteroiden und die Diagnose einer Pubertas praecox. In die Kontrollgruppe wurden ausschließlich gesunde Reifgeborene mit einem GA ≥ 37 und ≤ 41 Wochen eingeschlossen.

Auf einen vergleichbaren Altersdurchschnitt sowie auf eine vergleichbare Geschlechterverteilung und eine vergleichbare Anzahl an Kindern mit SGA in beiden Gruppen wurde geachtet. Die letzten 30 reifgeborenen Studienteilnehmer wurden deswegen dahingehend ausgewählt, dass sich Altersdurchschnitt und Geschlechterverteilung der beiden Gruppen annäherten. Die Anzahl der Kinder mit SGA war zufällig und ohne weitere Selektion in beiden Gruppen ähnlich (Frühgeborene mit SGA: $n = 9$, Reifgeborene mit SGA: $n = 8$).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (Aktenzeichen 128/06). Aus ethischen Erwägungen wurden ausschließlich nicht-invasive Methoden im Studiendesign berücksichtigt. Eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung lag für jeden Studienteilnehmer² vor. Eine Wege-Unfallversicherung für die Studienteilnehmer und ihre Begleitpersonen wurde abgeschlossen.

² Aus Gründen einer vereinfachten Lesart wurde im laufenden Text bei geschlechtsspezifischen Wortendungen die männliche Form verwendet, die selbstverständlich auch die weibliche Form beinhaltet.

Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert (LA 2428/1-1).

Schwangerschafts-, Geburts-, Neonatal-, Ernährungs-, Entwicklungs- und Familienanamnese wurden in einem ausführlichen Gespräch erhoben und durch Daten aus dem Vorsorgeuntersuchungsheft, dem Mutterpass und den Arztbriefen des Kindes verifiziert und ergänzt. In der Schwangerschaftsanamnese wurde insbesondere nach Komplikationen, möglichen schädigenden Einflüssen, Schwangerschaftsverlauf und Ursachen der Frühgeburtlichkeit gefragt. Geburtsmaße, Apgar-Werte, Nabelschnur-pH, Besonderheiten des stationären Aufenthaltes und Komplikationen der Frühgeburtlichkeit wurden aus dem Mutterpass und den entsprechenden Arztbriefen übernommen. Zur Erstellung von geschlechts- und gestationsaltersspezifischen Perzentilwerten für Geburtsgewicht und Geburtslänge sowie für den Kopfumfang bei Geburt wurden die Normwerte von Voigt et al. verwendet²⁴⁶.

Bei einem Geburtsgewicht unter der 10. geschlechts- und gestationsaltersspezifischen Perzentile wurden die Kinder als SGA klassifiziert. Um Auffälligkeiten für die Gruppe der Frühgeborenen sicher von einer intrauterinen Wachstumsrestriktion abzugrenzen, wurden alle Analysen auch unter alleinigem Einschluss der AGA-Kinder durchgeführt. Änderungen der Signifikanz werden gesondert aufgeführt.

Die Meilensteine der Entwicklung, bisherige Fördermaßnahmen sowie Ernährung des Kindes im Säuglingsalter wurden durch die Begleitperson angegeben. Die Körpermaße und Gesundheitsstörungen, die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen dokumentiert worden waren, wurden aus dem Vorsorgeheft übertragen. Für Körpergewicht und -größe zu den Zeitpunkten der Vorsorgeuntersuchungen wurden Perzentilwerte nach Kromeyer-Hauschild et al.²⁴⁷ ermittelt. Hierzu wurden die korrigierten Alterswerte verwendet. Es wurden nur Angaben zeitgerecht durchgeführter Vorsorgeuntersuchungen eingeschlossen. Die als zeitgerecht gewerteten Altersspannen der neun Vorsorgeuntersuchungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei Frühgeborenen beziehen sich die Altersangaben dabei auf das nicht-korrigierte Alter.

Als Aufholwachstum wurde eine perzentilenschneidende Gewichtszunahme mit einem Perzentilensprung > 25 Perzentilen von Geburt bzw. dem dritten Lebensmonat bis zum vollendeten ersten Lebensjahr definiert.

Die Begleitperson wurde gezielt nach kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen und nach kardiovaskulären Erkrankungen (koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung und zerebrovaskulärer Insult) sowie weiteren bekannten chronischen Erkrankungen bei Verwand-

ten ersten und zweiten Grades gefragt. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden beim Vorliegen mindestens eines kardiovaskulären Risikofaktors bei mindestens einem Verwandten ersten oder zweiten Grades als vorhanden gewertet. Kardiovaskuläre Erkrankungen wurden beim Vorliegen mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung bei mindestens einem Verwandten ersten oder zweiten Grades als vorhanden gewertet. Weiterhin gab die Begleitperson Alter, Schulabschluss, Beruf sowie Größe und Gewicht der Eltern an. Der BMI von Vater und Mutter wurde aus diesen Angaben als $\text{Gewicht}/\text{Größe}^2$ (Einheit: kg/m^2) berechnet⁹⁸. Ein $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ wurde als Adipositas definiert und ging als gesonderte Variable in die Berechnungen ein.

Die Energie- und Nährstoffaufnahme der Kinder wurde durch ein dreitägiges Ernährungsprotokoll abgeschätzt. Das Protokoll war mit dem Probandenkürzel versehen und bot Platz für folgende Eintragungen: Datum, Uhrzeit, genaue Benennung und Zusammensetzung der Nahrungsmittel sowie Angabe der Portionsgrößen und genaue Benennung der Getränke mit Mengenangabe. Die Auswertung der Ernährungsprotokolle erfolgte durch Frau C. Hartmann (Studentin der Ernährungswissenschaft) und Frau Prof. Dr. oec. troph. S. Rudloff (Institut für Ernährungswissenschaft) mittels des Programms DGE-PC professional, Version 4.1 (GOE, Linden, Deutschland).

Tabelle 2. Altersspanne der Kinder bei den Vorsorgeuntersuchungen.

Vorsorgeuntersuchung	Alter in Tagen
U1	0
U2	3-10
U3	28-35
U4	90-120
U5	180-210
U6	300-360
U7	630-720
U8	1380-1440
U9	1800-1920

U1-9: Vorsorgeuntersuchungen Nummer 1 bis 9.

3.2 Untersuchungen

3.2.1 Studienablauf

Die Untersuchungen wurden an drei Vormittagen in der Woche von mir als Studienärztin gemeinsam mit jeweils einer von zwei examinierten Kinderkrankenschwestern, die als „study nurses“ für diese Studie eingestellt waren, durchgeführt. An einem Untersuchungstag wurden in der Regel zwei Kinder hintereinander einbestellt. Eine vorangehende mindestens achtstündige Nüchternzeit war vorgegeben. Nach dem Aufklärungsgespräch erfolgte neben dem Messen von Größe und Gewicht bei allen Kindern zunächst die Bioelektrische Impedanzanalyse (vgl. 3.2.4 *Körperzusammensetzung*), danach die Perifluxmessung (vgl. 3.2.3 *Endotheliale Funktion*) und im Anschluss der $[^{13}\text{C}]$ -Glukose-Atemtest (vgl. 3.2.6 *Insulinsensitivität*). Während der sich anschließenden ausführlichen Anamneseerhebung mit dem begleitenden Elternteil wurde von der Krankenschwester dreimalig der Blutdruck des Kindes gemessen (vgl. 3.2.2 *Blutdruck*). Es folgte die ärztliche körperliche Untersuchung des Kindes. Dabei wurden der pädiatrisch- internistische und neuropädiatrische Status erhoben und das Pubertätsstadium sowie die GMFCS-Stufe erfasst. Dezent neurologische Auffälligkeiten wurden nach den Kriterien von Touwen und Prechtl^{248, 249} klassifiziert. Im Anschluss wurden Hautfaltendicken und Spannweite gemessen. Die Kernspinuntersuchungen wurden durch die kardiologische Abteilung der Universitätskinderklinik Gießen (PD Dr. med. J. Bauer und MTA A. Rad) im Laufe des jeweiligen Vormittages durchgeführt (vgl. 3.2.5 *Viszeraler Bauchfettanteil*). Bei einem kleinen Teil der Kinder musste diese Untersuchung aus organisatorischen Gründen an einem zweiten Termin erfolgen. Die erhobenen Daten wurden unmittelbar in eine ACCESS-Datenbank eingegeben. Die Urinsammlung zur Bestimmung von Metaboliten des Steroidstoffwechsels wurde innerhalb der Woche vor dem Untersuchungstag durchgeführt und zum vereinbarten Termin mitgebracht (vgl. 3.2.7 *Steroidprofil*). Die Bögen für das Ernährungsprotokoll wurden am Untersuchungstermin ausgehändigt und ausführlich erläutert. Nach der Durchführung des dreitägigen Ernährungsprotokolls wurden diese auf dem Postweg an uns zurückgesandt.

3.2.2 Blutdruck

Zur Blutdruckmessung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Das Standardverfahren ist die auskultatorische Messung nach Riva-Rocci und Korotkow, bei der systolischer und diastolischer Druck durch charakteristische Geräuschphänomene über der Arteria brachialis in der Ellenbeuge bestimmt werden^{250, 251}. Die Messergebnisse weisen allerdings eine deutliche

Abhängigkeit vom Untersucher auf ²⁵². Bei jüngeren Kindern ist zudem der diastolische Wert in der Einzelmessung nicht immer sicher auszumachen und Nachbestimmungen können zu systematischen Verzerrungen führen ²⁵³. Beim Einsatz der Blutdruckmessung zu Studienzwecken wird deswegen meist ein automatisches Blutdruckmessverfahren bevorzugt. Automatische Blutdruckmessverfahren sind leicht zu standardisieren, einfach zu handhaben und weitgehend Untersucher unabhängig. Die Messpräzision ist abhängig vom verwendeten Gerät und dem zugrunde liegenden Algorithmus zur Bestimmung des Blutdrucks auf der Grundlage der registrierten Oszillationen. Von der British Hypertension Society (BHS) und von der American Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) wurden Kriterien für eine akzeptable Messpräzision von Blutdruckmessgeräten im Vergleich zu dem Goldstandard, der Messung mit dem Quecksilbermanometer, aufgestellt ²⁵⁴.

In der vorliegenden Studie wurde der Blutdruck mit dem automatischen Blutdruckmessgerät Welch Allyn® (52000 Series, Acanetateles Falls, New York, NY, USA) gemessen. Die Messgenauigkeit entspricht nach Angaben des Herstellers den SP10-1992 AAMI Standards für nicht-invasive Blutdruckgenauigkeit, deren Validierung im Vergleich mit manuellen Auskultationsbestimmungen bei Erwachsenen und Kindern erfolgte ^{254, 255}.

Nach einer mindestens zehnminütigen Ruhezeit wurden drei jeweils > 2 Minuten auseinander liegende Messungen durchgeführt. Die Messungen erfolgten in sitzender Position am unbedeckten rechten Oberarm bei in Herzhöhe gelagerter Ellenbeuge. Die Manschettengröße wurde entsprechend den Empfehlungen der American Academy of Pediatrics gewählt ²⁵⁰. Die Markierung der Manschette kam über der Arteria brachialis zu liegen, die durch Palpation aufgesucht wurde. Die Messungen erfolgten automatisch. Systolischer und diastolischer Blutdruck wurden digital angezeigt. Zur Auswertung wurde jeweils der Mittelwert aus den drei Messwerten von Systole und Diastole herangezogen.

Im Kindesalter ist eine arterielle Hypertonie definiert als wiederholt gemessener systolischer und/oder diastolischer Blutdruckwert \geq der 95. geschlechts-, alters- und größenadaptierten Perzentile ^{250, 253}. Die in dieser Arbeit angegebenen Perzentilwerte beziehen sich auf die im „The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents“ veröffentlichten alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte ²⁵⁰. Aufgrund der bekannten Körpergrößenabhängigkeit der Blutdruckwerte im Kindesalter ^{250, 253, 256} wurde der Blutdruck weiterhin direkt auf die Körpergröße bezogen (Division des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks in mmHg durch die Körpergröße in cm).

Der begleitende Elternteil wurde gezielt nach dem Vorhandensein einer therapiepflichtigen arteriellen Hypertonie bei Vater oder Mutter gefragt.

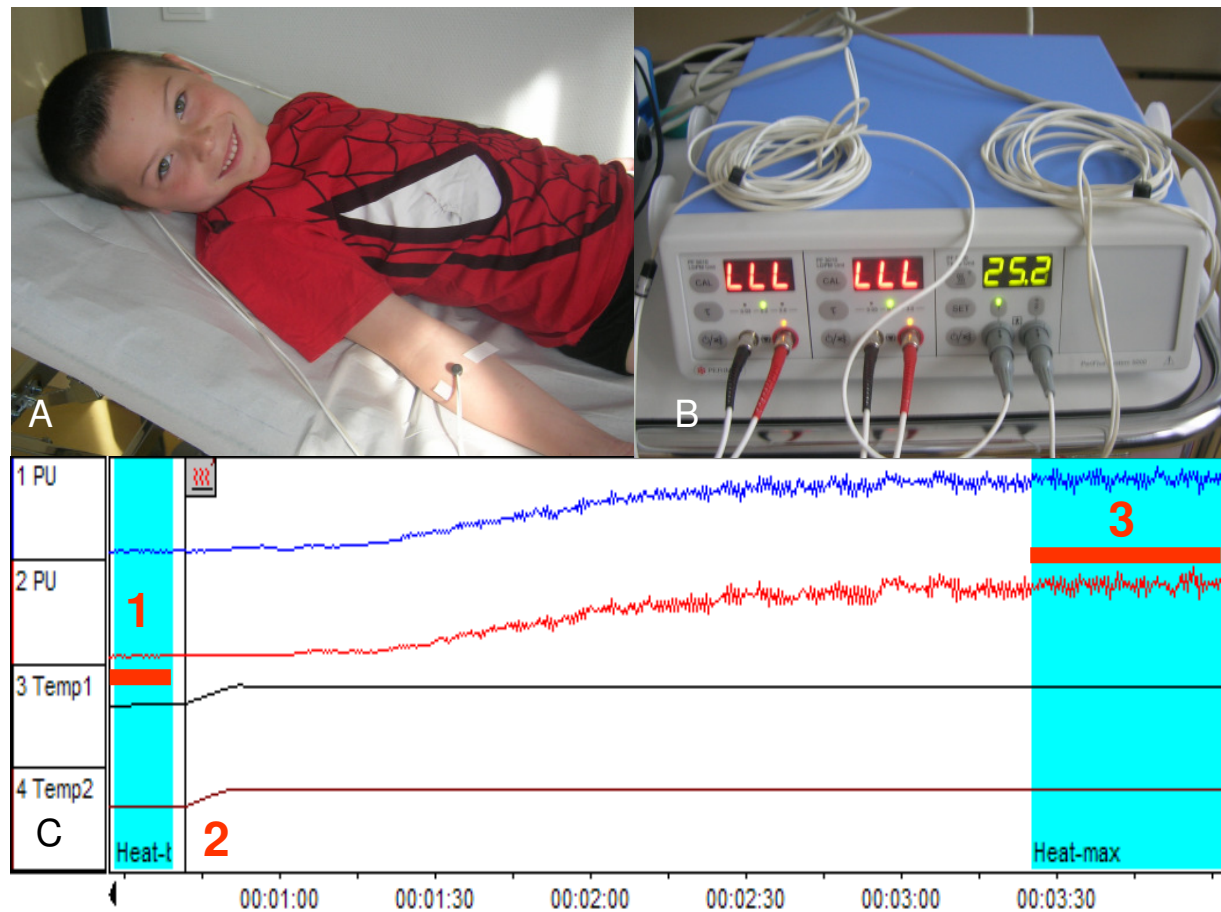
3.2.3 Endotheliale Funktion

Zur Untersuchung des vaskulären Widerstandes und der endothelialen Funktion wurde das Laser Doppler Periflux System 5000 (mit zwei PF5010 LDPM Units und einer PF5020 Temp Unit sowie zwei small angled thermostatic probes 457, Perimed AB, Stockholm, Schweden) verwendet. Der vaskuläre Widerstand ist als die Größe definiert, die überwunden werden muss, um Blut durch das Gefäßsystem zu befördern. Als systemischer Gefäßwiderstand wird der gesamte periphere Widerstand bezeichnet. Den überwiegenden Anteil machen dabei die kleinen Arteriolen aus. Bei der verwendeten Methode sendet die Dopplersonde Licht in das Gewebe und empfängt das reflektierte Signal. Wenn das Signal auf korpuskuläre Blutbestandteile trifft, führt dies zu einer Frequenzänderung, die vom Gerät registriert wird (Dopplerprinzip²⁵⁷). Die Messtiefe hängt von den Gewebeeigenschaften, der Sonde und der verwendeten Wellenlänge ab. Das hier verwendete Laserlicht des PeriFlux System 5000 hat eine Wellenlänge von 780 nm. Unter Standardbedingungen wird etwa eine Messtiefe von 0,5 mm erreicht und so der Blutfluss der oberflächlichen kleinen Hautgefäße, also der Arteriolen, Venolen und Kapillaren erfasst. Das Verhältnis von nicht abgelenktem zu abgelenktem Licht verhält sich proportional zur Anzahl und Geschwindigkeit der sich bewegenden korpuskulären Blutbestandteile im gemessenen Bereich. Das Ergebnis wird in der relativen Einheit Perfusion Units (PU) angegeben und ist umgekehrt proportional zum vaskulären Widerstand. Da die Mikrozirkulation durch viele äußere Einflüsse verändert wird, haben Absolutwerte nur eine geringe Aussagekraft. In der Regel wird ein Basalwert mit einem auf eine definierte Stimulation des Blutflusses reaktiven Wert verglichen. Je nach Fragestellung können unterschiedliche Stimuli wie z. B. Wärme, Kälte, Medikamente, Lageänderung oder elektrische Reize eingesetzt werden. Eine neuere Studie zeigt, dass lokale Wärme zu einer endothelialen NO-Freisetzung führt²⁵⁸.

In einem Testdurchlauf vor Beginn der Untersuchungen wurden bei Erwachsenen eingesetzte Verfahren wie die Stimulation mit Acetylcholin und Wärme > 42 °C wiederholt von gesunden Kindern im Alter zwischen 5 und 7 Jahren als schmerzhaft empfunden und konnten deswegen nicht im Rahmen der vorliegenden Studie angewandt werden. Gut toleriert wurde Wärme bis 40 °C. Für unsere Untersuchungen wählten wir deswegen als Stimulus eine lokale Wärmeapplikation mit einer Temperatur von 40 °C.

Die Untersuchung erfolgte nach einer Ruhezeit von mindestens 10 Minuten im Anschluss an die BIA-Messung. Die Studienteilnehmer waren zum Untersuchungszeitpunkt nüchtern. Mögliche weitere Einflüsse wie Raumtemperatur, Hauttemperatur, Blutdruck, Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit wurden dokumentiert. Die Untersuchung wurde im Liegen durchgeführt. Um vergleichbare und dennoch körperlängenadaptierte Messpunkte zu erhalten, wurden die Messpunkte in einem definierten Verhältnis zur Unterarmlänge und -breite ausgewählt. Zunächst wurde bei supinierten Armen die Distanz zwischen Ellenbogenfalte und distaler Handgelenksfalte an beiden Unterarmen gemessen. Nach dem proximalen ersten Fünftel dieser Strecke wurde jeweils eine Senkrechte zum Unterarmschaft gezogen. Auf dieser Senkrechten wurden von der Mitte des Unterarmes ausgehend eine halbe Handbreite (gemessen in Höhe der distalen Handgelenksfalte) nach rechts und eine halbe Handbreite nach links die Messpunkte markiert. In zwei Durchgängen erfolgten bei jedem Patienten insgesamt vier Messreihen (Abbildung 1). Im ersten Durchgang wurden die lateralen Punkte verwendet. Der linke Arm wurde mit Kanal 1, der rechte Arm mit Kanal 2 gemessen. Im zweiten Durchgang wurde analog an den beiden medialen Messpunkten gemessen. Zunächst wurde jeweils ein Basalwert bestimmt. Hierzu wurde die Grundaktivität so lange aufgezeichnet bis ein stabiler Wert erreicht war. Dann erfolgte die Erwärmung der Sonde auf 40 °C. Es wurde so lange gemessen bis sich ein Maximalwert eingestellt hatte. Mit Hilfe des Auswerteprogramms der Firma Perimed AB wurden manuell der Basal- und Maximalbereich markiert (Abbildung 1) und automatisch die prozentuale Veränderung berechnet. Die Markierungen wurden durch eine zweite Person verifiziert, die hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit und den ersten Ergebnissen verblindet war.

Abbildung 1. Untersuchung der endothelialen Funktion mittels Laser Doppler und Wärme.



(A) Positionierung der Elektroden an beiden Unterarmen; (B) Periflex Laser Doppler Gerät; (C) Markierung von Basal- (1) und Maximalwert (3) nach Applikation von 40 °C Wärme (2).

3.2.4 Körperzusammensetzung

Größe, Gewicht: Körpergröße und -gewicht wurden in standardisierter Weise entsprechend denen in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS-Studie) beschriebenen Kriterien gemessen²⁵⁹. Die Körpergröße wurde im aufrechten Stehen mit zur Messlatte zeigendem Rücken und unter Beachtung der Frankfurter Horizontalen Linie mit einem kalibrierten Stadiometer (Ulmer Stadiometer nach Prof. Heinze, Busse Design und Engineering, Elchingen, Deutschland) bestimmt. Die Messpräzision betrug 0,1 cm. Das Gewicht wurde mittels automatischer Waage (Säulenwaage 703, SECA, Hamburg, Deutschland) gemessen. Die Messpräzision betrug 0,1 kg. Beim Wiegen trugen die Kinder Unterwäsche. Größen- und Gewichtsperzentilwerte wurden gemäß der Normwerte von Kromeyer-Hauschild et al. angegeben²⁴⁷. Perzentilwerte < 1 gingen als Wert 0, Perzentilwerte > 99 als Wert 100 in die statistische Auswertung ein.

Kopfumfang: Der Kopfumfang wurde unter Komprimierung von Haaren und Haut als größter Umfang direkt über den Augenbrauen mit einer Messpräzision von 0,1 cm gemessen.

Spannweite: Zur Messung der Spannweite stand das Kind aufrecht mit dem Rücken zur Wand und hielt die Arme maximal ausgebreitet. Es wurde der Abstand von der Mittelfingerspitze rechts bis zur Mittelfingerspitze links mit einer Messpräzision von 0,1 cm gemessen.

Body-Mass-Index (BMI): Der BMI wurde als $\text{Gewicht}/\text{Größe}^2$ (Einheit: kg/m^2) berechnet⁹⁸. Die Perzentilwerte wurden gemäß der Normwerte von Kromeyer-Hauschild et al. bestimmt²⁴⁷. Perzentilwerte < 1 gingen als Wert 0, Perzentilwerte > 99 als Wert 100 in die statistische Auswertung ein. Als pathologisch wurde ein BMI $> 90.$ Perzentile definiert.

Taille- und Hüftumfang, Taille-Hüft-Quotient: Der Taillenumfang wurde in stehender Position mit locker herabhängenden Armen in der Mitte der Strecke zwischen dem Unterrand des Rippenbogens und dem Beckenkamm gemessen. Die Messung des Hüftumfangs erfolgte auf Höhe der Trochanteren (vgl. ²⁶⁰). Die Messungen wurden jeweils durch denselben Untersucher durchgeführt. Der Taille-Hüft-Quotient wurde als Quotient des Taillenumfangs durch den Hüftumfang berechnet.

Berechnung des Körperfettanteils aus den Hautfaltendicken: Mittels Holtain Caliper (Holtain Ltd., Crymych, Großbritannien) wurden die Hautfaltendicken an den folgenden vier Körperstellen mit einer Messpräzision von 0,2 mm gemessen: 1. „Trizeps“ (Oberarmmitte dorsal zwischen Processus acromialis und Olecranon), 2. „Bizeps“ (Oberarmmitte ventral), 3. „Subskapulär“ (ca. 2 cm unterhalb der linken Skapulaspitze), 4. „Suprailiakal“ (ca. 2 cm oberhalb des Beckenkamms auf Höhe der mittleren Axillarlinie links), vgl. ²⁶⁰. Aus den Hautfaltendicken in den Bereichen „Trizeps“ und „Subskapulär“ wurde der Körperfettanteil entsprechend der folgenden Formeln von Slaughter et al. berechnet²⁶¹:

1. Jungen:

a) bei einer Summe aus den Hautfaltendicken „Trizeps“ und „Subskapulär“ < 35 mm:

$$\text{Körperfettanteil} = 1,21 * (,Trizeps“ + ,Subskapulär“) - 0,008 * (,Trizeps“ + ,Subskapulär“)^2 - 1,7$$

b) bei einer Summe aus den Hautfaltendicken „Trizeps“ und „Subskapulär“ > 35 mm:

$$\text{Körperfettanteil} = 0,783 * (,Trizeps“ + ,Subskapulär“) + 1,6$$

2. Mädchen:

a) bei einer Summe aus den Hautfaltendicken „Trizeps“ und „Subskapulär“ < 35 mm:

$$\text{Körperfettanteil} = 1,33 * (,Trizeps“ + ,Subskapulär“) - 0,013 * (,Trizeps“ + ,Subskapulär“)² - 2,5$$

b) bei einer Summe aus den Hautfaltendicken „Trizeps“ und „Subskapulär“ > 35 mm:

$$\text{Körperfettanteil} = 0,546 * (,Trizeps“ + ,Subskapulär“) + 9,7$$

Da bei der genannten Untersuchungstechnik eine deutlich Untersucherabhängigkeit besteht, erfolgte die Durchführung bei allen Kindern durch denselben Untersucher.

Körperzusammensetzung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA): Ausgehend von Lukasi wurde die Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) eingeführt, die auf den Brozek'schen Berechnungen beruht^{262, 263}. Das zugrunde liegende Prinzip ist die Zunahme des Wechselstromwiderstandes des Körpers mit dem Körperfettgehalt und die Abnahme mit dem Körperwassergehalt. Bei der BIA wird umgekehrt aus dem gemessenen Wechselstromwiderstand auf Körperfett- und Körperwassergehalt rückgeschlossen^{264, 265}.

Die BIA-Messung wurde als erste Untersuchung nach der Bestimmung von Größe und Gewicht durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden angehalten sich in entspannter Rückenlage auf der Untersuchungsfläche zu positionieren. Die Beine des Teilnehmers wurden in einem Winkel von ca. 45° gespreizt, die Arme um ca. 30° vom Körper weggestreckt und auf Rumpfhöhe gelagert. Die rechte Hand und der rechte Fuß wurden entkleidet und mit einem Hautdesinfektionsmittel gesäubert. Entsprechend den Empfehlungen des Herstellers wurde zum Auffinden der Position für die Handgelenkselektrode eine Linie durch den höchsten Punkt des Processus styloideus ulnae gezogen und der proximale Rand der Elektrode längs dieser Linie aufgeklebt. Zur Positionierung der Fingerelektrode wurde eine Linie durch die Mitte der Grundgelenke von Zeige- und Mittelfinger gezogen und der distale Rand der Elektrode längs dieser Linie aufgeklebt. Die Fußelektroden wurden dementsprechend entlang der Linien durch die höchsten Punkte von Außen- und Innenknöchel bzw. durch die Mitte der Grundgelenke der zweiten und dritten Zehe geklebt. Um den vorgegebenen Abstand von mindestens 3 cm einhalten zu können, wurden die Elektroden (Bianostic Classic®) bei allen Kindern der Länge nach halbiert. Die Messkabel wurden über Krokodilklemmen an den jeweiligen Elektroden befestigt. Auf das Stillliegen des Kindes während der Messung wurde geachtet. Ein Abstand von Patient und Kabel zu Metallflächen wurde eingehalten. Die Messung erfolgte automatisiert mittels Nutriguard-S (NutriPlus 5.3.0, Data Input GMBH Darmstadt, Deutschland).

3.2.5 Viszeraler Bauchfettanteil

Die Messung der abdominellen Fettverteilung erfolgte mittels eines 3 tesla Magnetresonanztomographen (MRT) (SIEMENS MAGNETOM Verio syngo MR B17V, SIEMENS, München, Deutschland). Die Untersuchungen wurden von PD Dr. J. Bauer und MTA A. Rad in der Abteilung für Kinderkardiologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Gießen (Leiter: Prof. Dr. D. Schranz) durchgeführt. Den Untersuchern war die Gruppenzugehörigkeit der Kinder nicht bekannt. Die Studienteilnehmer wurden in Rückenlage mit parallel zum Körper liegenden Armen fixiert. Die MRT-Sequenz wurde in Anlehnung an Studienprotokolle, die von anderen Arbeitsgruppen in ähnlicher Weise erfolgreich angewandt wurden, gewählt^{42, 266}. Wir entschieden uns für die unten aufgeführten, im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen leicht modifizierten Einstellungen, da die resultierenden Bilder in Testdurchläufen die beste Abgrenzung des viszeralen Bauchfettes gegenüber der Umgebung boten. Sequenzen, die über mehrere Minuten dauerten, waren häufig aufgrund vieler Artefakte nur eingeschränkt auswertbar. Dies ist auf das Untersuchungsalter der Kinder zurückzuführen: die teilnehmenden Kinder waren einerseits noch nicht alt genug, um längere Zeit verlässlich still zu liegen und auf Kommando die Luft anzuhalten, andererseits waren sie aber bereits zu alt, um wie bei Uthaya et al.⁴² den Spontanschlaf für die Durchführung der Untersuchung abzuwarten. Auf eine Sedierung wurde aus ethischen Erwägungen verzichtet.

Es wurden jeweils drei Transversalschnitte mit einer Schicht- und Zwischenschichtdicke von 5 mm in der Mitte zwischen dem dritten und vierten Lendenwirbelkörper erstellt. Die Sequenz wurde direkt im Anschluss mit spektraler Fettunterdrückung wiederholt. Details der MRT-Sequenz sind: *trufiT2*, TA 4,1 s, Voxel size 1,2 x 1,0 x 5,0 mm, Dist. factor 10%, Rel. SNR 1,0, TR 3,89 ms, TE 1,7 ms, Coil elements BA1-4 (32 Kanäle, kardial), Flip angle 50°, Base resolution 320, Bandbreite 977 Hz/Px, Gradient mode fast.

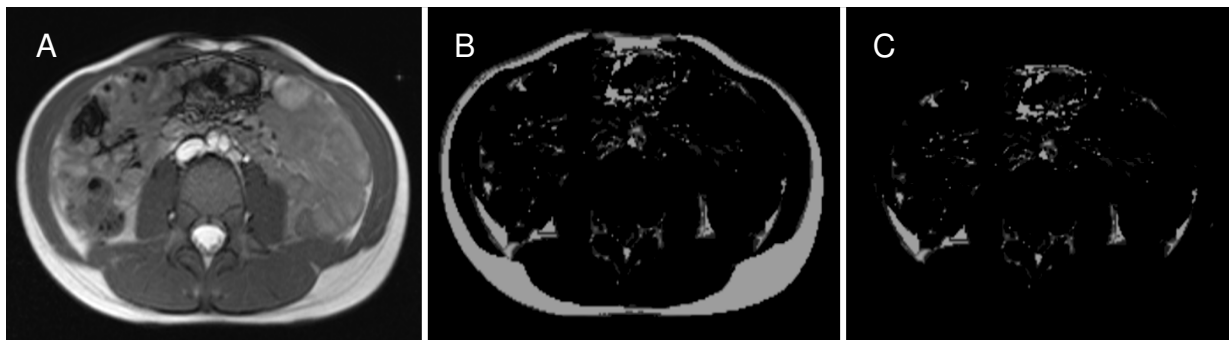
Die Auswertung erfolgte mit dem Auswertungsprogramm „syngo MR B17“ (SIEMENS, München, Deutschland), in das die Bilddaten eingelesen wurden. Grundlage der Auswertung war ein Subtraktionsbild der Einzelschnitte mit und ohne spektrale Fettunterdrückung. Das Auswertungsprogramm erlaubt es, die Fläche der Pixel zu berechnen, die oberhalb einer bestimmten Signalstärke (Schwellenwert) liegen. Dieser Schwellenwert wurde manuell nach der Betrachtung des Bildes festgelegt, da die Signalstärken von Bild zu Bild unterschiedlich sein können. Sofern erforderlich wurden Artefakte, also Bildpunkte (Pixel) mit einem Signal oberhalb des Schwellenwertes, die anatomisch nicht durch Fett erklärt werden konnten, manuell korrigiert. Anschließend wurde die Fläche, die durch das gesamte Fettgewebe auf dem Bild

eingonnen wurde, sowie der Anteil, der im Peritonealraum gelegen ist (viszerales Bauchfett) markiert (Abbildung 2). Aus der Summe der Fläche aller Bildpunkte, die Fettgewebe darstellen und der Dicke der Schicht errechnet das Programm ein Fettgewebsvolumen für das gesamte Fett und das viszerale Fett. Die Werte wurden in cm^3 ausgegeben.

Die Auswertung erfolgte jedes Mal im selben Raum (Auswertungsstation kinder-kardiologisches MRT, Universitätskinderklinik Gießen, Deutschland), am selben Computer, unter gleichen Lichtverhältnissen und durch dieselbe Person (Studienärztin). Bei der Auswertung war die Gruppenzugehörigkeit nicht bekannt. Die Test-Retest-Reliabilität wurde an zehn zufällig ausgewählten Aufnahmen an einem zum Auswertedatum unterschiedlichen Tag bestimmt: Der Korrelationskoeffizient betrug für die Gesamtfettmenge 0,99 und für die viszerale Bauchfettmenge 0,96.

Ausgeschlossen von der MRT-Untersuchung wurden Patienten mit absoluten oder relativen Kontraindikationen. Als absolute Kontraindikationen galten Herzschrittmacher, Insulinpumpen oder Neurostimulatoren, als relative Kontraindikationen galten Metallteile im Körper wie z. B. Gefäßclips, Implantate oder Ports.

Abbildung 2. Bestimmung der viszeralen Bauchfettmenge mittels MRT.



Transversale trufiT2 MRT-Darstellung auf Höhe L3/L4 (TA 4.1s, Schichtdicke 5mm, TR 3,89ms, TE 1,7ms, 32 Kanäle, Flip angle 50°); nativ (A), Subtraktionsbild der Einzelschnitte mit unterdrücktem und nicht unterdrücktem Fett zur Darstellung der Gesamtfettmenge (B) und nach Abzug des subkutanen Anteils zur Darstellung der viszeralen Bauchfettmenge (C); MRT: Magnetresonanztomographie.

3.2.6 Insulinsensitivität

Die Insulinsensitivität wurde mittels $[^{13}\text{C}]$ -Glukose Atemtest gemessen. Der Test wurde insbesondere aufgrund seiner nicht-Invasivität ausgewählt, da dies für das zu untersuchende Kollektiv eine unabdingbare Voraussetzung war. Die Messergebnisse des $[^{13}\text{C}]$ -Glukose Atemtests korrelierten in vorausgegangen Studien in hohem Maße mit den Ergebnissen des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Tests²⁶⁷, der als Goldstandard gilt.

Das Grundprinzip aller [^{13}C]-Atemtests ist ähnlich: Nach oraler Applikation einer mit [^{13}C] markierten Substanz wird deren Metabolisierung anhand der [^{13}C] O_2 -Anreicherung in der Atemluft beobachtet. Es sind acht Isotope des Elementes Kohlenstoff bekannt, von denen [^{12}C] und [^{13}C] stabil sind. Natürlicherweise kommt vor allem [^{12}C] in organischen Verbindungen vor. Demgegenüber macht [^{13}C] nur einen Prozentsatz von 1,11 Prozent der Kohlenstoffatome aus. Im Fall des [^{13}C]-Glukose Atemtests wird eine definierte Glukosemenge mit bekanntem [^{13}C]-Glukoseanteil ingestiert, gelangt über den Darm in den Blutkreislauf und wird bei Anwesenheit von Insulin von zahlreichen Zellen aufgenommen und dort metabolisiert. Als metabolisches Nebenprodukt entsteht CO_2 , das wieder in den Blutkreislauf gelangt und schließlich pulmonal exhaliert wird. Massenspektrometrisch kann das Isotopenverhältnis von [^{13}C] O_2 und dem hauptsächlich natürlich vorkommenden [^{12}C] O_2 gemessen werden. Da in der Atemluft bei jedem Menschen physiologisch ein gewisser [^{13}C] O_2 Grundgehalt vorkommt, muss das Messergebnis nach Ingestion immer auf einen Nüchternbasalwert bezogen werden²⁶⁸. Bei Patienten mit Diabetes oder Insulinresistenz ist die Glukoseaufnahme in die Zellen vermindert und als Nebeneffekt die CO_2 -Produktion reduziert. Als Indikator ist [^{13}C] O_2 vermindert in der Atemluft nachweisbar²⁶⁷.

Zum Erstellen der Glukoselösung wurden 50 mg [^{13}C]-Glukose (Euriso-Top GmbH, Saarbrücken, Deutschland) und 50 g wasserfreie Glukose (2 x 27,25 g Dextropur®, Meerbusch, Deutschland) in 150 ml stillem Mineralwasser (Gerolsteiner® naturell, Gerolsteiner Brunnen GmbH, Gerolstein, Deutschland) aufgelöst. Die Lösung wurde 15 Minuten vor Untersuchungsbeginn angefertigt und bis zum Trinken im Kühlschrank bei +4 bis +8 °C aufbewahrt. Die Durchführung dieser Untersuchung erfolgte ca. 30 Minuten nach Untersuchungsbeginn. Eine vorangehende Nüchternzeit von mindestens 8 Stunden war vorgegeben. Vor dem Trinken der Lösung wurden die Kinder aufgefordert mit einem Strohhalm ein normales Ausatemvolumen in ein 10 ml fassendes Glasröhrchen (Vacutainer®, BD, Franklin Lakes, NJ USA) zu atmen, das dann sofort verschlossen wurde. Das Procedere wurde daraufhin zur Abnahme einer zweiten Atemgasprobe nochmals durchgeführt. Die Glukoselösung sollte innerhalb von 5 Minuten getrunken werden. Das Nachtrinken von einem Schluck Mineralwasser (maximal 20 ml) wurde erlaubt. Nach genau 90 Minuten erfolgte die Abnahme von zwei weiteren Atemgasproben in gleicher Technik. Ausschlusskriterien waren das Nicht-Einhalten der Nüchternzeit, Nahrungsaufnahme während der 90 Minuten Wartezeit sowie ein unvollständiges Trinken der Glukoselösung. In den Atemgasproben wurde isotopenverhältnismassenspektrometrisch (GV Isoprime μGas , Elementaranalysensysteme GmbH, Hanau,

Deutschland) die $[^{13}\text{C}]-[^{12}\text{C}]$ -Ratio bestimmt und als $\delta\%$ angegeben. Von den zwei zeitgleich abgenommen Proben wurde jeweils der Mittelwert der Messergebnisse zu den weiteren Berechnungen herangezogen. Es wurde die Differenz zwischen $[^{13}\text{C}]-[^{12}\text{C}]$ -Ratio nach Ingestion der Glukoselösung und der $[^{13}\text{C}]-[^{12}\text{C}]$ -Ratio der Ausgangsprobe ermittelt.

3.2.7 Steroidprofil

Aus einem 24-Stunden-Sammelurin erfolgte mittels Gaschromatografie-Massenspektrometrie (GCMS) eine genaue Analyse der Metabolite des Steroidstoffwechsels.

Zur Durchführung der 24-Stunden-Urinsammlung bekamen alle Studienteilnehmer ein Sammelgefäß (Urinsammelflasche 2l, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) auf dem Postweg zugesandt und wurden sowohl schriftlich als auch telefonisch bezüglich der Sammelbedingungen angeleitet. Die Urinsammlung sollte am Vortag oder am Wochenende vor dem vereinbarten Untersuchungstermin durchgeführt werden. Die erste morgendliche Urinportion wurde verworfen. Danach erfolgte die vollständige Urinsammlung über 24 Stunden in den Behälter inklusive des Morgenurines am nächsten Tag. Der Urin sollte bis zur Abgabe an einem kühlen Standort verschlossen gelagert werden. Am Untersuchungstag wurde der Urin in zwei 8,5 ml fassende Urin-Monovetten® (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) umgefüllt, mit dem Probandenkürzel versehen und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zur Messung tiefgefroren.

Aus diesem Untersuchungsmaterial wurde mittels GCMS ein Steroidprofil erstellt (GCMS-Labor: Prof. Dr. S. A. Wudy, Universitätskinderklinik, Gießen, Deutschland), vgl. ^{269 270}.

Die Cortisolproduktionsrate wurde aus der Summe von Tetrahydro-Cortisol, Allo-Tetrahydro-Cortisol, α -Cortol, β -Cortol, Tetrahydrocortison, α -Cortolon und β -Cortolon berechnet (vgl. ²⁷¹), die 11β -Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität durch Division der Summe aus Tetrahydro-Cortisol und Allo-Tetrahydro-Cortisol durch Tetrahydrocortison bestimmt (vgl. ²⁷¹) und die adrenale Androgenproduktion aus der Summe von Androsteron, Etiocholanolon, 5-Androsten- $3\beta,17\alpha$ -diol, 5-Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol, DHEA, 16α -Hydroxy-DHEA und Androstentriol- 16α ermittelt (vgl. ²⁶⁹). Die einzelnen Werte wurden in der Auswertung zusätzlich auf die Kreatininkonzentration im Urin (Bestimmung durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Gießen: Prof. Dr. Dr. N. Katz, Gießen, Deutschland) bzw. den BMI bezogen.

Da sich in den Normwerten geschlechtsabhängige Unterschiede im Steroidmetabolismus finden ²⁶⁹, erfolgten die Auswertungen für Jungen und Mädchen getrennt.

3.3 Statistische Auswerteverfahren

Zum Vergleich klinischer Charakteristika zwischen Früh- und Reifgeborenen wurden folgende Tests angewendet: Student's t-Test, Mann-Whitney-U-Test, Fisher's exakter Test und ANOVA (analysis of variance; Varianzanalyse). Es wurden jeweils die Gruppen Frühgeborene und Reifgeborene miteinander verglichen. Die Gesamtgruppen und die Untergruppen ohne SGA-Kinder wurden dabei gesondert ausgewertet. Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung mittels Student's t-Test verglichen. Lag keine Normalverteilung vor, so wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dichotome Variablen wurden mittels Fisher's exaktem Test verglichen. Dieser beurteilt Daten in Form einer 2 x 2 Kontingenztafel, dessen Effektparameter das Odds Ratio (OR) ist. Für kategorielle Variablen wurde mittels Fisher's exaktem Test zusätzlich zum Vergleich der einzelnen Untergruppen ein simulierter p-Wert über alle Kategorien berechnet.

Um Korrelationen zwischen kontinuierlichen, nicht-normalverteilten Variablen zu beschreiben wurde Spearman's rho (r_s) berechnet. Zur Analyse von kontinuierlichen, normalverteilten Variablen wurde Pearson's Korrelationskoeffizient ermittelt.

ORs wurden berechnet, um die Assoziation folgender Variablen mit der Frühgeburtlichkeit zu beschreiben: Künstliche Befruchtung, Mehrlingsschwangerschaft, Spontanentbindung, Rauchen in der Schwangerschaft, Primipara, Gebäralter der Mutter sowie die Häufigkeit in den Perzentilwertgruppen von Geburtsgewicht, Geburtslänge und Kopfumfang bei Geburt.

Es wurden verschiedene Regressionsmodelle berechnet, in denen neben der Variable Frühgeburtlichkeit zusätzliche Variablen berücksichtigt wurden, die ebenfalls einen Einfluss auf die jeweils untersuchte Zielgröße haben könnten. Die in die Regressionsmodelle eingegangenen Variablen werden in Folge für die einzelnen Zielgrößen aufgeführt.

Mittels multipler linearer Regressionsanalysen wurde der Einfluss folgender Variablen auf die Zielgröße Blutdruck untersucht: Frühgeburtlichkeit, Gestationsalter, arterielle Hypertonie der Eltern, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme, Stilldauer und Alter. Für die Gruppe der Frühgeborenen gingen zusätzlich die Variablen maximaler Sauerstoffbedarf und Beatmungsdauer ein.

Mittels multipler linearer Regressionsanalysen wurde der Einfluss folgender Variablen auf die Zielgröße endotheliale Funktion (relative Durchblutung in % und durchschnittliche Ruhewerte in PU) untersucht: Frühgeburtlichkeit, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr, Geschlecht, viszeraler

Bauchfettanteil, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Basalwert der Perifluxmessung. Für die Gruppe der Frühgeborenen wurde zusätzlich eine multiple lineare Regressionsanalyse unter Einschluss der Variablen Gestationsalter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, pathologischer BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr, Geschlecht, viszeraler Bauchfettanteil, Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie maximaler Sauerstoffbedarf und Beatmungsdauer in Tagen durchgeführt.

Für den viszeralen Bauchfettanteil wurde der Einfluss folgender Variablen mittels multipler linearer Regressionsanalysen untersucht: Frühgeburtlichkeit, mütterlicher und väterlicher BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr, Geschlecht und Alter. Für die Gruppe der Frühgeborenen wurde ergänzend eine multiple lineare Regressionsanalyse unter zusätzlichem Einschluss der Variablen maximaler Sauerstoffbedarf und Beatmungsdauer durchgeführt.

Mittels multipler linearer Regressionsanalysen wurde der Einfluss der Variablen Frühgeburtlichkeit, Gestationsalter, BMI sowie Energieaufnahme/Tag auf die Insulinsensitivität untersucht.

Der Einfluss der Variablen Gestationsalter, Geburtsgewicht als Perzentilwert, BMI, viszeraler Bauchfettanteil, Insulinsensitivität, Stilldauer, SGA sowie Rauchen in der Schwangerschaft auf die perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr wurde mittels verschiedener logistischer Regressionsanalysen untersucht.

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm R, Version 2.10.1²⁷². Für alle statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Alle Angaben im nachfolgenden Ergebnisteil beziehen sich auf dieses Signifikanzniveau. P-Werte $< 0,05$ wurden mit dem Symbol „*“ gekennzeichnet. Die statistischen Analysen wurden in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. K. Strauch und Herrn Dipl. human. Biol. M. Brugger, Institut für Medizinische Biostatistik und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, durchgeführt.

Eine Zusammenstellung aller in die Studie eingegangenen Variablen ist Kapitel 9 Anhang 1: Erhobene Variablen zu entnehmen.

4 Ergebnisse

4.1 Studienteilnehmer

4.1.1 Allgemeine Daten

Insgesamt wurden 236 Kinder in die Studie eingeschlossen, darunter 116 Frühgeborene (GA \leq 33 Wochen) und 120 Reifgeborene (Tabelle 3). Unter den Frühgeborenen waren neun (7,8%) und unter den Reifgeborenen acht Kinder (6,7%) SGA. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Das mittlere Gestationsalter der Frühgeborenen lag bei $29,8 \pm 2,6/30$ (24-33) (Mittelwert \pm SD/ Median [Bereich]) vollendeten Wochen, das mittlere Gestationsalter der Reifgeborenen lag bei $39,4 \pm 1,2/40$ (37-41) (Mittelwert \pm SD/ Median [Bereich]) vollendeten Wochen. Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Alters am Untersuchungstag (6,6 Jahre in beiden Gruppen). Insgesamt nahmen mehr Jungen als Mädchen an der Studie teil (60% vs. 40%). Der Jungenanteil unter den Frühgeborenen war etwas höher als unter den Reifgeborenen (65% vs. 56%). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Zur Beurteilung des sozioökonomischen Status der Familie wurde der höchste Schulabschluss von Mutter und Vater erfragt. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen. Zu den allgemeinen Daten der Studienteilnehmer wird auch auf Tabelle 3 verwiesen.

Tabelle 3. Allgemeine Daten der Studienteilnehmer.

	Gesamt	Frühgeborene	Reifgeborene	p ^a
Anzahl (n)	236	116	120	
SGA (n [n%])	17 (7,2%)	9 (7,8%)	8 (6,7%)	0,80
GA in Wochen (MW ± SD/ Median [Bereich])	34,7 ± 5,2/ 37 (37-41)	29,8 ± 2,6/ 30 (24-33)	39,4 ± 1,2/ 40 (37-41)	< 0,0001*
Alter am Untersuchungstag in Jahren (MW ± SD/ Median [Bereich])	6,6 ± 0,8/ 6,5 (5,0-8,0)	6,6 ± 0,8/ 6,6 (5,0-8,0)	6,6 ± 0,9/ 6,5 (5,1-8,0)	0,98
männlich/ weiblich (n%/ n%)	60%/ 40%	65%/ 35%	56%/ 44%	0,18

^aDie p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen; GA: Gestationsalter; MW: Mittelwert; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; SD: Standardabweichung; SGA: small for gestational age; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.1.2 Perinatale Basisdaten

Im Anamnesegespräch wurden Daten zu Schwangerschaft, Geburt und Neonatalzeit erhoben und durch Angaben aus Arztbriefen, dem Mutterpass sowie dem Vorsorgeuntersuchungsheft verifiziert und ergänzt. Basisdaten zu Schwangerschaft und Geburt können Tabelle 4 entnommen werden.

Als häufigste Ursachen der Frühgeburtlichkeit wurden ein vorzeitiger Blasensprung ohne erkennbare Ursache (24,1%), Präeklampsie/ Hypertonie/ Eklampsie/ HELLP (17,2%), ein pathologisches CTG (Cardiotokogramm)/ Plazentainsuffizienz ohne erkennbare Ursache (12,1%) und vorzeitige Wehen ohne erkennbare Ursache (12,1%) angegeben; weitere Ursachen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Der postnatale stationäre Aufenthalt der Frühgeborenen dauerte im Mittel 65 Tage. Bei 59% der Frühgeborenen war eine maschinelle Beatmung erforderlich. Zu weiteren Angaben bezüglich der postnatalen Besonderheiten und Komplikationen wird auf Tabelle 6 verwiesen.

Geburtsgewicht, Geburtslänge und Kopfumfang bei Geburt waren bei den Frühgeborenen signifikant geringer als bei den Reifgeborenen (Tabelle 7).

In den an das Gestationsalter adaptierten Perzentilwerten fand sich in keinem Perzentilbereich ein signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen (Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10).

Eine Ernährung mit Muttermilch erfolgte bei 48% der Frühgeborenen und 79% der Reifgeborenen. Die Frühgeborenen wurden im Mittel 2 Monate ausschließlich mit Muttermilch ernährt. Die Reifgeborenen wurden im Mittel 4 Monate ausschließlich mit Muttermilch ernährt (Tabelle 11).

Tabelle 4. Basisdaten zu Schwangerschaft und Geburt.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	OR (95% CI) ^b	p ^c
Assistierte Reproduktion ^a (n [n%])	18 (15,5%)	2 (1,7%)	0,09 (0,01-0,40)	0,0001*
Mehrlingschwangerschaft (n [n%])	55 (47,4%)	3 (2,5%)	0,03 (0,005-0,09)	< 0,0001*
Spontanentbindung (n [n%])	12 (10,3%)	64 (53,3%)	9,53 (4,63-21,10)	< 0,0001*
Rauchen in der Schwangerschaft (n [n%])	5 (4,3%)	7 (5,8%)	1,35 (0,36-5,56)	0,77
Primipara (n [n%])	55 (47,4%)	56 (46,7%)	1,00 (0,58-1,73)	0,90
Gebäralter der Mutter in Jahren (MW ± SD/ Median [Bereich])	31 ± 5/ 31 (17-42)	30 ± 5/ 31 (16-42)		0,13
Apgar-Score 1. Minute/ 5. Minute/ 10. Minute (Mediane)	8/9/9	9/10/10		
Nabelschnur-pH (MW ± SD [Bereich])	7,31 ± 0,08 (6,98-7,63)	7,27 ± 0,09 (6,99-7,49)		0,0006*

^aIn vitro Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI); ^bOdds Ratio (95% Konfidenzintervall); ^cAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Prozent-, bzw. Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; MW: Mittelwert; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von p < 0,05.

Tabelle 5. Ursachen der Frühgeburtlichkeit.

Ursache der Frühgeburtlichkeit	Frühgeborene (n = 116)
Präeklampsie, Hypertonie, Eklampsie, HELLP (n [n%])	20 (17,2%)
Gestationsdiabetes (n [n%])	1 (0,9%)
Plazenta praevia (n [n%])	3 (2,6%)
Vorzeitige Plazentalösung (n [n%])	2 (1,7%)
Uteruspathologie, z. B. Myome (n [n%])	3 (2,6%)
Fetofetales Transfusionssyndrom (n [n%])	4 (3,4%)
Amnioninfektion (n [n%])	9 (7,8%)
Tod/ schwere Komplikation des Zwillings (n [n%])	3 (2,6%)
Vorzeitige Wehen ohne erkennbare Ursache (n [n%])	14 (12,1%)
Vorzeitiger Blasensprung ohne erkennbare Ursache (n [n%])	28 (24,1%)
Pathologisches CTG/ Plazentainsuffizienz ohne erkennbare Ursache (n [n%])	14 (12,1%)
Blutungen ohne erkennbare Ursache (n [n%])	6 (5,2%)
Cervixinsuffizienz (n [n%])	5 (4,3%)
Sonstige Pathologien (n [n%])	4 (3,4%)

CTG: Cardiotokogramm; n: Anzahl; n%: Anzahl der betroffenen Frühgeborenen als Prozentwert der Gesamtgruppe.

Tabelle 6. Daten zur postnatalen Morbidität für die Gruppe der Frühgeborenen.

	Frühgeborene (n = 116)
Dauer des stationären Aufenthaltes in Tagen (MW ± SD/ Median [Bereich])	65 ± 47/ 60 (0-350)
Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation in Tagen (MW ± SD/ Median [Bereich])	29 ± 37/ 14 (0-270)
Sauerstoffbedarf (n [n%])	84 (72,4%)
Dauer des Sauerstoffbedarfs in Tagen (MW ± SD/ Median [Bereich])	29 ± 51/ 1,5 (0-330)
Maschinelle Beatmung (n [n%])	59 (50,9%)
Dauer der maschinellen Beatmung in Tagen (MW ± SD/ Median [Bereich])	6 ± 14/ 0,5 (0-100)
CPAP (n [n%])	55 (47,4%)
Operation/-en während der Neonatalzeit (n [n%])	27 (23,3%)
IVH (n [n%])	17 (14,7%)
PVL (n [n%])	5 (4,3%)
Frühgeborenenretinopathie (n [n%])	23 (19,8%)
Neonatale Infektion (n [n%])	37 (31,9%)
Neurologische Auffälligkeiten/ Krampfanfälle (n [n%])	9 (7,8%)
ANS (n [n%])	62 (53,4%)
PDA (n [n%])	35 (30,2%)
Postnatale Hypoglykämien (n [n%])	7 (6,0%)

ANS: Atemnotsyndrom; CPAP: continuous positive airway pressure; IVH: intraventrikuläre Hämorrhagie; MW: Mittelwert; n: Anzahl; n%: Anzahl der betroffenen Frühgeborenen als Prozentwert der Gesamtgruppe; PDA: persistierender Ductus arteriosus; PVL: periventrikuläre Leukomalazie; SD: Standardabweichung.

Tabelle 7. Geburtsmaße.

	Frühgeborene	Reifgeborene	p ^a
Geburtsgewicht in g (MW ± SD/ Median [Bereich])	(n = 116) 1435 ± 472/ 1350 (620- 2700)	(n = 120) 3469 ± 518/ 3440 (1400- 4630)	< 0,0001*
Geburtslänge in cm (MW ± SD/ Median [Bereich])	(n = 97) 40 ± 5/ 40 (29-49)	(n = 120) 52 ± 3/ 52 (41-58)	< 0,0001*
Kopfumfang bei Geburt in cm (MW ± SD/ Median [Bereich])	(n = 84) 28 ± 3/ 28 (20-34)	(n = 117) 35 ± 2/ 35 (31-39)	< 0,0001*

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; MW: Mittelwert; n: Anzahl der gültigen Angaben; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 8. Perzentilwerte des Geburtsgewichtes.

Perzentile Geburtsgewicht	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	OR (95% CI) ^a	p ^b
< 10 (= SGA) (n [n%])	9 (7,8%)	8 (6,7%)	0,85 (0,27-2,58)	0,80
≥ 10 und < 25 (n [n%])	24 (20,7%)	19 (15,8%)	0,72 (0,34-1,48)	0,40
≥ 25 und ≤ 75 (n [n%])	62 (53,4%)	66 (55,0%)	1,06 (0,62-1,83)	0,90
> 75 und ≤ 90 (n [n%])	10 (8,6%)	15 (12,5%)	1,51 (0,60-3,95)	0,40
> 90 (= LGA) (n [n%])	11 (9,5%)	12 (10,0%)	1,06 (0,41-2,73)	1,00

^aOdds Ratio (95% Konfidenzintervall); ^bAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Prozentwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; LGA: large for gestational age; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; SGA: small for gestational age.

Tabelle 9. Perzentilwerte der Geburtslänge.

Perzentile Geburtslänge	Frühgeborene (n = 97)	Reifgeborene (n = 120)	OR (95% CI) ^a	p ^b
< 10 (n [n%])	6 (6,2%)	6 (5,0%)	0,78 (0,20-3,04)	0,77
≥ 10 und ≤ 90 (n [n%])	84 (86,6%)	108 (90,0%)	1,39 (0,55-3,53)	0,52
> 90 (n [n%])	7 (7,2%)	6 (5,0%)	0,68 (0,18-2,45)	0,57

^aOdds Ratio (95% Konfidenzintervall); ^bAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Prozentwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe.

Tabelle 10. Perzentilwerte des Kopfumfanges bei Geburt.

Perzentile Kopfumfang bei Geburt	Frühgeborene (n = 84)	Reifgeborene (n = 117)	OR (95% CI) ^a	p ^b
< 10 (n [n%])	8 (9,5%)	9 (7,7%)	0,79 (0,26-2,48)	0,79
≥ 10 und < 25 (n [n%])	11 (13,1%)	22 (18,8%)	1,53 (0,66-3,74)	0,34
≥ 25 und ≤ 75 (n [n%])	49 (58,3%)	65 (55,6%)	0,89 (0,49-1,63)	0,77
> 75 und ≤ 90 (n [n%])	9 (10,7%)	9 (7,7%)	0,70 (0,23-2,08)	0,47
> 90 (n [n%])	7 (8,3%)	12 (10,3%)	1,26 (0,43-3,95)	0,81

^aOdds Ratio (95% Konfidenzintervall); ^bAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Prozentwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe.

Tabelle 11. Postnatale Ernährung.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p ^a
Muttermilchernährung (n [n%])	56 (48%)	95 (79%)	< 0,0001*
Dauer der ausschließlichen Ernährung mit Muttermilch in Monaten (MW ± SD/ Median [Bereich])	2,2 ± 3,3/ 0 (0-14)	3,9 ± 2,8/ 4,5 (0-11)	< 0,0001*
Gesamtdauer der Ernährung mit Muttermilch in Monaten (MW ± SD/ Median [Bereich])	3,9 ± 4,9/ 2 (0-24)	5,7 ± 5,3/ 5,5 (0-30)	< 0,0072*

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Prozent- bzw. Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; MW: Mittelwert; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.1.3 Somatische Entwicklung im Säuglings- und Kleinkindalter

Aus den Aufzeichnungen der Vorsorgeuntersuchungen wurde retrospektiv die somatische Entwicklung im Säuglings- und früheren Kindesalter beurteilt. Die Frühgeborenen waren zu allen Zeitpunkten der Vorsorgeuntersuchungen signifikant kleiner und leichter als die Reifgeborenen. Von der Geburt bis zur U3 (28.-35. Lebenstag) nahmen die durchschnittlichen Längen- und Gewichtsperzentilwerte der Frühgeborenen ab. Bei der U3 lagen 14 der AGA-Frühgeborenen mit ihrem Körpergewicht unterhalb der 10. Perzentile, bei den AGA-Reifgeborenen waren es drei.

Die Größen- und Gewichtsperzentilwerte der Frühgeborenen waren bei allen Vorsorgeuntersuchungen niedriger als die der Reifgeborenen. Die einzige Ausnahme bildete die Körperlänge bei der U6 (300.-306. Lebenstag). Hier lagen die Frühgeborenen im Mittel 2 Perzentile über den Reifgeborenen, wobei der Unterschied statistisch nicht signifikant war. Die geringsten Unterschiede zwischen den Größenperzentilwerten von Früh- und Reifgeborenen fanden sich bei der U5 (180.-210. Lebenstag) und der U6. Ab der U7 (630.-720. Lebenstag) nahm der Unterschied in den Größenperzentilwerten wieder zu.

Die Entwicklung der Gewichtsperzentilen zeigte einen ähnlichen Verlauf. Bei der U5 und U6 war der Abstand der Gewichtsperzentilwerte zwischen Früh- und Reifgeborenen am geringsten und nahm dann wieder zu. Beim Vergleich der Gewichtszunahme zwischen den Zeitpunkten der Vorsorgeuntersuchungen zeigte sich, dass die Frühgeborenen sowohl zwischen U4 und U5 als auch zwischen U5 und U6 signifikant mehr an Gewicht zunahmten als die Kontrollgruppe (U4/5: 1,93 kg vs. 1,50 kg, $p = 0,0004$; U5/6: 1,90 kg vs. 1,48 kg, $p = 0,0038$) und

sich somit zu den Zeitpunkten von U5 und U6 wie oben beschrieben in ihren Gewichtsperzentilen an die der Reifgeborenen annäherten. Zwischen den restlichen Zeitpunkten der Vorsorgeuntersuchungen war die Gewichtszunahme der Frühgeborenen geringer als die der Reifgeborenen.

Die Anzahl der Kinder mit einem perzentilenschneidenden Wachstum - definiert als Perzentilsprung im Gewicht > 25 Perzentile von Geburt bzw. dem dritten Lebensmonat bis zum vollendeten ersten Lebensjahr - ist in Tabelle 12 dargestellt. Es wurde gezeigt, dass signifikant mehr Frühgeborene als Reifgeborene eine perzentilenschneidende Gewichtszunahme zwischen dem dritten und zwölften Lebensmonat hatten.

Bei Reifgeborenen war Muttermilchernährung mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine perzentilenschneidende Gewichtszunahme von Geburt bis zum vollendeten ersten Lebensjahr assoziiert. Weiterhin fand sich für die Gruppe der Reifgeborenen eine positive Assoziation der perzentilenschneidenden Gewichtszunahme zwischen Geburt und dem ersten Lebensjahr mit dem BMI zum Untersuchungszeitpunkt. Für Frühgeborene wurden diese Zusammenhänge nicht nachgewiesen (Tabelle 13). Für die Untergruppe der Reifgeborenen nach Ausschluss der SGA-Kinder wurde ein positiver Zusammenhang von Rauchen in der Schwangerschaft mit einer perzentilenschneidenden Gewichtszunahme zwischen der Geburt und dem zwölften Lebensmonat gefunden (OR (CI): 6,57 (1,02-42,34); $p = 0,048$). Eine perzentilenschneidende Gewichtszunahme vom dritten bis zwölften Lebensmonat korrelierte für die Gesamtgruppe positiv zum Körperfettanteil am Untersuchungstag. Diese Korrelation wurde auch für die Untergruppen Frühgeborene und Reifgeborene gezeigt (Tabelle 27).

Tabelle 12. Perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p ^a
Perzentildifferenz für das Gewicht von Geburt bis 12. Lebensmonat > 25 (n [n%])	9 (7,8%)	11 (9,2%)	0,82
Perzentildifferenz für das Gewicht vom 3. bis 12. Lebensmonat > 25 (n [n%])	14 (12,1%)	11 (9,2%)	0,0033*

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Prozentwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 13. Variablen, die mit einer perzentilenschneidenden Gewichtszunahme von Geburt bis zum zwölften Lebensmonat assoziiert sind.

	Frühgeborene		Reifgeborene	
	OR ^a (95% CI)	p ^b	OR ^a (95% CI)	p ^b
Schwangerschaftswoche, pro 1 Woche	1,07 (0,80-1,43)	0,65	1,56 (0,83-2,95)	0,17
BMI zum Untersuchungszeitpunkt in kg/m ² , pro 1 Einheit	1,17 (0,86-1,60)	0,31	1,35 (1,05-1,74)	0,019*
Muttermilchernährung	0,81 (0,56-1,15)	0,24	0,74 (0,57-0,96)	0,022*
Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft	0,00 (0,00-28,87)	1,0	5,25 (0,42-43,05)	0,071 ^c

^aOdds Ratio (95% Konfidenzintervall); ^bAngabe des p-Werts beschreibt die statistische Signifikanz der Bedeutung der Einflussgröße; ^cFür die Untergruppe der Reifgeborenen ohne SGA zeigt sich eine knapp signifikante positive Assoziation für diesen Zusammenhang (OR (CI): 6,57 (1,02-42,34), p = 0,048); BMI: Body-Mass-Index; *signifikant auf dem Niveau von p < 0,05.

4.1.4 Ernährungssituation der Studienteilnehmer

Von 116 der 236 Kinder (49%) lagen den Vorgaben entsprechende Ernährungsprotokolle vor. Sowohl für die absolute Energieaufnahme pro Tag als auch für die prozentuale Verteilung der Hauptnährstoffgruppen Protein, Fett und Kohlenhydrate wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen beobachtet. Bezogen auf das Körpergewicht war die Energieaufnahme pro Tag bei den Frühgeborenen signifikant höher als bei den Reifgeborenen (Tabelle 14).

Tabelle 14. Daten zur Erhebung der Energie- und Nährstoffaufnahme.

	Frühgeborene (n = 48)	Reifgeborene (n = 68)	p ^a
Energieaufnahme pro Tag in kJ (MW± SD)	6866 ± 1198	7148 ± 1627	0,29
Energieaufnahme pro Körpergewicht pro Tag in kJ/kg (MW± SD)	335 ± 79	302 ± 81	0,032*
Proteinanteil in % (MW± SD)	14 ± 2	14 ± 2	0,94
Kohlenhydratanteil in % (MW± SD)	48 ± 6	49 ± 6	0,32
Fettanteil in % (MW± SD)	36 ± 5	35 ± 6	0,29

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; n: Anzahl der gültigen Werte; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.1.5 Familiäre Belastung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die Eltern der Frühgeborenen litten signifikant häufiger an arterieller Hypertonie als die Eltern der Reifgeborenen ($p = 0,014$). Bezüglich des BMI der Eltern sowie weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden (Tabelle 15).

Tabelle 15. BMI der Eltern, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen bei Verwandten ersten bis zweiten Grades.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p ^d
BMI Vater in kg/m ² (MW ± SD)	26,9 ± 3,9	26,5 ± 3,4	0,48
Adipositas Vater ^a (n [n%])	20 (17,2%)	17 (14,2%)	0,48
BMI Mutter in kg/m ² (MW ± SD)	26,3 ± 6,7	25,3 ± 4,7	0,20
Adipositas Mutter ^a (n [n%])	21 (18,1%)	19 (15,8%)	0,73
Arterielle Hypertonie bei Vater und/oder Mutter (n [n%])	23 (19,8%)	10 (8,3%)	0,014*
Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Verwandten 1.-2. Grades ^b (n [n%])	89 (76,7%)	87 (72,5%)	0,55
Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten 1.-2. Grades ^c (n [n%])	19 (16,4%)	18 (15%)	0,86

^aBMI ≥ 30 kg/m²; ^bAls kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden Diabetes mellitus Typ 1 und 2, arterielle Hypertonie, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen gewertet; ^cals kardiovaskuläre Erkrankungen zählten koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung und zerebrovaskulärer Insult; ^dAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von p < 0,05.

4.2 Ergebnisse der Untersuchungen

4.2.1 Blutdruck

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde bei jedem Kind dreimalig gemessen und die jeweiligen Mittelwerte zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen. Aufgrund der bekannten Größenabhängigkeit der Blutdruckwerte im Kindesalter erfolgte weiterhin ein Gruppenvergleich nach Bezug der Blutdruckwerte auf die Körpergröße³ sowie nach Ermittlung der Blutdruckperzentilwerte.

Gültige Messwerte der Blutdruckuntersuchung liegen für 100% der 236 Studienteilnehmer vor.

Die mittleren systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der Frühgeborenen waren höher als die der Reifgeborenen. Statistisch signifikant war der Gruppenunterschied nur im diastolischen Blutdruck nach Ausschluss der SGA-Kinder (Tabelle 16).

³ Systolischer (bzw. diastolischer) Blutdruck in mmHg / Körpergröße in cm.

Der systolische Blutdruck bezogen auf die Körpergröße war in der Gruppe der Frühgeborenen statistisch signifikant höher als in der Gruppe der Reifgeborenen. Der Gruppenunterschied war sowohl in der Gesamtgruppe ($p < 0,0001$) als auch nach Ausschluss der SGA-Kinder statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Ebenfalls fand sich für die Gruppe der Frühgeborenen ein statistisch signifikant höherer diastolischer Blutdruck bezogen auf die Körpergröße (Gesamtgruppe: $p = 0,0003$, ohne SGA: $p = 0,0002$).

Weiterhin traten in der Gruppe der Frühgeborenen verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant häufiger systolische und diastolische Blutdruckwerte ≥ 95 . Perzentile auf (Tabelle 17). Dieser Zusammenhang bestand auch nach Ausschluss der SGA-Kinder.

Es wurden verschiedene Regressionsmodelle berechnet, die die Variablen einschließen, die einen Einfluss auf den Blutdruck haben könnten. Berücksichtigt wurden dabei neben der Variable Frühgeburtlichkeit die Variablen BMI, SGA, Geschlecht, Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, arterielle Hypertonie der Eltern, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr und Muttermilchernährung. Auch mittels multipler linearer Regression wurde ein statistisch signifikanter Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf den systolischen und diastolischen Blutdruck gezeigt. Neben der Frühgeburtlichkeit hatte unter den genannten Variablen nur noch der BMI einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Höhe des systolischen Blutdrucks. Der diastolische Blutdruck wurde von keiner anderen der aufgeführten Variablen in diesem Regressionsmodell signifikant beeinflusst. In Tabelle 18 und Tabelle 19 sind die auf den o. g. Variablen basierenden linearen Regressionsmodelle für den systolischen und diastolischen Blutdruck mit dem jeweils größten angepassten Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared) dargestellt. Auch bei Bezug der systolischen und diastolischen Blutdruckhöhe auf die Körpergröße zeigte sich in der Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Variablen BMI, SGA, Geschlecht, Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, arterielle Hypertonie der Eltern, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr und Muttermilchernährung ein statistisch signifikanter Einfluss der Frühgeburtlichkeit. Innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen zeigte sich keine signifikante Korrelation der systolischen und diastolischen Blutdruckhöhe zum Gestationsalter.

Weiterhin wurden Korrelationen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte mit anderen Indikatoren für ein metabolisches Syndrom berechnet.

Dabei wurden bei Früh- und Reifgeborenen für die systolische Blutdruckhöhe positive Korrelationen mit dem durch BIA bestimmten Körperfettanteil ($r = 0,26$; $p < 0,0001$), mit dem durch die Hautfaltenmessung ermittelten Körperfettanteil ($r = 0,20$; $p = 0,0017$), mit dem

Taillenumfang ($r = 0,29$; $p < 0,0001$) sowie mit der endothelialen Reaktion auf Wärme ($r = 0,18$; $p = 0,0047$) gezeigt. Zum viszeralen Bauchfettanteil bestand keine Korrelation.

Die diastolische Blutdruckhöhe korrelierte mit dem durch BIA bestimmten Körperfettanteil ($r = 0,17$; $p = 0,0075$). Korrelationen zum viszeralen Bauchfettanteil und zur endothelialen Reaktion auf Wärme zeigten sich nicht.

Tabelle 16. Systolischer und diastolischer Blutdruck bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen für die Gesamtgruppe und nach Ausschluss der SGA-Kinder.

		Frühgeborene	Reifgeborene	p ^a
Systolischer Blutdruck in mmHg (MW±SD)	Gesamt	(n = 116) 107,6 ± 8,2	(n = 120) 105,8 ± 7,7	0,081
	ohne SGA-Kinder	(n = 107) 107,6 ± 8,0	(n = 112) 105,8 ± 7,8	0,084
Diastolischer Blutdruck in mmHg (MW±SD)	Gesamt	(n = 116) 66,5 ± 6,2	(n = 120) 65,0 ± 5,3	0,051
	ohne SGA-Kinder	(n = 107) 66,6 ± 6,2	(n = 112) 65,1 ± 5,2	0,042*

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; n: Anzahl der gültigen Messwerte; MW: Mittelwert; SGA: small for gestational age; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 17. Anzahl der Früh- bzw. Reifgeborenen, deren Blutdruckwerte $\geq 95.$ bzw. $\geq 99.$ Perzentile liegen.

	Gesamt (n = 236)	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p^b
Systolischer Blutdruck \geq 95. Perzentile ^a (n [n%])	64 (27%)	42 (36%)	22 (18%)	0,0022*
Systolischer Blutdruck \geq 99. Perzentile (n [n%])	18 (8%)	14 (12%)	4 (3%)	0,014*
Diastolischer Blutdruck \geq 95. Perzentile ^a (n [n%])	22 (9%)	16 (14%)	6 (5%)	0,025*
Diastolischer Blutdruck \geq 99. Perzentile (n [n%])	1 (0,4%)	1 (0,9%)	0 (0%)	0,49

^aEinschließlich der Anzahl der Kinder mit Blutdruckwerten $\geq 99.$ Perzentile; ^bAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 18. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit systolischem Blutdruck^a.

Einflussfaktor	Erhöhung des systolischen Blutdrucks in mmHg	p
Frühgeburlichkeit	3,2	0,0022*
BMI in kg/m^2 , pro 1 kg/m^2	1,4	$< 0,0001^*$
Muttermilchernährung	0,2	0,28
Alter in Jahren, pro Jahr	0,7	0,23

^aUnter Einbeziehung der Gesamtgruppe; angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,128; BMI: Body-Mass-Index; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 19. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit diastolischem Blutdruck^a.

Einflussfaktor	Erhöhung des diastolischen Blutdrucks in mmHg	p
Frühgeburtlichkeit	2,1	0,0077*
BMI in kg/m ² , pro 1 kg/m ²	0,3	0,13
Muttermilchernährung	0,9	0,094
Weibliches Geschlecht	0,2	0,23

^aUnter Einbeziehung der Gesamtgruppe; angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,024; BMI: Body-Mass-Index; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.2.2 Endotheliale Funktion

Die endotheliale Funktion wurde mittels Periflux Laser Doppler gemessen. Dabei wurde die basale Durchblutung in Ruhe mit der maximal erreichbaren Durchblutung nach lokaler Wärmestimulation von 40 °C verglichen. Die Ausgabe der Absolutwerte erfolgte in der relativen Einheit Perfusion Units (PU). Eine reduzierte Anpassungsfähigkeit der Durchblutung gilt als Marker für eine gestörte endotheliale Funktion. Beim Vergleich der Werte zwischen Früh- und Reifgeborenen wurde deswegen ein besonderes Augenmerk auf die prozentualen Werte der Durchblutungsänderung gelegt.

Die Untersuchung wurde bei 234 (FG: n = 116, RG: n = 118) der 236 eingeschlossenen Studienteilnehmern durchgeführt (Item-Responderquote 98,7%). Bei zwei Kindern konnte die Messung aufgrund einer kurzfristigen Gerätestörung nicht erfolgen.

Die prozentuale Durchblutungsänderung war bei den Frühgeborenen signifikant niedriger als bei den Reifgeborenen (Tabelle 20), was somit für eine gestörte endotheliale Funktion sprechen würde. Ein unabhängiger Einfluss der Variable „Frühgeburtlichkeit“ auf die Veränderung der relativen Durchblutung in % bestätigte sich in einer multiplen linearen Regressionsanalyse jedoch nicht, d. h. wenn die Einflussvariablen kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr, Geschlecht, viszeraler Bauchfettanteil, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Basalwert der Perifluxmessung berücksichtigt wurden, zeigte sich kein unabhängiger Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Veränderung der relativen Durchblutung in % (angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,36) (Tabelle 21).

Weiterhin zeigte sich kein Unterschied der maximal erreichbaren Werte in PU nach Wärmestimulus zwischen Früh- und Reifgeborenen (Tabelle 20).

Die durchschnittlichen Ruhewerte in PU waren in der Gruppe der Frühgeborenen signifikant höher als in der Gruppe der Reifgeborenen (Tabelle 20). Diese Assoziation bestätigte sich auch im linearen Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Variablen kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr, Geschlecht, viszeraler Bauchfettanteil, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Basalwert der Perifluxmessung (angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,11). Neben der Variable Frühgeburtlichkeit zeigte keine weitere Variable einen Einfluss auf die durchschnittlichen Ruhewerte.

Für die Gruppe der Frühgeborenen wurde zusätzlich eine multiple lineare Regressionsanalyse unter Einschluss der Variablen Gestationsalter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, pathologischer BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr, Geschlecht, viszeraler Bauchfettanteil, Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie maximaler Sauerstoffbedarf und Beatmungsdauer in Tagen durchgeführt (angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,094). Unter den genannten Variablen wurde in diesem Regressionsmodell nur für die Variable Beatmungsdauer ein signifikanter Einfluss auf die durchschnittlichen Ruhewerte nachgewiesen. Jeder zusätzliche Beatmungstag führte dabei zu einer Erhöhung der Basalwerte um 0,22 PU ($p = 0,018$).

Tabelle 20. Ergebnisse der Periflux-Messung bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 118)	p^b
% change ^a (MW±SD [Median])	852 ± 403 (744)	974 ± 399 (932)	0,0055*
Basalwert in PU (MW±SD [Median])	12,3 ± 6,4 (11,2)	10,5 ± 4,5 (9,3)	0,0036*
Maximalwert in PU (MW±SD [Median])	95,1 ± 31,0 (91,1)	94,8 ± 32,2 (87,7)	0,80

^aGemessen wurde die prozentuale Veränderung des mittleren Ausgangswertes zum mittleren Maximalwert nach Hauterwärmung auf 40 °C; ^bAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mediane zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; n: Anzahl der gültigen Messwerte; MW: Mittelwert; PU: Perfusion Units; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 21. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit der relativen Durchblutungsänderung auf Wärme in %^a.

Einflussfaktor	Veränderung der relativen Durchblutungsänderung in %	P
Frühgeburtlichkeit	-0,9	0,40
Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten 1.-2. Grades ^b	-95,8	0,99
BMI in kg/m ² , pro 1 kg/m ²	70,9	< 0,0001*
SGA	122,8	0,24
Perzentilendifferenz Geburt bis 12. Lebensmonat > 25	-86,9	0,36
Weibliches Geschlecht	82,2	0,14
Viszeraler Bauchfettanteil in %, pro 1%	-210,2	0,45
Systolischer Blutdruck in mmHg, pro 1 mmHg	9,1	0,040*
Diastolischer Blutdruck in mmHg, pro 1 mmHg	-7,9	0,17
Basalwert in PU, pro 1 PU	-26,8	< 0,0001*

^aUnter Einbeziehung der Gesamtgruppe; angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,36;

^bals kardiovaskuläre Erkrankungen zählten koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung und zerebrovaskulärer Insult; BMI: Body-Mass-Index; PU: Perfusion Units; SGA: small for gestational age; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.2.3 Körperzusammensetzung

4.2.3.1 Körpergewicht, Körpergröße und BMI

Als unkompliziert zu ermittelnde Parameter der Körperzusammensetzung wurden Körpergewicht und Körpergröße gemessen sowie der BMI berechnet und die Werte zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen. Weiterhin erfolgte ein Gruppenvergleich der Perzentilwerte von Körpergewicht, Körpergröße und BMI. Ergänzend wurde auch der Kopfumfang gemessen und zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen.

Gültige Messwerte für Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang liegen bei 100% der 236 Studienteilnehmer vor. Messwerte unterhalb des ersten Perzentilwertes fanden sich beim Körpergewicht bei drei Frühgeborenen und einem Reifgeborenen, bei der Körpergröße bei

drei Frühgeborenen und keinem Reifgeborenen und beim BMI bei vier Frühgeborenen und einem Reifgeborenen. Oberhalb des 99. Perzentilwertes lagen beim Körpergewicht ein Frühgeborenes und zwei Reifgeborene, bei der Körpergröße kein Frühgeborenes und drei Reifgeborene und beim BMI ein Frühgeborenes und zwei Reifgeborene.

Die Frühgeborenen hatten im Mittel ein statistisch signifikant niedrigeres Körpergewicht, eine statistisch signifikant niedrigere Körpergröße und einen statistisch signifikant niedrigeren Kopfumfang als die Kontrollgruppe. Auch die Gewichts- und Größenperzentilwerte waren für die Gruppe der Frühgeborenen signifikant niedriger als für die Gruppe der Reifgeborenen (Tabelle 22). Die Frühgeborenen hatten weiterhin einen statistisch signifikant niedrigeren BMI und statistisch signifikant niedrigere Perzentilwerte des BMI als die Reifgeborenen (Tabelle 23).

Tabelle 22. Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang am Untersuchungstag bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p ^a
Körpergewicht in kg (MW ± SD [Bereich])	21,8 ± 4,7 (11,6-40,6)	24,3 ± 5,2 (15,3-40,5)	0,0001*
Perzentilwert des Körper- gewichts (MW ± SD [1.- 3.Quintile])	34 ± 29 (9-55)	53 ± 28 (32-77)	< 0,0001*
Körpergröße in cm (MW ± SD [Bereich])	120 ± 8 (97-137)	123 ± 8 (105-141)	0,0003*
Perzentilwert der Körper- größe (MW ± SD [1.- 3.Quintile])	38 ± 28 (12-61)	57 ± 30 (34-85)	< 0,0001*
Kopfumfang in cm (MW ± SD [Bereich])	51,6 ± 1,6 (47,2-55,7)	52,3 ± 1,5 (48,3-56,6)	0,0006*

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von p < 0,05.

Tabelle 23. BMI bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p^a
BMI in kg/m ² (MW± SD)	15,1 ± 1,9	15,9 ± 2,0	0,0025*
Perzentilwert des BMI (MW± SD [1.-3.Quintile])	36 ± 29 (10-58)	49 ± 28 (26-68)	0,0007*

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; BMI: Body-Mass-Index; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.2.3.2 Taillenumfang und Taille-Hüft-Quotient

Als weitere Parameter der Körperzusammensetzung wurden Taillen- und Hüftumfang gemessen sowie der Taille-Hüft-Quotient berechnet. Die ermittelten Werte wurden zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen. Gültige Messwerte liegen für 100% der 236 Studienteilnehmer vor.

Der mittlere Taillen- und Hüftumfang war bei den Frühgeborenen niedriger als bei den Reifgeborenen. Der Gruppenunterschied im Taillenumfang war dabei statistisch nicht signifikant. Für den Gruppenunterschied im Hüftumfang wurde ein p-Wert von 0,0052 ermittelt (Tabelle 24). Der Taille-Hüft-Quotient war bei den Frühgeborenen tendenziell etwas höher als bei den Reifgeborenen. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Tabelle 24).

In einem zweiten Schritt wurden die gemessenen Werte mit weiteren Parametern der Körperzusammensetzung korreliert: Der Taillenumfang korrelierte dabei positiv zu dem mittels BIA gemessenen Körperfettanteil ($r = 0,60$; $p < 0,0001$). Eine Korrelation des Taille-Hüft-Quotienten zum Körperfettanteil bestand nicht.

Tabelle 24. Taillen- und Beckenumfang, Taille-Hüft-Quotient.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p ^a
Taillenumfang in cm (MW± SD)	55 ± 7	57 ± 6	0,10
Hüftumfang in cm (MW± SD)	57 ± 6	59 ± 6	0,0052*
Taille-Hüft-Quotient (MW± SD)	0,97 ± 0,06	0,96 ± 0,03	0,062

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.2.3.3 Hautfaltendickemessung

An vier definierten Lokalisationen („Trizeps“, „Bizeps“, „Subskapulär“ und „Suprailiakal“) wurden die Hautfaltendicken gemessen und aus den Hautfaltendicken der Lokalisationen „Trizeps“ und „Subskapulär“ nach den geschlechtsspezifischen Formeln von Slaughter et al.²⁶¹ der Körperfettanteil berechnet. Die Einzelwerte sowie der berechnete Körperfettanteil wurden zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen. Gültige Messwerte liegen für 100% der 236 Studienteilnehmer vor.

Beim Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen wurde weder ein signifikanter Unterschied in den Hautfaltendicken noch in dem berechneten Körperfettanteil gefunden (Tabelle 25). Tendenziell hatten die Frühgeborenen in den Hautfaltendicken „Trizeps“, „Bizeps“ und „Subskapulär“ sowie dem berechneten Körperfettanteil niedrigere Werte als die Reifgeborenen.

Tabelle 25. Hautfaltendicken und Körperfett in %^a bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

	Frühgeborene (n = 116)	Reifgeborene (n = 120)	p ^b
Hautfaltendicke Trizeps in mm (MW± SD)	11,8 ± 5,1	12,5 ± 4,8	0,32
Hautfaltendicke Bizeps in mm (MW± SD)	7,8 ± 3,8	8,3 ± 3,8	0,29
Hautfaltendicke Subskapulär in mm (MW± SD)	7,6 ± 3,5	8,3 ± 4,5	0,20
Hautfaltendicke Suprailial in mm (MW± SD)	7,7 ± 4,9	7,7 ± 5,0	0,86
Körperfett in % ^a (MW± SD)	18,1 ± 6,1	19,1 ± 6,4	0,21

^aBerechnung nach Slaughter et al. ²⁶¹; ^bAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

4.2.3.4 Bioelektrische Impedanzanalyse

Zur genaueren Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde eine Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt und der ermittelte Körperfettanteil zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen.

Gültige Messwerte liegen für 233 (FG: n = 114, RG: n = 119) der 236 eingeschlossenen Studienteilnehmer vor (Item-Responderquote 99,6 %). Bei drei Kindern konnte die Untersuchung aufgrund einer kurzfristigen Gerätestörung nicht erfolgen.

Die Frühgeborenen hatten tendenziell einen geringeren Körperfettanteil als die Reifgeborenen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der Körperfettanteil für die Gesamtgruppen und nach Ausschluss der SGA-Kinder ist in Tabelle 26 aufgeführt.

Weiterhin wurden Korrelationen des Körperfettanteils mit anderen Indikatoren für die Entstehung eines metabolischen Syndroms berechnet. Es zeigten sich dabei positive Korrelationen des Körperfettanteils zum Körpergewicht, zum BMI, zum Taillenumfang, zum berechneten Körperfettanteil aus den Hautfaltendicken, zur perzentilenschneidenden Gewichtszunahme von der Geburt bis zum zwölften Lebensmonat sowie vom dritten bis zwölften Lebensmonat und zum Gestationsalter. Eine statistische Signifikanz in der Korrelation des Körperfettanteils mit der perzentilenschneidenden Gewichtszunahme von Geburt bis zum zwölften Lebensmo-

nat bestand dabei für die Gesamtgruppe und die Gruppe der Reifgeborenen, nicht jedoch für die Gruppe der Frühgeborenen. Eine statistische Signifikanz bezüglich des Gestationsalters bestand für die Gesamtgruppe und die Frühgeborenen, nicht jedoch für die Untergruppe der Reifgeborenen. Die Insulinsensitivität korrelierte negativ zum Körperfettanteil. Eine statistische Signifikanz bestand dabei für die Gesamtgruppe und die Reifgeborenen, nicht jedoch für die Untergruppe der Frühgeborenen. Alle Korrelationen wurden auch nach Ausschluss der SGA-Kinder geprüft. Es ergaben sich dabei für keinen Parameter grundsätzliche Änderungen der statistischen Signifikanz. In Tabelle 27 sind die Korrelationskoeffizienten und p-Werte der genannten Parameter mit dem Körperfettanteil dargestellt.

Tabelle 26. Ergebnisse der BIA-Messung bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

		Frühgeborene	Reifgeborene	p ^a
Körperfettanteil in % (MW ± SD)	Gesamt	(n = 114) 14,3 ± 5,8	(n = 119) 15,3 ± 5,2	0,17
	ohne SGA	(n = 107) 14,5 ± 5,7	(n = 112) 15,4 ± 5,2	0,22

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; BIA: Bioelektrische Impedanzanalyse; MW: Mittelwert; n: Anzahl der gültigen Messwerte; SD: Standardabweichung; SGA: small for gestational age.

Tabelle 27. BIA: Korrelationen Körperfettanteil^a.

	Korrelationskoeffizienz (r)	p
Gestationsalter	0,14	0,026* ^c
Körpergewicht	0,57	< 0,0001*
BMI	0,13	< 0,0001*
Taillenumfang	0,60	< 0,0001*
Berechneter Körperfettanteil aus den Hautfaltendicken	0,70	< 0,0001*
Alter	0,20	0,0021*
Weibliches Geschlecht	0,19	0,0032* ^d
Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten 1.-2. Grades ^b	0,09	0,15
Mütterlicher BMI > 30 kg/m ²	-0,03	0,62
Väterlicher BMI > 30 kg/m ²	-0,03	0,62
Energieaufnahme pro Tag	-0,05	0,60
Insulinsensitivität	-0,23	0,00057*
Perzentilendifferenz 0.-12. Lebensmonat > 25 (n [n%])	0,16	0,016* ^e
Perzentilendifferenz 3.-12. Lebensmonate > 25 (n [n%])	0,23	0,0037*

^aAlle Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe. Die Korrelationen wurden auch für die Untergruppen Frühgeborene und Reifgeborene sowie nach Ausschluss von SGA geprüft. Abweichungen der Signifikanz in den Untergruppen sind gesondert gekennzeichnet; ^bals kardiovaskuläre Erkrankungen zählten koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung und zerebrovaskulärer Insult; ^cUntergruppe der Frühgeborenen: r = 0,21; p = 0,024, nicht signifikant für die Untergruppe der Reifgeborenen; ^dnicht signifikant für die Untergruppe der Reifgeborenen; ^enicht signifikant für die Untergruppe der Frühgeborenen; BIA: Bioelektrische Impedanzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; *signifikant auf dem Niveau von p < 0,05.

4.2.4 Viszeraler Bauchfettanteil

Die abdominelle Fettmenge wurde mittels 3 tesla MRT gemessen. Die Volumina des Gesamtbauchfettes und des viszeralen Bauchfettes sowie deren Verhältnisse zueinander wurden dabei

aus einer drei Einzelschnitte umfassenden Schicht in Höhe L3/L4 ermittelt. Die jeweiligen Werte wurden zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen.

Von den 236 eingeschlossenen Studienteilnehmern konnte die MRT-Untersuchung bei 154 Kindern (FG: $n = 68$, RG: $n = 86$) standardisiert durchgeführt werden (Item-Responderquote 65,3%). Hauptursache für die Nicht-Durchführbarkeit der Untersuchung war eine unzureichende Kooperation oder Verweigerung des Kindes ($n = 76$). Sechs Kinder wurden aufgrund von relativen Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung von der Durchführung ausgeschlossen: Ein Kind hatte liegende Metallclips nach einer Herzoperation und fünf Kinder hatten Paukenröhrchen mit einem Metallanteil. Zu den allgemeinen Daten der Studienteilnehmer mit gültiger MRT-Untersuchung im Vergleich zur Gesamtgruppe wird auf Tabelle 28 verwiesen.

Während das Gesamtfettvolumen bei Frühgeborenen signifikant niedriger als bei Reifgeborenen war, wurde weder für die Gesamtmenge des viszeralen Bauchfettes noch für den viszeralen Bauchfettanteil am Gesamtfettvolumen ein signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen beobachtet (Tabelle 29).

In einer multiplen linearen Regressionsanalyse, in die die Variablen mütterlicher und väterlicher BMI, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, BMI, SGA, perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr, Geschlecht und Alter eingingen, zeigte sich lediglich für die Variable BMI eine Assoziation zur der Gesamtmenge des viszeralen Bauchfettes ($p < 0,0001$, angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,27). Für die Variable Frühgeburtlichkeit wurde dabei keine Assoziation mit der Gesamtmenge des viszeralen Bauchfettes gefunden (Tabelle 30).

In einer weiteren linearen Regressionsanalyse, die sich nur auf die Gruppe der Frühgeborenen bezog, gingen die o. g. Variablen sowie zusätzlich die Variablen maximaler Sauerstoffbedarf und Beatmungsdauer als Marker für den Schweregrad der Erkrankung ein. Die Variablen maximaler Sauerstoffbedarf und Beatmungsdauer waren dabei nicht mit der Gesamtmenge des viszeralen Bauchfettes assoziiert. Es zeigte sich in diesem Modell neben dem BMI ($p < 0,0001$) auch ein unabhängiger Einfluss der Variable Alter ($p = 0,0020$) auf die Menge des viszeralen Bauchfettes (angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,48).

Tabelle 28. Allgemeine Daten der Studienteilnehmer mit gültiger MRT-Untersuchung.

	Frühgeborene gesamt (n = 116)	Frühgeborene mit MRT (n = 68)	Reifgeborene gesamt (n = 120)	Reifgeborene mit MRT (n = 86)
SGA (n [n%])	9 (7,8%)	2 (2,9%)	8 (6,7%)	3 (3,5%)
GA in Wochen (MW ± SD/ Median [Be- reich])	29,8 ± 2,6/ 30 (24-33)	30,2 ± 2,6/ 31 (24-33)	39,4 ± 1,2/ 40 (37-41)	39,4 ± 1,2/ 40 (37-41)
Geburtsgewicht in Gramm (MW ± SD/ Median [Bereich])	1435 ± 472/ 1350 (620-2700)	1510 ± 496/ 1482 (620-2700)	3469 ± 518/ 3445 (1400- 4630)	3478 ± 470/ 3400 (2520- 4630)
Alter am Untersu- chungstag in Jahren (MW± SD/ Median [Bereich])	6,6 ± 0,8/ 6,6 (5,0-8,0)	6,8 ± 0,8/ 6,5 (5,1-7,9)	6,6 ± 0,9/ 6,5 (5,1-8,0)	6,8 ± 0,9/ 6,8 (5,1-8,0)
männlich/ weiblich (n%/ n%)	65%/ 35%	62%/38%	56%/ 44%	59%/41%
Körpergewicht in kg (MW± SD/ Median [Bereich])	21,8 ± 4,7/ 20,9 (11,6-40,6)	21,6 ± 4,1/ 21,1 (11,6-31,1)	24,3 ± 5,2/ 23,6 (15,3-40,5)	24,6 ± 5,2/ 23,9 (15,3-40,5)
BMI in kg/m ² (MW± SD)	15,1 ± 1,9/ 14,7 (10,5-23,3)	15,1 ± 1,6/ 15,1 (10,5-18,7)	15,9 ± 2,0/ 15,6 (12,0-23,0)	15,8 ± 2,0/ 15,6 (12,0-22,5)
Dauer des stationä- ren Aufenthaltes in Tagen (MW± SD/ Median [Bereich])	65 ± 47/ 60 (0- 350)	58 ± 40/ 49 (0- 270)	0 ± 0/ 0 (0-10)	0 ± 0/ 0 (0-10)
Dauer der maschi- nellen Beatmung in Tagen (MW± SD/ Median [Bereich])	6 ± 14/ 0,5 (0- 100)	6 ± 16/ 0 (0-100)	0 ± 0/ 0 (0-0)	0 ± 0/ 0 (0-0)

BMI: Body-Mass-Index; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; n: Anzahl der gültigen Messwerte; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; SD: Standardabweichung; SGA: small for gestational age.

Tabelle 29. Ergebnisse der MRT-Untersuchung bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

		Frühgeborene	Reifgeborene	p ^a
Gesamtbauchfettvolumen der gemessenen Schicht in cm ³ (MW±SD)	Gesamt	(n = 68) 72 ± 34	(n = 86) 87 ± 56	0,042*
	ohne SGA-Kinder	(n = 61) 74 ± 34	(n = 81) 89 ± 57	0,057
Viszerales Fettvolumen der gemessenen Schicht in cm ³ (MW±SD)	Gesamt	(n = 68) 20 ± 8	(n = 86) 22 ± 9	0,17
	ohne SGA-Kinder	(n = 61) 21 ± 8	(n = 81) 22 ± 9	0,37
Viszeraler Anteil am Gesamtfett in % (MW±SD)	Gesamt	(n = 68) 29,8 ± 9,3	(n = 86) 28,0 ± 9,2	0,23
	ohne SGA-Kinder	(n = 61) 30,3 ± 9,2	(n = 81) 27,7 ± 9,2	0,10

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; n: Anzahl der gültigen Messwerte; SD: Standardabweichung; SGA: small for gestational age; *signifikant auf dem Niveau von p < 0,05.

Tabelle 30. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit der Gesamtmenge des viszeralen Bauchfettes der gemessenen Schicht^a.

Einflussfaktor	Menge des viszeralen Bauchfettes der gemessenen Schicht in cm ³	p
Frühgeburtlichkeit	0,32	0,86
BMI der Mutter in kg/m ² , pro 1 kg/m ²	0,18	0,27
BMI des Vaters in kg/m ² , pro 1 kg/m ²	-0,41	0,11
Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten 1.-2. Grades ^b	-1,78	0,46
BMI in kg/m ² , pro 1 kg/m ²	3,55	< 0,0001*
SGA	-0,40	0,91
Perzentilendifferenz 0.-12. Lebensmonat > 25 (n [n%])	2,99	0,33
Weibliches Geschlecht	2,97	0,10
Alter in Jahren, pro 1 Jahr	0,68	0,53

^aUnter Einbeziehung der Gesamtgruppe; angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,27;
^bals kardiovaskuläre Erkrankungen zählten koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung und zerebrovaskulärer Insult; BMI: Body-Mass-Index; n: Anzahl; n%: Anzahl als Prozentwert der Gesamtgruppe; SGA: small for gestational age; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.2.5 Insulinsensitivität

Die Insulinsensitivität wurde mittels [¹³C]-Glukose Atemtest gemessen. Bei Patienten mit Diabetes oder Insulinresistenz ist die Glukoseaufnahme in die Zellen vermindert und als Nebenbefekt die CO₂-Produktion reduziert. Im [¹³C]-Glukose Atemtest wird [¹³C]-Glukose als Testsubstanz oral appliziert und der Anstieg des [¹³C]-Gehaltes der Ausatemluft vom Basiswert zum Endwert 90 Minuten nach dem Trinken der Glukoselösung beobachtet. Ein reduzierter Anstieg im [¹³C]-Gehalt der Ausatemluft spricht für eine reduzierte Insulinsensitivität. Der [¹³C]-Glukose Atemtest konnte bei 212 (FG: n = 99, RG: n = 113) der 236 eingeschlossenen Studienteilnehmer standardisiert durchgeführt werden (Item-Responderquote 89,8%). Der Hauptgrund für eine ungültige Untersuchung war ein unvollständiges Trinken der Glukoselösung (n = 20). Weitere Gründe waren: Nüchternzeit < 8 Stunden vor Untersuchungsbeginn (n = 2), Nahrungsaufnahme vor der zweiten Messung (n = 1), Erbrechen nach dem Trinken

der Glukoselösung ($n = 1$). Die vorausgehende Nüchternzeit betrug durchschnittlich $13,9 \pm 1,5$ Stunden (MW \pm SD).

Die Frühgeborenen hatten zwar einen statistisch signifikant höheren Anstieg im [^{13}C]-Gehalt der Ausatemluft vom Basiswert zum Endwert 90 Minuten nach dem Trinken der Glukoselösung als die Reifgeborenen (Tabelle 31), dieser Zusammenhang wurde jedoch in der multiplen linearen Regressionsanalyse unter Einschluss der Variablen Frühgeburtlichkeit, BMI und Energieaufnahme pro Tag nicht bestätigt. Unter Berücksichtigung des BMI hatte die Variable Frühgeburtlichkeit keinen unabhängigen Einfluss auf die Insulinsensitivität (Tabelle 32).

Nachgewiesen wurde eine Korrelation zwischen einer reduzierten Insulinsensitivität und einem erhöhten Körperfettanteil ($r = 0,23$; $p = 0,00057$; Tabelle 27).

Tabelle 31. Messergebnisse des [^{13}C]-Glukose Atemtestes bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

		Frühgeborene	Reifgeborene	p^a
$\Delta \delta [^{13}\text{C}]$ (MW \pm SD)	Gesamt	(n = 99) 31,8 \pm 6,4	(n = 113) 29,6 \pm 5,8	0,01*
	ohne SGA-Kinder	(n = 94) 31,8 \pm 6,4	(n = 107) 29,4 \pm 5,7	0,0068*

^aAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; $\Delta \delta [^{13}\text{C}]$: Differenz des [^{13}C]-Gehaltes der Ausatemluft vor und 90 Minuten nach Ingestion einer mit 50mg [^{13}C] markierten Glukoselösung; MW: Mittelwert; n: Anzahl der gültigen Messwerte; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

Tabelle 32. Lineare Regressionsanalyse – Assoziationen mit der Insulinsensitivität^a.

Einflussfaktor	$\Delta \delta [^{13}\text{C}]$	p
Frühgeburtlichkeit	0,5	0,65
BMI in kg/m^2 , pro 1 kg/m^2	-1,2	0,00043*
Energieaufnahme pro Tag, pro 100 kJ	-0,04	0,24

^aUnter Einbeziehung der Gesamtgruppe; angepasstes Bestimmtheitsmaß r^2 (adjusted R-squared): 0,12; BMI: Body-Mass-Index; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

4.2.6 Steroidprofil

Aus einem 24-Stunden-Sammelurin erfolgte mittels GCMS eine detaillierte Analyse der Metabolite des Steroidstoffwechsels. Die ermittelten Werte für die Cortisolproduktionsrate, die globale 11 β -HSD-Aktivität und die adrenale Androgenproduktion wurden für Jungen und Mädchen getrennt jeweils zwischen Früh- und Reifgeborenen verglichen. Ein weiterer Gruppenvergleich erfolgte nach Bezug der genannten Parameter auf die Kreatininkonzentration im Urin sowie den BMI.

Von den 236 eingeschlossenen Studienteilnehmern wurde die Urinsammlung von 225 Kindern (110 FG, davon 70 Jungen und 40 Mädchen sowie 115 RG, davon 66 Jungen und 49 Mädchen) standardisiert durchgeführt. Bei elf Kindern musste der Urin verworfen werden, da die Sammlung nicht nach den vorgegebenen Richtlinien erfolgt war.

Hinsichtlich der Cortisolproduktionsrate pro 24 Stunden fanden sich weder für Jungen noch für Mädchen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Frühgeborenen und Reifgeborenen (Tabelle 33). Auch nach Bezug der Cortisolproduktionsrate auf den BMI wurde kein signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen gefunden. Nach Bezug der Cortisolproduktionsrate auf die Kreatininkonzentration im Urin fanden sich sowohl für frühgeborene Jungen als auch für frühgeborene Mädchen signifikant niedrigere Werte als bei der Kontrollgruppe (Tabelle 33). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Ausschluss der Kinder mit SGA signifikant.

In der Gruppe der Jungen fanden sich für die globale 11 β -HSD-Aktivität bei Frühgeborenen signifikant niedrigere Werte als bei Reifgeborenen (Tabelle 33). Der Zusammenhang blieb auch nach Ausschluss der Kinder mit SGA statistisch signifikant. Für die Gruppe der Mädchen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der 11 β -HSD-Aktivität zwischen Früh- und Reifgeborenen.

Weder für Jungen noch für Mädchen wurden signifikante Unterschiede in der adrenalen Androgenproduktion zwischen Früh- und Reifgeborenen gefunden (Tabelle 33). Auch nach Bezug der Androgenproduktion auf den BMI bzw. die Kreatininkonzentration im Urin fanden sich weder für Jungen noch für Mädchen signifikante Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen.

Zusätzlich wurden Korrelationen der Cortisolproduktionsrate, der adrenalen Androgenproduktion und der globalen 11 β -HSD-Aktivität mit weiteren Indikatoren für ein metabolisches Syndrom berechnet. Die Cortisolproduktionsrate korrelierte dabei positiv mit der Menge des viszeralen Bauchfettes (nur Mädchen), dem BMI (nur Mädchen), dem systolischen Blutdruck (nur Jungen) und dem Alter (nur Jungen) (Tabelle 34). Die adrenale Androgenproduktion

korrelierte positiv mit der Menge des viszeralen Bauchfettes, dem Körperfettanteil, dem BMI, dem Alter (nur Jungen) und einer perzentilenschneidenden Gewichtszunahme von der Geburt bis zum zwölften Lebensmonat (nur Mädchen) (Tabelle 34). Die globale 11 β -HSD-Aktivität korrelierte mit keinem der genannten Parameter.

Tabelle 33. Parameter des Steroidstoffwechsels bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.

		Frühgeborene	Reifgeborene	p ^d
Cortisolproduktionsrate ^a in mg/d (MW \pm SD)	Mädchen	(n = 40) 3,4 \pm 1,7	(n = 49) 3,9 \pm 1,5	0,13
	Jungen	(n = 70) 3,6 \pm 1,4	(n = 66) 3,9 \pm 1,5	0,25
Cortisolproduktionsrate ^a pro Kreatinin in μ g/mg Kreatinin/d (MW \pm SD)	Mädchen	(n = 40) 63 \pm 43	(n = 49) 85 \pm 45	0,027*
	Jungen	(n = 70) 61 \pm 30	(n = 66) 81 \pm 58	0,016*
Globale 11 β -HSD Akti- vität ^b in μ g/d (MW \pm SD)	Mädchen	(n = 40) 0,67 \pm 0,17	(n = 49) 0,69 \pm 0,19	0,52
	Jungen	(n = 70) 0,71 \pm 0,24	(n = 66) 0,79 \pm 0,19	0,034*
Adrenale Androgenpro- duktion ^c in μ g/d (MW \pm SD)	Mädchen	(n = 40) 298 \pm 282	(n = 49) 304 \pm 168	0,90
	Jungen	(n = 70) 335 \pm 334	(n = 66) 262 \pm 226	0,14
DHEA in μ g/d (MW \pm SD)	Mädchen	(n = 40) 32 \pm 83	(n = 49) 13 \pm 12	0,16
	Jungen	(n = 70) 26 \pm 77	(n = 66) 18 \pm 38	0,44

^aSumme aus Tetrahydro-Cortisol + Allo-Tetrahydro-Cortisol + α -Cortol + β -Cortol + Tetrahydrocortison + α -Cortolon + β -Cortolon; ^bberechnet aus (Tetrahydro-Cortisol + Allo-Tetrahydro-Cortisol) : Tetrahydrocortison; ^cSumme aus Androsteron + Etiocholanolon + 5-Androsten-3 β ,17 α -diol + 5-Androsten-3 β ,17 β -diol + DHEA + 16 α -Hydroxy-DHEA + Androstentriol-16 α ; DHEA: Dehydroepiandrosteron; 11 β -HSD: 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase; ^dAngabe des p-Werts bezieht sich auf den Vergleich der Mittelwerte zwischen früh- und reifgeborenen Kindern; d: Tag; MW: Mittelwert; n = Anzahl der gültigen Messwerte; SD: Standardabweichung; *signifikant auf dem Niveau von p < 0,05.

Tabelle 34. Steroidprofil: Korrelationen der Cortisolproduktionsrate^a und der adrenalen Androgenproduktion^{b,c}.

	Cortisolproduktionsrate (r [p-Wert])		Adrenale Androgenproduktion (r [p-Wert])	
	Mädchen	Jungen	Mädchen	Jungen
Gestationsalter	0,2 (0,077)	0,1 (0,16)	0,01 (0,93)	0,2 (0,17)
BMI	0,5 (< 0,0001*)	0,2 (0,063)	0,4 (0,0006*)	0,2 (0,035*)
Körperfettanteil (BIA)	0,2 (0,11)	0,2 (0,056)	0,3 (0,0035*)	0,2 (0,034*)
Menge des viszeralen Bauchfettes	0,5 (0,00042*)	0,2 (0,075)	0,4 (0,0011*)	0,3 (0,017*)
Systolischer Blutdruck	0,1 (0,29)	0,3 (0,0085*)	0,2 (0,20)	0,2 (0,079)
Alter	0,07 (0,59)	0,3 (0,0022*)	0,2 (0,053)	0,3 (0,0011*)
Perzentilendifferenz 0.-12. Lebensmonat > 25	0,2 (0,19)	0,0 (0,99)	0,5 (< 0,0001*)	0,1 (0,36)

^aSumme aus Tetrahydro-Cortisol + Allo-Tetrahydro-Cortisol + α -Cortol + β -Cortol + Tetrahydrocortison + α -Cortolon + β -Cortolon; ^bSumme aus Androsteron + Etiocholanolon + 5-Androsten-3 β ,17 α -diol + 5-Androsten-3 β ,17 β -diol + DHEA + 16 α -Hydroxy-DHEA + Androstentriol-16 α ; ^cAlle Angaben beziehen sich auf die Gesamtgruppe; BIA: Bioelektrische Impedanzanalyse; BMI: Body-Mass-Index; r: Korrelationskoeffizient; *signifikant auf dem Niveau von $p < 0,05$.

5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde anhand eines umfassenden Spektrums an Indikatoren untersucht, ob sehr unreife Frühgeborene ein Risikokollektiv hinsichtlich der späteren Entwicklung eines metabolischen Syndroms darstellen. Es wurden dazu mittels nicht-invasiver Methoden Blutdruck, vaskulärer Widerstand, Körperfettanteil, viszerale Bauchfettmenge, Insulinsensitivität sowie die Gesamtcortisol- und Androgenproduktionsraten bei 116 frühgeborenen und 120 reifgeborenen Kindern im Alter von 5 bis 7 Jahren ermittelt und verglichen. Um Auffälligkeiten für die Gruppe der Frühgeborenen sicher von einer intrauterinen Wachstumsrestriktion abzugrenzen, wurden alle Analysen auch unter alleinigem Einschluss der AGA-Kinder durchgeführt.

5.1 Methodenkritik

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind folgende Limitierungen der Studie zu berücksichtigen:

Die Rekrutierung erfolgte auf Freiwilligenbasis. Die Bekanntgabe der Studie erfolgte über die Einschulungsuntersuchungen, an denen alle Kinder teilnehmen müssen, somit wird davon ausgegangen, dass primär alle in Frage kommenden Kinder von der Studie erfahren konnten. Es kann dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass bestimmte Familien einer Teilnahme bevorzugt zustimmten.

Aus ethischen Erwägen wurden ausschließlich nicht-invasive Methoden eingesetzt, die für das zu untersuchende Alter von 5 bis 7 Jahren geeignet erschienen. Aus diesem Grund musste teilweise auf Goldstandardverfahren verzichtet werden. Auf Einzelheiten dazu wird in den entsprechenden Diskussionskapiteln eingegangen.

5.2 Blutdruck

In der vorliegenden Studie wurde der Blutdruck durch spontane Messungen mittels eines automatisierten Verfahrens bestimmt. Den Goldstandard in der Blutdruckbestimmung stellt die 24-Stunden-Blutdruckmessung dar. Diese ist jedoch aufwändig und es existieren bisher für das Kindesalter keine validen Referenzwerte. Zwar untersuchten Soergel et al. den Blutdruck bei 1141 Kinder mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung²⁷³, die dabei untersuchten Kinder verteilen sich jedoch auf einen Körpergrößenbereich zwischen 115 cm und 185 cm, so dass die Untergruppen klein sind. Ein Bezug der von uns ermittelten Werte auf die von Soergel et

al. ermittelten Werte wäre zudem nicht bei allen untersuchten Kindern möglich, da die Körpergröße der von uns untersuchten Kinder häufig unter 115 cm lag.

Die verfügbaren Blutdrucknormwerte für das Kindesalter, welche aus den Daten ausreichend großer Kollektive erstellt wurden, basieren auf spontanen Messungen des Blutdrucks. So basieren die im Jahre 2004 publizierten Perzentilkurven des „Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents“ auf in den Jahren 1963 bis 2000 an 63.227 nordamerikanischen Kindern durchgeführten spontanen Blutdruckmessungen²⁵⁰. Diese Normwerte berücksichtigen Geschlecht, Alter und Körpergröße des Kindes. Die 1991 publizierten europäischen Referenzwerte basieren auf Stichproben aus den Jahren 1975 bis 1984 von 28.043 europäischen Kindern und sind ebenfalls geschlechts- und körpergrößenbezogen²⁵⁶. Nach Durchführung und Auswertung der vorliegenden Studie wurden im Jahr 2011 Normwerte, basierend auf den Messungen des Blutdrucks von 12.199 deutschen Kindern, publiziert²⁷⁴. Auch diese Blutdruckwerte beziehen sich auf Alter, Geschlecht und Körperlänge.

Den Perzentilwerten der vorliegenden Studie liegen die Normwerte des „Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents“ zugrunde. Diese sind weltweit die auf dem größten Kollektiv basierenden Perzentilwerte zur Diagnose einer arteriellen Hypertonie im Kindesalter. Um der Fehlerbehaftung einer Einzelmessung vorzubeugen²⁵², wurden in der vorliegenden Studie drei Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt und gemittelt.

Die Körperlängenabhängigkeit der Blutdruckwerte im Kindesalter ist bekannt und wird in allen gängigen Normwerttabellen berücksichtigt^{250, 256, 274}. Bezogen auf die Körperlänge zeigten sich sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck bei den zum Untersuchungszeitpunkt 5- bis 7-jährigen Frühgeborenen signifikant höhere Werte als bei den Reifgeborenen. Weiterhin zeigten sich in der Gruppe der Frühgeborenen signifikant häufiger pathologische Blutdruckperzentilwerte als in der Gruppe der Reifgeborenen.

Ein unabhängiger Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf den Blutdruck bestätigte sich in der multiplen Regressionsanalyse, in der auch die Variablen BMI, SGA, Alter zum Untersuchungszeitpunkt, kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, arterielle Hypertonie der Eltern, perzentilenscheidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr und Muttermilchernährung berücksichtigt wurden.

In der vorliegenden Studie weisen mehr als die zu erwartenden 5 % der Kinder Blutdruckwerte ≥ 95 . Perzentile auf. Es ist bekannt, dass bei einer spontanen Messung des Blutdrucks auf-

grund der Aufregung des Patienten bzw. Probanden zu hohe Werte im Sinne einer „Weißkittelhypertonie“ gemessen werden können²⁵³. Allerdings wäre dies im selben Maße bei den Kindern, deren Blutdruckwerte zur Erstellung der Normwerte herangezogen wurden, zu erwarten gewesen. Das Vorliegen einer „Weißkittelhypertonie“ erklärt daher die unerwartet hohe Anzahl an Kindern mit Blutdruckwerten ≥ 95 . Perzentile unzureichend.

Unter den Kindern, bei denen Blutdruckwerte über der 95. Perzentile gemessen wurden, finden sich signifikant mehr Frühgeborene als Reifgeborene.

Zahlreiche Studien berichten über erhöhte Blutdruckwerte Frühgeborener im Erwachsenenalter^{207-214, 242}. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten im Erwachsenenalter und Frühgeburtlichkeit wurde auch in einer im Jahr 2012 publizierten Metaanalyse bestätigt²¹⁵. Auch für das Adoleszentenalter wurden in relativ kleinen Kollektiven Frühgeborener höhere Blutdruckwerte als bei Reifgeborenen beschrieben^{218, 243}.

Allerdings muss die Frage gestellt werden, ob die bei Erwachsenen beschriebenen Ergebnisse uneingeschränkt auf jüngere Generationen übertragbar sind. So basieren beispielsweise die Daten von Kaijser et al. auf Untersuchungen mit Studienteilnehmern der Jahrgänge 1925 bis 1949¹⁶². Damals hatten Frühgeborene kaum Überlebenschancen, so dass davon auszugehen ist, dass die überlebenden Frühgeborenen bestimmte „Selektionskriterien“ erfüllten. Die Autoren selbst merkten an, dass etwa 70% der überlebenden Frühgeborenen < 33 Schwangerschaftswochen ein für das Gestationsalter überdurchschnittliches hohes Geburtsgewicht hatten.

Für das Kindesalter gibt es bisher nur wenige Studien, in denen der Blutdruck von Frühgeborenen untersucht wurde. Diese wurden überwiegend an kleinen und mitunter auch umschriebenen Kollektiven durchgeführt: Bonamy et al. wiesen höhere Blutdruckwerte bei 2,5-jährigen Frühgeborenen im Vergleich zu gleichaltrigen Reifgeborenen nach²¹⁷. Mikkola et al. bestätigen erhöhte systolische Blutdruckwerte bei 5-jährigen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen²⁷⁵. Ihre Daten beruhen auf einer Fallzahl von nur 47 Frühgeborenen, darunter waren 22 Kinder SGA. Bayrakci et al. wiesen eine nächtliche Anhebung des systolischen Blutdrucks in 24-Stunden Blutdruckmessungen bei 11 Frühgeborenen im Alter von 5 bis 17 Jahren nach²⁷⁶. Willemsen et al. wiesen in der Untergruppe der kleinwüchsigen SGA-Frühgeborenen im Vergleich zu kleinwüchsigen SGA-Reifgeborenen ebenfalls erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte im Schulalter nach²¹⁹. In einem Kollektiv Frühgeborener eines Gestationsalters ≤ 25 Wochen zeigten sich weder im Alter von 5 Jahren²⁷⁷ noch im Alter von 11 Jahren²⁷⁸ Unterschiede in der Höhe des Blutdrucks im Vergleich zu gleich-

altrigen Reifgeborenen. Johansson et al. konnten keine Unterschiede im Blutdruckverhalten zwischen 39 frühgeborenen Kindern im Schulalter und einer Kontrollgruppe zeigen, fanden jedoch eine erhöhte Katecholaminexkretion und eine erhöhte Herzfrequenz als Zeichen einer sympathikoadrenalen Aktivierung in der Gruppe der Frühgeborenen²⁷⁹.

Bei dem von uns untersuchten Kollektiv handelt es sich um das bisher größte Kollektiv sehr unreifer Frühgeborener, an dem im Kindesalter der Blutdruck im Vergleich zu gleichaltrigen Reifgeborenen untersucht wurde. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der meisten der oben zitierten Studien, die - in kleineren Kollektiven - bereits höhere Blutdruckwerte nachwiesen.

Die Pathogenese des erhöhten Blutdrucks bei Frühgeborenen ist bislang unklar. Die vorliegende Studie erbrachte keine Hinweise auf Veränderungen im Cortisol- oder Androgenstoffwechsel als Ursache der höheren Blutdruckwerte in der Gruppe der Frühgeborenen. Bei den frühgeborenen Kindern lag weiterhin keine endotheliale Dysfunktion vor, welche Unterschieden im Blutdruckverhalten zugrunde liegen könnte.

Es wird vermutet, dass eine IUGR zu einem gestörten Wachstum der Nephronen und konsekutiv zu einer renalen Dysfunktion führt²⁸⁰, die eine Prädisposition für eine arterielle Hypertonie darstellt²⁸¹. Eine ähnliche Störung könnte auch bei Frühgeborenen vorliegen, da die Nephrogenese erst nach 34 bis 36 Gestationswochen abgeschlossen ist²⁸². Gubhaju et al. untersuchten die Nephrogenese von Frühgeborenen im Tiermodell und fanden anatomische Unterschiede im Vergleich zu Reifgeborenen, welche ursächlich für erhöhte Blutdruckwerte sein könnten²⁸³. Jones et al. fanden bei Frühgeborenen im Alter von 4 bis 5 Jahren Zeichen einer renalen Dysfunktion²⁸⁴. Auch die Ergebnisse einer Studie von Bacchetta et al., in der bei Frühgeborenen im Kindesalter eine reduzierte Nierengröße sowie erhöhte Blutdruckwerte nachgewiesen wurden, weisen auf eine durch die Frühgeburtlichkeit bedingte renale Schädigung als Ursache des erhöhten Blutdrucks Frühgeborener hin²⁸⁵. Vanpee et al. und Kistner et al. hingegen konnten bei Frühgeborenen im Schulkind- bzw. jungen Erwachsenenalter keine Veränderungen der Nierenfunktion nachweisen^{286, 287}. Einschränkend ist anzumerken, dass jeweils kleine Kollektive von 8 Kindern im Schulalter²⁸⁶ bzw. 15 Frauen im jungen Erwachsenenalter²⁸⁷ untersucht wurden.

Weiterhin ist ursächlich auch eine veränderte Katecholaminexkretion denkbar. So beschrieben Johansson et al. bei Frühgeborenen im Schulkindalter eine im Vergleich zu Reifgeborenen veränderte Katecholaminsekretion nach Stressreizen²⁷⁹.

Innerhalb der ersten extrauterinen Lebenswochen ist der noch unreife Organismus sehr unreifer Frühgeborener zahlreichen Einflüssen ausgesetzt. Die „Programmierung“ eines hohen Blutdrucks im Sinne des Konzeptes der „perinatalen Programmierung“ durch einen oder mehrere dieser Einflüsse ist denkbar. Eine zukünftige Klärung des Pathomechanismus der Hypertonieentstehung bei Frühgeborenen ist von essentieller Bedeutung und könnte die Entwicklung von Präventionsstrategien ermöglichen.

Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse die Hypothese eines erhöhten Blutdrucks bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen im Alter von 5 bis 7 Jahren. Da das Blutdruckniveau in der Kindheit gut mit dem Blutdruckniveau im Erwachsenenalter korreliert^{253, 288-290}, ist zu vermuten, dass im höheren Alter mehr Frühgeborene als Reifgeborene das Teilkriterium arterielle Hypertonie zur Diagnosestellung eines metabolischen Syndroms erfüllen werden.

5.3 Endotheliale Funktion

Eine Einschränkung der endothelvermittelten Vasodilatation spielt pathophysiologisch bereits in einem frühen Stadium der Atherosklerose eine zentrale Rolle^{76, 77} und korreliert direkt mit der kardiovaskulären Morbidität^{79-81, 291}.

In der vorliegenden Studie wurde die endotheliale Funktion mittels Laser-Doppler untersucht. Zur Messung der Vasodilatationsfähigkeit wird dabei in der Regel ein Basalwert mit einem auf eine definierte Stimulation des Blutflusses reaktiven Wert verglichen. Je nach Fragestellung können unterschiedliche Stimuli wie z. B. Wärme, Kälte, Medikamente, Lageänderung oder elektrische Reize eingesetzt werden. Ein Standardverfahren ist bisher noch nicht etabliert. In einem Testdurchlauf vor Beginn der Untersuchungen wurden bei Erwachsenen eingesetzte Verfahren wie die Stimulation mit Acetylcholin und Wärme > 42 °C wiederholt von gesunden Kindern im Alter zwischen 5 und 7 Jahren als schmerzhaft empfunden und konnten deswegen nicht im Rahmen der vorliegenden Studie angewandt werden. Gut toleriert wurde Wärme bis 40 °C. Für unsere Untersuchungen wählten wir deswegen als Stimulus eine lokale Wärmeapplikation mit einer Temperatur von 40 °C.

Zur endothelialen Funktion bei Individuen mit SGA liegen mehrere Publikationen vom Neugeborenen- bis zum Erwachsenenalter vor, die überwiegend eine endotheliale Dysfunktion zeigen^{163, 166, 167, 223, 224}. Zur endothelialen Funktion bei Frühgeborenen gibt es hingegen bisher nur wenige Studien, die zudem allesamt auf kleinen Fallzahlen beruhen. So untersuchten Norman et al. nur 35 Frühgeborene¹⁶⁵, Bonamy et al. 34 Frühgeborene²¹⁸, Mikkola et al. 47 Frühgeborene²⁷⁵ und Evensen et al. 37 Frühgeborene²⁹². In der vorliegenden Studie wurde

erstmal eine größere Zahl Frühgeborener im Alter von 5 bis 7 Jahren hinsichtlich der endothelialen Funktion untersucht.

Es zeigte sich keine Assoziation der Frühgeburtlichkeit mit einer erniedrigten Durchblutungsänderung nach Wärmeeinwirkung.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit weiteren Studien, welche weder im dritten Lebensmonat¹⁶⁵ noch im Adoleszentenalter^{218, 293} noch im jungen Erwachsenenalter²⁹² einen erhöhten vaskulären Widerstand nach Frühgeburtlichkeit nachwiesen. Mikkola et al. beobachteten sogar eine bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen erhöhte Durchblutungsänderung nach einer definierten Stimulation²⁷⁵. Bei der Interpretation und dem Vergleich der zitierten Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass von den verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedliche Stimuli eingesetzt wurden. So arbeiteten beispielsweise Norman et al. mit Acetylcholin¹⁶⁵ und Mikkola et al. mit Nitroprussid-Natrium²⁷⁵.

Bei den untersuchten Frühgeborenen war die basale Perfusion im Vergleich zu den Reifgeborenen signifikant höher. Daten zur basalen Perfusion bei Frühgeborenen gibt es bisher kaum. Bonamy et al. wiesen bei frühgeborenen Mädchen im Adoleszentenalter eine reduzierte basale Perfusion nach²¹⁸. Dies bestätigen unsere Daten für das untersuchte Alter von 5 bis 7 Jahren nicht. Die erhobenen Befunde einer erhöhten basalen Perfusion sind jedoch schwer zu interpretieren. Da die Mikrozirkulation durch viele äußere Einflüsse verändert wird, ist die basale Perfusion sicherlich ein deutlich schlechteres Maß für die endotheliale Funktion als die relative Durchblutungsänderung nach einer definierten Stimulation. Ein Zusammenhang zwischen der basalen Perfusion und den übrigen in der vorliegenden Studie gemessenen Indikatoren für ein metabolisches Syndrom zeigte sich nicht. Zur Klärung, ob der Parameter basale Perfusion eine pathologische Bedeutung hat, müssten somit gezielte Folgestudien geplant werden.

Zusammenfassend geben die vorliegenden Daten keinen schlüssigen Hinweis darauf, dass bei Frühgeborenen bereits im Alter von 5 bis 7 Jahren eine endotheliale Dysfunktion vorliegt. Es ist jedoch möglich, dass Veränderungen in der endothelialen Funktion sich erst im späteren Alter zeigen.

5.4 Körperzusammensetzung und viszeraler Bauchfettanteil

Adipositas spielt in der Pathogenese des metabolischen Syndroms eine zentrale Rolle. Eine zentrale pathogenetische Bedeutung wird dem viszeralen Bauchfett als endokrinem Organ zugeschrieben^{97, 107, 294}.

In den traditionellen Definitionen der Adipositas wird dem BMI ein großer Stellenwert beigemessen⁹⁹. Allgemein akzeptierte Richtlinien zu Messverfahren und Grenzwerten der viszeralen Bauchfettmenge existieren hingegen bisher nicht.

In der vorliegenden Studie wurden die Körperzusammensetzung und der viszerale Bauchfettanteil bei Früh- und Reifgeborenen im Alter von 5 bis 7 Jahren mittels unterschiedlicher Methoden beschrieben und verglichen.

Es fanden sich für die Gruppe der Frühgeborenen ein geringeres Körpergewicht und ein geringerer BMI.

Dass Frühgeborene leichter und kleiner als Reifgeborene bleiben, wurde bereits von anderen Arbeitsgruppen beschrieben^{38, 40-44}. Auch in dem von uns untersuchten Kollektiv zeigte sich, dass die Frühgeborenen bereits zu allen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen dokumentierten Zeitpunkten im Säuglings- und Kleinkindalter signifikant leichter als die Reifgeborenen waren.

Körpergewicht und BMI lassen jedoch keine Rückschlüsse auf die Körperzusammensetzung zu^{174, 175} und sind insbesondere im Kindesalter zur Abschätzung des kardiometabolischen Risikos nicht gut geeignet¹⁰⁰. Für den BMI konnte gezeigt werden, dass dieser besser zum subkutanen als zum viszeralen Bauchfettanteil korreliert²⁹⁵.

Die mittels Caliper gemessene Hautfaltendicke an definierten Körperstellen zeigt eine positive Korrelation zum Gesamtkörperfett und korreliert gut mit der Fettmessung durch andere Methoden (z. B. BIA²⁹⁶). Die Hautfaltendickenbestimmung zeigt jedoch eine große Untersucherabhängigkeit. In der vorliegenden Studie wurde die Hautfaltenmessung immer durch den gleichen Untersucher durchgeführt. Eine Verblindung hinsichtlich der Studiengruppe war jedoch aus organisatorischen Gründen nicht möglich.

Unterschiede in den Hautfaltendicken zwischen Früh- und Reifgeborenen wurden in der vorliegenden Studie nicht gefunden. Auch die Körperfettberechnung mittels der Formel von Slaughter et al.²⁶¹ ergab keine Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen.

Genauer und besser zu standardisieren ist die Körperfettmessung mittels Bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA). Die mittels BIA erhobenen Befunde zeigten ebenfalls keine Unterschiede im Körperfettanteil zwischen Früh- und Reifgeborenen.

Die Datenlage zum Körperfettanteil bei Frühgeborenen ist nicht eindeutig. In mehreren Studien wurde der Körperfettanteil zum Zeitpunkt des Geburtstermins untersucht. Einige Studien wiesen dabei bei Frühgeborenen einen höheren Körperfettanteil als bei Reifgeborenen (Methodik: „Air Displacement Plethysmography“^{38, 46, 233} und Dual-Energy-X-Ray-

Absorptiometrie (DXA)^{234, 235}), andere jedoch auch einen bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen geringeren Körperfettanteil (Methodik: DXA^{43, 219, 232}) bzw. keinen Unterschied im Gesamtkörperfett zwischen Früh- und Reifgeborenen (Methodik: Ganzkörper-MRT⁴²) nach. Aufgrund der uneinheitlichen Studienpopulationen, der unterschiedlichen Messverfahren und der uneinheitlichen Bezugnahme auf die Körpermaße sind die genannten Studien jedoch schwer vergleichbar.

Für das erste Lebensjahr liegt die Studie von Rawlings et al. vor, in der mittels DXA-Messung keine signifikanten Unterschiede im Körperfettanteil zwischen Früh- und Reifgeborenen nachgewiesen wurden⁴⁰. Im Alter von 8-12 Jahren zeigten Fewtrell et al. mittels DXA und Körperfettberechnung aus den Hautfaltendicken nach der Formel von Slaughter und Deurenberg bei Frühgeborenen einen geringeren Körperfettanteil als bei Reifgeborenen²³⁶.

Für das kardiometabolische Risiko ist jedoch nicht allein die Quantität der Gesamtkörperfettmenge sondern insbesondere der Anteil des viszeralen Bauchfettes entscheidend^{96, 105}. Dieses hat als endokrines Organ eine grundlegend andere Funktion als das subkutane Bauchfett¹⁰¹. Ein Unterschied im viszeralen Bauchfettanteil kann somit trotz einer vergleichbaren Gesamtkörperfettmenge auf ein erhöhtes kardiometabolisches Risiko hinweisen⁹⁶.

Für das Erwachsenenalter gelten ein erhöhter Taillenumfang⁶⁶ bzw. ein erhöhter Taille-Hüft-Quotient⁶² als Zeichen einer viszeralen Adipositas. Es wurde gezeigt, dass diese Parameter bei Erwachsenen gut zum kernspintomographisch gemessenen viszeralen Bauchfettanteil korrelieren^{266, 295}. Ob dies jedoch auch für das Kindesalter gilt, erscheint fraglich¹⁰⁰.

Die vorliegende Studie zeigte für den Taillenumfang bzw. das Taille-Hüft-Verhältnis keine signifikanten Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen.

In der vorliegenden Studie wurde das viszerale Bauchfett erstmals bei 68 Frühgeborenen und 86 Reifgeborenen im Alter von 5 bis 7 Jahren mit einer Kernspintomographie (MRT) gemessen.

Mittels MRT ist eine genaue Bestimmung des viszeralen Bauchfettanteils nicht-invasiv und ohne Strahlenbelastung möglich. Die mittels MRT gemessene viszerale Bauchfettmenge korreliert gut mit kardiovaskulären Risikofaktoren²⁹⁷.

Kuk et al. wiesen bei Erwachsenen mittels CT-Untersuchung nach, dass die viszerale Bauchfettmenge in allen Messhöhen signifikant mit dem Vorhandensein eines metabolischen Syndroms korreliert⁹⁷. In der vorliegenden Studie wurde jeweils das Volumen des viszeralen Bauchfettes aus drei Einzelschichten in Höhe L3/L4 bestimmt.

Da im Untersuchungsalter von 5 bis 7 Jahren noch nicht alle Kinder ausreichend kooperierten und auf eine Sedierung aus ethischen Erwägungen verzichtet wurde, konnte von den 236 eingeschlossenen Studienteilnehmern nur bei 154 Kindern die MRT-Messung standardisiert durchgeführt werden. Hinsichtlich der Faktoren SGA, Gestationsalter, Geburtsgewicht, Alter am Untersuchungstag, Geschlecht, Körpergewicht und BMI am Untersuchungstag sowie für die Gruppe der Frühgeborenen zusätzlich die Faktoren postnatale Beatmungsdauer und Dauer des stationären Aufenthaltes als Marker für die Schwere der Erkrankung fanden sich keine relevanten Unterschiede der Studienteilnehmer mit gültiger MRT-Untersuchung zur Gesamtgruppe, so dass nicht von einem Bias auszugehen ist.

Es wurde weder für die absolute Menge des viszeralen Bauchfettes noch für den viszeralen Bauchfettanteil am Gesamtbauchfett ein signifikanter Unterschied zwischen Früh- und Reifgeborenen gefunden. Die gemessene Gesamtbauchfettmenge war bei den Frühgeborenen geringer als bei den Reifgeborenen.

Die viszerale Bauchfettmenge von Frühgeborenen ist bisher nur in wenigen Studien untersucht worden. Uthaya et al. untersuchten sehr unreife Frühgeborene mittels Gesamtkörper-MRT zum Zeitpunkt des Geburtstermins. Die subkutane Bauchfettmenge war bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen reduziert, der Anteil des viszeralen Bauchfettes hingegen bei den Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen erhöht nachweisbar⁴². Weiterhin konnte diese Arbeitsgruppe bei den Frühgeborenen eine deutliche intrahepatische Fetterhöhung nachweisen²³⁷, die ebenfalls als Zeichen einer abdominellen Adipositas gilt²³⁸. Gianni et al. fanden mittels DXA Hinweise auf eine vermehrte Fettakkumulation im Körperstamm bei Frühgeborenen im Einschulungsalter²³⁹. Mittels MRT wurde die Körperfettverteilung bei Frühgeborenen im Kindes- oder Schulalter bisher noch nicht untersucht.

Die vorliegenden Daten bestätigen für das untersuchte Alter von 5 bis 7 Jahren nicht die Hypothese, dass Frühgeburtlichkeit mit einem erhöhten viszeralen Bauchfettanteil einhergeht. Eine Veränderung der Körperfettverhältnisse in einem höheren Alter kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die große Bedeutung von Nachuntersuchungen großer Frühgeborenenkollektive bis in das Erwachsenenalter muss an dieser Stelle nochmals unterstrichen werden.

5.5 Insulinsensitivität

In der vorliegenden Studie wurde die Insulinsensitivität mittels [¹³C]-Glukose-Atemtest gemessen. Da in der Studienplanung aus ethischen Erwägungen ausschließlich nicht-invasive Messverfahren eingesetzt wurden, konnten Standardverfahren zur Bestimmung der Insulinsensitivität wie der intravenöse Glukosetoleranztest und der euglykämisch-

hyperinsulinämische Clamp-Test nicht verwendet werden. Eine gute Korrelation der Ergebnisse des [¹³C]-Glukose-Atemtests zu den Ergebnissen des als Goldstandard geltenden euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Tests wurde bereits gezeigt²⁶⁷.

Die vorliegenden Daten bestätigen nicht die Hypothese, dass Frühgeborene im Alter von 5 bis 7 Jahren im Vergleich zu gleichaltrigen Reifgeborenen eine reduzierte Insulinsensitivität aufweisen.

Die Studienlage zur Insulinsensitivität bei Frühgeborenen ist bisher uneinheitlich. Unser Ergebnis differiert zu den Studienbefunden von Hofman et al., die in einer ähnlichen Altersgruppe (4-10 Jahre) mittels intravenösem Glukosetoleranztest bei AGA-Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen eine erniedrigte Insulinsensitivität nachwiesen²⁴¹. In der Studie von Hofman et al. wurde jedoch eine relativ kleine Stichprobe (38 AGA-Frühgeborene vs. 22 Reifgeborene) mit einer verhältnismäßig großen Altersspanne (4-10 Jahre) untersucht. Denkbar wäre, dass in dieser kleinen und heterogenen Studienpopulation Charakteristika einzelner Studienteilnehmer, wie z. B. bezüglich der Umweltbedingungen oder des perinatalen Managements die Ergebnisse stärker beeinflussen.

Willemsen et al. wiesen bei 169 Frühgeborenen im jungen Erwachsenenalter im Vergleich zu 136 Reifgeborenen im jungen Erwachsenenalter mittels intravenösem Glukosetoleranztest keinen Unterschied in der Glukosetoleranz nach²⁴⁴. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit unseren Ergebnissen.

Folgende Studien zeigen bei Frühgeborenen im jungen Erwachsenenalter im Vergleich zu Reifgeborenen eine pathologische Glukosetoleranz: Dalziel et al. untersuchten mittels oralem Glukosetoleranztest (OGTT) 311 Frühgeborene im Alter von 30 Jahren und 147 gleichaltrige Reifgeborene²⁰⁸, Hovi et al. untersuchten 163 Frühgeborene und 169 Reifgeborene im Alter von 18 bis 27 Jahren ebenfalls mittels OGTT²⁴² und Rotteveel et al. untersuchten 57 Frühgeborene und 30 Reifgeborene mittels Insulin-Clamp²⁴³. Es ist jedoch unklar, ob diese Studienergebnisse auf die heutige Generation übertragbar sind, da sich die perinatalen Versorgungsstandards maßgeblich geändert haben. Dies gilt insbesondere auch bei der Betrachtung älterer Generationen wie beispielsweise des von Kaijser et al. untersuchten Kollektivs¹⁶². Die in dieser Studie untersuchten Studienteilnehmer sind zwischen 1925 bis 1949 geboren. In diesem Kollektiv wurde eine negative Assoziation von Schwangerschaftsdauer und der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus im späteren Leben gezeigt.

Zusammenfassend konnte in dem von uns untersuchten Kollektiv entgegen unserer Hypothese kein unabhängiger Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Insulinsensitivität nachgewiesen

werden. Dieser Befund schließt jedoch eine sich erst später manifestierende Pathologie des Glukosestoffwechsels nicht aus.

5.6 Steroidprofil

Erhöhte Cortisol- und Androgenspiegel gehen mit einer viszeralen Adipositas¹³⁷, einer reduzierten Insulinsensitivität^{139, 140} und dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie¹⁴² einher.

Bei wachstumsretardierten Neugeborenen führt intrauteriner Stress zu einer erhöhten Ausschüttung von Corticotropin-Releasing Hormon (CRH), Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und von Cortisol^{147, 298}. Verschiedene Arbeitsgruppen verglichen die Serumspiegel des adrenalen Androgens Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) von Kindern mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion mit den Serumwerten von Kindern ohne Wachstumsrestriktion²⁹⁹⁻³⁰². Die meisten²⁹⁹⁻³⁰¹ – aber nicht alle³⁰² – Arbeitsgruppen fanden bei den wachstumsretardierten Kindern im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte DHEAS-Spiegel. Phillips et al. zeigten für SGA-Männer, dass noch im Erwachsenenalter erhöhte Cortisolspiegel nachweisbar sind¹²¹. Dies konnte jedoch von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden^{299, 300, 303}.

Es wird vermutet, dass die fetale Programmierung der Cortisol- und adrenalen Androgenproduktion zumindest teilweise das erhöhte Risiko für ein metabolisches Syndrom bei Kindern mit SGA erklären kann^{121, 304}.

In der vorliegenden Studie wurden bei Frühgeborenen im Alter von 5 bis 7 Jahren Metabolite des Steroidstoffwechsels im 24-Stunden-Sammelurin im Vergleich zu gleichaltrigen Reifgeborenen untersucht.

Dabei wurde mittels GCMS ein Steroidprofil erstellt, das das gesamte Spektrum an unterschiedlichen Metaboliten des Steroidstoffwechsels erfasst^{269, 270}. Andere Studienergebnisse beruhen auf Spontanmessungen beispielsweise von Cortisol im Serum²⁰⁸ oder im Speichel^{305, 306}. Insbesondere aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen der Cortisolspiegel sind Spontanmessungen jedoch nur eingeschränkt aussagekräftig. Mittels Steroidprofil im 24-Stunden-Sammelurin ist nicht-invasiv eine differenzierte Betrachtung des Steroidstoffwechsels möglich³⁰⁷.

Das Alter von 5 bis 7 Jahren erscheint zur Untersuchung des Steroidstoffwechsels sehr geeignet, da die Kinder noch präpubertär sind und somit eine Abgrenzung zu pubertären Änderungen des Steroidstoffwechsels möglich ist. Die Untersuchung wurde in dieser Altersgruppe erstmals an einem großen Kollektiv von 110 Frühgeborenen und 115 Reifgeborenen durchge-

führt. Da sich in den Normwerten geschlechtsabhängige Unterschiede im Steroidmetabolismus finden²⁶⁹, erfolgten die Auswertungen für Jungen und Mädchen getrennt.

Entgegen der Ausgangshypothese fanden sich in der vorliegenden Studie keine Hinweise auf eine höhere Cortisolproduktionsrate bei Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen. In der adrenalen Androgenproduktion und den DHEA-Spiegeln wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen nachgewiesen, auch nicht nach Bezug auf den BMI bzw. auf die Kreatininkonzentration im Urin.

Die wenigen Studien zum Cortisolstoffwechsel Frühgeborener erbrachten uneinheitliche Ergebnisse. Buske-Kirschbaum et al. wiesen bei 18 Frühgeborenen höhere Cortisolwerte im Speichel am Morgen als bei einer Kontrollgruppe von 18 Reifgeborenen nach³⁰⁶. Auch die Daten von Grunau et al. beruhen auf Cortisolmessungen im Speichel³⁰⁵. Diese Arbeitsgruppe beschrieb bei Frühgeborenen im Alter von 3 Monaten zunächst niedrigere Cortisolwerte, im Alter von 8 und 18 Monaten dann aber höhere Cortisolwerte als bei Reifgeborenen. Walker et al. untersuchten mittels GCMS im 24-Stunden-Sammelurin 29 Frauen und 23 Männer im Alter von 22 bis 25 Jahren³⁰⁸ und beschrieben bei den frühgeborenen Frauen eine geringere Gesamtcortisolmenge als bei den Reifgeborenen bzw. den Frühgeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung. Dalziel et al. bestimmten in einem deutlich größeren Kollektiv 30-Jähriger die Cortisolkonzentration im Serum und konnten ebenfalls keine Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen nachweisen²⁰⁸.

Die in unserem Kollektiv in der Untergruppe der frühgeborenen Jungen nachgewiesene reduzierte globale 11 β -HSD Aktivität deutet auf einen veränderten Cortisolumsatz hin. Die gefundenen Veränderungen gehen jedoch nicht – wie vermutet – mit einem erhöhten Blutdruck einher. Ob ein veränderter Cortisolumsatz ohne Änderung des Gesamtcortisols längerfristige Auswirkungen hat, ist nicht bekannt. Hierzu sind Langzeitstudien mit Nachbeobachtung sehr unreifer Frühgeborener bis ins höhere Erwachsenenalter erforderlich.

5.7 Frühgeburtlichkeit als Risikofaktor für ein metabolisches Syndrom

Im Rahmen dieser Studie wurde anhand eines umfassenden Spektrums an Indikatoren untersucht, ob sehr unreife Frühgeborene ein Risikokollektiv hinsichtlich der späteren Entwicklung eines metabolischen Syndroms darstellen.

Es wurde gezeigt, dass Frühgeborene ≤ 33 Gestationswochen bereits im Alter von 5 bis 7 Jahren einen im Vergleich zu Reifgeborenen erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruck aufweisen. Die untersuchten Frühgeborenen waren kleiner und leichter als die Kontrollgruppe und hatten einen geringeren BMI. Entgegen der Ausgangshypothese wurden bei Frühgebore-

nen im Vergleich zu Reifgeborenen kein vermehrter Körperfettanteil und insbesondere kein erhöhter Anteil des viszeralen Bauchfettes gefunden. Auch die Hypothese eines unabhängigen Einflusses der Frühgeburtlichkeit auf die Insulinsensitivität konnte für das untersuchte Alter von 5 bis 7 Jahren nicht bestätigt werden. Eine sich erst später entwickelnde Pathologie des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels bei Frühgeborenen kann dadurch jedoch nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus zeigte sich kein unabhängiger Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die endotheliale Funktion im Sinne einer reduzierten Vasodilatationsfähigkeit. Frühgeburtlichkeit war weiterhin nicht mit Veränderungen des Steroidstoffwechsels assoziiert.

Ob der erhöhte Blutdruck als Frühsymptom eines metabolischen Syndroms zu werten ist und welche Pathomechanismen zugrunde liegen, sollte weiter untersucht werden. Langzeitbeobachtungen sehr unreifer Frühgeborener bis ins höhere Erwachsenenalter sind erforderlich, um die Frage eines erhöhten Risikos für ein metabolisches Syndrom abschließend zu klären. Für einen erhöhten Blutdruck im Kindesalter konnte jedoch auch unabhängig vom möglichen Vorliegen einer Adipositas oder einer Insulinresistenz eine Korrelation zu arteriosklerotischen Gefäßveränderungen gezeigt werden^{309, 310}. Da der Anteil der überlebenden sehr unreifen Frühgeborenen weltweit zunimmt, ist anzunehmen, dass die Frühgeborenen zu der weltweiten Pandemie kardiovaskulärer Erkrankungen zusätzlich beitragen werden. Anders als bei SGA-Kindern ist davon auszugehen, dass bei Frühgeborenen die diskutierte Prägung endokrin-metabolischer Regelkreise überwiegend extruterin stattfindet und somit potentiell beeinflussbar ist. Weiterführende Untersuchungen zu dem Thema haben somit einen hohen Stellenwert, da ein besseres Verständnis der Pathogenese die Grundlage zur Entwicklung von Präventionsstrategien darstellt.

6 Zusammenfassung

EINLEITUNG: Zahlreiche Studien zeigen eine Assoziation zwischen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion („intrauterine growth restriction“, IUGR) und dem erhöhten Risiko für die spätere Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Ursächlich wird dabei von einer lebenslang wirksamen Prägung endokrin-metabolischer Regelkreise als Folge der intrauterinen Mangelsituation im dritten Schwangerschaftstrimenon ausgegangen (“fetale Programmierung”).

Sehr unreife Frühgeborene hingegen erleben das dritte Schwangerschaftstrimenon extrauterin. Diese Periode ist oftmals charakterisiert von schwerer Morbidität und medizinischen Komplikationen und es bleibt unklar, ob der Energiebedarf und die Energiezufuhr in dieser kritischen Entwicklungsphase ausgeglichen sind. Einzelne Studien deuten an, dass auch sehr unreife Frühgeborene eine lebenslang wirksame Programmierung erfahren und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms haben.

FRAGESTELLUNG: Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde anhand eines umfassenden Spektrums an Indikatoren für die spätere Entwicklung eines metabolischen Syndroms (Insulinsensitivität, endotheliale Funktion, Körperfettanteil, Körperfettverteilung, Blutdruck, Steroidprofil) untersucht, ob bei sehr unreifen Frühgeborenen im Vergleich zu Reifgeborenen bereits im Alter von 5 bis 7 Jahren Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung eines metabolischen Syndroms vorliegen.

METHODEN: Zwischen Juni 2008 und August 2009 wurden in der Universitätskinderklinik Gießen 236 Kinder im Alter zwischen 5 und 7 Jahren (116 Frühgeborene eines Gestationsalters (GA) \leq 33 Wochen und 120 Reifgeborene) untersucht. Die Rekrutierung erfolgte in Zusammenarbeit mit den hessischen Gesundheitsämtern, kinderärztlichen Praxen und über Zeitungsannoncen. Ausschlusskriterien waren: GA \geq 34 und $<$ 37 Wochen, Typ 1 Diabetes, Chromosomenaberration, schwere körperliche Behinderung, schwere chronische Erkrankung, Langzeitsteroidtherapie und Pubertas praecox. Die Insulinsensitivität wurde mittels nicht-invasivem [13 C]-Glukose Atemtest gemessen. Mittels Laserdoppler wurden der vaskuläre Widerstand und die endotheliale Funktion bestimmt. Es wurde jeweils der Basalwert mit einem reaktiven Wert nach Erwärmung der Haut auf 40 °C verglichen. Zum Abschätzen der Körperzusammensetzung wurde die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) eingesetzt. Der viszerale Bauchfettanteil wurde mittels Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Der Blutdruck wurde zu drei verschiedenen Untersuchungszeitpunkten mit einem automatischen Messverfahren ermittelt. Weiterhin wurden anthropometrische Daten wie Körpergröße und -gewicht, Hautfaldendicke und Bauchumfang erhoben. Ein Steroidprofil wurde mittels Gaschromatogra-

fie-Massenspektrometrie (GCMS) im 24-Stunden-Sammelurin erstellt. Eine intrauterine Wachstumsrestriktion wurde angenommen, wenn das Geburtsgewicht unterhalb der 10. gestationsalterspezifischen Perzentile lag. Diese Kinder wurden als small-for-gestational age (SGA) klassifiziert. Sämtliche Auswertungen wurden unter Einschluss und Ausschluss der SGA-Kinder durchgeführt.

ERGEBNISSE: Es wurden 116 Frühgeborene („Appropriate-for-gestational age (AGA)-Frühgeborene: $n = 107$, SGA-Frühgeborene: $n = 9$) und 120 Reifgeborene (AGA-Reifgeborene: $n = 112$, SGA-Reifgeborene: $n = 8$) in die Studie eingeschlossen. In der Gruppe der Frühgeborenen wurde ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höherer körperlängenbezogener systolischer ($p < 0,0001$) und diastolischer ($p = 0,0003$) Blutdruck nachgewiesen. Eine multiple Regressionsanalyse, in die weitere den Blutdruck beeinflussende Variablen eingeschlossen wurden, bestätigte einen unabhängigen Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Höhe des systolischen ($p = 0,0022$) und des diastolischen Blutdrucks ($p = 0,0077$).

Die untersuchten Frühgeborenen waren zum Untersuchungszeitpunkt kleiner ($p = 0,0003$) und leichter ($p = 0,0001$) als die Kontrollgruppe und hatten einen niedrigeren BMI ($p = 0,0025$). Es konnte kein erhöhter Körperfettanteil und kein erhöhter Anteil des viszeralen Bauchfettes nachgewiesen werden. Ein unabhängiger Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die Insulinsensitivität zeigte sich nicht. Weiterhin wurde kein unabhängiger Einfluss der Frühgeburtlichkeit auf die endotheliale Funktion nachgewiesen und die Androgen- und Cortisolproduktionsraten unterschieden sich nicht zwischen Früh- und Reifgeborenen.

SCHLUSSFOLGERUNG: Bei den untersuchten Frühgeborenen wurden im Alter von 5 bis 7 Jahren signifikant höhere Blutdruckwerte als bei gleichaltrigen Reifgeborenen gemessen. Hinsichtlich der übrigen untersuchten Indikatoren für die spätere Entwicklung eines metabolischen Syndroms zeigten sich keine Unterschiede zwischen früh- und reifgeborenen Kindern. Es ist dennoch nicht auszuschließen, dass Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen hinsichtlich der untersuchten Indikatoren erst später nachweisbar sind. Prospektive Untersuchungen ausreichend großer Frühgeborenenkohorten bis in das Erwachsenenalter hinein erscheinen sinnvoll, um den Fragen nachzugehen, ob die höheren Blutdruckwerte in der Gruppe der Frühgeborenen in kardiovaskuläre Folgeerkrankungen münden und zu welchem Zeitpunkt eventuell weitere Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms nachweisbar sind.

BACKGROUND: Associations between intrauterine growth restriction (IUGR) and an increased risk for metabolic syndrome are well established in population studies. Fetal programming of endocrine-metabolic pathways due to intrauterine malnutrition is proposed to be causative.

Very preterm infants face an adverse environment postnatally during a developmental stage which corresponds to the third trimester of a normal pregnancy. This situation might equally lead to permanent metabolic adaptations.

OBJECTIVE: To study a whole spectrum of surrogate parameters (insulin sensitivity, vascular resistance, fat mass, visceral adipose tissue, blood pressure, cortisol and adrenal androgen production) that indicate an increased risk of developing metabolic syndrome in 5- to 7-year old children born very preterm, i.e., at a gestational age (GA) \leq 33 weeks and to compare results with a control group of children born at term.

DESIGN: The study took place at the Pediatric Center of the University of Giessen, Germany, between June 2008 and August 2009. A total of 236 children were included in the study. Out of these 116 children were born preterm and 120 children were born at term. Patients were recruited in the region of Hessen, Germany, with the aid of the local public health services, pediatric offices, and via newspaper advertisements. Exclusion criteria were GA \geq 34 and $<$ 37 weeks, type-1 diabetes, chromosomal abnormalities, major disability, major chronic illness, long-term therapy with corticosteroids, and precocious puberty. Insulin sensitivity was measured with a non-invasive [^{13}C]-glucose breath test. A laser doppler system was used to measure vascular resistance. Basal perfusion and changes in response to heat (40 °C) were analyzed. To determine body composition bioelectrical impedance analysis (BIA) was used. Visceral adipose tissue was quantified using magnetic resonance imaging (MRI). Blood pressure was taken three times using an automatic device. Furthermore, anthropometric data, i.e., height, weight, skin fold thickness, and abdominal girth were assessed. Steroid profiling was performed by gas chromatography mass spectrometry (GCMS) in 24-hour urine collections. Intrauterine growth restriction was assumed when the birth weight was below the 10th percentile. These children were classified as small-for-gestational age (SGA). All analyses were performed with inclusion and with exclusion of the children born SGA.

RESULTS: 116 children born preterm (AGA-preterm: n = 107, SGA-preterm: n = 9) and 120 children born at term (AGA-term: n = 112, SGA-term: n = 8) were included in the study. Children born preterm showed significantly higher length-adjusted diastolic (p = 0.0003) and systolic (p < 0.0001) blood pressure values as compared to the control group. A multiple regression analysis which included further variables with a potential influence on blood pres-

sure values confirmed the independent influence of the variable 'prematurity' on systolic ($p = 0.0022$) and diastolic ($p = 0.0077$) blood pressure.

Furthermore, children born preterm were smaller ($p = 0.0003$) and lighter ($p = 0.0001$) and had a reduced body-mass-index ($p = 0.0025$) as compared to children born at term. An increased body fat percentage and an increased visceral body fat percentage could not be confirmed. Preterm birth could not be shown to independently influence insulin sensitivity or endothelial function. There were no differences in the cortisol production rate and the adrenal androgen production rate between children born preterm and those born at term.

CONCLUSIONS: At the age of 5 to 7 years, significantly higher blood pressure values could be shown in children born preterm as compared to those born at term. There were no statistically significant differences between both groups with respect to all other parameters indicating an increased risk for developing metabolic syndrome later in life. Differences with respect to those parameters, however, might develop later in life and thus not be present at the age of 5 to 7 years. Sufficiently large cohorts of children born preterm should be followed into adulthood to find out whether increased blood pressure as measured at the age of 5 to 7 years is associated with cardiovascular disease later in life.

7 Literaturverzeichnis

1. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2007;165:849-57.
2. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the Past: Evolution, Development, and Patterns of Disease. *Science* 2004;305:1733-6.
3. McMillen IC, Robinson JS. Developmental Origins of the Metabolic Syndrome: Prediction, Plasticity, and Programming. *Physiol Rev* 2005;85:571-633.
4. Gluckman PD, Breier BH, Oliver M, Harding J, Bassett N. Fetal growth in late gestation - a constrained pattern of growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;367:105-10.
5. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004;329:675-8.
6. Low birthweight newborns. 2008. (Accessed 17.11.2010, at <http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/>.)
7. Alberry M, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:62-7.
8. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 2003;111:1253.
9. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LC, Yeung CY. Born small for gestational age: consequences for growth. *Acta Paediatr* 1996;417:8-13.
10. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic Lung Disease of Prematurity and Intrauterine Growth Retardation: A Population-Based Study. *Pediatrics* 2003;111:483.
11. Iniguez G, Ong K, Bazaes R, et al. Longitudinal Changes in Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin Sensitivity, and Secretion from Birth to Age Three Years in Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4645-9.
12. Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, et al. Metabolic Aspects of Insulin Resistance in Individuals Born Small for Gestational Age. *Hormone Research* 2006;65:137.
13. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998;43:808-12.
14. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:99-107.
15. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatr* 2005;5:26.
16. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489-97.
17. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2006;55:1-18.
18. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84.
19. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003;110:3-7.
20. Philip AG. The evolution of neonatology. *Pediatr Res* 2005;58:799-815.
21. Jarvenpaa AL, Vlrtnanen M, Pohjavuori M. The outcome of extremely low birthweight infants. *Ann Med* 1991;23:699-704.
22. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000;356:1260.
23. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Celiac Disease and Risk of Adverse Fetal Outcome: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 2005;129:454.
24. Ahmed MS, Spong CY, Geringer JL, Mou SM, Maulik D. Prospective study on cocaine use prior to delivery. *JAMA* 1989;262:1880.

25. Prevot A, Martini S, Guignard JP. In utero exposure to immunosuppressive drugs. *Biol Neonate* 2002;81:73-81.
26. Nelson W. Prematurity and intrauterine growth retardation. In: Nelson W, ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007:701-10.
27. Abdalla HI, Billett A, Kan AKS, et al. Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *BJOG* 1998;105:332-7.
28. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
29. Speer C. Neonatologie. In: Koletzko B, ed. *Kinderheilkunde und Jugendmedizin*. München: Springer-Verlag; 2004:52-112.
30. Speer C. Grundlagen der Neonatologie. In: Spranger J, Lentze M, Schaub J, Schulte F, eds. *Pädiatrie*. 3 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007:434-80.
31. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378-84.
32. Landmann E, Misselwitz B, Bober M, Gortner L. Mortality and morbidity at the threshold of viability. A German population-based study. *Biol Neonate* 2003;84:268.
33. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, et al. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics* 2009;123:1485-92.
34. Charkaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr* 2010;99:684-9.
35. Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986-90.
36. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:428-30.
37. Olsen IE, Lawson ML, Meinzen-Derr J, et al. Use of a body proportionality index for growth assessment of preterm infants. *J Pediatr* 2009;154:486-91.
38. Taroni F, Liotto N, Amato O, et al. Quality of growth in preterm infants assessed at term equivalent age: a pilot study. *Pediatr Med Chir* 2008;30:239-43.
39. Euser AM, de Wit CC, Finken MJ, Rijken M, Wit JM. Growth of preterm born children. *Horm Res* 2008;70:319-28.
40. Rawlings DJ, Cooke RJ, McCormick K, et al. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F188-91.
41. Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Yogman MW, Sells JC. Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. *J Pediatr* 1991;119:599-605.
42. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered Adiposity after Extremely Preterm Birth. *Pediatr Res* 2005;57:211-5.
43. Ahmad I, Nemet D, Eliakim A, et al. Body composition and its components in preterm and term newborns: A cross-sectional, multimodal investigation. *Am J Hum Biol* 2009;22:69-75.
44. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:e1.
45. Mortaz M, Fewtrell MS, Cole TJ, Lucas A. Cholesterol metabolism in 8 to 12-year-old children born preterm or at term. *Acta Paediatr* 2003;92:525-30.

46. Gianni ML, Roggero P, Taroni F, Liotto N, Piemontese P, Mosca F. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F368-72.
47. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2006;118:e1452-65.
48. Wocadlo C, Rieger I. Developmental outcome at 12 months corrected age for infants born less than 30 weeks gestation: influence of reduced intrauterine and postnatal growth. *Early Hum Dev* 1994;39:127-37.
49. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163.
50. Casey PH, Whiteside-Mansell L, Barrett K, Bradley RH, Gargus R. Impact of Prenatal and/or Postnatal Growth Problems in Low Birth Weight Preterm Infants on School-Age Outcomes: An 8-Year Longitudinal Evaluation. *Pediatrics* 2006;118:1078-86.
51. Ranke MB, Vollmer B, Traunecker R, et al. Growth and development are similar in VLBW children born appropriate and small for gestational age: an interim report on 97 pre-school children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:1017-26.
52. Rijken M, Wit JM, Le Cessie S, Veen S. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Early Hum Dev* 2007;83:527-34.
53. Pena IC, Teberg AJ, Finello KM. The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1988;113:1066-73.
54. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009;123:e101-9.
55. Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Alberti KG. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement. *Diabet Med* 2009;26:306-9.
56. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676-81.
57. Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1782-8.
58. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
59. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53:2087-94.
60. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Henry RR, et al. Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *Int J Clin Pract* 2008;62:1474-83.
61. Pladevall M, Singal B, Williams LK, et al. A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis. *Diabetes Care* 2006;29:113-22.
62. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation Department of Noncommunicable Disease Surveillance, WHO/NCD/NCS/99.2, 1999. (Accessed 17.11.2010, at http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf.)

63. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
64. NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
65. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2005. (Accessed 17.11.2010, at http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf.)
66. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
67. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.
68. Li C, Ford ES. Definition of the Metabolic Syndrome: What's New and What Predicts Risk? *Metab Syndr Relat Disord* 2006;4:237-51.
69. Carlsson AC, Wandell PE, Halldin M, de Faire U, Hellenius ML. Is a Unified Definition of Metabolic Syndrome Needed? Comparison of Three Definitions of Metabolic Syndrome in 60-Year-Old Men and Women. *Metab Syndr Relat Disord* 2009.
70. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-7.
71. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
72. Ekelund U, Anderssen S, Andersen LB, et al. Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population-based sample of European youth. *Am J Clin Nutr* 2009;89:90-6.
73. Biasillo G, Leo M, Della Bona R, Biasucci LM. Inflammatory biomarkers and coronary heart disease: from bench to bedside and back. *Intern Emerg Med* 2010;5:225-33.
74. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
75. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:830-4.
76. Tooke J. The association between insulin resistance and endotheliopathy. *Diabetes Obes Metab* 1999;1:S17-22.
77. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;26:1235.
78. Maack C, Böhm M. Blutdruck. In: Siegenthaler W, Blum H, eds. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006:662-71.
79. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
80. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology* 1996;78:1210.

81. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
82. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
83. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
84. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513-8.
85. Rocchini AP, Katch V, Anderson J, et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss. *Pediatrics* 1988;82:16-23.
86. Reich A, Muller G, Gelbrich G, Deutscher K, Godicke R, Kiess W. Obesity and blood pressure--results from the examination of 2365 schoolchildren in Germany. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1459-64.
87. Paradis G, Lambert M, O'Loughlin J, et al. Blood pressure and adiposity in children and adolescents. *Circulation* 2004;110:1832-8.
88. Stabouli S, Kotsis V, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. Adolescent obesity is associated with high ambulatory blood pressure and increased carotid intimal-medial thickness. *J Pediatr* 2005;147:651-6.
89. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 1999;103:1175-82.
90. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension* 2002;40:441-7.
91. Mino D, Wachter N, Amato D, et al. Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1996;14:1189-93.
92. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin Resistance as a Predictor of Age-Related Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3574-8.
93. Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT Study. *Hypertension* 1989;14:238-46.
94. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001;63:737-43.
95. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
96. Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, da Silva ME, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002;34:616-21.
97. Kuk JL, Church TS, Blair SN, Ross R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care* 2006;29:679-84.
98. Quetelet LA. A treatise on man and the development of his faculties. 1842. *Obes Res* 1994;2:72-85.
99. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.
100. Corvalan C, Uauy R, Kain J, Martorell R. Obesity indicators and cardiometabolic status in 4-y-old children. *Am J Clin Nutr* 2010;91:166-74.

101. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
102. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
103. Hug C, Lodish HF. MEDICINE: Visfatin: A New Adipokine. *Science* 2005;307:366-7.
104. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005;5:34-9.
105. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-12.
106. Bays HE. "Sick fat," metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med* 2009;122:S26-37.
107. Kloting N, Stumvoll M, Bluher M. The biology of visceral fat. *Internist (Berl)* 2007;48:126-33.
108. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54:2911-6.
109. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82.
110. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte - at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-73.
111. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2006;188:231-44.
112. Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B, Marz W. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions. *J Endocrinol Invest* 2007;30:138-44.
113. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:451-8.
114. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
115. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002;8:75-9.
116. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-9.
117. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-43.
118. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 2003;52:239-43.
119. Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:111-28.
120. Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G, Kelly JJ. Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:291-9.
121. Phillips DIW, Barker DJP, Fall CHD, et al. Elevated Plasma Cortisol Concentrations: A Link between Low Birth Weight and the Insulin Resistance Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:757-60.
122. Misra M, Bredella MA, Tsai P, Mendes N, Miller KK, Klibanski A. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular

- lipids, and insulin resistance in overweight girls. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E385-92.
123. Reinehr T, Andler W. Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res* 2004;62:107-12.
124. Magiakou MA, Smyrnaki P, Chrousos GP. Hypertension in Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:467-82.
125. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;36:912-6.
126. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:998-1003.
127. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4872-8.
128. Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Bjorntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992;41:882-6.
129. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:341-6.
130. Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, Gatta B, Roger P. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res* 2005;13:1157-66.
131. Walker BR. Cortisol--cause and cure for metabolic syndrome? *Diabet Med* 2006;23:1281-8.
132. Sen Y, Aygun D, Yilmaz E, Ayar A. Children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome have high circulating cortisol levels. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:141-5.
133. Korbonits M, Trainer PJ, Nelson ML, et al. Differential stimulation of cortisol and dehydroepiandrosterone levels by food in obese and normal subjects: relation to body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:699-706.
134. Pasquali R, Anconetani B, Chattat R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropin-releasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. *Metabolism* 1996;45:351-6.
135. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1853-9.
136. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2692-701.
137. Rebuffe-Scrive M, Walsh UA, McEwen B, Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav* 1992;52:583-90.
138. Rebuffe-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J, Bjorntorp P. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1122-8.
139. Delaunay F, Khan A, Cintra A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;100:2094-8.
140. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest* 1997;99:414-23.

141. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocr J* 1996;43:645-55.
142. Mitchell BM, Webb RC. Impaired vasodilation and nitric oxide synthase activity in glucocorticoid-induced hypertension. *Biol Res Nurs* 2002;4:16-21.
143. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Insulin resistance and endothelin: another pathway for renal injury in patients with the cardiometabolic syndrome? *J Cardiometab Syndr* 2008;3:183-7.
144. Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Colch)* 1998;95:115-28.
145. Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann Med* 1999;31:3-6.
146. Barker DJ. The fetal origins of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;130:322-4.
147. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
148. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989;2:577-80.
149. Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000;18:815-31.
150. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro I, et al. First-year blood pressure increase steepest in low birthweight newborns. *J Hypertens* 2007;25:81-6.
151. Lawlor DA, Hubinette A, Tynelius P, Leon DA, Smith GD, Rasmussen F. Associations of Gestational Age and Intrauterine Growth With Systolic Blood Pressure in a Family-Based Study of 386 485 Men in 331 089 Families. *Circulation* 2007;115:562-8.
152. Hardy R, Sovio U, King VJ, et al. Birthweight and blood pressure in five European birth cohort studies: an investigation of confounding factors. *Eur J Public Health* 2006;16:21-30.
153. Primatesta P, Falaschetti E, Poulter NR. Birth weight and blood pressure in childhood: results from the Health Survey for England. *Hypertension* 2005;45:75-9.
154. Jarvelin MR, Sovio U, King V, et al. Early life factors and blood pressure at age 31 years in the 1966 northern Finland birth cohort. *Hypertension* 2004;44:838-46.
155. Li L, Law C, Power C. Body mass index throughout the life-course and blood pressure in mid-adult life: a birth cohort study. *J Hypertens* 2007;25:1215-23.
156. Mericq V, Ong K, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia* 2005;48:2609-14.
157. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:44-50.
158. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4657-61.
159. Iliadou A, Cnattingius S, Lichtenstein P. Low birthweight and Type 2 diabetes: a study on 11 162 Swedish twins. *Int J Epidemiol* 2004;33:948-54.
160. Grunnet L, Vielwerth S, Vaag A, Poulsen P. Birth weight is nongenetically associated with glucose intolerance in elderly twins, independent of adult obesity. *J Intern Med* 2007;262:96-103.
161. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-6.

162. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, et al. Perinatal risk factors for diabetes in later life. *Diabetes* 2009;58:523-6.
163. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000;102:2739-44.
164. Martin H, Gazelius B, Norman M. Impaired acetylcholine-induced vascular relaxation in low birth weight infants: implications for adult hypertension? *Pediatr Res* 2000;47:457-62.
165. Norman M, Martin H. Preterm Birth Attenuates Association Between Low Birth Weight and Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2003;108:996-1001.
166. Goh KL, Shore AC, Quinn M, Tooke JE. Impaired Microvascular Vasodilatory Function in 3-Month-Old Infants of Low Birth Weight. *Diabetes Care* 2001;24:1102-7.
167. Goodfellow J, Bellamy MF, Gorman ST, et al. Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovascular Research* 1998;40:600.
168. Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001;103:1264-8.
169. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005;365:1484-6.
170. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Gorissen WHM, Grobbee DE, Bots ML. Birth weight and carotid intima-media thickness: new perspectives from the atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. *Annals of Epidemiology* 2004;14:8.
171. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early Development of Adiposity and Insulin Resistance Following Catch-up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age Children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2153-8.
172. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczumarski RJ, McGlynn A, Maurer KR, Davis WW. Muscularity and Fatness of Infants and Young Children Born Small- or Large-for-Gestational-Age. *Pediatrics* 1998;102:e60.
173. Kahn HS, Narayan KM, Williamson DF, Valdez R. Relation of birth weight to lean and fat thigh tissue in young men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:667-72.
174. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr* 2003;77:726-30.
175. te Velde SJ, Twisk JWR, van Mechelen W, Kemper HCG. Birth Weight, Adult Body Composition, and Subcutaneous Fat Distribution. *Obes Res* 2003;11:202-8.
176. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, Marcos MV, Diaz M, de Zegher F. Visceral Adiposity without Overweight in Children Born Small-for-Gestational-Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2079-83.
177. Economides DL, Nicolaidis KH, Linton EA, Perry LA, Chard T. Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Ther* 1988;3:158-64.
178. Clark PM, Hindmarsh PC, Shiell AW, Law CM, Honour JW, Barker DJ. Size at birth and adrenocortical function in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:721-6.
179. Schreuder MF, Fodor M, van Wijk JA, Delemarre-van de Waal HA. Association of birth weight with cardiovascular parameters in adult rats during baseline and stressed conditions. *Pediatr Res* 2006;59:126-30.
180. Alexander BT. Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* 2003;41:457-62.
181. Woods LL, Weeks DA. Naturally occurring intrauterine growth retardation and adult blood pressure in rats. *Pediatr Res* 2004;56:763-7.
182. Manning J, Vehaskari VM. Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol* 2001;16:417-22.

183. Bubb KJ, Cock ML, Black MJ, et al. Intrauterine growth restriction delays cardiomyocyte maturation and alters coronary artery function in the fetal sheep. *J Physiol* 2007;578:871-81.
184. Morrison JL, Botting KJ, Dyer JL, Williams SJ, Thornburg KL, McMillen IC. Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R306-13.
185. Corstius HB, Zimanyi MA, Maka N, et al. Effect of intrauterine growth restriction on the number of cardiomyocytes in rat hearts. *Pediatr Res* 2005;57:796-800.
186. Poore KR, Fowden AL. Insulin sensitivity in juvenile and adult Large White pigs of low and high birthweight. *Diabetologia* 2004;47:340-8.
187. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001;50:2279-86.
188. Styrud J, Eriksson UJ, Grill V, Swenne I. Experimental intrauterine growth retardation in the rat causes a reduction of pancreatic B-cell mass, which persists into adulthood. *Biol Neonate* 2005;88:122-8.
189. Ozanne SE, Hales CN. Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004;427:411-2.
190. Dörner G. Perinatal hormone levels and brain organization. *Anatomical Neuroendocrinology* 1975:245-52.
191. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993;36:62-7.
192. Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med* 2007;13:269-77.
193. Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav* 2005;86:661-8.
194. Fagerberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: the Atherosclerosis and Insulin Resistance study. *Journal of Internal Medicine* 2004;256:254-9.
195. Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3645-50.
196. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005;48:849-55.
197. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *Bmj* 2000;320:967-71.
198. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ* 2005;330:1357.
199. Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics* 2007;119:e1264-70.
200. Min JW, Kong KA, Park BH, et al. Effect of postnatal catch-up growth on blood pressure in children at 3 years of age. *J Hum Hypertens* 2007;21:868.
201. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity* 2010;105:4-13.
202. Waterland RA. Is epigenetics an important link between early life events and adult disease? *Horm Res* 2009;71:13-6.
203. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr* 2007;27:363-88.

204. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG* 2008;115:158-68.
205. Burdge GC, Hanson MA, Slater-Jefferies JL, Lillycrop KA. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? *Br J Nutr* 2007;97:1036-46.
206. Godfrey KM, Lillycrop KA, Burdge GC, Gluckman PD, Hanson MA. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res* 2007;61:5R-10R.
207. Siewert-Delle A, Ljungman S. The impact of birth weight and gestational age on blood pressure in adult life: a population-based study of 49-year-old men. *Am J Hypertens* 1998;11:946-53.
208. Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol* 2007;36:907-15.
209. Kistner A, Celsi G, Vanpee M, Jacobson SH. Increased systolic daily ambulatory blood pressure in adult women born preterm. *Pediatric Nephrology* 2005;20:232.
210. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000;355:2135-6.
211. Keijzer-Veen MG, Dulger A, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol* 2010;25:509-16.
212. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Morley R. Blood pressure in late adolescence and very low birth weight. *Pediatrics* 2003;111:252-7.
213. Leon DA, Johansson M, Rasmussen F. Gestational Age and Growth Rate of Fetal Mass Are Inversely Associated with Systolic Blood Pressure in Young Adults: An Epidemiologic Study of 165136 Swedish Men Aged 18 Years. *Am J Epidemiol* 2000;152:597-604.
214. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol* 2011;173:797-803.
215. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension* 2011;59:226-34.
216. Duncan AF, Heyne RJ, Morgan JS, Ahmad N, Rosenfeld CR. Elevated systolic blood pressure in preterm very-low-birth-weight infants ≤ 3 years of life. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1115-21.
217. Bonamy AK, Kallen K, Norman M. High blood pressure in 2.5-year-old children born extremely preterm. *Pediatrics* 2012;129:e1199-204.
218. Bonamy A-KE, Bendito ANA, Martin H, Andolf E, Sedin G, Norman M. Preterm Birth Contributes to Increased Vascular Resistance and Higher Blood Pressure in Adolescent Girls. *Pediatr Res* 2005;58:845-9.
219. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:452-8.
220. Witcombe NB, Yiallourou SR, Walker AM, Horne RS. Blood pressure and heart rate patterns during sleep are altered in preterm-born infants: implications for sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2008;122:e1242-8.
221. Johansson S, Iliadou A, Bergvall N, Tuvemo T, Norman M, Cnattingius S. Risk of high blood pressure among young men increases with the degree of immaturity at birth. *Circulation* 2005;112:3430-6.
222. Lurbe E, Redon J, Alvarez V, et al. Relationship between birth weight and awake blood pressure in children and adolescents in absence of intrauterine growth retardation. *Am J Hypertens* 1996;9:787-94.

223. Leeson CPM, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of Low Birth Weight and Cardiovascular Risk Factors on Endothelial Function in Early Adult Life. *Circulation* 2001;103:1264-8.
224. Leeson CPM, Whincup PH, Cook DG, et al. Flow-Mediated Dilation in 9- to 11-Year-Old Children : The Influence of Intrauterine and Childhood Factors. *Circulation* 1997;96:2233-8.
225. Kistner A, Jacobson L, Jacobson SH, Svensson E, Hellstrom ANN. Low Gestational Age Associated with Abnormal Retinal Vascularization and Increased Blood Pressure in Adult Women. *Pediatr Res* 2002;51:675-80.
226. Gournay V, Drouin E, Roze JC. Development of baroreflex control of heart rate in preterm and full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F151-4.
227. Ng PC, Lee CH, Lam CW, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F119-26.
228. Heckmann M, Hartmann MF, Kampschulte B, et al. Persistent high activity of the fetal adrenal cortex in preterm infants: is there a clinical significance? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1303-12.
229. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004;7:847-54.
230. Szathmari M, Vasarhelyi B, Reusz G, Tulassay T. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet* 2000;356:939-40.
231. Martos G, Barrios V, Saenz de Pipaon M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF-I and ghrelin levels in cord blood. Relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2009;161:381-9.
232. Schmelzle HR, Quang DN, Fusch G, Fusch C. Birth weight categorization according to gestational age does not reflect percentage body fat in term and preterm newborns. *Eur J Pediatr* 2007;166:161-7.
233. Roggero P, Gianni ML, Amato O, et al. Is term newborn body composition being achieved postnatally in preterm infants? *Early Hum Dev* 2009;85:349-52.
234. Cooke RJ, Griffin I. Altered body composition in preterm infants at hospital discharge. *Acta Paediatr* 2009;98:1269-73.
235. Atkinson SA, Randall-Simpson J. Factors influencing body composition of premature infants at term-adjusted age. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:393-9.
236. Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JCK. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr* 2004;80:436-40.
237. Thomas EL, Uthaya S, Vasu V, et al. Neonatal intrahepatocellular lipid. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F382-3.
238. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut* 2005;54:122-7.
239. Gianni ML, Mora S, Roggero P, et al. Regional fat distribution in children born preterm evaluated at school age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:232-5.
240. Euser AM, Finken MJJ, Keijzer-Veen MG, et al. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr* 2005;81:480-7.
241. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179-86.
242. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007;356:2053-63.

243. Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008;122:313-21.
244. Willemsen RH, Leunissen RW, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Prematurity is not associated with reduced insulin sensitivity in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1695-700.
245. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
246. Voigt M, Schneider KT, Jahrig K. Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996;56:550-8.
247. Kromeyer-Hauschild M, Wabitsch D, Kunze. Body-Mass-Index für deutsche Kinder und Jugendliche. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* 2001;149:807-9.
248. Kalverboer AF, Touwen BC, Prechtl HF. Follow-up of infants at risk of minor brain dysfunction. *Ann N Y Acad Sci* 1973;205:173-87.
249. Touwen BC, Prechtl HF. Technic of neurological examination and diagnosis in the young child. II. Toddlers and preschool children with mild brain damage. *Maandschr Kinder-geneeskd* 1969;36:280-93.
250. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
251. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
252. Gillman MW, Cook NR. Blood pressure measurement in childhood epidemiological studies. *Circulation* 1995;92:1049-57.
253. Neuhauser H, Thamm M. Blood pressure measurement in the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). Methodology and initial results. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:728-35.
254. Charbonnier FM. AAMI/ANSI standard for automatic or advisory external defibrillators. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standards Institute. *J Electrocardiol* 1993;26:147-50.
255. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ* 2001;322:531-6.
256. de Man SA, Andre JL, Bachmann H, et al. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991;9:109-14.
257. Nelson TR, Pretorius DH. The Doppler signal: where does it come from and what does it mean? *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:439-47.
258. Kellogg DL, Jr., Zhao JL, Wu Y. Endothelial nitric oxide synthase control mechanisms in the cutaneous vasculature of humans in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H123-9.
259. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007;50:659-569.
260. Deurenberg P, Pieters JJ, Hautvast JG. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 1990;63:293-303.
261. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988;60:709-23.

262. Brozek J. Body Composition: The relative amounts of fat, tissue, and water vary with age, sex, exercise, and nutritional state. *Science* 1961;134:920-30.
263. Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions. *Ann N Y Acad Sci* 1963;110:113-40.
264. Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-56.
265. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-7.
266. Siegel MJ, Hildebolt CF, Bae KT, Hong C, White NH. Total and intraabdominal fat distribution in preadolescents and adolescents: measurement with MR imaging. *Radiology* 2007;242:846-56.
267. Lewanczuk RZ, Paty BW, Toth EL. Comparison of the [13C]Glucose Breath Test to the Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp When Determining Insulin Resistance. *Diabetes Care* 2004;27:441-7.
268. Braden B, Lembcke B, Caspary WF. Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit 13C-Atemtests. *Deutsches Ärzteblatt* 2003;100.
269. Remer T, Boye KR, Hartmann MF, Wudy SA. Urinary Markers of Adrenarche: Reference Values in Healthy Subjects, Aged 3-18 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2015-21.
270. Shackleton CHL. Mass spectrometry in the diagnosis of steroid-related disorders and in hypertension research. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1993;45:127.
271. Wudy SA, Hartmann MF, Remer T. Sexual dimorphism in cortisol secretion starts after age 10 in healthy children: urinary cortisol metabolite excretion rates during growth. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E970-6.
272. R_Development_Core_Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2011.
273. Soergel M, Kirschstein M, Busch C, et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997;130:178-84.
274. Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense HW, Rosario AS. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics* 2011;127:e978-88.
275. Mikkola K, Leipala J, Boldt T, Fellman V. Fetal Growth Restriction in Preterm Infants and Cardiovascular Function at Five Years of Age. *The Journal of Pediatrics* 2007;151:494.
276. Bayrakci US, Schaefer F, Duzova A, Yigit S, Bakkaloglu A. Abnormal circadian blood pressure regulation in children born preterm. *J Pediatr* 2007;151:399-403.
277. Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. The EPICure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F108-14.
278. Bolton CE, Stocks J, Hennessy E, et al. The EPICure Study: Association between Hemodynamics and Lung Function at 11 Years after Extremely Preterm Birth. *J Pediatr* 2012.
279. Johansson S, Norman M, Legnevall L, Dalmaz Y, Lagercrantz H, Vanpee M. Increased catecholamines and heart rate in children with low birth weight: perinatal contributions to sympathoadrenal overactivity. *J Intern Med* 2007;261:480-7.
280. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5.
281. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335-47.

282. Harrison MR, Golbus MS, Filly RA, et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis. *J Pediatr Surg* 1982;17:728-42.
283. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, Zulli A, Bertram JF, Black MJ. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297:F1668-77.
284. Jones CA, King S, Shaw NJ, Judd BA. Renal calcification in preterm infants: follow up at 4-5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F185-9.
285. Bacchetta J, Harambat J, Guy B, Putet G, Cochat P, Dubourg L. Long term renal outcome of children born preterm: a regular follow-up is needed. *Arch Pediatr* 2009;16 Suppl:S42-8.
286. Vanpee M, Blennow M, Linne T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992;121:784-8.
287. Kistner A, Celsi G, Vanpee M, Jacobson SH. Increased blood pressure but normal renal function in adult women born preterm. *Pediatr Nephrol* 2000;15:215-20.
288. Gillman MW, Cook NR, Rosner B, et al. Identifying children at high risk for the development of essential hypertension. *J Pediatr* 1993;122:837-46.
289. Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. *Pediatrics* 1989;84:633-41.
290. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995;8:657-65.
291. Böhm M, Kindermann M, Laufs U, Scheller B. Herz und Koronarkreislauf. In: Siegenthaler W, Blum H, eds. *Klinische Pathophysiologie*: Georg Thieme Verlag; 2006:587-652.
292. Evensen KA, Steinshamn S, Tjonna AE, et al. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood. *Early Hum Dev* 2009;85:239-45.
293. Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function, and risk factors for atherosclerosis. *The Lancet* 2001;358:1159.
294. Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:343-68.
295. Brambilla P, Bedogni G, Moreno LA, et al. Crossvalidation of anthropometry against magnetic resonance imaging for the assessment of visceral and subcutaneous adipose tissue in children. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:23-30.
296. Mast M, Kortzinger I, König E, Müller MJ. Gender differences in fat mass of 5-7-year old children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:878-84.
297. Owens S, Gutin B, Ferguson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr* 1998;133:41-5.
298. Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, Tropper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1174-9.
299. Dahlgren J, Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age. *Clinical Endocrinology* 1998;49:353-61.
300. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Parviainen M, Halonen P, Voutilainen R. Increased adrenocortical and adrenomedullary hormonal activity in 12-year-old children born small for gestational age. *The Journal of Pediatrics* 2002;141:477.
301. Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, de Delemarre-van Waal HA. Pubertal development in children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1497-505.

302. Boonstra VH, Mulder PGH, de Jong FH, Hokken-Koelega ACS. Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels and Pubarche in Short Children Born Small for Gestational Age before and during Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:712-7.
303. Plank C, Meissner U, Rauh M, et al. Cortisol-cortisone ratios in small for gestational age (SGA) children without postnatal catch-up growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:304-9.
304. Ong KK, Potau N, Petry CJ, et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2647-51.
305. Grunau RE, Haley DW, Whitfield MF, Weinberg J, Yu W, Thiessen P. Altered basal cortisol levels at 3, 6, 8 and 18 months in infants born at extremely low gestational age. *J Pediatr* 2007;150:151-6.
306. Buske-Kirschbaum A, Krieger S, Wilkes C, Rauh W, Weiss S, Hellhammer DH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and the cellular immune response in former preterm children. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3429-35.
307. Turpeinen U, Valimaki MJ, Hamalainen E. Determination of salivary cortisol by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:592-7.
308. Walker BR, Irving RJ, Andrew R, Belton NR. Contrasting effects of intrauterine growth retardation and premature delivery on adult cortisol secretion and metabolism in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:351-5.
309. Knoflach M, Kiechl S, Kind M, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). *Circulation* 2003;108:1064-9.
310. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338:1650-6.

8 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abbildung 1. Untersuchung der endothelialen Funktion mittels Laser Doppler und Wärme..	29
Abbildung 2. Bestimmung der viszeralen Bauchfettmenge mittels MRT.	33

Tabellen

Tabelle 1. Kriterien zur klinischen Diagnosestellung eines metabolischen Syndroms.....	10
Tabelle 2. Altersspanne der Kinder bei den Vorsorgeuntersuchungen.....	24
Tabelle 3. Allgemeine Daten der Studienteilnehmer.	39
Tabelle 4. Basisdaten zu Schwangerschaft und Geburt.	40
Tabelle 5. Ursachen der Frühgeburtlichkeit.	41
Tabelle 6. Daten zur postnatalen Morbidität für die Gruppe der Frühgeborenen.	42
Tabelle 7. Geburtsmaße.....	43
Tabelle 8. Perzentilwerte des Geburtsgewichtes.....	43
Tabelle 9. Perzentilwerte der Geburtslänge.	44
Tabelle 10. Perzentilwerte des Kopfumfanges bei Geburt.....	44
Tabelle 11. Postnatale Ernährung.....	45
Tabelle 12. Perzentilenschneidende Gewichtszunahme im ersten Lebensjahr.	46
Tabelle 13. Variablen, die mit einer perzentilenschneidenden Gewichtszunahme von Geburt bis zum zwölften Lebensmonat assoziiert sind.	47
Tabelle 14. Daten zur Erhebung der Energie- und Nährstoffaufnahme.....	48
Tabelle 15. BMI der Eltern, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen bei Verwandten ersten bis zweiten Grades.	49
Tabelle 16. Systolischer und diastolischer Blutdruck bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen für die Gesamtgruppe und nach Ausschluss der SGA-Kinder.....	51
Tabelle 17. Anzahl der Früh- bzw. Reifgeborenen, deren Blutdruckwerte ≥ 95 . bzw. ≥ 99 . Perzentile liegen.	52
Tabelle 18. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit systolischem Blutdruck.....	52
Tabelle 19. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit diastolischem Blutdruck.	53
Tabelle 20. Ergebnisse der Periflux-Messung bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.	54
Tabelle 21. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit der relativen Durchblutungsänderung auf Wärme in %.	55
Tabelle 22. Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang am Untersuchungstag bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.....	56
Tabelle 23. BMI bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.	57
Tabelle 24. Taillen- und Beckenumfang, Taille-Hüft-Quotient.....	58
Tabelle 25. Hautfaltendicken und Körperfett in % bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.	59
Tabelle 26. Ergebnisse der BIA-Messung bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.	60
Tabelle 27. BIA: Korrelationen Körperfettanteil.	61
Tabelle 28. Allgemeine Daten der Studienteilnehmer mit gültiger MRT-Untersuchung.....	63
Tabelle 29. Ergebnisse der MRT-Untersuchung bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.....	64
Tabelle 30. Lineare Regressionsanalyse – Assoziation mit der Gesamtmenge des viszeralen Bauchfettes der gemessenen Schicht.....	65
Tabelle 31. Messergebnisse des [^{13}C]-Glukose Atemtestes bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen.	66
Tabelle 32. Lineare Regressionsanalyse – Assoziationen mit der Insulinsensitivität.....	66

Tabelle 33. Parameter des Steroidstoffwechsels bei Frühgeborenen vs. Reifgeborenen..... 68
Tabelle 34. Steroidprofil: Korrelationen der Cortisolproduktionsrate und der adrenalen
Androgenproduktion. 69

9 Anhang 1: Erhobene Variablen

Allgemeine Daten

Geburtsdatum

Geschlecht

Ethnische Zugehörigkeit

Wohnort

Untersuchungsdatum

Alter am Untersuchungstag

Datum der MRT-Untersuchung falls abweichend vom Untersuchungsdatum

Raumtemperatur am Untersuchungstag

Nüchternzeit bis Untersuchungsbeginn

Schwangerschafts-, Geburts- und Neonatalanamnese

Gestationsalter

Korrekturfaktor bei Frühgeburtlichkeit

Geburtsgewicht

Geburtslänge

Kopfumfang bei Geburt

Perzentilwert des Geburtsgewichts

SGA

Perzentilwert der Geburtslänge

Perzentilwert des Kopfumfangs bei Geburt

Anzahl der vorausgegangenen Schwangerschaften

ICSI

IVF

Mehrlingsschwangerschaft

Anzahl der Mehrlinge

Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft

Menge des täglichen Nikotinkonsums während der Schwangerschaft

Durchführung eines oralen Glukosetoleranztestes während der Schwangerschaft

Pathologischer oraler Glukosetoleranztest während der Schwangerschaft

Therapiepflichtige mütterliche Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft

Art der Therapie der Glukosetoleranzstörung während der Schwangerschaft

Mütterliche Hypertonie während der Schwangerschaft

Therapiepflichtige mütterliche Hypertonie während der Schwangerschaft

Art der Therapie der mütterlichen Hypertonie

Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft

Art der Medikamente während der Schwangerschaft

Mütterliche Infektionen während der Schwangerschaft

Sonstige mütterliche Erkrankungen während der Schwangerschaft

Mütterlicher Alkohol-/ Drogenabusus während der Schwangerschaft

Sonstige Einflüsse und Besonderheiten während der Schwangerschaft

Auffälligkeiten bei den gynäkologischen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen

Auffälligkeiten in den pränatalen Vorsorgesonographien

Im Mutterpass dokumentierte Hinweise auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion

Mütterliches Gewicht vor der Schwangerschaft

Mütterliches Gewicht nach der Schwangerschaft

Mütterliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

Alter der Mutter während der Schwangerschaft

Spontanentbindung

Ursache der Frühgeburtlichkeit

Nabelschnur-pH

Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten

Postnataler Klinikaufenthalt

Dauer des postnatalen Klinikaufenthaltes

Postnataler Aufenthalt auf der Intensivstation

Dauer des postnatalen Aufenthaltes auf der Intensivstation

Postnataler Sauerstoffbedarf

Dauer des postnatalen Sauerstoffbedarfs

Postnataler CPAP-Bedarf

Dauer des postnatalen CPAP-Bedarfs

Postnatale Intubation und Beatmung

Dauer der postnatalen Intubation und Beatmung

Alter bei letzter erforderlicher Sauerstoffgabe

IVH

Maximaler Grad der IVH

PVL

Maximaler Grad der PVL

Retinopathie

Maximaler Grad der Retinopathie

Operationen während der Neonatalzeit

Darmoperationen während der Neonatalzeit

Vitium cordis

Hypothyreose

Hypoglykämien während der Neonatalzeit

Infektionen während der Neonatalzeit

Anämie, Transfusionsbedarf

Krampfanfälle

Neurologische Auffälligkeiten

Respiratorische Anpassungsstörung

ANS

Bradykardien

Trinkschwäche

Hyperbilirubinämie

Daten aus dem Vorsorgeuntersuchungsheft

Körperlänge zu den Zeitpunkten der neun Vorsorgeuntersuchungen

Körpergewicht zu den Zeitpunkten der neun Vorsorgeuntersuchungen

Kopfumfang zu den Zeitpunkten der neun Vorsorgeuntersuchungen

Perzentilwerte der Körperlänge zu den Zeitpunkten der neun Vorsorgeuntersuchungen

Perzentilwerte des Körpergewichtes zu den Zeitpunkten der neun Vorsorgeuntersuchungen

Perzentilwerte des Körpergewichtes < 10 zu den Zeitpunkten der neun Vorsorgeuntersuchungen

Perzentilwerte des Kopfumfanges zu den Zeitpunkten der neun Vorsorgeuntersuchungen

Perzentilanschneidende Gewichtszunahme > 25 Perzentile von Geburt bis zum zwölften Lebensmonat

Perzentilanschneidende Gewichtszunahme > 25 Perzentile vom dritten bis zwölften Lebensmonat

Entwicklungsanamnese

Alter Sitzen

Korrigiertes Alter Sitzen

Alter Krabbeln

Korrigiertes Alters Krabbeln

Alter Stehen

Korrigiertes Alter Stehen

Alter Laufen

Korrigiertes Alter Laufen

Alter erste Worte

Korrigiertes Alter erste Worte

Alter erste Sätze

Korrigiertes Alter erste Sätze

Physiotherapie

Dauer der Physiotherapie

Ergotherapie

Dauer der Ergotherapie

Logopädie

Dauer der Logopädie

Frühförderung

Dauer der Frühförderung

Integrationsmaßnahme im Kindergarten

Dauer der Integrationsmaßnahme im Kindergarten

Alter bei Einschulung

Vorschule

Förderschule

Muttermilchernährung

Dauer der ausschließlichen Ernährung mit Muttermilch

Gesamtdauer der Ernährung mit Muttermilch

Alter bei Einführung von Breikost

Alter bei Einführung von Getreideprodukten

Alter bei Einführung von Kuhmilchprodukten

Einschätzung der Eltern bezüglich der Menge der Nahrungsaufnahme

Einschätzung der Eltern bezüglich der körperlichen Aktivität

Erkrankungen des Studienteilnehmers

Dauermedikation des Studienteilnehmers

Längere Dauermedikation in den vorausgegangenen Lebensjahren

Allergien

Nachweis der Allergien

Nahrungsmittelintoleranzen

Nachweis der Nahrungsmittelintoleranzen

Sehstörung

Sehhilfe

Hörstörung

Hörgeräteversorgung

Atemwegserkrankungen

Entwicklungsverzögerung

Konzentrationsstörung

Geistige Retardierung

Körperliche Behinderung

Hilfsmittel

Familienanamnese

Geburtsdatum der Mutter

Geburtsdatum des Vaters

Ethnizität und Nationalität der Mutter

Ethnizität und Nationalität des Vaters

Ausbildung und Beruf der Mutter

Ausbildung und Beruf des Vaters

Körpergewicht der Mutter

Körpergröße der Mutter

BMI der Mutter

Körpergewicht des Vaters

Körpergröße des Vaters

BMI des Vaters

BMI des Vaters $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

BMI der Mutter

BMI der Mutter $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

Mütterliche Erkrankungen

Väterliche Erkrankungen

Diabetes Typ 1 in der Familie der Mutter, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Diabetes Typ 1 in der Familie des Vaters, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Diabetes Typ 2 in der Familie der Mutter, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Diabetes Typ 2 in der Familie des Vaters, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Therapiepflichtige Hypertonie in der Familie der Mutter, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Therapiepflichtige Hypertonie in der Familie des Vaters, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Fettstoffwechselstörungen in der Familie der Mutter, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Fettstoffwechselstörungen in der Familie des Vaters, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Adipositas in der Familie der Mutter, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Adipositas in der Familie des Vaters, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Familie, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie, Verwandtschaftsgrad der betroffenen Familienmitglieder

Anzahl der Geschwister

Erkrankungen der Geschwister

Energie- und Nährstoffaufnahme

Energie in kcal bzw. kJ

Fett in Gramm

Fett in %

Fett in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht

Kohlenhydrate in Gramm

Kohlenhydrate in %

Kohlenhydrate in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht

Protein in Gramm

Protein in %

Protein in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht

Körperliche Aktivität

Körperliche Untersuchung

Erkennbare Gesundheitsstörung

Spastik

Pubertätszeichen

Neurologische Auffälligkeiten

Klassifikationsziffer nach Touwen und Prechtl

Blutdruck

Systolischer Blutdruck zum Messzeitpunkt 1, 2 und 3

Diastolischer Blutdruck zum Messzeitpunkt 1, 2 und 3

Perzentilwert des mittleren systolischen Blutdrucks

Perzentilwert des mittleren diastolischen Blutdrucks

Perzentilwert des mittleren systolischen Blutdrucks > 90

Perzentilwert des mittleren diastolischen Blutdrucks > 90

Endotheliale Funktion

Basalwert in PU rechter Arm, außen

Maximalwert in PU rechter Arm, außen

% change rechter Arm, außen

Basalwert in PU rechter Arm, innen

Maximalwert in PU rechter Arm, innen

% change rechter Arm, innen

Basalwert in PU linker Arm, außen

Maximalwert in PU linker Arm, außen

% change linker Arm, außen

Basalwert in PU linker Arm, innen

Maximalwert in PU linker Arm, innen

% change linker Arm, innen

Mittelwert der vier % change Werte

Maximalwert der vier % change Werte

Hauttemperatur

Gültige Untersuchung

Anthropometrische Daten

Körpergewicht am Untersuchungstag

Körpergröße am Untersuchungstag

Kopfumfang am Untersuchungstag

Perzentilwert des Körpergewichts

Perzentilwert der Körpergröße

Spannweite

BMI

Perzentilwert des BMI

Perzentilwert des BMI > 90

Taillenumfang

Hüftumfang

Taille-Hüft-Quotient

Hautfaldendicke „Trizeps“

Hautfaldendicke „Bizeps“

Hautfaldendicke „Subskapulär“

Hautfaldendicke „Suprailiaka“

Körperzusammensetzung (BIA)

Widerstand 50

Reaktanz 50

Handwiderstand

Fußwiderstand

Prüfsumme

Körperwasser in kg

Körperwasser in %

Magermasse in kg

Magermasse in %

Phasenwinkel

Körperfett in kg

Körperfett in %

Gültige Untersuchung

Viszeraler Bauchfettanteil

Gesamtfettmenge der gemessenen Schicht in cm^3

Gesamtfettmenge als Prozentwert des Schichtvolumens

Viszerale Bauchfettmenge der gemessenen Schicht in cm^3

Viszerale Bauchfettmenge als Prozentwert des Schichtvolumens

Viszeraler Bauchfettanteil als Prozentwert der Gesamtfettmenge

Gültige Untersuchung

Insulinsensitivität

Ausgangswert Probe 1

Ausgangswert Probe 2

Messwert 90 Minuten nach Glukoseingestion Probe 1

Messwert 90 Minuten nach Glukoseingestion Probe 2

Mittlerer Ausgangswert

Mittlerer Messwert 90 Minuten nach Glukoseingestion

Gültige Untersuchung

Steroidstoffwechsel

Urinmenge

Kreatinin

5 α -Androstan-3 α -ol-17-on (Androsteron)

5 β -Androstan-3 α -ol-17-on (Etiocholanolon)

5-Androsten-3 β ,17 α -diol

5-Androsten-3 β -ol-17-on (DHEA)

5 α -Androstan-3 α -ol-11,17-dion

Estron

Estradiol

Testosteron

5 β -Pregnan-3 α ,17 α -diol-20-on

5 α -Androstan-3 α ,11 β -diol-17-on

5 β -Androstan-3 α ,11 β -diol-17-on

5 α -Pregnan-3 α ,17 α -diol-20-on

5-Androsten-3 β ,16 α -diol-17-on (16 α -Hydroxy-DHEA)

5 β -Pregnan-3 α ,20 α -diol

5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 α -triol

5-Pregnen-3 β ,20 α -diol

5-Androsten-3 β ,16 α ,17 β -triol (Androstentriol-16 α)

5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,21-triol-20-on

5 β -Pregnan-3 α ,21-di-ol-20-on

Estriol

5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 α -triol-11-on

5-Pregnen-3 β ,17 α ,20 α -triol

5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,21-triol-11,20-dion (Tetrahydrocortison)

5 β -Pregnan-3 α ,21-diol-11,20-dion

5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,21-triol-20-on

5 α -Pregnan-3 α ,11 β ,21-triol-20-on

5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-on (Tetrahydro-Cortisol)

5 α -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-on (Allo-Tetrahydro-Cortisol)

5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 α ,21-tetrol-11-on (α -Cortol)

5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,20 β ,21-pentol (β -Cortol)

5 β -Pregnan-3 α ,17 α ,20 β ,21-tetrol-11-on (α -Cortolon)

5 β -Pregnan-3 α ,11 β ,17 α ,20 α ,21-pentol (β -Cortolon)

4-Pregnen-11 β ,17 α ,21-triol-3,20-dion

4-Pregnen-6 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-3,20-dion

4-Pregnen-11 β ,17 α ,20 α ,21-tetrol-3-on

Cortisolproduktionsrate = Tetrahydro-Cortisol + Allo-Tetrahydro-Cortisol + α -Cortol + β -Cortol + Tetrahydrocortison + α -Cortolon + β -Cortolon

Globale 11 β -HSD Aktivität = (Tetrahydro-Cortisol + Allo-Tetrahydro-Cortisol) : Tetrahydrocortison Adrenale

Androgenproduktion = Androsteron + Etiocholanolon + 5-Androsten-3 β ,17 α -diol + 5-Androsten-3 β ,17 β -diol + DHEA + 16 α -Hydroxy-DHEA + Androstentriol-16 α

10 Anhang 2: Aufklärungsbogen**Indikatoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei frühgeborenen und reifgeborenen Kindern im Alter von 6 bis 7 Jahren****Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung**

Vollständige Bezeichnung des Forschungsvorhabens:

„Nicht-invasive Untersuchungen von Indikatoren für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms bei sehr unreifen Frühgeborenen im Alter von 5 bis 7 Jahren“

Verantwortlicher Träger und Leiter des Forschungsvorhabens:

Dr. med. E. Landmann / Prof. Dr. med. J. Kreuder
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
der Justus-Liebig-Universität Giessen
Feulgenstrasse 12
35392 Giessen

Proband/in (Name, Vorname):

....., geb. am Teiln.-Nr.
.....

Sehr geehrte Eltern,

unsere Arbeitsgruppe ist sehr daran interessiert, neue wissenschaftliche Erkenntnisse in dem oben genannten Forschungsvorhaben zu gewinnen. Wir wären Ihnen daher sehr dankbar, wenn Sie sich zur Teilnahme Ihres Kindes an dem Forschungsvorhaben bereit erklären würden. Diese ist selbstverständlich freiwillig, Ihr Kind wird in dieses Forschungsvorhaben also nur dann einbezogen, wenn Sie Ihre Einwilligung dazu erklären. Um Sie über das Vorhaben und über die etwaigen Vorteile und Risiken bei der Teilnahme Ihres Kindes zu informieren, wird der verantwortliche Arzt ein ausführliches Gespräch mit Ihnen führen. Vor diesem Gespräch **möchten wir Sie bitten, die nachfolgenden Ausführungen zu lesen**. Sie können sich dadurch bereits einen eingehenden Überblick verschaffen.

A. Das Forschungsvorhaben

1. Worum geht es?

Es ist denkbar, dass ehemals zu früh geborene Kinder dazu neigen, als Erwachsene an Übergewicht, Bluthochdruck und dem sogenannten Alterszucker zu erkranken.

Wir wollen nun untersuchen, ob sich bei ehemals zu früh geborenen Kindern bereits im Alter von 6 oder 7 Jahren Hinweise auf eine verstärkte Neigung zur späteren Entwicklung der obengenannten Erkrankungen zeigen.

Im Rahmen des Vorhabens ist geplant, bei Ihrem Kind verschiedene Untersuchungen durchzuführen:

- a) Untersuchung der Empfindlichkeit gegenüber Insulin („Insulinsensitivität“). Hierzu wird der sog. ^{13}C -Glukoseatemtest durchgeführt. Ihr Kind soll dafür eine Zuckerlösung trinken (ca. 150 ml, entspricht einem kleinen Glas). Ein Teil des Zuckers enthält ein etwas schwereres Kohlenstoffatom (^{13}C), wie es auch natürlicherweise im Körper vorkommt. Dieser Zucker wird wie sonst auch im Körper umgewandelt und als Kohlendioxid ausgeatmet. 90 Minuten nach Trinken der Zuckerlösung können wir dann in der ausgeatmeten Luft Anteile dieses Zuckers messen und daraus die Empfindlichkeit gegenüber Insulin berechnen.
- b) Blutdruckmessung
- c) Untersuchung des Widerstands in den Blutgefäßen („vaskuläre Resistenz“). Der Widerstand wird in den Blutgefäßen am Unterarm gemessen. Hierzu wird ein Laser Doppler Gerät benutzt. Das Gerät sendet einen kurzen Lichtimpuls aus. Der Lichtimpuls tritt durch die oberste Schicht der Haut und wird von dem durchfließenden Blut reflektiert. Der hierbei verwendete Lichtimpuls ist so schwach, dass die Haut in keinsten Weise belastet wird. Zuvor wird eine 0,5 x 0,5 cm große Sonde auf den Unterarm aufgelegt. Diese Sonde wird bis 40 °C erwärmt, was dazu führt, dass sich an dieser Stelle die Gefäße erweitern und damit der Blutfluss erhöht wird. Die Messung dauert wenige Sekunden und ist *nicht* schmerzhaft.
- d) Untersuchung des Körperfettanteils. Dies geschieht mit der BIA-Methode („Bioelektrische Impedanzanalyse“). Vergleichbar mit einem EKG („Herzstromkurve“) werden hierbei Elektroden auf die Haut geklebt. Dann wird ein extrem schwaches, nicht spürbares elektrisches Signal von einer Elektrode abgegeben und von den anderen Elektroden registriert. Anhand des gemessenen Widerstandes kann der Körperfettanteil be-

stimmt werden. Diese Untersuchung dauert nur wenige Minuten. Auch diese Untersuchung ist absolut ungefährlich und selbstverständlich nicht schmerzhaft. Die selbe Untersuchung wird auch routinemäßig in der Betreuung übergewichtiger Patienten verwendet.

- e) Messung des Fettanteils im Bauchbereich. Hierzu wird eine Kernspinuntersuchung (MRT) durchgeführt. Da nur eine Schichtaufnahme erfolgt, dauert diese Untersuchung nur wenige Minuten. Die Kernspinuntersuchung ist **nicht** mit einer Strahlenbelastung verbunden. Kernspinuntersuchungen werden von manchen Kindern als laut empfunden. Wenn Ihr Kind möchte, kann es dabei einen Kopfhörer aufsetzen. Metallhaltige Gegenstände müssen vor der Untersuchung abgelegt werden. Bitte weisen Sie den Untersucher darauf hin, falls sich nicht entfernbare Metallteile (z.B. nach Operation) im Körper befinden. Kinder mit Herzschrittmacher oder Herzrhythmusstörungen können an dieser Untersuchung nicht teilnehmen.
- f) Messung der Geschlechtshormone (Androgene und Östrogene) im Urin Ihres Kindes.

2. Bringt mir die Teilnahme persönliche Vorteile?

Ihre Teilnahme ist mit **keinerlei persönlichen Vorteilen** für Sie oder Ihr Kind verbunden. Die Teilnahme Ihres Kindes ermöglicht uns jedoch den Gewinn neuer Erkenntnisse durch Forschung zum Nutzen zukünftiger Kinder. Mit Ihrer Teilnahme leisten Sie also einen uneigennütigen Beitrag zur Förderung des medizinischen Fortschritts.

3. Welche Risiken und Belastungen sind zu befürchten?

Es bestehen keine Risiken und nur geringe Belastungen für Ihr Kind. Die Untersuchungen sind **nicht schmerzhaft**. Es findet **keine Blutentnahme** statt. Sollte Ihr Kind im Laufe der Untersuchungen nicht mehr bereit sein „mitzumachen“, so werden wir die entsprechende Untersuchung selbstverständlich nicht durchführen.

B. Woran ist noch zu denken?

1. Ihre persönlichen Daten werden geschützt.

Die Durchführung des Forschungsvorhabens erfordert es, dass von Ihnen personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit Ihres Kindes, erhoben, aufgezeichnet und verarbeitet werden. Die erhobenen Daten werden für die **wissenschaftliche Auswertung** des

Forschungsvorhabens verwendet, für die **Überwachung** des Forschungsvorhabens durch die zuständigen Überwachungsbehörden sowie für die **Archivierung** der Forschungsergebnisse. Die Daten können darüber hinaus auch für eine **Veröffentlichung** der Forschungsergebnisse (beispielsweise in medizinischen Fachzeitschriften) verwendet werden.

Die Erhebung, Verarbeitung, Weitergabe und Speicherung der Daten unterliegt strengen **spezialgesetzlichen Bestimmungen**, die restriktiv eingehalten werden. Dementsprechend erfolgt eine Weitergabe und Einsichtnahme der personenbezogenen Daten nur durch die zuständigen Überwachungsbehörden und durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter der Einrichtung, die die Durchführung des Forschungsvorhabens finanziell fördert. Im übrigen unterliegen die Daten Ihres Kindes den allgemeinen Bestimmungen des **hessischen Datenschutzgesetzes**. Insbesondere eine Veröffentlichung der Daten in wissenschaftlichen Publikationen erfolgt nur, wenn zuvor jeder Bezug zu Ihrem Kind unkenntlich gemacht worden ist, entweder durch **Anonymisierung** oder durch Verwendung eines anderen Namens, also eines **Pseudonyms**.

Ansprechpartner für die Verwaltung Ihrer Daten ist:

Dr. med. E. Landmann
Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität
Abt. f. Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie
Feulgenstrasse 12
35392 Giessen
Eva.Landmann@paediat.med.uni-giessen.de

2. Es besteht Versicherungsschutz.

Für das Vorhaben besteht nach schriftlicher Bestätigung des Versicherers Versicherungsschutz nach den Grundsätzen der allgemeinen Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums. Außerdem besteht eine Wegeversicherung. Bitte beachten Sie, dass Sie **bei Auftreten einer Gesundheitsschädigung**, wenn sie Folge des Forschungsvorhabens sein könnte, gehalten sind, diesen Schaden dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen. In einem solchen Fall sind Sie zudem gehalten, zweckmäßige Maßnahme zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen. Ausführlichere Informationen hierüber erhalten Sie im Arztgespräch, auch darüber, wie Sie sich verhalten müssen, um Ihren Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Auf Wunsch können Sie auch gerne Einsicht in die Versicherungsbedingungen nehmen.

3. Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden.

Wenn Sie möchten, daß Ihr Kind aus dem Forschungsvorhaben ausscheidet, können Sie Ihre Einwilligung jederzeit und **ohne Angabe von Gründen** widerrufen. Durch den Widerruf entstehen Ihnen und Ihrem Kind **keinerlei Nachteile**.

Zum Zeitpunkt Ihres Widerrufs bereits erhobene **personenbezogene Daten** werden von Ihrem Widerruf jedoch nur dann erfasst, wenn deren weitere Verwendung nicht erforderlich ist. Häufig ist eine solche **weitere Verwendung** der bereits erhobenen Daten jedoch erforderlich, um die **wissenschaftliche Auswertung** des Forschungsvorhabens nicht zu gefährden. Sollten bei dem Ausscheiden Ihres Kindes aus dem Forschungsvorhaben bereits einzelne Maßnahmen bei Ihrem Kind durchgeführt worden sein, läge eine Löschung der bereits erhobenen Daten auch gar nicht **in Ihrem eigenen Interesse**. Denn sollten im Nachhinein Risiken oder Nebenwirkungen dieser Maßnahmen bekannt werden, können wir Sie nur dann über eine medizinische Nachsorge informieren, wenn uns zu diesem Zeitpunkt Ihre Daten noch vorliegen.

Wir werden daher im Fall eines Widerrufs **unverzüglich prüfen**, ob die Daten Ihres Kindes aus den genannten Gründen weiter benötigt werden. Sollte dies nicht der Fall sein, werden die Daten Ihres Kindes je nach den technischen Gegebenheiten umgehend gesperrt, gelöscht oder vernichtet. Anderenfalls werden Ihre Daten erst mit Wegfall der genannten längerfristigen Verwendungszwecke gelöscht, unabhängig hiervon jedoch spätestens mit Ablauf der vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist.

C. Einwilligungserklärung

Ich habe mir anhand des ausgehändigten Aufklärungsbogens einen Überblick über das Forschungsvorhaben verschafft.

Anschließend hat Dr. am um Uhr ein ausführliches Gespräch mit mir geführt. Gegenstand des Gesprächs war insbesondere

- der nähere Inhalt und der praktische Ablauf des Vorhabens, vor allem

.....

.....
.....;

- die Frage, inwieweit Vorteile, Risiken oder Belastungen zu erwarten sind, vor allem

.....

.....
.....;

- Fragen des Daten- und Versicherungsschutzes sowie der Hinweis auf mein jederzeitiges Widerrufsrecht.

Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe eine Kopie der vorliegenden Unterlagen erhalten. Anschließend wurde mir ausreichend Zeit gewährt, um in Ruhe über die Teilnahme meines Kindes nachzudenken. Derzeit habe ich keine weiteren Fragen.

Mit der Teilnahme meines Kindes an dem Forschungsvorhaben bin ich einverstanden.

Meine Einwilligung umfasst auch die beschriebene Verwendung personenbezogener Daten, insbesondere die Erhebung und Verarbeitung von Angaben über die Gesundheit meines Kindes.

.....

(Ort, Datum)

.....

(NAME, VORNAME in Druckschrift)

(Unterschrift)

Vielen Dank für Ihre Hilfe! Selbstverständlich werden wir Sie umgehend informieren, falls im Verlauf des Forschungsvorhabens Informationen bekannt werden, die Ihre Bereitschaft zur weiteren Mitwirkung beeinflussen könnten.

.....
(Ort, Datum)

.....
(Unterschrift Untersuchungsleiter / Stellvertreter)

11 Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

12 Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung sowie bei der Niederschrift der Studienergebnisse mit Rat und Tat zur Seite standen. Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Eva Landmann, die mich während der gesamten Zeit unterstützt und begleitet hat und (trotz Mutterschutz) immer als Ansprechpartnerin zur Verfügung stand. Frau Prof. Dr. oec. troph. Silvia Rudloff danke ich für viele anregende Diskussionen, für die immer Zeit und gute Laune vorhanden war. Ich danke den beiden Studienschwestern Sandra Stefan und Susanne Stingl für die schöne Zusammenarbeit bei den Untersuchungen sowie ihren umsichtigen Umgang mit den Studienteilnehmern und ihren Eltern. Herrn Herbert Kattenborn möchte ich für seine Unterstützung beim Aufbau der umfangreichen ACCESS-Datenbank und seine Geduld für Änderungs- und Ergänzungswünsche danken. Herrn PD Dr. med. Jürgen Bauer danke ich für die Möglichkeit der Nutzung des MRT-Gerätes sowie Herrn Ali Rad für die Durchführung der Kernspinuntersuchungen, seine Unterstützung darüber hinaus bei der Bearbeitung und Auswertung der Bilder und die Versorgung mit persischem Tee. Weiterhin danke ich den Gesundheitsämtern und Kinderärzten für ihr Engagement bei der Rekrutierung der Frühgeborenen. Ganz besonders möchte ich mich bei den Kindern bedanken, die mit viel Begeisterung an der Studie teilgenommen haben sowie ihren Eltern, die großes Interesse an der Studie zeigten und sich trotz langer Anfahrtswege oder Berufstätigkeit Zeit dazu genommen haben. Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Stefan Wudy und Frau Dr. rer. nat. Michaela Hartmann für die Analyse der Steroidprofile. Für die Kooperationen im Rahmen der statistischen Auswertungen der Untersuchungen danke ich Herrn Prof. Dr. rer. nat. Konstantin Strauch (Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für genetische Epidemiologie) und Herrn Dipl. human. biol. Markus Brugger (Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für genetische Epidemiologie). Ganz besonders

danke ich auch meinen Eltern, Julia Lindner, Anja Mohr und Anna von Bohlen für das Korrekturlesen.

Nicht zuletzt danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), die die finanziellen Mittel für diese Studie zur Verfügung gestellt hat (LA 2428/1-1) und es mir ermöglichte im Rahmen einer 50%-Stelle als wissenschaftliche Angestellte vom 15.01.2008 bis zum 14.01.2010 das Projekt durchzuführen.