

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

**Zusammenhang pulmonaler Outcome-Parameter mit dem
polygenetischen Summenscore der Handgriffkraft bei
Frühgeborenen**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von
Nele Gladbach
aus Buchholz in der Nordheide

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jost Steinhäuser

Tag der mündlichen Prüfung: 20.10.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.10.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Frühgeborene	1
1.2 Handgriffkraft	3
1.3 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und polygenetische Risikoscores (PRS) ...	5
1.4 Fragestellung der Arbeit	8
2 Material und Methoden	10
2.1 Die GNN-Studie	10
2.2 Arbeitsmaterialien	12
2.3 Chemikalien	13
2.4 DNA-Isolierung der Nabelschnurproben.....	13
2.5 Chip-Genotypisierung	15
2.6 Imputation	17
2.7 Bestimmung der Handgriffkraft.....	18
2.7.1 Bestimmung des PRS für die Handgriffkraft.....	18
2.7.2 Experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft.....	20
2.8 Lungenfunktionsuntersuchung	21
2.9 Statistik	23
3 Ergebnisse	24
3.1 Die Kohorte.....	24
3.2 Klinische perinatale Daten	24
3.3 Genetischer Summenscore vs. experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft	26
3.4 Frühgeborene vs. Termingeborene: Anthropometrische Daten, Handgriffkraft und FEV 1	27
3.5 Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. postnatale pulmonale Outcome-Parameter	29
3.6 Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. Lungenfunktion Frühgeborener im Alter von 5 bzw. 6 Jahren	30
3.7 Sportliche Aktivität	31

4 Diskussion	34
4.1 Handgriffkraft: genetischer Summenscore vs. experimentelle Bestimmung	34
4.2 Frühgeborene vs. Termingeborene	36
4.3 Assoziation des PRS der Handgriffkraft mit postnatalen pulmonalen Outcome-Parametern bei Frühgeborenen.....	39
4.4 Assoziation des PRS der Handgriffkraft mit der FEV 1 im Alter von 5 bzw. 6 Jahren bei Frühgeborenen	39
4.4.1 Physische Aktivität zur Verbesserung der Griffkraft bzw. der FEV 1	40
4.4.2 Genetischer Summenscore der Handgriffkraft als Screening-Parameter für die Lungenfunktion frühgeborener Kinder	44
4.5 Verteilung der Körpermasse bei Frühgeborenen in Relation zur Handgriffkraft.....	48
4.6 Fazit und Ausblick.....	50
5 Zusammenfassung	52
6 Literaturverzeichnis	54
7 Anhang	63
7.1 Anhang 1: Studienzentren in Deutschland	63
7.2 Anhang 2: Einwilligungserklärung.....	65
7.3 Anhang 3: Aufklärungsbogen für Eltern.....	67
7.4 Anhang 4: Datenerhebungsbögen 1/3, 2/3, 3/3, 4.....	74
7.5 Anhang 5: Mit der Handgriffkraft assoziierte SNPs (Tikkanen et al., 2018)	78
7.6 Anhang 6: In dieser Arbeit nicht berücksichtigte SNPs, die in der Arbeit von Tikkanen et al. mit der Handgriffkraft assoziiert waren.....	79
8 Danksagung	80
9 Lebenslauf	81

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Illumina Chip	15
Abbildung 2:	Genotype Calling mit dem Programm GenomeStudio: Darstellung eines SNPs mit guter Qualität.....	16
Abbildung 3:	Gaußsche Normalverteilung der genetischen Summenscores.....	20
Abbildung 4:	JAMAR R Plus+ Handkraftmesser.....	21
Abbildung 5:	JAMAR R Plus+ Handkraftmesser.....	21
Abbildung 6:	PC-Spirometrie-System mit PC-Sensor	22
Abbildung 7:	Frühgeborene: Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. FEV 1	31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Frühgeborene vs. Termingeborene: Perinatale Daten	25
Tabelle 2:	Frühgeborene: Perinatale Daten vs. genetischer Summenscore der Handgriffkraft.....	26
Tabelle 3:	Frühgeborene: Genetischer Summenscore vs. experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft.....	27
Tabelle 4:	Frühgeborene vs. Termingeborene: Anthropometrische Daten	27
Tabelle 5:	Frühgeborene vs. Termingeborene: Experimentell bestimmte Handgriffkraft.....	28
Tabelle 6:	Frühgeborene vs. Termingeborene: FEV 1	28
Tabelle 7:	Frühgeborene: genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. postnatale pulmonale Outcome Parameter	30
Tabelle 8:	Frühgeborene: Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. FEV 1	31
Tabelle 9:	Frühgeborene: genetischer Summenscore der Handgriffkraft und physische Aktivität.....	32
Tabelle 10:	Frühgeborene: FEV 1 in Abhängigkeit des genetischen Summenscores der Handgriffkraft und der sportlichen Aktivität	33

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
ANV	Atemnotsyndrom des Neugeborenen
AZV	Atemzugvolumen
BMI	Body Mass Index
BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
CPAP	Continuous positive airway pressure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELBW	Extremely Low Birth Weight infant (< 1000 g)
ERV	Expiratorisches Reservevolumen
FEV 1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GNN	German Neonatal Network
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10
IRV	Inspiratorisches Reservevolumen
IVH	Intraventrikuläre Hämorrhagie
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
LBW	Low Birth Weight infant (< 2500 g)
LD	Linkage Disequilibrium
MAF	Minor allele frequency
MEF 75/50/25	Mean expiratory flow 75/50/25
NEC	Nekrotisierende Enterokolitis
PCA	Prinicipal Component Analysis
PRS	Polygenetischer Risikoscore
SD	Standardabweichung
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSW	Schwangerschaftswoche
VC	Vitalkapazität
VLBW	Very Low Birth Weight infant (< 1500 g)

WGS

Whole Genome Sequencing

WHO

World Health Organization

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Frühgeborene

Die WHO definiert Frühgeborene als alle Kinder mit einem Gestationsalter von weniger als 259 Tagen (post menstruationem), also alle Kinder, die vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden (WHO, 1977). Die Grenze zwischen palliativer Versorgung und kurativem Behandlungsansatz eines Frühgeborenen befindet sich in einer Grauzone zwischen der vollendeten 22. und der vollendeten 24. SSW. Diese Grenze wird international unterschiedlich gezogen und muss oft auch individuell für jedes Kind und gemeinsam mit den Eltern festgelegt werden (Guillén et al., 2015; Bühner et al., 2020).

Gemäß der WHO erfolgt die Einteilung Frühgeborener mittels des Geburtsgewichts. Neugeborene mit einem Geburtsgewicht von weniger als 2500 g werden den Low Birth Weight infants (LBW) zugeordnet, Kinder von weniger als 1500 g werden als Very Low Birth Weight infants (VLBW) und Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g als Extremely Low Birth Weight infants (ELBW) bezeichnet (DIMDI, 2019).

Jedes Jahr werden weltweit ca. 15 Millionen Kinder vor der 37. SSW geboren. Das entspricht einer Frühgeborenenrate von ca. 11 %. Dabei zeigen sich große regionale Unterschiede. Mehr als 80 % der Frühgeborenen werden in Asien und in Teilen Afrikas geboren. Während die Frühgeborenenrate in Nordafrika ca. 13 % beträgt, liegt sie in Europa bei ungefähr 9 % (Chawanpaiboon et al., 2019).

In Deutschland werden jährlich ca. 60.000 Kinder vor der 37. SSW entbunden; das entspricht einem Anteil von ca. 8 % aller Neugeborenen. Hiervon werden ungefähr 11.000 Kinder vor der 32. SSW geboren, was nur ca. 1,5 % aller Neugeborenen entspricht (IQTIG, 2020). Jedoch tragen diese sehr kleinen Frühgeborenen einen erheblichen Teil zur neonatalen Mortalität und Morbidität bei, welche umso höher sind, je niedriger das Gestationsalter ist (Manuck et al., 2016).

Frühgeburtslichkeit kann anhand ihrer Ursachen in zwei Gruppen eingeteilt werden. Auf Grund einer Präeklampsie, fetaler Wachstumsverzögerung oder maternaler Hypertension kann eine iatrogen verursachte Frühgeburt notwendig werden. Die spontane Frühgeburtslichkeit zeichnet sich durch einen frühen, vorzeitigen Blasensprung oder eine Zervixöffnung vor der 37. SSW aus (Ada et al., 2017).

Die stärksten individuellen Risikofaktoren einer Schwangeren ein frühgeborenes Kind zu bekommen, sind jedoch voraus gegangene Frühgeburten und eine Präeklampsie (Ferrero et al., 2016). Weitere relevante Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit stellen eine Placenta praevia, ein Amnioninfektionssyndrom, eine Mehrlingsschwangerschaft und ein Diabetes mellitus der Schwangeren dar (Souza et al., 2016). Ein extrem junges (<20 Jahre) oder älteres (>35 Jahre) maternales Alter kann sich ebenfalls prädisponierend auf eine Geburt vor der 37. SSW auswirken (Jiang et al., 2018).

Komplikationen auf Grund einer Frühgeburtlichkeit stellen weltweit eine der führenden Todesursachen von Kindern unter 5 Jahren dar (UN IGME et al., 2020). Zu diesen Komplikationen gehören beispielsweise eine Sepsis, eine intraventrikuläre Hämorrhagie (IVH), eine nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Fütterungsprobleme, ein Atemnotsyndrom (ANS) und eine bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (Manuck et al., 2016).

Im Laufe der Kindheit und des Erwachsenenlebens haben ehemalige VLBW bzw. ELBW infants häufiger einen erhöhten Blutdruck (de Jong et al., 2012), eine gestörte Insulin-Sensitivität (Hofman et al., 2004; Hovi et al., 2007) und eine verringerte Lungenfunktion (Kotecha et al., 2013; Saarenpää et al., 2015) als gleichaltrige Termingeborene. Diese Risikofaktoren könnten im Verlauf des Lebens chronische Erkrankungen begünstigen.

In dieser Arbeit werden vor allem kurz- und langfristige pulmonale Outcome-Parameter von Frühgeborenen untersucht, wie beispielsweise der postnatale Sauerstoffbedarf und die Einsekundenkapazität (FEV 1) im Kindesalter. Es werden sowohl klinische als auch genetische Daten herangezogen, um eine verringerte Lungenfunktion möglichst früh zu detektieren und einem weiteren Abfall der Lungenfunktion entgegen wirken zu können.

1.2 Handgriffkraft

Die Handgriffkraft ist die Kraft, die durch die gemeinsame Aktivierung der oberflächlichen und tiefen Hand- und Unterarmmuskeln während des Greifens entsteht (Koley und Kumaar, 2011). Das Messen der Handgriffkraft ist eine einfache, günstige und verlässliche Methode, um die maximale willkürliche Kraft der Hand zu ermitteln (Bohannon, 2015; Riviati et al., 2017). Dabei korreliert die Handgriffkraft auch mit der Muskelkraft in anderen Körperregionen, wie beispielsweise der Beinmuskelkraft, und stellt somit einen validen Marker der generellen Muskelkraft des Körpers dar (Bohannon et al., 2012; Riviati et al., 2017).

Weiterhin weist die Handgriffkraft Zusammenhänge mit anderen Parametern auf. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass bei Erwachsenen eine verminderte Handgriffkraft mit einem erhöhten allgemeinen Mortalitätsrisiko assoziiert ist (Cooper et al., 2010; Ortega et al., 2012; Leong et al., 2015; Celis-Morales et al., 2018; Farmer et al., 2019). Viele dieser Arbeiten finden außerdem eine inverse Assoziation zwischen der Handgriffkraft und der Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen (Leong et al., 2015; Celis-Morales et al., 2018; Farmer et al., 2019). Ebenfalls häufig untersucht ist der Zusammenhang zwischen der Handgriffkraft und respiratorischen Parametern, wobei auch hier eine niedrige Handgriffkraft mit pulmonalen Einschränkungen bzw. einer erhöhten Mortalität durch respiratorische Erkrankungen assoziiert ist (Strand et al., 2016; Celis-Morales et al., 2018; Kanai et al., 2020). Auch eine Assoziation zwischen der Handgriffkraft und mehreren Tumorerkrankungen ist beschrieben (Celis-Morales et al., 2017).

Dies bedeutet, dass das Messen der Handgriffkraft eine gute Screening Methode darstellt, um die Menschen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für Mortalität im Allgemeinen oder für diese Erkrankungen im Speziellen haben (Cooper et al., 2010). Leong et al. erklären, dass die Handgriffkraft sogar ein stärkerer Prädiktor für Mortalität im Allgemeinen und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen ist als der systolische Blutdruck (Leong et al., 2015). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Ortega et al., die die Handgriffkraft als ähnlich guten Prädiktor für die Mortalität im Allgemeinen halten, wie die gut etablierten Risikofaktoren BMI und Blutdruck (Ortega et al., 2012). Auch Celis-Morales et al. zeigen, dass das Hinzufügen der Handgriffkraft zu einem bestehenden offiziellen Risikoscore (bestehend auch Alter, Geschlecht, Diabetes, BMI, systolischer Blutdruck und

Nikotinabusus) die Vorhersagegenauigkeit des Scores für die allgemeine Mortalität und die Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen verbessert (Celis-Morales et al., 2018). Da sich eine stärkere Handgriffkraft protektiv auf das Mortalitätsrisiko auswirkt, können Menschen mit einer verminderten Handgriffkraft von präventiven Interventionen, wie beispielsweise einem gezielten Muskeltraining, profitieren (Cooper et al., 2010; Tikkanen et al., 2018).

Die Einschätzung der Muskelkraft kann neben dem Messen der Handgriffkraft auch durch die Bestimmung anderer Parameter erfolgen. So werden vor allem bei älteren Menschen häufig die Gehgeschwindigkeit, die Standbalance und die Fähigkeit vom Stuhl aufstehen zu können getestet. Die in der Literatur am häufigsten verwendete Methode und vor allem für jüngere Altersgruppen am aussagekräftigsten ist jedoch die Messung der Handgriffkraft (Cooper et al., 2010). Auch Ortega et al. sehen die Handgriffkraft neben der Extensionskraft im Knie als validesten Muskelkraft-Test an. Außerdem hat der Test der Handgriffkraft eine hohe Reliabilität und kann ohne teure Ausstattung durchgeführt werden (Ortega et al., 2012). Ibrahim et al. untersuchten die Praktikabilität der Bestimmung der Handgriffkraft im klinischen Alltag und kamen zu dem Ergebnis, dass das Personal dafür schnell angelernt werden kann und das Messen der Handgriffkraft einfach und unkompliziert in den klinischen Alltag integriert werden kann (Ibrahim et al., 2018).

Nach der Messung kann die Höhe der individuellen Handgriffkraft in Relation zu einer Referenzpopulation eingeschätzt werden. Hierfür wurden in einer kanadischen Studie Referenzwerte für gesunde Menschen im Alter von 6 bis 79 Jahren heraus gearbeitet (Wong, 2016). Auch Leong et al. erarbeiteten in einer prospektiven Kohortenstudie Referenzwerte für die Handgriffkraft, die außerdem an Alter, Geschlecht, Ethnie und sozioökonomisch unterschiedliche geografische Regionen stratifiziert sind (Leong et al., 2016). Diese Anpassung ist gegebenenfalls erforderlich, damit die Assoziation zwischen Handgriffkraft und dem untersuchten Endpunkt nicht durch andere Störfaktoren, wie zum Beispiel das Alter (Chen et al., 2020) und das Geschlecht (Mgbemena et al., 2019), beeinflusst wird.

Die Referenzwerte für die absolute Handgriffkraft verändern sich mit dem Alter. So steigt die Handgriffkraft in der Kindheit und Jugend an, erreicht im mittleren Erwachsenenalter ca. zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr einen Peak und sinkt anschließend wieder ab (Inskip et al., 2007; Yorke et al., 2015; Wong, 2016).

Weiterhin ist eine höhere Handgriffkraft mit einem vermindertem Nikotinabusus, einer vermehrten physischen Aktivität, einer besseren Bildung und einem höheren BMI assoziiert (Strand et al., 2016). Der Zusammenhang zwischen der Handgriffkraft und dem BMI wird in der Literatur allerdings verschieden interpretiert. Während Strand et al. eine höhere Handgriffkraft mit einem höheren BMI assoziiert sehen, machen Wang et al. initial zwar die gleiche Beobachtung, berichten im Verlauf jedoch bei adipösen Probanden über einen beschleunigten Abfall der Handgriffkraft über die Zeit (Wang et al., 2019). Die Arbeit von Celis-Morales et al. zeigt, dass Probanden mit einer verminderten Handgriffkraft mit einer größeren Wahrscheinlichkeit adipös sind (Celis-Morales et al., 2018) und Farmer et al. sehen überhaupt keine Assoziation zwischen der Handgriffkraft und dem BMI (Farmer et al., 2019).

1.3 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) und polygenetische Risikoscores (PRS)

Nachdem 2003 die Fertigstellung der Entschlüsselung des menschlichen Genoms gelang, wurde im Jahr 2007 die erste GWAS durchgeführt. Sie umfasste ca. 1000 bis 5000 Probanden und führte zur Entdeckung einiger Loci für die häufigsten komplexen Erkrankungen, zum Beispiel Koronare Herzerkrankung oder Morbus Crohn (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). In den darauffolgenden Jahren vergrößerte sich die Stichprobengröße kontinuierlich, sodass die aktuellen GWAS als Metaanalysen mehr als 100.000 Probanden einschließen und so einen immer größer werdenden Anteil der erblichen Ursache von Erkrankungen erschließen (Torkamani et al., 2018). Das Ziel einer GWAS ist, die genetische Struktur komplexer Merkmalsausprägungen, wie zum Beispiel Erkrankungen, besser zu verstehen, damit Präventionen und Therapien optimiert werden können (Visscher et al., 2017). Dafür werden in einer Kohorte mit einem gemeinsamen Phänotypen bestimmte Allele detektiert, die sich signifikant von der Kontrollgruppe unterscheiden, sodass auf eine Assoziation zwischen der gefundenen genetischen Variante und dem Phänotypen geschlossen werden kann (Marigorta et al., 2018). Dabei sollte nicht vergessen werden, dass sich eine komplexe Erkrankung dadurch auszeichnet, dass das Risiko eine solche Erkrankung zu entwickeln nicht nur durch eine genetische Prädisposition begünstigt wird, sondern auch durch

Umweltfaktoren und verschiedene Lebensweisen beeinflusst wird (Torkamani et al., 2018). Außerdem besteht bei einer sogenannten komplexen Erkrankung keine direkte Kausalität zwischen der genetischen Variante und der Merkmalsausprägung. Es werden sowohl unterschiedliche Phänotypen durch eine genetische Variante hervorgerufen (Visscher et al., 2017), als dass auch ein Phänotyp von tausenden genetischen Varianten determiniert werden kann. Komplexe Erkrankungen haben somit eine polygenetische Ursache, wobei jeder Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) oft nur einen sehr kleinen Effekt auf das Risiko für die Entwicklung der Erkrankung hat. Eine einzelne genetische Variante ist dementsprechend nicht entscheidend; vielmehr ist eine gemeinsame Betrachtung vieler Risikovarianten nötig, um diejenigen mit einem erhöhten Risiko zu identifizieren (Lewis und Vassos, 2020).

Die statistische Power einer GWAS ist unter anderem abhängig von der Kohortengröße, der Anzahl der getesteten SNPs, der Anzahl der detektierten und unbekanntem Varianten und ihrer Effektgröße, der Allelfrequenz dieser Varianten und vom Kopplungsungleichgewicht zwischen detektierten und noch unbekanntem genetischen Varianten (Visscher et al., 2017). Das Kopplungsungleichgewicht kann unter Zuhilfenahme einer Referenzdatenbank dazu beitragen, eine Assoziation zwischen einem detektierten Genotypen und einem unbekanntem Genotypen herzustellen, sodass im Anschluss an eine GWAS durch das Imputieren fehlender SNPs die Anzahl detektierter SNPs vergrößert werden kann (Visscher et al., 2017; Marigorta et al., 2018).

Zur Gewährleistung einer hohen Reliabilität in GWAS finden verschiedene Mechanismen der Qualitätskontrolle Anwendung. Die Ergebnisse einer GWAS müssen in einer zweiten unabhängigen Kohorte reproduzierbar sein, die Ethnie der Referenzpopulation sollte möglichst ähnlich sein und klinische Kofaktoren, wie zum Beispiel Alter, Lebensweise und Geschlecht, müssen mit einbezogen werden, um falsche Assoziationen und Abweichungen der Effektgröße zu vermeiden (Marigorta et al., 2018). Weiterhin ist es wichtig, das multiple Testen bei GWASs zu berücksichtigen, um die Rate falsch positiver Ergebnisse möglichst gering zu halten. Dies gelingt durch die Anwendung der Bonferroni Korrektur (Marigorta et al., 2018). Für den Erfolg der GWASs ist außerdem die studienübergreifende Zusammenarbeit und das Teilen der Ergebnisse unter den Wissenschaftlern ein wichtiger Faktor, da die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse im Wesentlichen von einer ausreichend großen Kohorte abhängig ist (Ioannidis et al., 2006; Visscher et al., 2017).

Die Kombination aus GWAS und dem anschließenden Imputieren kann zwar viele SNPs erfassen, jedoch werden bei weitem nicht alle genetischen Varianten detektiert. Der Übergang zwischen GWAS und dem Whole Genome Sequencing (WGS) ist fließend. Der Unterschied liegt vor allem darin, dass das WGS eine höhere Dichte bei der Abdeckung der genetischen Varianten aufweist, dafür jedoch größere Kosten verursacht, sodass das WGS aktuell noch wenig durchgeführt wird, in Zukunft aber wahrscheinlich immer mehr an Bedeutung gewinnen wird (Visscher et al., 2017).

Die Ergebnisse einer GWAS können anschließend dazu genutzt werden, genetische Prädiktoren für Erkrankungen oder andere komplexe Merkmalsausprägungen zu generieren, indem für einzelne Individuen polygenetische Risikoscores (PRS) berechnet werden (Evans et al., 2009). Der PRS entsteht durch die Summe aller gewichteten Risikovarianten eines Individuums und beschreibt die Höhe des genetischen Risikos eines Probanden, ein bestimmtes komplexes Merkmal oder eine bestimmte Erkrankung zu entwickeln (Lewis und Vassos, 2020). Obwohl der Einsatz der PRSs im klinischen Alltag noch etabliert werden muss und aktuell vor allem dazu beiträgt, weitere Studien zu entwickeln (Visscher et al., 2017), könnte dieses Wissen in Zukunft bei Entscheidungen helfen, die Screening-Programme, Änderungen der Lebensweise und (präventive) Therapien betreffen (Lewis und Vassos, 2020).

Tikkanen et al. haben in ihrer Arbeit eine GWAS mit Daten von über 200.000 Probanden aus der UK Biobank durchgeführt und in einer ersten Analyse 101 SNPs gefunden, die bei Erwachsenen mit der Handgriffkraft assoziiert sind. In einer Replikationsanalyse mit einer zweiten, unabhängigen Kohorte konnten 64 der initialen 101 SNPs bestätigt werden (Tikkanen et al., 2018). Zuvor hatten bereits Willems et al. in einer GWAS mit einer etwas kleineren Kohorte 16 SNPs gefunden, die mit der Handgriffkraft assoziiert sind (Willems et al., 2017).

Die detektierten Loci sind häufig direkt in oder in der Nähe von Genen lokalisiert, die wichtig für die Signaltransduktion im zentralen oder peripheren Nervensystem sind oder in Verbindung mit der Struktur und Funktion von Skelettmuskelfasern stehen (Willems et al., 2017). Eine gewebespezifische Anreicherung der Loci, die mit der Handgriffkraft assoziiert waren, zeigt sich vor allem im Gehirn (Tikkanen et al., 2018). Tikkanen et al. schlussfolgerten nach einer Mendelschen

Randomisierung, dass eine erhöhte Handgriffkraft sich protektiv auf eine koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern auswirkt. Außerdem berechneten sie einen genetischen Risikoscore für die Handgriffkraft, der unter anderem signifikant mit der kardiorespiratorischen Fitness und einer allgemeinen Gesundheit assoziiert ist. Eine inverse Assoziation liegt zum Beispiel für die Gehgeschwindigkeit und die Reaktionsgeschwindigkeit vor (Tikkanen et al., 2018). Farmer et al., die mit den GWAS Ergebnissen von Willems et al. arbeiteten, zeigten eine Assoziation zwischen einer verminderten Handgriffkraft und einem erhöhten Risiko für Mortalität im Allgemeinen und einer kardiovaskulären Mortalität im Speziellen (Farmer et al., 2019).

Da die genetische Komponente bis zu 56% der Handgriffkraft ausmacht (Zempo et al., 2017), ist das Wissen um ein erhöhtes Risiko durch eine verminderte genetische Handgriffkraft für bestimmte Erkrankungen wichtig, um gegebenenfalls Umweltfaktoren und die Lebensweise so zu modifizieren, dass eine verbesserte Handgriffkraft erreicht werden kann.

1.4 Fragestellung der Arbeit

Ausgangspunkt dieser Arbeit sind die oben geschilderten Ergebnisse von Tikkanen et al. Ein Großteil der 64 SNPs, die in der GWAS von Tikkanen et al. bei Erwachsenen mit der Handgriffkraft assoziiert sind, werden in dieser Arbeit bei Frühgeborenen mittels einer Chip-Genotypisierung bestimmt. Anschließend wird ein PRS für die Handgriffkraft berechnet. Da in vielen Arbeiten eine Assoziation zwischen der experimentellen Handgriffkraft und pulmonalen Einschränkungen bzw. dem Mortalitätsrisiko durch respiratorische Erkrankungen bei Erwachsenen dargestellt wird (Strand et al., 2016; Celis-Morales et al., 2018; Kanai et al., 2020), untersucht diese Arbeit den Zusammenhang der Handgriffkraft auf genetischer Ebene mit pulmonalen Outcome-Parametern bei Frühgeborenen.

Folgende Fragestellungen sollen beleuchtet werden:

1. Gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem PRS für die Handgriffkraft und der experimentell bestimmten Handgriffkraft Frühgeborener mit 5 Jahren?
2. Haben Termingeborene im Alter von 5 Jahren eine höhere experimentell bestimmte Handgriffkraft als gleichaltrige Frühgeborene?
3. Haben Termingeborene eine bessere FEV1% als Frühgeborene?
4. Gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem PRS für die Handgriffkraft und postnatalen pulmonalen Outcome-Parametern?
5. Gibt es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem PRS für die Handgriffkraft und der Lungenfunktion Frühgeborener mit 5 Jahren?

2 Material und Methoden

2.1 Die GNN-Studie

Die GNN-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie, die seit Januar 2009 die kurz- und langfristige Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen untersucht. Ziel der Studie ist es, sowohl genetische Risikofaktoren als auch soziale, präklinische und klinische Faktoren zu identifizieren und ihre Auswirkung auf klinisch wichtige Endpunkte zu untersuchen, um gegebenenfalls präventiv handeln zu können. Diese Endpunkte sind kurzfristige Outcome-Parameter wie zum Beispiel Tod, Wachstumsretardierung oder bronchopulmonale Dysplasie (BPD) und langfristige Outcome Parameter, wie die körperliche und geistige Entwicklung der Frühgeborenen im Alter von 2 und 6 Jahren.

Zwischen 2009 und 2016 haben 55 Kliniken (Studienzentren) Kinder in die GNN-Studie eingeschlossen (Anhang 1). Für diese Tätigkeit wurden die Mitarbeitende der Studienzentren von einem Arzt/ einer Ärztin der Studienzentrale in Lübeck geschult. Außerdem findet in regelmäßigen Abständen ein Monitoring statt, bei dem Mitarbeitende der Studienzentrale die von den Studienzentren erhobenen Daten auf ihre Vollständigkeit prüfen.

Als Einschlusskriterien für die GNN-Studie wurde ein Geburtsgewicht < 1500 Gramm und ein Geburtstermin vor Vollendung der 37. SSW definiert. Kinder, die nach der Geburt in eine andere Klinik verlegt wurden, sind von der Studie ausgeschlossen. Für die Studienteilnahme müssen die Eltern aufgeklärt sein und eine unterschriebene Einverständniserklärung der Eltern muss vorliegen (Anhang 2 und 3).

Von jedem Kind werden zu 3 festgelegten Zeitpunkten Daten erhoben.

Die erste Datenerhebung findet unmittelbar nach der Geburt während des Klinikaufenthaltes statt. Dafür wird der Dokumentationsbogen 1/3 zu den klinischen Basisdaten ausgefüllt (Anhang 4) und zusammen mit jeweils 2 Mundschleimhautabstrichen von Mutter und Kind an das Labor der Studienzentrale verschickt. Außerdem wird ein kurzes Stück der Nabelschnur bei -20 °C eingefroren. Die Mundschleimhautabstriche und das Nabelschnurstück werden zur Gewinnung der genetischen Daten genutzt. Nach Entlassung des Kindes werden

auch die Datenerhebungsbögen 2/3 und 3/3, die den Verlauf und die Therapien der Kinder dokumentieren, ausgefüllt und an die Studienzentrale gesendet (Anhang 4).

Während der ersten fünf Lebensjahre des Kindes werden die Eltern jährlich gebeten Kurzfragebögen auszufüllen, die Fragen aus dem Elternfragebogen der KIGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) enthalten. In der KIGGS-Studie, die 2007 das Robert Koch Institut publizierte, wurden > 17.000 reifgeborene Kinder im Alter von 0-17 Jahre untersucht und ihre Eltern mit Hilfe des KIGGS-Elternfragebogen befragt. Dieser Fragebogen enthält Fragen zu Ernährung, sozialem Umfeld und Verhaltensweisen der Kinder und wurde im Rahmen der KIGGS-Studie entwickelt und durchgeführt.

Im Alter von 2 Jahren erfolgt eine ambulante Wiedervorstellung der Kinder, die durch die Studienzentren durchgeführt wird.

Nach 5 bis 6 Jahren werden die Kinder erneut von einem aus Lübeck entsendetem Team untersucht. Hierbei werden anthropometrische Daten und die Vitalparameter erhoben und es werden eine Spirometrie, ein Seh- und ein Hörtest, ein Test zur Erhebung der motorischen Fähigkeiten (Movement Assessment Battery for Children-2) und ein Entwicklungstest (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence- III) sowie ein ärztlicher Fragebogen zu Krankheiten durchgeführt.

Zur Einhaltung des Datenschutzes wurden zwei voneinander unabhängige Datenbanken erstellt. Dabei ist die Datenbank mit den personenbezogenen Daten nur über eine Identifikationsnummer mit einer pseudonymisierten Datenbank verknüpft, die die klinischen Daten der Kinder beinhaltet.

Ein positives Ethikvotum der Studienzentrale Universität zu Lübeck vom 27.06.2008 (Aktenzeichen 08-022) und aller teilnehmenden Kliniken liegt vor.

2.2 Arbeitsmaterialien

Einkanalpipette 0-10 µl	Eppendorf
Einkanalpipette 10-100 µl	Eppendorf
Einkanalpipette 100-1000 µl	Eppendorf
Multipipette Plus + Adapter	Eppendorf
Combitips 50 ml Plus 25	Eppendorf Biopur
Biosphere Filter Tips steril 2-100 µl	Sarstedt
Biosphere Filter Tips steril 100-1000 µl	Sarstedt
Pipettenspitzen Filter Tip	Greiner Bio One
Eppendorf- Hütchen 2 ml steril	Eppendorf
Eppendorf-Hütchen Ständer	NUNC (Denmark)
Röhre 10 ml 100x16PP + Verschluss gelb	Sarstedt
IKA ® Vortex Genius 3	
Thermoschüttler TMix	Analytikjena
Zentrifuge Rotanta 46 RSC	Hettich
Zentrifuge 4- 16k	Sigma
Kühlschrank 4 °C	
Gefrierschrank -20 °C	
NanoDrop	
Disposable Scalpel steril	Feather
Einmalpinzette	Paul Hartmann
Petrischalen steril	

2.3 Chemikalien

Aqua dest. Ampuwa® 10 ml	Fresenius Kabi
Eiswasser	
Gentra Puregene Tissue Kit	Qiagen
- Cell Lysis Solution	
- Puregene Proteinase K	
- RNase A Solution	
- Protein Precipitation Solution	
- DNA Hydration Solution	
Protein Precipitation Solution Kit 350 ml	Qiagen
Isopropanol	
Ethanol (absolut/96- 100%)	

2.4 DNA-Isolierung der Nabelschnurproben

Die DNA-Isolierung aus Nabelschnur-Material erfolgt größtenteils gemäß des Gentra Puregene Tissue Kit Protokolls der Firma QIAGEN.

Zunächst werden aus einer Nabelschnurprobe drei gleich große Nabelschnurstücke von ca. 100 mg erstellt. Die Haut der Nabelschnurstücke wird mit einem Skalpell entfernt, um die Wahrscheinlichkeit einer akzidentiellen Kontaminierung der DNA-Probe mit Fremd-DNA zu minimieren. Nachdem alle drei Nabelschnuranteile klein geschnitten worden sind, werden zwei Anteile in jeweils einem Aliquot zur Reserve wieder eingefroren, während der dritte Anteil der Nabelschnurprobe weiterverarbeitet wird.

Als Erstes werden die 100 mg der kleingeschnittenen Nabelschnurprobe mit 3 ml Cell Lysis Solution und 15 µl Puregene Proteinase K mit Hilfe eines Vortexgerätes in einem Röhrchen vermischt. Die Puregene Proteinase K ist sowohl eine Endo- als auch eine Exonuklease die Nukleinsäuren aus dem Zellkern freisetzt. Nachdem die Lösung über Nacht bei 55 °C und einer Geschwindigkeit von 600 rpm im Thermoschüttler inkubiert worden ist, wird ihr am nächsten Tag 13 µl RNase A Solution hinzugefügt. Die RNase A Solution führt die hydrolytische Spaltung der RNA herbei. Dafür muss der Reaktionsansatz erneut gut durch das Vortexgerät

vermischt werden und bei 37 °C bei einer Geschwindigkeit von 600 rpm für eine Stunde im Thermoschüttler inkubiert werden. Anschließend wird der Reaktionsansatz für 3 Minuten im Gefrierfach abgekühlt, sodass danach die Proteinfällung begonnen werden kann. Dazu wird 1 ml Protein Precipitation Solution dem auf Eis stehenden Reaktionsansatz hinzugefügt und im Anschluss durch das Vortexgerät alles miteinander vermischt. Das folgende zehnminütige Zentrifugieren bei 5000 rpm führt dazu, dass sich die Proteine in Form eines Pellets am Boden des Röhrchens sammeln, während sich die DNA im Überstand befindet. Dieser Überstand wird nun vorsichtig in ein anderes Röhrchen überführt und die Proteinfällung wird wiederholt. Nun wird ein neues Röhrchen mit 3 ml 100 %igen Isopropanol vorbereitet, in das der DNA-Überstand hinzugegeben wird. Durch vorsichtiges über Kopf Schwenken wird die DNA in Form eines DNA-Fadens ausgefällt. Mittels fünfminütiger Zentrifugation bei 5000 rpm setzt sich der DNA-Faden in Form eines Pellet am Boden des Röhrchens ab. Der Überstand des Röhrchens wird nun verworfen und das Röhrchen kopfüber auf einem sauberen Papier vorsichtig abgetupft. Danach wird das DNA-Pellet mit 3 ml 70 %igem Ethanol durchgespült, um das DNA-Pellet zu waschen. Nachdem die Probe bei 5000 rpm für 5 Minuten zentrifugiert wurde, wird die Alkoholphase verworfen und das Röhrchen erneut kopfüber auf einem sauberen Papier abgetupft. Der Ethanol Waschschrift wird wiederholt und danach das Röhrchen über Kopf auf einem sauberen Papier für 2 Stunden an der Luft getrocknet. Je nach Größe des DNA-Pellets wird es mit 150 bis 1000 µl DNA Hydration Solution durchgespült und anschließend im Thermoschüttler bei 25 °C und einer Geschwindigkeit von 300 rpm über Nacht inkubiert.

Am nächsten Tag kann die Probe mittels Messung am NanoDrop mit DNA Hydration Solution soweit verdünnt werden, dass die DNA-Konzentration der Probe zwischen 50 und 75 ng beträgt.

2.5 Chip-Genotypisierung

Für die weitere Verarbeitung wurden die isolierten DNA-Proben in ein Labor nach Kiel oder Köln verschickt, wo eine Chip-Genotypisierung durchgeführt wurde. Die Chip-Genotypisierung dient der Detektion und Analyse genomischer Varianten. Im Labor in Köln wurde ein Chiptyp der Firma Affymetrix verwendet (Axiom® Genome-Wide CEU 1 Array Plate 2), während in Kiel ein Chip der Firma Illumina genutzt wurde (Infinium® Global Screening Array-24 v1.0). Beide Chips haben eine ähnliche Funktionsweise, weshalb im Folgenden als Beispiel der Illumina Chip näher beschrieben wird.

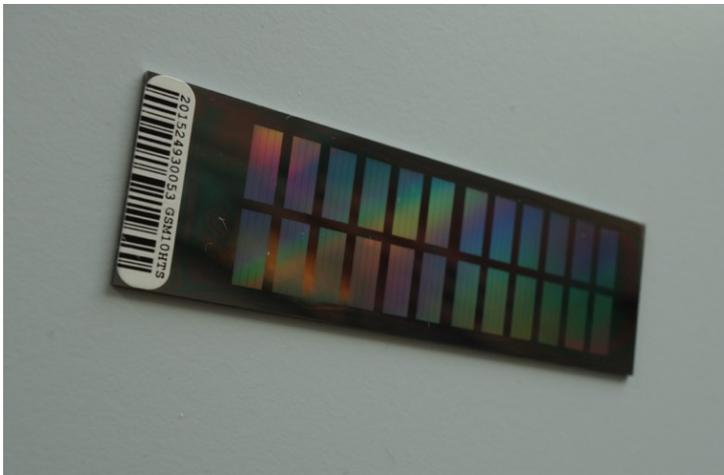


Abbildung 1: Illumina Chip

Dieser Chip von Illumina weist 24 Felder auf, sodass mit einem Chip 24 Kinder genotypisiert werden können. In jedem Feld sind > 640.000 auf Mikropartikeln (beads) basierende SNP-Marker enthalten, die entsprechende SNPs in der Probanden-DNA identifizieren können.

Da mehrere Chips gleichzeitig bearbeitet werden können, können bei ca. 1000 Probanden pro Woche Millionen von SNPs untersucht werden. Alle hierfür notwendigen Arbeitsschritte umfassen 3 Tage. Zunächst findet eine isotherme DNA-Amplifikation statt. Daraufhin wird die DNA enzymatisch fragmentiert, mit Alkohol ausgefällt und wieder resuspendiert. Anschließend kommt es zur Hybridisierung. Die ca. 3 µm großen Mikropartikel, die auf den 24 Feldern des Chips verteilt sind, sind mit einer Oligonukleotidsequenz versehen, die einem bestimmten Gen zugeordnet ist und Hunderte bis Tausende Kopien dieses Gens trägt (Quelle:

Bead Array Microarray Technology). Wenn die fragmentierte Probanden-DNA zu der Oligonukleotidsequenz eines Mikropartikels komplementär ist, kommt es zur Hybridisierung zwischen den beiden Strängen. Die Oligonukleotidsequenz ist so konzipiert, dass die Hybridisierung an der Stelle einer gnomischen Variante stoppt. Zur Identifizierung der hybridisierten Probanden-DNA wird im nächsten Schritt das Verlängern und Färben durchgeführt. Dabei wird die hybridisierte Oligonukleotidsequenz der Mikropartikel um fluoreszierende Nukleotide verlängert. Farbe und Intensität des resultierenden Fluoreszenzsignals gibt Aufschluss darüber, welche Allele des betreffenden SNPs vorliegen (Adler et al., 2013). Nach einem Wasch- und Fixierschritt wird der Chip mit dem iScan System gescannt und ausgelesen. Die resultierenden Dateien beinhalten die unterschiedlichen Intensitäten der Chips. Diese Intensitätsdaten werden nun in Lübeck vom Institut für Biometrie und Statistik mit dem Programm GenomeStudio visualisiert, indem sie in Genotypen umgewandelt werden. Es werden alle Genotypen der einzelnen Individuen an jedem SNP bestimmt. Dieser Vorgang wird Genotype Calling genannt.

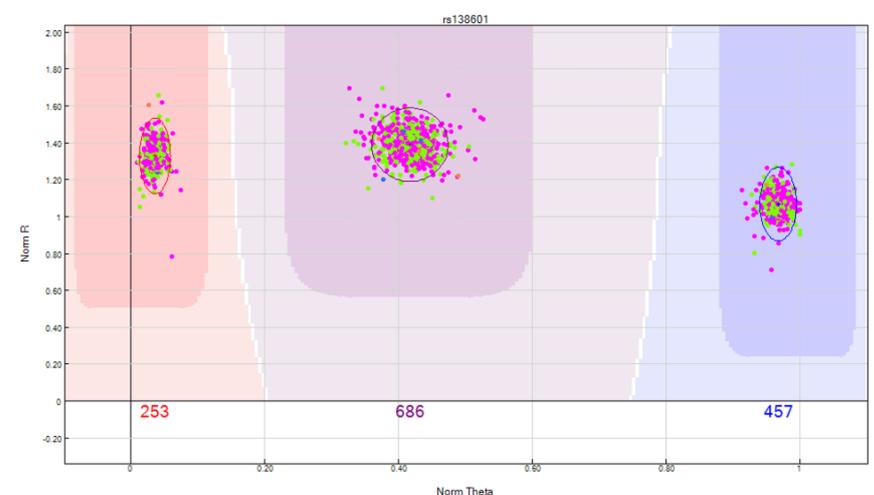


Abbildung 2: Genotype Calling mit dem Programm GenomeStudio: Darstellung eines SNPs mit guter Qualität

y-Achse: Signal intensity, x-Achse: Allele Frequency, Grüne Punkte = weibliches Geschlecht, pinke Punkte = männliches Geschlecht, farbige Bereiche (rot, lila, blau) = einzelne Genotypen eines SNPs (2x homozygot, 1x heterozygot), zugehörige farbige Zahlen = Anzahl der Samples, die in diesem Bereich liegen und erfolgreich zugeordnet werden konnten

Außerdem wird eine 3 Ebenen umfassende Qualitätskontrolle durchgeführt. Auf Chip-Ebene werden qualitative Unterschiede zwischen den Chips untersucht, während sowohl auf Individuen- als auch auf SNP-Ebene überprüft wird, ob

genügend SNPs von einem Kind oder genügend Genotypen von einem SNP bestimmt werden konnten. Diese so genannte call rate sollte $> 99\%$ betragen. Auf Individuen-Ebene wird außerdem bei eineiigen Zwillingen ein Zwilling aufgrund der identischen DNA ausgeschlossen. Mittels einer Hauptkomponentenanalyse (PCA: principal component analysis) wird nach Kindern gesucht, deren Genom zu sehr von der untersuchten Population abweicht. Diese werden von der Weiterverarbeitung der Daten ausgenommen, da eine Diversität der Population die Genauigkeit des folgenden Imputierens beeinträchtigt und die Interpretation der Ergebnisse erschwert. Weiterhin wird überprüft, ob das dokumentierte Geschlecht mit dem genetischen Geschlecht übereinstimmt, um Fehler in der Datenbank und eventuelle Vertauschungen der Nabelschnüre bei der Geburt zu identifizieren. Auf SNP-Ebene wird zudem überprüft, ob die MAF ausreichend hoch ist und die SNPs nur auf autosomalen Chromosomen liegen.

2.6 Imputation

Im Anschluss an die Chip Genotypisierung wird häufig eine sogenannte Imputation (lat. imputare: Zurechnen) durchgeführt. Hierbei können fehlende oder nicht bekannte SNPs aus benachbarten genotypisierten SNPs vorhergesagt werden, wenn diese miteinander in einem hohen Kopplungsungleichgewicht (LD: linkage disequilibrium) stehen, was bedeutet, dass sie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit gemeinsam vererbt werden.

Für die Imputation können in einer Referenzdatenbank (z.B. das HapMap Projekts oder das 1000 Genom Projekt) hinterlegte Haplotypen verwendet werden (Naj, 2019). Haplotypen bestehen aus spezifischen Allelen oder SNPs, die so miteinander verknüpft sind, dass sie häufig zusammen auftreten. Nachdem die Haplotypen der Individuen der Studienprobe geschätzt wurden, können die fehlenden Genotypen mit Hilfe der passenden Haplotypen der Referenzdatenbank imputiert werden (Howie et al., 2009; Marchini und Howie, 2010). Im Rahmen der GNN-Studie wurden die Daten mit dem Software-Programm IMPUTE2 (Version 2.3.0 und 2.3.2) und der Referenzdatenbank 1000 Genome Project Phase 3 imputiert. Die Imputation erfolgte entweder in Kiel oder in Lübeck durch das Institut für Biometrie.

Das Imputieren ermöglicht das Hinzufügen fehlender Daten und das Verbessern von Fehlern, die bei dem sogenannten genotyping calling entstanden sind und somit die Qualitätskontrolle nicht bestanden haben. Da diese Fehlerrate oftmals eher gering ist, wird die Power hierdurch nicht ausschlaggebend erhöht, jedoch können falsch positive SNPs identifiziert werden (Marchini und Howie, 2010). Die Power einer Studie kann vor allem dann erhöht werden, wenn SNPs mit einer MAF von $<1\%$ imputiert werden. Zusätzlich dient das Imputieren dem Fine-Mapping, indem es zur höheren Auflösung einer bestimmten chromosomalen Region beiträgt. (Marchini und Howie, 2010). Auch die Durchführung von Metaanalysen erleichtert Imputation durch eine erhöhte Überlappung genetischer Varianten, die in unterschiedlichen Studien mit verschiedenen Chips genotypisiert worden sind (Naj, 2019).

Für den Erfolg des Imputierens ist es wichtig, die genetische Diversität zwischen Referenz- und Studienpopulation möglichst klein zu halten (Marchini und Howie, 2010; Naj, 2019). Außerdem führen ein starkes LD, eine große Referenzdatenbank und eine geringe Anzahl fehlender SNPs zu genaueren Ergebnissen der Imputation. Da rare SNPs schwieriger zu detektieren sind als common SNPs, entstehen bei einer geringeren MAF häufiger Fehler (Marchini und Howie, 2010).

Für weitere Analysen ist es wichtig, dass die durch die Imputation entstandene Unsicherheit der Genotypen mit einbezogen wird.

2.7 Bestimmung der Handgriffkraft

2.7.1 Bestimmung des PRS für die Handgriffkraft

In einer genomweiten Assoziationsstudie bei Erwachsenen wurden in einer ersten Analyse und einer zweiten überprüfenden Replikationsanalyse 64 SNPs gefunden, die mit der Handgriffkraft assoziiert sind (Tikkanen et al., 2018). In der von Tikkanen et al. veröffentlichten Tabelle der 64 SNPs sind u.a. die Effektallele (= Risikoallele) und Beta Werte der einzelnen SNPs angegeben (Anhang 5).

Im Rahmen der GNN-Studie wurden 52 dieser 64 SNPs bei 7072 Frühgeborenen genotypisiert. 12 SNPs fehlten sowohl bei der Genotypisierung mit Illumina in Kiel als auch mit Affymetrix in Köln (Anhang 6).

Bei GWAS bzw. einer Chip Genotypisierung ist es wichtig, das multiple Testen zu berücksichtigen, um die Rate falsch positiver Ergebnisse möglichst gering zu halten. Dazu wird die Bonferroni-Korrektur angewendet, die eine genomweite Signifikanz anstrebt. Die Bonferroni-Korrektur ist als ein P-Wert von 5×10^{-8} definiert, was einem P-Wert von 0,05 dividiert durch 1 Millionen unabhängige Tests entspricht und das Risiko jedes einzelnen Tests berücksichtigen soll (Marigorta et al., 2018).

Im Anschluss an die Chip Genotypisierung erfolgte die Bestimmung eines polygenetischen Risikoscores (PRS) (= (poly-) genetischer Summenscore). Dieser wird berechnet als eine gewichtete Summe aller Effektallele eines Individuums (Chatterjee et al., 2016; Lewis und Vassos, 2020). Für die Gewichtung der Allele sind die Beta-Werte entscheidend. Sie ergeben sich als Regressionskoeffizienten aus der GWAS von Tikkanen et al. und geben an, wie hoch der Einfluss des Effektallels auf die Handgriffkraft ist.

Zur Berechnung des genetischen Summenscores wurde nun für jedes Kind die Anzahl der Effektallele eines SNPs mit dem Beta-Wert des jeweiligen SNPs multipliziert, um dann diese Ergebnisse aller 64 SNPs zu addieren.

$$\sum_{x=1}^{64} \text{Anzahl Effektallel}_{SNP_x} \times \beta \text{Wert}_{SNP_x}$$

Aus diesen 7072 genetischen Summenscores konnten nun der Mittelwert und die Standardabweichungen (SD) bestimmt werden, sodass eine in Abbildung 3 dargestellte Gaußsche Normalverteilung entstand. Alle 7072 genotypisierten Kinder konnten nun gemäß der Standardabweichung in drei Gruppen eingeteilt werden: $< - 1$ SD (genetisch unterdurchschnittliche Handgriffkraft), $- 1$ SD bis $+ 1$ SD (genetisch durchschnittlich Handgriffkraft) und $> + 1$ SD (genetisch überdurchschnittliche Handgriffkraft).

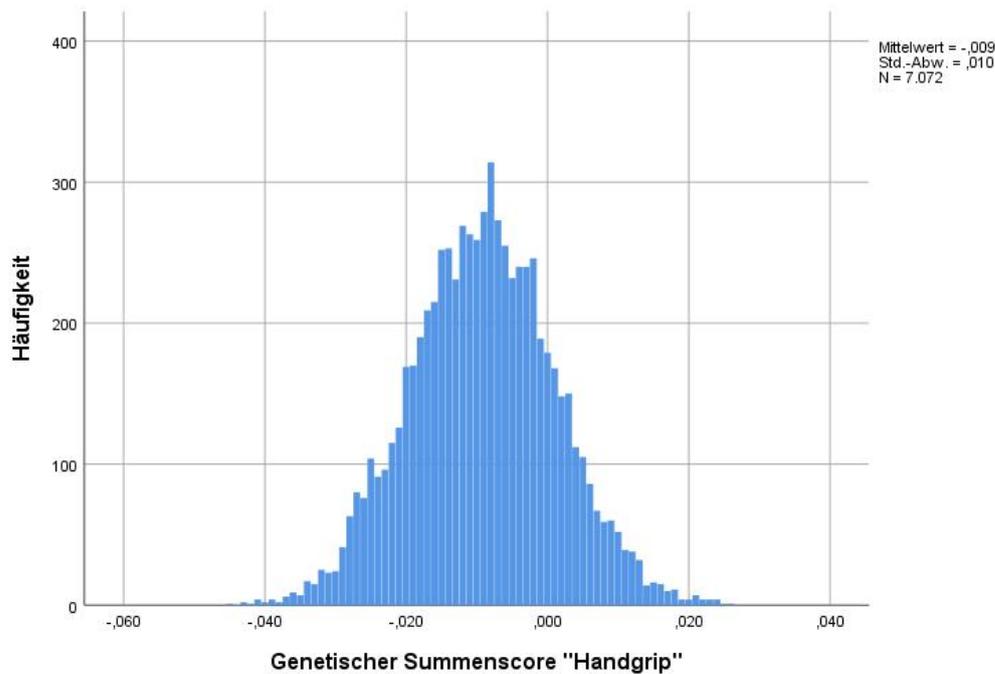


Abbildung 3: Gaußsche Normalverteilung der genetischen Summenscores

2.7.2 Experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft

Im Rahmen der Nachuntersuchung im Alter von 5 bzw. 6 Jahren wird seit Juni 2018 bei allen Kindern die Handgriffkraft mit dem digitalen JAMAR R Plus+ Handkraftmesser der Firmen Patterson Medical und Sammons Preston bestimmt. Die hydraulische Version dieses Handdynamometers wird bereits seit > 40 Jahren eingesetzt und misst die isometrische Maximalkraft der willkürlichen Finger- und Unterarmmuskulatur.

Der Handkraftmesser besteht aus zwei bogenförmigen parallelen Handgriffen, die durch zwei Kolben auf beiden Seiten miteinander verbunden sind. Komprimieren die Kinder die beiden Griffe, zeigt das Display die maximal gemessene Kraft an und kann anschließend durch den/ die Untersucher/in abgelesen werden. Um unterschiedliche Handgrößen berücksichtigen zu können, ist der Abstand der beiden Handgriffe verstellbar, sodass 5 adjustierbare Griffpositionen zur Verfügung stehen (Weidler, 2009). Alle teilnehmenden Kinder haben die kleinste Größe verwendet.

Das Messen der Handgriffkraft mit dem digitalen Handkraftmesser soll in sitzender Position, einer adduzierten Schulter in neutraler Rotationsstellung, einem bei 90 ° flektierten Ellenbogen, einem zwischen 0 und 30° dorsal flektierten sowie zwischen

0 und 15° nach Ulna geneigten Handgelenk erfolgen (Fess und Moran, 1981). Die Kinder hatten einen Versuch pro Hand und wurden während der Kraftanstrengung durch den/ die Untersucher/in motivierend unterstützt.



Abbildung 4: JAMAR R Plus+ Handkraftmesser



Abbildung 5: JAMAR R Plus+ Handkraftmesser

2.8 Lungenfunktionsuntersuchung

Zur Prüfung der Lungenfunktion wurde im Rahmen der Nachuntersuchung im Alter von 5 bzw. 6 Jahren eine Spirometrie durchgeführt. Dafür wurde das PC- gesteuerte Spirometer der Firma ndd Medizintechnik AG aus Zürich in der Schweiz verwendet, das aus den beiden Bausteinen „Easy on-PC Spirometrie System“ und „TrueFlow Easy on-PC Sensor“ besteht. Hiermit können einige Lungenvolumina und verschiedene Lungenfunktionsparameter bestimmt und eine Lungen ventilationsstörung in Form einer Obstruktion oder Restriktion detektiert und unterschieden werden.

Das verwendete Spirometer kann ab einem Alter von 4 Jahren angewendet werden. Der Erfolg der Messung hängt jedoch sehr vom Verständnis und der Compliance der Kinder ab. Deswegen wurde die Aufgabe den Kindern im Vorhinein gut erklärt. Außerdem hatten die Kinder die Möglichkeit sich an die Nasenklemme zu gewöhnen und das Atmen durch das Mundstück auszuprobieren.

Die Durchführung der Spirometrie beginnt mit einer normalen Atmung in Ruhe, um die Atemfrequenz (AF) und das Atemzugvolumen (AZV) zu bestimmen. Danach werden die Kinder dazu aufgefordert, zuerst maximal einzusatmen und direkt im Anschluss langsam (nicht forciert) maximal auszuschn, damit auch das inspiratorische und expiratorische Reservevolumen (IRV und ERV) und die Vitalkapazität (VC) determiniert werden können. Gleich danach sollen die Kinder wieder maximal einatmen, die Luft kurz anhalten, um danach so schnell wie möglich (forciert) maximal auszuschn. Somit können auch die Einsekundenkapazität (FEV 1), die forcierte Vitalkapazität (FVC), der Tiffenau- Index und die mittlere Atemstromstärke bei einer in der Lunge verbleibenden Vitalkapazität von 75 % bzw. 50 % bzw. 25 % (MEF 75/ 50/ 25 %) bestimmt werden.

Das Kind wurde während der Durchführung von dem/ der Untersucher/-in und seinen Eltern motivierend unterstützt. Außerdem verfügt das PC- gesteuerte Spirometer über eine Bildschirmanimation, die den Kindern das Verständnis erleichtert und sie spielerisch dazu motiviert, qualitativ hochwertige Spirometrie Werte zu erreichen. Abhängig von der Mitarbeit und der Ausdauer des Kindes wurden zwischen 1 und 5 Versuche durchgeführt.



Abbildung 6: PC-Spirometrie-System mit PC-Sensor

2.9 Statistik

Die statistische Analyse wurde mit SPSS (Version 25) durchgeführt. Für den deskriptiven Vergleich der Daten kamen bei kategorischen Variablen der Exakte Test nach Fisher und bei intervallskalierten Variablen der T-Test bei unabhängigen Stichproben zur Anwendung, wobei alle statistischen Tests zweiseitig durchgeführt wurden. Die kategorischen Variablen werden im Kapitel Ergebnisse in Prozent bzw. als absolute Anzahl angegeben. Die intervallskalierten Variablen werden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Im deskriptiven Vergleich wurde ein Signifikanzniveau α von $p < 0,05$ angesetzt.

3 Ergebnisse

3.1 Die Kohorte

In die GNN-Studie wurden von Januar 2009 bis Dezember 2016 insgesamt 15812 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 Gramm eingeschlossen. Zum Zeitpunkt dieser Auswertung waren 7072 Frühgeborene bereits chip-genotypisiert. Bei diesen Kindern konnte ein PRS zur Einschätzung der Handgriffkraft berechnet werden. Von diesen 7072 Kindern nahmen 1115 Frühgeborene an der GNN-Nachuntersuchung im Alter von 5 bzw. 6 Jahren teil. Eine zweite unabhängige Kohorte bilden 158 termingeborene Kinder, die ebenfalls im Alter von 5 bzw. 6 Jahren nachuntersucht wurden. Da die Bestimmung der Handgriffkraft mittels eines Handdynamometers erst im späteren Verlauf in die 5-Jahres-Nachuntersuchung integriert wurde, liegen hierfür nur Daten von 213 frühgeborenen und 114 termingeborenen Kindern vor.

3.2 Klinische perinatale Daten

Eine Übersicht klinischer perinataler Daten von Frühgeborenen und Termingeborenen ist Tabelle 1 zu entnehmen. Definitionsgemäß besteht zwischen Frühgeborenen und Termingeborenen ein großer Unterschied bei den Variablen Gestationsalter und Geburtsgewicht. Bei Frühgeborenen ist die Wahrscheinlichkeit für Mehrlinge ($p < 0,001$, Exakter Test nach Fisher) und eine Wachstumsretardierung (< 10. Perzentile) ($p < 0,001$, Exakter Test nach Fisher) im Vergleich zu Termingeborenen signifikant erhöht. Die Geschlechterverteilung ist unter beiden Studienpopulation gleich verteilt.

Tabelle 1: Frühgeborene vs. Termingeborene: Perinatale Daten

	Termingeborene n = 158	Frühgeborene n = 7072
Gestationsalter (Wochen)	39,62 ± 1,19	28,70 ± 2,66
Geburtsgewicht (Gramm)	3466 ± 436	1058 ± 303
<i>Geschlecht (%)</i>		
Junge	51,3	51,3
Mädchen	48,7	48,7
Mehrling (%)	2,5	32,5
<10. P. (%)	4,4	18,5

In der nachfolgenden Tabelle 2 werden dieselben klinischen perinatalen Daten aus Tabelle 1 unter Frühgeborenen verglichen, die entweder einen erhöhten ($> + 1$ SD), verminderten ($< - 1$ SD) oder durchschnittlichen ($- 1$ SD bis $+ 1$ SD) genetischen Summenscore für die Handgriffkraft haben. Die Variablen Geburtsgewicht und Wachstumsretardierung weisen eine leicht positive Tendenz von $- 1$ Standardabweichung zu $+ 1$ Standardabweichung auf, welche jedoch nicht signifikant ist. Trotz geringer Abweichungen veranschaulicht Tabelle 2 eine annähernde Gleichverteilung der Datensätze.

Tabelle 2: Frühgeborene: Perinatale Daten vs. genetischer Summenscore der Handgriffkraft

	Genetischer Summenscore Handgriffkraft n = 7072		
	< - 1 SD	- 1 SD bis + 1 SD	> + 1 SD
	n = 1103	n = 4926	n = 1043
Gestationsalter (Wochen)	28,61 ± 2,71	28,70 ± 2,66	28,80 ± 2,62
Geburtsgewicht (Gramm)	1051 ± 308	1058 ± 303	1067 ± 298
<i>Geschlecht (%)</i>			
Junge	50,0	51,5	51,7
Mädchen	50,0	48,5	48,3
Mehrling (%)	32,1	32,3	33,5
<10. P. (%)	19,3	18,6	17,4

3.3 Genetischer Summenscore vs. experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft

Von den 7072 Frühgeborenen, bei denen ein genetischer Summenscore für Handgriffkraft berechnet wurde, wurde bei 213 Frühgeborenen die Handgriffkraft im Alter von 5 Jahren mit Hilfe eines Handdynamometers bestimmt. Diese Untersuchung wurde erst im späteren Verlauf der Studie in die Nachuntersuchung im Alter von 5 Jahren integriert, sodass die Fallzahlen noch gering sind. Die Fragestellung einer möglichen Assoziation des genetischen Summenscores der Handgriffkraft mit der getesteten Handgriffkraft Frühgeborener im Alter von 5 Jahren ist in Tabelle 3 veranschaulicht. Wider Erwarten verhalten sich bei der linken Hand die mit dem Handdynamometer getestete Handgriffkraft und der genetischen Summenscore gegengesetzlich. Auch bei der rechten Hand sind die Handdynamometer-Testergebnisse bei einem hohen genetischen Summenscore der Handgriffkraft kleiner als bei einem durchschnittlichen genetischen Summenscore. Signifikant sind diese Unterschiede allerdings nicht.

Tabelle 3 ist außerdem zu entnehmen, dass Frühgeborene mit einem niedrigen genetischen Summenscore für die Handgriffkraft im Alter von 5 Jahren signifikant

schwerer (20,51 kg) sind als Frühgeborene mit einer höherem genetischen Summenscore (18,06 kg). Der p-Wert hierfür beträgt 0,031 (T-Test).

Tabelle 3: Frühgeborene: Genetischer Summenscore vs. experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft

	Genetischer Summenscore Handgriffkraft n = 213		
	< - 1 SD	- 1 SD bis + 1 SD	> + 1 SD
Linke Hand (kg)	7,04 ± 1,91	7,01 ± 2,20	6,73 ± 2,03
Rechte Hand (kg)	7,17 ± 1,83	7,47 ± 2,27	7,31 ± 2,22
5 J. Gewicht (kg)	20,51 ± 4,65	19,15 ± 3,56	18,06 ± 2,72

3.4 Frühgeborene vs. Termingeborene: Anthropometrische Daten, Handgriffkraft und FEV 1

Trotz der kleinen Kohortengrößen können Tabelle 4 signifikante Ergebnisse entnommen werden. Während Frühgeborene im Alter von 5 Jahren im Mittel 19,25 kg wiegen und einen Kopfumfang von 50,72 cm haben, beträgt das Gewicht gleichaltriger termingeborener Kinder 20,30 kg und der Kopfumfang 51,20 cm. Die p-Werte für die Variablen Gewicht und Kopfumfang betragen beide 0,007 (T-Test). Für die Variable Körperlänge finden sich keine Unterschiede.

Tabelle 4: Frühgeborene vs. Termingeborene: Anthropometrische Daten

	Termingeborene n = 114	Frühgeborene n = 213
5 J. Gewicht (kg)	20,30 ± 2,56	19,25 ± 3,73
5 J. Kopfumfang (cm)	51,20 ± 1,34	50,72 ± 1,63
5 J. Körperlänge (cm)*	114,29 ± 4,71	114,75 ± 5,90

* bei 2 Frühgeborenen fehlen Angaben zur Variable Körperlänge

Die nachgestellte Tabelle 5 basiert auf 213 Frühgeborenen und 114 Termingeborenen, bei denen im Alter von 5 Jahren die Handgriffkraft mit Hilfe eines Handdynamometers bestimmt wurde. Obwohl die Kohortengrößen klein sind, ist ein signifikanter Unterschied der Handgriffkraft zwischen Termin- und Frühgeborenen sowohl für die rechte als auch die linke Hand auffällig. Während Frühgeborene mit der linken bzw. rechten Hand im Mittel etwa 6,98 kg bzw. 7,40 kg erzielten, erlangten Termingeborene 7,93 kg bzw. 8,19 kg. Die dazugehörigen p-Werte der linken Hand von $< 0,001$ und der rechten Hand von $0,002$ liegen unter dem geforderten Signifikanzniveau α von $0,05$. Folglich ist die experimentell bestimmte Handgriffkraft von Termingeborenen größer als die experimentell bestimmte Handgriffkraft gleichaltriger Frühgeborener.

Tabelle 5: Frühgeborene vs. Termingeborene: Experimentell bestimmte Handgriffkraft

	Termingeborene n = 114	Frühgeborene n = 213
Linke Hand (kg)	7,93 ± 1,91	6,98 ± 2,13
Rechte Hand (kg)	8,19 ± 2,09	7,40 ± 2,19

Die folgende Tabelle 6 zeigt, dass Termingeborene (103,16 %) eine signifikant bessere FEV 1 s in % vom Soll haben als Frühgeborene (87,96 %). Der p-Wert beträgt für beide in der Tabelle aufgeführte Variablen $< 0,001$ (T-Test).

Tabelle 6: Frühgeborene vs. Termingeborene: FEV 1

	Termingeborene n = 158	Frühgeborene n = 1115
FEV 1 Sekunde (l/s)	1,14 ± 0,19	0,95 ± 0,43
FEV 1 s (% vom Soll)	103,16 ± 12,92	87,96 ± 16,30

3.5 Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. postnatale pulmonale Outcome-Parameter

Die folgende Tabelle 7 zeigt Dauer und Häufigkeiten postnataler pulmonaler Behandlungsparameter sowie die Mortalität in Abhängigkeit vom genetischen Summenscore für die Handgriffkraft der Frühgeborenen. Hierbei zeigt die Variable Beatmungsdauer nur leicht abweichende Werte. Die gemeinsame Betrachtung von Beatmungsdauer und CPAP-Dauer beträgt sowohl bei Frühgeborenen mit erhöhtem, vermindertem als auch durchschnittlichem genetischen Summenscore im Mittel 30 Tage. Ähnlich geringe Abweichungen sind für die Mortalität zu finden. Für die Variable Anzahl der Tage an denen Frühgeborene Sauerstoff bedürfen findet sich, trotz einer leichten Tendenz, kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit einem niedrigen (25 ± 65) bzw. hohen (23 ± 36) genetischen Summenscore für die Handgriffkraft. Allerdings ist der allgemeine Sauerstoffbedarf zwischen hohem und niedrigem Summenscore der Handgriffkraft signifikant unterschiedlich. Während Kinder mit einem durchschnittlichen ($- 1$ SD bis $+ 1$ SD) genetischen Summenscore der Handgriffkraft zu 78,3 % eine Sauerstoffzufuhr erhielten, bedurften 81,0 % der Kinder mit einem niedrigen genetischen Summenscore der Handgriffkraft ($< - 1$ SD) und nur 76,4 % der Kinder mit einer hohen genetischen Summenscore der Handgriffkraft ($> + 1$ SD) Sauerstoff ($< - 1$ SD vs. $> + 1$ SD $p = 0,011$, Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 7: Frühgeborene: genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. postnatale pulmonale Outcome Parameter

	Genetischer Summenscore Handgriffkraft n = 7072		
	< - 1 SD	- 1 SD bis + 1 SD	> + 1 SD
Beatmungsdauer (Tage)	7,24 ± 17,68	6,40 ± 14,50	6,08 ± 12,86
Beatmung oder CPAP (Tage)	30 ± 74	30 ± 36	30 ± 33
Sauerstoffbedarf (Tage)	25 ± 65	24 ± 37	23 ± 36
Sauerstoffzufuhr (% , n/n)	81,0 (893/1103)	78,3 (3853/4921)	76,4 (796/1042)
Mortalität (%)	3,6	3,6	3,3

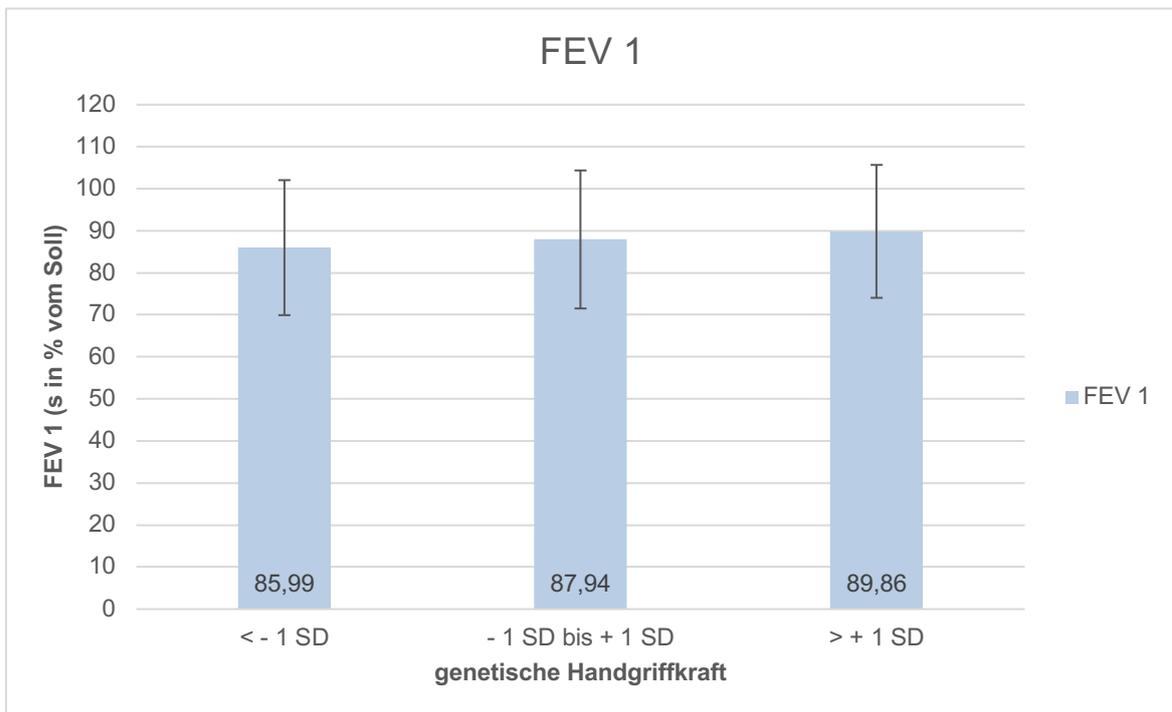
* Bei einigen Kindern fehlen Angaben zu einzelnen Variablen. Deshalb sind bei der Variable Sauerstoffzufuhr neben den Prozentwerten auch die Fallzahlen angegeben. Die Variablen Beatmungsdauer, Beatmung oder CPAP und Sauerstoffbedarf sind als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Es fehlen bei 54 Kindern Angaben zur Beatmungsdauer, bei 134 Kindern Angaben zu Beatmung oder CPAP und bei 36 Kindern Angaben zu Sauerstoffbedarf.

3.6 Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. Lungenfunktion Frühgeborener im Alter von 5 bzw. 6 Jahren

Nachfolgend wird die Assoziation des genetischen Summenscores der Handgriffkraft mit der Lungenfunktion frühgeborener Kinder im Alter von 5 Jahren untersucht. Tabelle 8 ist zu entnehmen, dass Frühgeborene eine bessere FEV 1 s in % vom Soll erzielen, wenn ihr genetischer Summenscore der Handgriffkraft überdurchschnittlich (89,86) anstatt unterdurchschnittlich (85,99) ist. Der p-Wert für diesen Vergleich beträgt 0,029 (T-Test).

Tabelle 8: Frühgeborene: Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. FEV 1

	Genetischer Summenscore Handgriffkraft n = 1115		
	< - 1 SD	- 1 SD bis + 1 SD	> + 1 SD
FEV 1 Sekunde (l/s)	0,92 ± 0,21	0,96 ± 0,49	0,94 ± 0,21
FEV 1 s in % vom Soll	85,99 ± 16,06	87,94 ± 16,42	89,86 ± 15,81

**Abbildung 7:** Frühgeborene: Genetischer Summenscore der Handgriffkraft vs. FEV 1

Die Fehlerbalken geben die jeweilige Standardabweichung an.

3.7 Sportliche Aktivität

Die Eltern der Frühgeborenen werden auch zur sportlichen Aktivität ihrer Kinder befragt. Die entsprechende Frage lautet „Treibt Ihr Kind Sport? Hier sind alle Arten von Sport im Verein oder außerhalb eines Vereins, außer Sportunterricht in der Schule bzw. außer Bewegungsangebote im Kindergarten gemeint“.

Tabelle 9 zeigt den Anteil der sportlich aktiven Frühgeborenen in Abhängigkeit des genetischen Summenscores der Handgriffkraft. Während nur 63,9 % der Frühgeborenen mit einem niedrigen genetischen Summenscore sportlich aktiv sind, treiben 65,8 % der Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen genetischen Summenscore Sport und die Frühgeborenen mit einem hohen genetischen Summenscore der Handgriffkraft geben sogar zu 69,6 % an Sport zu treiben. Trotz einer Tendenz der deskriptiven Lageparameter ist der Unterschied nicht signifikant (PRS < - 1SD vs. PRS > + 1SD p=0,33; Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 9: Frühgeborene: genetischer Summenscore der Handgriffkraft und physische Aktivität

	Genetischer Summenscore Handgriffkraft n = 1019		
	< - 1 SD	- 1 SD bis + 1 SD	> + 1 SD
Sport (%, n/n)	63,9 (92/144)	65,8 (470/714)	69,6 (112/161)

Tabelle 10 veranschaulicht nun die FEV 1 der Frühgeborenen in Abhängigkeit des genetischen Summenscores der Handgriffkraft und der sportlichen Aktivität. Innerhalb der drei Subgruppen des genetischen Summenscores fällt vor allem der Unterschied der FEV 1 zwischen sportlich aktiven und sportlich inaktiven Frühgeborenen in der Gruppe mit einem durchschnittlichen Summenscore der Handgriffkraft auf. Während die sporttreibenden Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen Summenscore der Handgriffkraft eine FEV 1 von 88,54 % zeigen, haben die sportlich inaktiven Frühgeborenen derselben Gruppe nur eine FEV 1 von 85,76 % („Sport ja“ vs. „Sport nein“ p = 0.033, T-Test).

3 Ergebnisse

Tabelle 10: Frühgeborene: FEV 1 in Abhängigkeit des genetischen Summenscores der Handgriffkraft und der sportlichen Aktivität

	Genetischer Summenscore Handgriffkraft n = 1019					
	< - 1 SD		- 1 SD bis + 1 SD		> + 1 SD	
	Sport ja n = 92	Sport nein n = 52	Sport ja n = 470	Sport nein n = 244	Sport ja n = 112	Sport nein n = 49
FEV 1	86,01 ±	85,10 ±	88,54 ±	85,76 ±	89,25 ±	89,00 ±
s in % vom Soll	16,41	15,89	15,79	17,78	15,02	17,73

4 Diskussion

In dieser Arbeit kann auf Basis der GNN-Daten eine signifikant positive Assoziation zwischen einem hohen polygenetischen Summenscore der Handgriffkraft und einer höheren FEV 1 Frühgeborener im Alter von 5 Jahren gezeigt werden. Unmittelbare postnatale pulmonale Behandlungsparameter zeigen mit Ausnahme der Tatsache, ob generell ein Sauerstoffbedarf vorgelegen hat, keinen signifikant statistischen Zusammenhang mit dem polygenetischen Summenscore der Handgriffkraft.

Auffällig ist, dass die Frühgeborenen der Gruppe mit einem hohen genetischen Summenscore der Handgriffkraft ein signifikant niedrigeres Körpergewicht haben als die Kinder aus der Gruppe mit einem niedrigen genetischen Summenscore.

Im Vergleich von fünfjährigen Frühgeborenen mit gleichaltrigen Termingeborenen zeigen die termingeborenen Kinder eine signifikant höhere Handgriffkraft und FEV 1.

Wider Erwarten und entgegen bisherigen Studienergebnissen (Tikkanen et al., 2018) ist der genetische Summenscore der Handgriffkraft in dieser Arbeit nicht mit der experimentell bestimmten Handgriffkraft bei Frühgeborenen im Alter von 5 Jahren assoziiert.

4.1 Handgriffkraft: genetischer Summenscore vs. experimentelle Bestimmung

Sowohl Tikkanen et al. als auch Farmer et al. konnten in einer GWAS unterschiedlich viele SNPs identifizieren, die mit der Handgriffkraft assoziiert sind. Eine Korrelation dieses genetischen Summenscores für die Handgriffkraft und der phänotypischen Handgriffkraft wurde in einer Sensitivitätsanalyse bzw. mittels linearer Regression gezeigt (Tikkanen et al., 2018; Farmer et al., 2019). Diese Arbeit kann einen solchen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. Vielmehr zeichnet sich eine Tendenz zu einer inversen Assoziation vor allem bei der Griffkraft der linken Hand ab. Aber auch bei der rechten Hand zeigt die Gruppe mit einem hohen genetischen Summenscore eine niedrigere experimentell bestimmte Handgriffkraft als die Gruppe mit einem durchschnittlichen genetischen Summenscore. Aufgrund der kleinen Fallzahl von 213 Frühgeborenen, bei denen die Handgriffkraft

experimentell bestimmt wurde, kann bei diesen Daten jedoch von einer sehr niedrigen statistischen Power ausgegangen werden. Im Gegenteil dazu konnten sowohl Tikkanen et al. als auch Farmer et al. auf die Daten der UK Biobank zurückgreifen, die ca. 500.000 Teilnehmer im Alter von 40 bis 69 Jahren umfasst, sodass ihre Power deutlich größer war. Vorausgesetzt, die Assoziation zwischen dem polygenetischen Summenscore und der experimentell bestimmten Handgriffkraft ist altersunabhängig, wäre es dementsprechend gut möglich, dass bei einer größeren Fallzahl auch bei den Frühgeborenen unserer Studie eine solche Assoziation nachgewiesen werden kann.

Doch nicht nur die Größe der Kohorte ist wichtig, auch die Anzahl der SNPs, die zum polygenetischen Summenscore beitragen, spielt eine Rolle für die Aussagekraft des Scores. Während in dieser Arbeit 52 genetische Varianten für den genetischen Summenscore berücksichtigt wurden, setzt sich der genetische Summenscore in der Arbeit von Tikkanen et al. aus 64 SNPs zusammen (Tikkanen et al., 2018). Ein großer Kontrast dazu stellt eine aktuelle Studie von Khera et al. dar, in der ein PRS für Adipositas mit über 2 Millionen genetischen Varianten berechnet und an über 300.000 Probanden angewendet wurde. Hierbei zeigte sich eine deutliche Gewichts- und Risikozunahme über die einzelnen Dezile des PRS (Khera et al., 2019). Insofern ist es gut möglich, dass die Erbllichkeit der Handgriffkraft durch den polygenetischen Summenscore dieser Arbeit nur unzureichend repräsentiert wird und die Vorhersagbarkeit dieses Scores durch eine höhere Anzahl von genetischen Varianten verbessert werden würde.

Das Fehlen einer Assoziation zwischen dem polygenetischen Summenscore und der experimentell bestimmter Handgriffkraft könnte in Teilen auch darin begründet sein, dass in dieser Arbeit die experimentell bestimmte Handgriffkraft als absoluter Wert angegeben wird, während in der Literatur oftmals die Angabe einer relativen Handgriffkraft zur Vermeidung von Störfaktoren bevorzugt wird. So geben García-Hermoso et al. beispielsweise an, dass alle in ihre Metaanalyse eingeschlossenen Studien die gemessene Handgriffkraft an den BMI bzw. das Körpergewicht angleichen (García-Hermoso et al., 2018). Gale et al. zeigen, dass die Handgriffkraft deutlich mit der Körpergröße korreliert (Gale et al., 2007), sodass Buckner et al. schlussfolgern, dass größere Menschen im Durchschnitt eine höhere Handgriffkraft haben (Buckner et al., 2019). Um den Störfaktor Körpergröße zu reduzieren, nutzen

auch Tikkanen et al. in ihrer Metaanalyse die relative an Stelle der absoluten Handgriffkraft (Tikkanen et al., 2018).

Zu einem gegenteiligen Ergebnis kommen jedoch Ho et al. Abhängig davon, ob die absolute Handgriffkraft oder die Handgriffkraft in Relation zur Körpergröße, zum Körpergewicht oder zum BMI verwendet wird, stellen Ho et al. zumindest für den klinischen Nutzen keine wesentliche Veränderung der Assoziation zwischen Handgriffkraft und Mortalität fest. Es ist dementsprechend vollkommen ausreichend, die Handgriffkraft als absoluten Wert anzugeben, um eine Vorhersage über das gesundheitliche Outcome treffen zu können (Ho et al., 2019).

Es bleibt außerdem die Möglichkeit, dass die experimentell bestimmte Handgriffkraft nicht bei jedem Kind gemäß der im Kapitel 2.2.4.2 erläuterten Anweisungen (Fess und Moran, 1981) erhoben wurde. Zum Beispiel standen einige Kinder während der Untersuchung der Handgriffkraft, obwohl eine Messung im Sitzen vorgesehen ist. Außerdem war die Haltung des Arms häufig nicht einwandfrei. Da das Alter der teilnehmenden Frühgeborenen und Termingeborenen mit 5 bis 6 Jahren sich an der unteren Grenze aller möglichen Probanden bewegt und die von den Herstellerfirmen veröffentlichte Bedienungsanleitung des JAMAR plus Handkraftmessers Referenzwerte erst ab dem Alter von 6 – 7 Jahren beinhaltet, ist es möglich, dass einige Kinder entweder die Anweisungen nicht vollständig verstanden oder sie aufgrund mangelnder Motivation oder Schüchternheit bei der Aufgabe nicht ihre Maximalkraft eingesetzt haben.

4.2 Frühgeborene vs. Termingeborene

Dass Frühgeborene bei Geburt ein geringeres Körpergewicht, eine geringere Körpergröße und einen kleineren Kopfumfang als Termingeborene haben, ist Teil der Definition einer Frühgeburtlichkeit und wird in dieser Arbeit in Tabelle 1 noch einmal veranschaulicht. Doch auch mit 5 bzw. 6 Jahren sind die Kinder, die nach Vollendung der 37. SSW geboren wurden, signifikant schwerer und haben einen größeren Kopfumfang als gleichaltrige Frühgeborene. Piemontese et al. und Forsum et al. kommen zu dem Ergebnis, dass Frühgeborene sowohl am errechneten Geburtstermin als auch im Alter von 5 Jahren bzw. im Alter von 4

Jahren im Vergleich zu Termingeborenen ein geringeres Körpergewicht und eine geringere Größe zeigen (Piemontese et al., 2013; Forsum et al., 2020). Ein systematisches Review von Van de Pol und Allegaert analysiert, dass ehemalige ELBW Frühgeborene in allen Entwicklungsstadien während der Kindheit und Jugend im Vergleich zu gleichaltrigen Termingeborenen kleiner und leichter sind und außerdem einen kleineren Kopfumfang haben. Nach einer initialen Phase des stagnierenden Wachstums kommt es in der Kindheit und Jugend zwar zu einem Aufholwachstum, dieses ist aber oft unvollständig und kann bis in das Erwachsenenalter hinein reichen (Van de Pol und Allegaert, 2020). Niklasson et al. gehen ebenfalls von einer schlechten initialen Wachstumsphase aus, die jedoch durch ein anschließendes Aufholwachstum von ca. 4 – 7 Jahren ausgeglichen werden kann, sodass die ehemals Frühgeborenen im Durchschnitt noch vor der Pubertät eine entsprechende Größe und ein entsprechendes Gewicht zur termingeborenen Vergleichskohorte erreichen können (Niklasson et al., 2003). Damit stehen die Ergebnisse der anthropometrischen Daten dieser Arbeit insgesamt im Einklang mit den bisherigen in der Literatur verfügbaren Ergebnissen, obwohl in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen der Körperlänge Frühgeborener und Termingeborener gezeigt werden konnte. Ob und wie schnell die in diese Arbeit eingeschlossenen Frühgeborenen ein Aufholwachstum bewältigen, bleibt abzuwarten und sollte nach weiteren Zeitabständen erneut untersucht werden.

Des Weiteren zeigen Frühgeborene im Vergleich zu Termingeborenen signifikant niedrigere Werte der Handgriffkraft. Während 5- bzw. 6-jährige Kinder, die vor der 37. SSW geboren wurden, mit der linken bzw. rechten Hand 6,98 kg bzw. 7,4 kg erzielen, erreicht die termingeborene Vergleichskohorte mit dem Handdynamometer mit der linken bzw. rechten Hand 7,93 kg bzw. 8,19 kg. Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von Kuh et al., die eine Assoziation zwischen einem höheren Geburtsgewicht und einer höheren Handgriffkraft im späteren Leben fanden (Kuh et al., 2002). Passend hierzu zeichnet sich in Tabelle 2 der Trend ab, dass Frühgeborene mit einem niedrigen genetischen Summenscore der Handgriffkraft ein etwas niedrigeres Geburtsgewicht haben und etwas häufiger mit einer Wachstumsretardierung zur Welt kommen als die Frühgeborenen mit einer durchschnittlichen und vor allem mit einer überdurchschnittlichen genetischen Summenscore der Handgriffkraft. Diese Tendenz ist jedoch nicht signifikant.

Während Rogers et al. zeigen können, dass ELBW Frühgeborene als Jugendliche nicht nur eine verminderte Handgriffkraft haben, sondern auch eine verminderte aerobe Kapazität, eine verminderte Bein- und Sprungkraft und außerdem weniger Liegestütze schaffen, können Tikanmäki et al. eine verminderte Griffkraft und eine geringere Anzahl an Liegestützen auch bei späteren Frühgeborenen aufzeigen (Rogers et al., 2005; Tikanmäki et al., 2016). Zahlreiche weitere Studien u. a. eine große bevölkerungsweite Kohortenstudie in Schweden und eine Longitudinalstudie mit Langzeitdaten aus Kindheit, Jugend und frühem Erwachsenenalter zeigen eine verminderte Bewegungskapazität und Agilität bei ansonsten gesunden ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu gleichaltrigen Termingeborenen (Svedenkrans et al., 2013; Robič Pikel et al., 2017).

Auch entwicklungsbedingte Koordinationsstörungen kommen bei Frühgeborenen häufiger vor (Brown et al., 2015; FitzGerald et al., 2021). Eine australische Studie ergibt, dass die motorische Entwicklung, inklusive der Ausbildung der Feinmotorik, zwischen 10 und 13 Jahren umso beeinträchtigt ist, je früher das Kind auf die Welt gekommen ist (Pitcher et al., 2012).

Bei weiterer Betrachtung der Unterschiede zwischen Frühgeborenen und Termingeborenen fällt zudem auf, dass die FEV 1 (s in % vom Soll) Frühgeborener mit knapp 88 % signifikant vermindert im Vergleich zu der FEV 1 Termingeborener mit ca. 103 % ist. Dies entspricht einer Differenz von ca. 15 %. Auch dieses Ergebnis findet sich in der Literatur wieder. So berichteten Kotecha et al. und Saarenpää et al., dass die FEV 1 im Vergleich zu Termingeborenen auch bei Frühgeborenen ohne eine BPD vermindert war (Kotecha et al., 2013; Saarenpää et al., 2015). Während Frühgeborene ohne BPD ein moderates Defizit der FEV 1 von ca. -7,2 % zeigen, haben Frühgeborene mit BPD größere Defizite der FEV 1 von bis zu 19 % (Kotecha et al., 2013).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Frühgeborene sowohl in den Ergebnissen dieser Arbeit als auch in der Literatur im Vergleich zu Termingeborenen auch noch nach vielen Jahren häufig kleiner und leichter sind und eine geringere Handgriffkraft und FEV 1 haben.

4.3 Assoziation des PRS der Handgriffkraft mit postnatalen pulmonalen Outcome-Parametern bei Frühgeborenen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist in der Literatur vielfach eine Assoziation zwischen Handgriffkraft und Mortalität im Allgemeinen (Leong et al., 2015; Farmer et al., 2019) und Handgriffkraft und pulmonalen Erkrankungen beschrieben (Celis-Morales et al., 2018). Auch der polygenetische Summenscore der Handgriffkraft ist mit der Mortalität im Allgemeinen und weiteren verschiedenen spezifischen Parametern assoziiert (Tikkanen et al., 2018; Farmer et al., 2019). Für Neugeborene bzw. Frühgeborene ist der Zusammenhang zwischen dem genetischen Summenscore der Handgriffkraft und postnatalen pulmonalen Outcome-Parametern jedoch noch nicht untersucht. Bis auf die Tatsache, ob die Frühgeborenen postnatal Sauerstoff benötigen oder nicht, zeigt sich in dieser Arbeit jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem genetischen Summenscore der Griffkraft und postnatalen pulmonalen Outcome-Parametern oder der Mortalität. Mit weniger als 4 % ist die Mortalität allerdings ein eher selten vorkommender Endpunkt, sodass die Möglichkeit besteht, dass dieser Zusammenhang bei einer größeren Fallzahl signifikant wird. Andererseits ist es auch möglich, dass die Assoziation zwischen Sauerstoffzufuhr und genetischem Summenscore der Handgriffkraft nur zufällig signifikant ist, weil ein Fehler 1. Art vorliegt und fälschlicherweise die Nullhypothese abgelehnt wird. Obwohl die anderen postnatalen pulmonalen Outcome Parameter keinen signifikanten positiven Zusammenhang mit dem genetischen Summenscore zeigen, lässt sich dennoch ein Trend in diese Richtung bei den Endpunkten „Beatmungsdauer“ und „Anzahl der Tage mit Sauerstoffbedarf“ erkennen, sodass es möglicherweise lohnenswert ist, diese Zusammenhänge in Folgestudien mit größeren Fallzahlen und einer größeren Anzahl eingeschlossener SNPs im genetischen Summenscore weiter zu untersuchen.

4.4 Assoziation des PRS der Handgriffkraft mit der FEV 1 im Alter von 5 bzw. 6 Jahren bei Frühgeborenen

Die Einsekundenkapazität (FEV 1) ist zum Messen der Lungenfunktion in Relation zur physischen Aktivität die am häufigsten verwendete Methode. Niedrige Werte

können auf eine eingeschränkte Lungenfunktion durch eine Obstruktion der tieferen Atemwege hindeuten (Spiegler et al., 2019).

Da Frühgeburtlichkeit weitreichende Folgen auf die langfristige Lungenfunktion haben kann (Kotecha et al., 2013; Martinez, 2016), ist es sinnvoll, Einschränkungen in der Lungenfunktion so früh wie möglich zu detektieren, um frühzeitig gegen steuern zu können.

Der Zusammenhang zwischen der experimentellen Handgriffkraft und der Spirometrie wurde schon von Son et al. und Chen et al. untersucht, wobei auch sie eine positive Assoziation zwischen Handgriffkraft und Lungenfunktion erkennen (Son et al., 2018; Chen et al., 2020). Allerdings sind viele der zu diesem Thema durchgeführten Studien an älteren ProbandInnen durchgeführt worden (Mgbemena et al., 2019). Mgbemena et al. konnten eine Korrelation zwischen der experimentellen Handgriffkraft und der Lungenfunktion auch bei jungen Erwachsenen bestätigen (Mgbemena et al., 2019), während Smith et al. eine Assoziation einer höheren experimentellen Griffkraft mit einer verbesserten Spirometrie schon bei gesunden Jugendlichen feststellten (Smith et al., 2018). Tikkanen et al. berechneten einen PRS für die Handgriffkraft. Dieser zeigte sich signifikant assoziiert mit der kardiorespiratorischen Fitness (Tikkanen et al., 2018). Diese Arbeit stellt nun auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem genetischen Summenscore der Handgriffkraft und der FEV 1 bei ehemaligen Frühgeborenen im Vorschulalter heraus. Während Frühgeborene, die einen sehr niedrigen polygenetischen Summenscore der Griffkraft besitzen, eine FEV 1 von ~86 % vom Soll zeigen, haben Frühgeborene in der Gruppe mit einem hohen Summenscore eine FEV 1 von fast 90 % vom Soll.

4.4.1 Physische Aktivität zur Verbesserung der Griffkraft bzw. der FEV 1

Komplexe Phänotypen, wie beispielsweise die Handgriffkraft, haben im Gegensatz zu monogenetischen Merkmalsausprägungen mit vollständiger Penetranz nicht nur eine genetische Ursache, sondern werden auch durch Umweltfaktoren und Lebensweisen beeinflusst (Torkamani et al., 2018). Während das Interaktionsmodell davon ausgeht, dass der PRS für eine bestimmte Ausprägung durch verschiedene Umweltfaktoren beeinflusst werden kann, beschreibt das additive Modell eine unabhängige Einflussnahme von genetischen Varianten und

Umweltfaktoren auf das Erkrankungsrisiko (Lewis und Vassos, 2020). Unabhängig davon, welches Modell richtig ist, scheint sich eine Optimierung der Umweltfaktoren und der Lebensweise positiv auf das Erkrankungsrisiko auszuwirken. Insofern ist es ein naheliegender Ansatz, Umweltfaktoren so zu verändern, dass sie zu einer Optimierung der Griffkraft Frühgeborener führen, um so die allgemeine Fitness und letztlich auch das pulmonale Outcome im späteren Leben zu verbessern.

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die darauf hindeuten, dass die Handgriffkraft grundsätzlich positiv durch physische Aktivität beeinflusst werden kann (Strand et al., 2016; Celis-Morales et al., 2018; Tikkanen et al., 2018). Dabei kommen viele Studien zu dem Schluss, dass auch ältere Erwachsene durch gezielte Interventionen (z. B. als Ernährungsumstellung oder Muskeltraining) profitieren und ihre Handgriffkraft verbessern können, um das gesundheitliche Outcome positiv zu beeinflussen (Cooper et al., 2010; Ibrahim et al., 2018). Dieser Schlussfolgerung widersprechen Buckner et al. mit der „human baseline hypothesis“. Diese Hypothese besagt, dass die Muskelkraft eines Erwachsenen zum Großteil einer anlagebedingten Ausgangsmuskelkraft entspricht, die durch ein mögliches Krafttraining nur eingeschränkt optimierbar ist. Die untrainierte Ausgangsmuskelkraft ist jedoch ein aussagekräftiger Biomarker des gesundheitlichen Langzeit-Outcomes (Buckner et al., 2017). Zu einem ähnlichen Schluss kommen auch Wang et al., da sie einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Handgriffkraft und einer geringeren physischen Aktivität am Ausgangspunkt ihrer Studie darstellen konnten. Im Verlauf der Studie wird die Handgriffkraft nur wenig durch die physische Aktivität beeinflusst (Wang et al., 2019). Damit überein stimmen Rhodes et al., die bei älteren Frauen keine Verbesserung der Handgriffkraft durch Krafttraining beobachten können (Rhodes et al., 2000).

In einer weiteren Arbeit sehen Buckner et al. jedoch das Potential, eine hohe Basis-Muskelkraft im frühen Leben zu etablieren, welche sich möglicherweise noch positiv bis ins spätere Erwachsenenalter auswirken könnte. Dafür ist es wichtig, in kritischen Phasen des Wachstums, wie beispielsweise in der Kindheit und Jugend, aber auch schon intrauterin, auf eine ausgewogene Ernährung und eine umfängliche physische Aktivität zu achten. (Buckner et al., 2019). Auch Inskip et al. ziehen eine sehr frühe intrauterine Beeinflussung der Muskelentwicklung in Betracht und erwägen, dass eine Verbesserung intrauteriner Umweltfaktoren die Muskelkraft im späteren Leben optimieren kann (Inskip et al., 2007). Doch auch die Entwicklung

im frühen Kindesalter ist eine günstige Zeit, um eine gute Basis Handgriffkraft zu etablieren (Buckner et al., 2019). Unterernährung, vor allem während der Entwicklung, kann zur Entwicklungsverzögerung führen (Uauy et al., 2008). Diese Ansicht teilen auch Kuh et al., da sie einen Zusammenhang zwischen dem Wachstum und der motorischen Entwicklung im Kindesalter und der Handgriffkraft im späteren Erwachsenenalter sehen (Kuh et al., 2006). Hierzu passt auch die eingangs erwähnte Assoziation eines höheren Geburtsgewichtes und einer höheren Handgriffkraft im späteren Leben (Kuh et al., 2002; Inskip et al., 2007; Dodds et al., 2012).

Insgesamt scheint sich physische Aktivität und eine ausgewogene Ernährung besonders in jungen Jahren positiv auf die Griffkraft auszuwirken (Inskip et al., 2007; Buckner et al., 2019). Physische Aktivität kann gerade für Frühgeborene eine wichtige Prävention darstellen, da sie bereits ein erhöhtes Grundrisiko für kardiorespiratorische und metabolische Erkrankungen haben (Spiegler et al., 2019). Die Kohorte Frühgeborener, die im Rahmen der GNN-Studie nachuntersucht wird, ist zudem genau in dem Alter, in dem der Aufbau einer beständigen Basis-Handgriffkraft gelingen kann. In einem nächsten Schritt könnte diese verbesserte Handgriffkraft auch positiv die Lungenfunktion der Frühgeborenen beeinflussen.

Eine bessere Lungenfunktion ist auch direkt mit einer vermehrten physischen Aktivität bei gesunden Erwachsenen assoziiert (Luzak et al., 2017). Rosenkranz et al. stellen diesen Zusammenhang auch bei nicht-asthmatischen Kindern dar (Rosenkranz et al., 2012), während Spiegler et al. eine verbesserte kardiorespiratorische Funktion durch erhöhte physische Kapazität bei ehemaligen Frühgeborenen mit einer eingangs eingeschränkten Lungenfunktion zeigen können (Spiegler et al., 2019).

Dieser Zusammenhang fehlt jedoch für Frühgeborene der gleichen Kohorte, die von vornherein eine physiologische Lungenfunktion haben (Spiegler et al., 2019). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Smith et al., die keine Assoziation zwischen einer aktiven Lebensweise bzw. einer vermehrten physischen Aktivität und einer verbesserten Lungenfunktion bei gesunden Jugendlichen sehen (Smith et al., 2016). Unsere Arbeit zeigt, dass Frühgeborene durchschnittlich eine niedrigere FEV₁ zeigen als Termingeborene und Kotecha et al. gehen davon aus, dass Frühgeborene dadurch im frühen Erwachsenenalter auch einen niedrigeren Peak

der FEV 1 erreichen und möglicherweise einen beschleunigten Noxen- oder altersbedingten Abfall der FEV 1 erfahren als eine termingeborene Vergleichsgruppe (Kotecha et al., 2013). Nystad et al. sehen eine ausgeprägte physische Aktivität mit einem geringeren altersabhängigen Abfall der Lungenfunktion verbunden (Nystad et al., 2006), sodass besonders Frühgeborene als Risikogruppe für einen beschleunigten FEV-1-Abfall von physischer Aktivität profitieren könnten.

Besonders Vorschulkinder, die vor der 30. SSW geboren wurden, zeigen jedoch ein deutlich vermindertes physisches Aktivitätslevel als eine termingeborene Vergleichskohorte (FitzGerald et al., 2021). Auch Jugendliche oder Erwachsene, die als ELBW oder VLBW Frühgeborene geboren worden sind, sind im Durchschnitt weniger aktiv als termingeborene Erwachsene (Rogers et al., 2005; Kajantie et al., 2010). In Anbetracht dessen ist es wichtig, besonders bei Frühgeborenen auf eine angemessene Integration der physischen Aktivität in den Alltag zu achten.

In der Zusammenschau der zuvor dargestellten Ergebnisse unterschiedlicher Studien liegt die Annahme nahe, dass Frühgeborene sowohl hinsichtlich der Griffkraft aber auch der FEV 1 von physischer Aktivität profitieren. Außerdem empfiehlt die WHO grundsätzlich für alle Kinder und Jugendlichen im Alter von 5-17 Jahren eine moderate bis starke physische Aktivität von im Durchschnitt 60 Minuten pro Tag (Bull et al., 2020). Doch stellt sich die Frage, ob es bestimmte Subgruppen Frühgeborener gibt, die besonders gefährdet sind und außerordentlich stark von physischer Aktivität profitieren würden.

Ein Ansatzpunkt ist, dass besonders die Gruppe mit einer niedrigen experimentellen Handgriffkraft von einer Erhöhung der physischen Aktivität profitieren würde, da die Assoziation zwischen physischer Aktivität und Mortalität am stärksten bei den Probanden mit der niedrigsten Handgriffkraft und am schwächsten bei den Teilnehmern mit der höchsten Handgriffkraft ist (Celis-Morales et al., 2017). Auch Ortega et al. zeigen, dass eine höhere Muskelkraft mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos assoziiert ist. Diese Risikoreduktion ist für Menschen mit einer überdurchschnittlichen Muskelkraft und einer durchschnittlichen Muskelkraft ähnlich gegenüber den Menschen mit einer unterdurchschnittlichen Muskelkraft. Das bedeutet, dass besonders den Menschen mit einer unterdurchschnittlichen Muskelkraft Beachtung geschenkt werden sollte (Ortega et al., 2012).

Diesen Ergebnissen entsprechend ist es gut möglich, dass besonders die Frühgeborenen der Gruppe mit einem niedrigen polygenetischen Summenscore der Handgriffkraft von physischer Aktivität profitieren würden, um das pulmonale Outcome zu verbessern. Dazu passend zeigt Tabelle 9, wenn auch nicht signifikant, dass gerade die Frühgeborenen mit einem niedrigen genetischen Summenscore der Griffkraft zu einem geringeren Anteil sportlich aktiv sind als die Kinder in den anderen beiden Gruppen. Somit kann vor allem in dieser Gruppe der Anteil der Sport treibenden Kinder erhöht werden.

In dieser Arbeit wird die FEV 1 in Abhängig des genetischen Summenscores der Handgriffkraft und der sportlichen Aktivität in Tabelle 10 dargestellt. Jedoch zeigt sich hier in der Gruppe mit einem niedrigen Summenscore kein signifikanter Unterschied der FEV 1 zwischen den sportlich aktiven und inaktiven Frühgeborenen. Gleiches gilt für die Gruppe mit einem hohen genetischen Summenscore der Handgriffkraft. Nur die Kinder in der Gruppe mit einem durchschnittlichen Summenscore haben eine signifikant bessere FEV 1, wenn sie angeben, Sport zu treiben. Es muss allerdings bedacht werden, dass die sportliche Aktivität der Kinder nur mittels eines Fragebogens erfasst wurde und eine differenziertere Betrachtung möglicherweise zu genaueren bzw. anderen Ergebnissen führt.

4.4.2 Genetischer Summenscore der Handgriffkraft als Screening Parameter für die Lungenfunktion frühgeborener Kinder

Mgbemena et al. gehen in ihrer Arbeit von einer Korrelation zwischen experimentell bestimmter Handgriffkraft und der FEV 1 bei jungen gesunden Erwachsenen aus. Außerdem diskutieren sie die Möglichkeit, in Ländern mit wenig Ressourcen und möglicherweise eingeschränktem Zugang zur Spirometrie, die experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft als einfache und kostengünstige Alternative zur Einschätzung der Lungenfunktion zu nutzen (Mgbemena et al., 2019). Da es den Anschein hat, dass sowohl die Handgriffkraft als auch eine eingeschränkte Lungenfunktion von Frühgeborenen durch eine frühe Intervention in Form von physischer Aktivität verbessert werden kann (Buckner et al., 2017; Spiegler et al., 2019), wäre es umso besser, je früher der potenzielle Risikofaktor einer verminderten Handgriffkraft detektiert würde. Im Säuglings- oder Kleinkindalter ist

eine experimentelle Bestimmung der Handgriffkraft auf Grund mangelnden Verständnisses und mangelnder körperlicher Voraussetzung jedoch nicht möglich. In dieser Arbeit kann allerdings eine Assoziation zwischen dem genetischen Summenscore der Handgriffkraft und der FEV 1 bei Frühgeborenen dargestellt werden.

Auch in anderen Arbeiten wurde für die Handgriffkraft bereits ein PRS berechnet, um eine mögliche Assoziation der genetischen Faktoren der Handgriffkraft zu unterschiedlichen Endpunkten zu überprüfen (Tikkanen et al., 2018; Farmer et al., 2019).

Im Zeitalter der GWAS sind genetische Daten fast routinemäßig verfügbar (Davey Smith und Hemani, 2014), sodass bereits einige Unternehmen „direct-to-customer“ Tests für Privatpersonen anbieten und somit ihren Kunden ihre genetischen Daten zur Verfügung stellen und häufig dabei auch einen individuellen PRS für bestimmte Erkrankungen berechnen (Torkamani et al., 2018; Lewis und Vassos, 2020). Wenn bereits Unternehmen ihren privaten Kunden ihre genetischen Daten zur Verfügung stellen, wäre eine genetische Untersuchung bei Frühgeborenen zur Berechnung eines PRS und zur Identifikation bestimmter Risikofaktoren, wie beispielsweise eine niedrige Handgriffkraft, ein nächster Schritt, um aus diesen Ergebnissen gegebenenfalls frühzeitige präventive Handlungen ableiten zu können. Diese Entscheidung bedarf jedoch einer ausführlichen ethischen Diskussion.

Außerdem wird der klinische Nutzen eines PRS in der Literatur kritisch diskutiert. Natürlich haben GWAS seit ihrer Entdeckung 2007 große Fortschritte bei der Erforschung der genetischen Komponenten von komplexen Erkrankungen gemacht. Einige aktuelle klinische Studien entwickelten auch für sehr häufige komplexe Erkrankungen, wie zum Beispiel kardiovaskuläre Erkrankungen, valide PRSs, um ein früheres oder erweitertes Screening oder präventive Therapien anbieten zu können (Khera et al., 2018). Jedoch wird es noch Zeit brauchen bis die PRSs eine ausreichende Vorhersagekraft haben, um in den klinischen Alltag integriert werden zu können (Lewis und Vassos, 2020).

Hierfür werden verschiedene Gründe aufgeführt. Es muss zum Beispiel bedacht werden, dass hier kein einfacher Mendelscher Erbgang mit vollständiger Penetranz, sondern vielmehr eine komplexe Kausalität vorliegt. Komplexe Eigenschaften werden fast immer aus einer Kombination genetischer Faktoren und Umweltfaktoren beeinflusst, sodass die genetische Ursache nie das ganze Ausmaß der phänotypischen Variation erklären kann (Wray et al., 2013). Außerdem ist der

Anteil der Erblichkeit, der durch die in einer GWAS gefundenen genetischen Varianten erklärt wird, noch gering. Weiterhin werden durch eine GWAS eher die häufigen genetischen Varianten detektiert, die eher eine kleinere Effektgröße haben, sodass der klinisch-prädiktive Nutzen noch beschränkt ist (Tam et al., 2019). Allerdings ist damit zu rechnen, dass die Vorhersagegenauigkeit der PRSs durch weitere GWAS, immer größere Kohorten und einen fließenden Übergang zum WGS in Zukunft verbessert wird (Visscher et al., 2017; Lambert et al., 2019; Lewis und Vassos, 2020).

Obwohl zukünftig wahrscheinlich eine personalisierte genetische Medizin immer mehr in den Vordergrund rücken wird, werden PRS aktuell weniger zur Bestimmung des individuellen Risikos genutzt, sondern mehr zur Risikostratifizierung eingesetzt, um Gruppen entsprechend ihres genetischen Risikos für eine Erkrankung zu unterteilen (Visscher et al., 2017).

Torkamani et al. sehen ein dynamisches Modell zur Identifizierung der Personen mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Erkrankungen, indem sowohl genetische als auch klinische Faktoren für die Risikoabschätzung berücksichtigt werden, als einen praktikablen Schritt für die Etablierung des PRS im klinischen Alltag an (Torkamani et al., 2018). Dafür können bei häufigen Erkrankungen bereits etablierte, aus klinischen Risikofaktoren bestehende Risikoscores durch das Hinzufügen des PRS sinnvoll ergänzt werden, um die Vorhersagegenauigkeit dieser Scores zu verbessern (Lambert et al., 2019).

Ein PRS zur Risikostratifizierung der Handgriffkraft einer Gruppe Frühgeborener, scheint demzufolge besonders im Rahmen von Studien eine geeignete Herangehensweise zu sein, um einen ersten Überblick zu gewinnen und die Handgriffkraft Frühgeborener einzuschätzen und gegebenenfalls Zusammenhänge zu Outcome-Parametern wie z.B. der FEV 1 herzustellen. Eine Risikoabschätzung für die Lungenfunktion bei einzelnen Frühgeborenen sollte nur nach einer ausführlichen ethischen Diskussion erfolgen und wird technisch wahrscheinlich erst zukünftig durch immer größere Kohorten und ein WGS, bei dem auch seltene genetische Varianten mit einer großen Effektgröße entdeckt werden können, möglich.

Außerdem ist zu bedenken, dass das Ergebnis unserer Untersuchung möglicherweise durch verschiedene Störfaktoren beeinflusst wurde. Obwohl die

Assoziation zwischen dem genetischen Summenscore der Handgriffkraft und der FEV 1 bei Frühgeborenen signifikant ist, muss berücksichtigt werden, dass die Handgriffkraft bestimmenden Gene durch eine GWAS ermittelt wurden, sodass ein pleiotroper Effekt vorliegen könnte. Damit determinieren diese Gene nicht nur die Handgriffkraft sondern sind auch mit anderen das gesundheitliche Outcome betreffenden Phänotypen assoziiert (Farmer et al., 2019). Eine weitere Verzerrung könnte auch durch einen Konfundierungseffekt entstehen, bei dem unbekannte Störfaktoren beide untersuchten Variablen beeinflussen (Davey Smith und Hemani, 2014), in diesem Fall die Handgriffkraft und die FEV 1, und damit eine Assoziation begünstigen.

Es ist außerdem vorstellbar, dass eher die Eltern eines sich gut entwickelnden Frühgeborenen den Termin zur GNN-Nachuntersuchung nach 5 bzw. 6 Jahren wahrnehmen, da sie sich an der guten Entwicklung ihres Kindes erfreuen und diese Freude gerne teilen möchten. Eltern von Kindern, die kleinere oder größere Einschränkungen haben, sind möglicherweise weniger motiviert an diesem Termin teilzunehmen, da solche Termine zum Beispiel mit einem Rollstuhl oder ähnlichem einen größeren Aufwand bedeuten und das Kind vielleicht bereits viele Arzt- und Therapietermine wahrnehmen muss, sodass auf den GNN-Nachuntersuchungstermin möglicherweise am ehesten verzichtet wird. Dadurch ist es möglich, dass die nachuntersuchte Kohorte insgesamt etwas besser abschneidet als die Population, die sie repräsentieren soll.

Die Assoziation zwischen einer hohen Handgriffkraft und einer hohen FEV 1, muss nicht ausschließlich auf eine bessere Lungenfunktion zurückzuführen sein. Kinder, die eine sehr gute Handgriffkraft und/ oder ein hohes Fitnesslevel haben, haben mit einer größeren Wahrscheinlichkeit eine bessere motorische Koordination (Vandendriessche et al., 2011; de Chaves et al., 2016). Zur Durchführung einer Spirometrie ist eine gute motorische Koordination möglicherweise von Vorteil, um die Arbeitsanweisung erfolgreich praktisch umzusetzen und bestmögliche Werte zu erzielen. Motorische Koordinationsstörungen könnten dementsprechend zu einer verminderten FEV 1 beitragen.

Zudem könnte die Assoziation der Handgriffkraft mit verschiedenen Lungenfunktionsparametern zum Teil durch den Zusammenhang zwischen Skelettmuskelkraft und Atemmuskelkraft erklärt werden (Shin et al., 2017). Auch Greutmann et al. finden eine signifikante Korrelation zwischen der Handgriffkraft und der inspiratorischen und expiratorischen Muskelkraft (Greutmann et al., 2011).

4.5 Verteilung der Körpermasse bei Frühgeborenen in Relation zur Handgriffkraft

Die Frühgeborenen mit einem hohen genetischen Summenscore der Handgriffkraft weisen in dieser Arbeit ein signifikant geringeres Körpergewicht auf als die Frühgeborenen mit einem niedrigen Summenscore. Da Muskelmasse und Muskelstärke bzw. Griffkraft korrelieren (Sandberg et al., 2021), ist davon auszugehen, dass die Kinder mit einem höheren genetischen Summenscore der Handgriffkraft eine größere Muskelmasse haben. Schwerer sind sie dadurch aber offensichtlich nicht, sondern das Gegenteil trifft zu. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass Skelettmuskelgewebe einen höheren Energie- Grundumsatz hat als Fettgewebe (Wang et al., 2010), sodass die Kinder mit einem niedrigen genetischen Summenscore der Griffkraft tendenziell über mehr Fettgewebe verfügen und dadurch schwerer sein könnten. Zur Verifizierung dieser Hypothese sind allerdings weitere Studien nötig, die zusätzlich zur Bestimmung der Handgriffkraft auch den Körperfettanteil erheben.

Nichtsdestotrotz untersuchten Tikkanen et al. die genetische Korrelation zwischen der Handgriffkraft und verschiedenen körperlichen Eigenschaften und beobachteten eine starke negative Korrelation zwischen der Handgriffkraft auf der einen Seite und Körperfettanteil, Leptin, BMI und Adipositas in der Kindheit auf der anderen Seite (Tikkanen et al., 2018). Dieses Resultat und die Tatsache, dass in dieser Arbeit die Kinder mit einem höheren Gewicht einen niedrigeren genetischen Summenscore der Handgriffkraft haben, stimmen überein.

Von dem Ausgangspunkt, dass Termingeborene in dieser Arbeit eine höhere experimentelle Handgriffkraft haben als Frühgeborene und die Handgriffkraft mit der Muskelmasse korreliert (Sandberg et al., 2021), besteht die Möglichkeit, dass Frühgeborene tendenziell eine geringere Muskelmasse als termingeborene Kinder haben.

Dieser Aspekt findet sich auch in der Literatur wieder, indem zum Beispiel Forsum et al. berichten, dass 4- jährige, ehemals frühgeborene Kinder nicht nur eine geringere fettfreie Körpermasse haben sondern auch eine geringere Fettmasse aufweisen (Forsum et al., 2020). Während Hovi et al. eine geringere fettfreie Körpermasse bei jungen Erwachsenen, die als VLBW Frühgeborene geboren wurden, bestätigen können, bekräftigen Fewtrell et al. die Auffassung, dass ehemalige Frühgeborene im Alter von 8- 12 Jahren auch eine verminderte

Fettmasse aufweisen (Fewtrell et al., 2004; Hovi et al., 2007). Tatsächlich bietet die Literatur diesbezüglich viele unterschiedliche Aussagen. Zu den Ergebnissen dieser Arbeit sehr gut passend sind die Schlussfolgerungen, die Raaijmakers et al ziehen. Im Vergleich zu Termingeborenen hat eine Kohorte Frühgeborener im Alter von 11 Jahren eine verminderte Handgriffkraft und eine verminderte fettfreie Körpermasse, jedoch zeigt sich die Fettmasse der Frühgeborenen erhöht. Interessanterweise ist ein Aufholwachstum in den ersten zwei Lebensjahren der Frühgeborenen mit einer geringeren Körperfettmasse in der Jugend assoziiert (Raaijmakers et al., 2017). Wie bereits zuvor diskutiert finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben zum Zeitpunkt und Zeitraum des Aufholwachstums. Raaijmakers et al. können bei 10 % der Frühgeborenen für das Körpergewicht und bei 14 % für die Körperlänge ein Aufholwachstum innerhalb der ersten zwei Lebensjahre beobachten. Weitere 73 % bzw. 60 % holen das fehlende initiale Wachstum zwischen dem 2. und 11. Lebensjahr nach (Raaijmakers et al., 2017). Die Ergebnisse von Raaijmakers et al. zeigen, dass nur bei einem kleinen Teil der Frühgeborenen mit einem frühzeitigen Aufholwachstum und damit nicht mit einer erhöhten Körperfettmasse zu rechnen ist. Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Ou-Yang et al., da ihre Metaanalyse ergab, dass ein signifikant erhöhtes Risiko für Adipositas in der Kindheit ehemaliger Frühgeborener besteht, wenn eine beschleunigte Gewichtszunahme in den ersten zwei Lebensjahren vorlag (Ou-Yang et al., 2020).

Auch Breij et al. berichten, dass der Anteil der Fettmasse sich hauptsächlich in den ersten drei Lebensmonaten eines Kindes ändert, was ein Hinweis darauf sein kann, dass dieser Zeitraum kritisch für die Entwicklung einer Adipositas sein kann (Breij et al., 2017). Bei späten Frühgeborenen ist gerade dieses postnatale Wachstum charakterisiert durch eine Zunahme der Fettmasse, sodass diese Kinder am errechneten Geburtstermin einen höheren Fettmassenindex aufweisen als die termingeborene Vergleichsgruppe (Gianni et al., 2016). Auch im präpubertalen Alter ist bei ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu Termingeborenen eine größere Körperstammfettmasse beobachtet worden (Piemontese et al., 2013).

In der Gesamtbetrachtung scheinen Frühgeborene insgesamt ein erhöhtes Risiko für eine Adipositas im späteren Leben zu haben. Ob die Handgriffkraft abhängig von einer erhöhten Fettmasse vermindert ist und damit möglicherweise ein Indikator für Adipositas im Kindesalter bei Frühgeborenen sein kann, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.6 Fazit und Ausblick

Diese Arbeit bestätigt die Ergebnisse mehrerer voraus gegangener Arbeiten, dass Frühgeborene im Verlauf ihrer Entwicklung ein geringeres Körpergewicht, einen kleineren Kopfumfang (Van de Pol und Allegaert, 2020) und eine verminderte Lungenfunktion und Handgriffkraft (Kotecha et al., 2013; Tikanmäki et al., 2016) im Vergleich zu gleichaltrigen Termingeborenen haben.

Der erwartete Zusammenhang zwischen der experimentell bestimmten Handgriffkraft und dem polygenetischen Summenscore für die Griffkraft konnte nicht bestätigt werden. Zur Überprüfung dieser fehlenden Assoziation empfiehlt es sich, weitere Studien mit einer größeren Kohorte und einer größeren Anzahl an im PRS enthaltenen SNPs durchzuführen.

Ein hoher polygenetischer Summenscore für die Handgriffkraft zeigte sich jedoch signifikant assoziiert mit einer besseren FEV₁ der Frühgeborenen im Alter von 5 bzw. 6 Jahren. Da die Handgriffkraft eine komplexe Merkmalsausprägung ist, sollte berücksichtigt werden, dass diese sowohl durch genetische Faktoren als auch durch Umweltfaktoren beeinflusst wird (Wray et al., 2013). Der Umweltfaktor physische Aktivität wirkt sich generell positiv auf die experimentell gemessene Handgriffkraft aus (Celis-Morales et al., 2018). Besonders während Wachstumsphasen in der Kindheit, Jugend und vermutlich auch schon intrauterin besteht die Möglichkeit eine hohe Basis-Muskelkraft zu etablieren, die sich möglicherweise noch positiv bis ins späte Erwachsenenalter auswirken könnte. Somit ist eine umfängliche physische Aktivität und eine ausgewogene Ernährung in diesen Phasen wichtig (Buckner et al., 2019) und gerade auch für Frühgeborene von Bedeutung. Bei Frühgeborenen wirkt sich eine regelmäßige physische Aktivität auch positiv auf eine eingeschränkte Lungenfunktion aus (Spiegler et al., 2019), sodass festgehalten werden kann, dass frühe und umfangreiche Bewegung für Frühgeborene auf jeden Fall sinnvoll und erstrebenswert ist. Eine weitere Beobachtung war zudem, dass Frühgeborene mit einem hohen genetischen Summenscore der Griffkraft ein signifikant niedrigeres Körpergewicht haben als Frühgeborene mit einem niedrigen genetischen Summenscore für die Griffkraft. Zur Abklärung dieser Ursache bedarf es weitere Studien, bei denen u.a. die fettfreie Körpermasse, die Fettmasse und die Handgriffkraft bzw. der genetische Summenscore der Handgriffkraft bestimmt werden.

Die Etablierung einer Möglichkeit, Frühgeborene bereits früh auf spätere Lungenfunktionseinschränkungen zu testen, ist reizvoll, um umfassende Präventionsmaßnahmen schaffen zu können. Die Bestimmung eines polygenetischen Risikoscores als Screening-Parameter für einzelne Individuen erscheint zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht sinnvoll (Lewis und Vassos, 2020) und ist außerdem ethisch umstritten. Auf Forschungsebene können polygenetische Risikoscores allerdings einen wichtigen Beitrag zur Risikostratifizierung für bestimmte genetische Merkmale einer Gruppe leisten (Visscher et al., 2017) und so eine wichtige Grundlage und Ansatzpunkte für weitere Forschungsprojekte schaffen.

5 Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit kann mit verschiedenen Komplikationen einhergehen. Häufig kommt es zu pulmonalen Einschränkungen, die sich postnatal als Atemnotsyndrom oder als bronchopulmonale Dysplasie manifestieren und im Verlauf der Kindheit und auch des Erwachsenenalters zu einer dauerhaft verringerten Lungenfunktion führen können.

Ausgangspunkt dieser Arbeit sind Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Celis-Morales et al., die unter anderem eine Assoziation zwischen dem Mortalitätsrisiko durch respiratorische Erkrankungen und einer experimentell bestimmten Handgriffkraft bei Erwachsenen darstellen konnten. Die Arbeitsgruppe um Tikkanen et al. konnte in einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) 64 Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) bestimmen, die bei Erwachsenen mit der Handgriffkraft assoziiert sind. Auf dieser Grundlage untersucht diese Arbeit den Zusammenhang eines polygenetischen Risikoscores für die Handgriffkraft und pulmonalen Outcome-Parametern bei Frühgeborenen.

Im Rahmen der GNN-Studie wurden von Januar 2009 bis Dezember 2016 über 15.000 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1500 Gramm aus 55 neonatologischen Kliniken in Deutschland eingeschlossen. Neben Fragebögen über Vitalparameter und Therapien erfolgten im Verlauf klinische Untersuchungen der Frühgeborenen, inklusive der Durchführung einer Spirometrie und der Messung der Handgriffkraft. Weiterhin wurden genetische Daten aus Nabelschnurstücken und Mundschleimhautabstrichen gewonnen. Mittels einer Chip-Genotypisierung und anschließender Imputation wurde ein Großteil der mit der Handgriffkraft assoziierten SNPs bei mehr als 7000 Frühgeborenen bestimmt und anschließend ein polygenetischer Risikoscore für die Handgriffkraft berechnet.

Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass Frühgeborene im Alter von 5 bzw. 6 Jahren im Vergleich zu Termingeborenen ein geringeres Körpergewicht, einen kleineren Kopfumfang und eine verminderte Handgriffkraft und Einsekundenkapazität (FEV₁) haben. In der Arbeit kann keine Assoziation des polygenetischen Risikoscores der Griffkraft mit der experimentell bestimmten Handgriffkraft nachgewiesen werden. Jedoch besteht bei Frühgeborenen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem polygenetischen

Risikoscore der Handgriffkraft und dem postnatalen allgemeinen Sauerstoffbedarf sowie der FEV 1 im Alter von 5 bzw. 6 Jahren.

Die Berechnung eines polygenetischen Risikoscores für komplexe Merkmalsausprägungen, wie die Handgriffkraft, und ihr Nutzen für Forschung und einzelne Individuen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es bedarf weiterer und großer GWAS für diverse Merkmalsausprägungen, um polygenetische Risikoscores mit einer möglichst großen Anzahl beteiligter SNPs und damit einer hohen Aussagekraft zu erzeugen.

6 Literaturverzeichnis

Ada ML, Hacker MR, Golen TH, Haviland MJ, Shainker SA, Burris HH (2017): Trends in provider-initiated versus spontaneous preterm deliveries, 2004-2013. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc* 37, 1187–1191

Adler AJ, Wiley GB, Gaffney PM (2013): Infinium Assay for Large-scale SNP Genotyping Applications. *J Vis Exp*

BeadArray Microarray Technology

<https://www.illumina.com/science/technology/beadarray-technology.html> (Zugriff am 08.02.2019)

Bohannon RW (2015): Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18, 465–470

Bohannon RW, Magasi SR, Bubela DJ, Wang Y-C, Gershon RC (2012): Grip and knee extension muscle strength reflect a common construct among adults. *Muscle Nerve* 46, 555–558

Breij LM, Kerkhof GF, De Lucia Rolfe E, Ong KK, Abrahamse-Berkeveld M, Acton D, Hokken-Koelega ACS (2017): Longitudinal fat mass and visceral fat during the first 6 months after birth in healthy infants: support for a critical window for adiposity in early life: Changes in body composition. *Pediatr Obes* 12, 286–294

Brown L, Burns YR, Watter P, Gibbons KS, Gray PH (2015): Motor performance, postural stability and behaviour of non-disabled extremely preterm or extremely low birth weight children at four to five years of age. *Early Hum Dev* 91, 309–315

Buckner SL, Dankel SJ, Mouser JG, Mattocks KT, Jessee MB, Loenneke JP (2017): Chasing the top quartile of cross-sectional data: Is it possible with resistance training? *Med Hypotheses* 108, 63–68

Buckner SL, Dankel SJ, Bell ZW, Abe T, Loenneke JP (2019): The Association of Handgrip Strength and Mortality: What Does It Tell Us and What Can We Do With It? *Rejuvenation Res* 22, 230–234

Bührer C, Felderhoff-Müser U, Gembruch U, Hecher K, Kainer F, Kehl S, Kidszun A, Kribs A, Krones T, Lipp V, Maier RF, Mitschdörfer B, Nicin T, Roll C, Schindler M (2020): Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. *AWMF-Leitlinien-Regist Nr 024019* (Tag des Zugriffs: 30.01.2021)

Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput J-P, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF (2020): World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 54, 1451–1462

Celis-Morales CA, Lyall DM, Anderson J, Iliodromiti S, Fan Y, Ntuk UE, Mackay DF, Pell JP, Sattar N, Gill JMR (2017): The association between physical activity and risk of mortality is modulated by grip strength and cardiorespiratory fitness: evidence from 498 135 UK-Biobank participants. *Eur Heart J* 38, 116–122

Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, Iliodromiti S, Sillars A, Graham N, Mackay DF, Pell JP, Gill JMR, Sattar N, Gray SR (2018): Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ* 361, k1651

Chatterjee N, Shi J, García-Closas M (2016): Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet* 17, 392–406

de Chaves RN, Bustamante Valdívía A, Nevill A, Freitas D, Tani G, Katzmarzyk PT, Maia JAR (2016): Developmental and physical-fitness associations with gross motor coordination problems in Peruvian children. *Res Dev Disabil* 53–54, 107–114

Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakanokchai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Watananirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM (2019): Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 7, e37–e46

Chen L, Liu X, Wang Q, Jia L, Song K, Nie S, Zhang Y, Cao D, Zhao D, Li Z, Dong Z, Zheng Y, Duan S, Sun X, Feng Z, Cai G, Zhang W, Chen X (2020): Better pulmonary function is associated with greater handgrip strength in a healthy Chinese Han population. *BMC Pulm Med* 20, 114

Cooper R, Kuh D, Hardy R, Mortality Review Group, on behalf of the FALCon and HALCyon study teams (2010): Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 341, c4467–c4467

Davey Smith G, Hemani G (2014): Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Hum Mol Genet* 23, R89-98

DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information), Köln (2019): ICD-10 WHO Ausgabe (Tag des Zugriffs: 28.01.2021)

Dodds R, Denison HJ, Ntani G, Cooper R, Cooper C, Sayer AA, Baird J (2012): Birth weight and muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 16, 609–615

Evans DM, Visscher PM, Wray NR (2009): Harnessing the information contained within genome-wide association studies to improve individual prediction of complex disease risk. *Hum Mol Genet* 18, 3525–3531

Farmer RE, Mathur R, Schmidt AF, Bhaskaran K, Fatemifar G, Eastwood SV, Finan C, Denaxas S, Smeeth L, Chaturvedi N (2019): Associations Between Measures of Sarcopenic Obesity and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Cohort Study and Mendelian Randomization Analysis Using the UK Biobank. *J Am Heart Assoc* 8, e011638

Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, D'Alton M, Castelazo E, Howson CP, Sengpiel V, Bottai M, Mayo JA, Shaw GM, Verdenik I, Tul N, Velebil P, Cairns-Smith S, Rushwan H, Arulkumaran S, Howse JL, Simpson JL (2016): Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PloS One* 11, e0162506

Fess E, Moran C (1981): American Society of Hand Therapists Clinical Assessment Recommendations (Tag des Zugriffs: 24.02.2021)

Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JCK (2004): Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr* 80, 436–440

FitzGerald TL, Cameron KL, Albeshar RA, Mentiplay BF, Lee KJ, Clark RA, Cheong JLY, Doyle LW, McGinley JL, Spittle AJ (2021): Strength, Motor Skills, and Physical Activity in Preschool-Aged Children Born Either at Less Than 30 Weeks of Gestation or at Term. *Phys Ther* 101

Forsum EK, Flincke E, Olhager E, body composition study group (2020): Premature birth was not associated with increased body fatness in four-year-old boys and girls. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 109, 327–331

Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA (2007): Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol* 36, 228–235

García-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Ramírez-Vélez R, Ruiz JR, Ortega FB, Lee D-C, Martínez-Vizcaíno V (2018): Muscular Strength as a Predictor of All-Cause Mortality in an Apparently Healthy Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data From Approximately 2 Million Men and Women. *Arch Phys Med Rehabil* 99, 2100-2113.e5

Gianni ML, Roggero P, Liotto N, Taroni F, Polimeni A, Morlacchi L, Piemontese P, Consonni D, Mosca F (2016): Body composition in late preterm infants according to percentile at birth. *Pediatr Res* 79, 710–715

Greutmann M, Le TL, Tobler D, Biaggi P, Oechslin EN, Silversides CK, Granton JT (2011): Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart Br Card Soc* 97, 1164–1168

Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, Maton P, Jefferies A, Norman M, Naulaers G, Mendes J, Justo da Silva L, Zoban P, Hansen TWR, Hallman M, Delivoria-Papadopoulos M, Hosono S, Albersheim SG, Williams C, Boyle E, Lui K, Darlow B, Kirpalani H (2015): Guidelines for the Management of Extremely Premature Deliveries: A Systematic Review. *Pediatrics* 136, 343–350

Ho FKW, Celis-Morales CA, Petermann-Rocha F, Sillars A, Welsh P, Welsh C, Anderson J, Lyall DM, Mackay DF, Sattar N, Gill JMR, Pell JP, Gray SR (2019): The association of grip strength with health outcomes does not differ if grip strength is used in absolute or relative terms: a prospective cohort study. *Age Ageing* 48, 684–691

Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää A-L, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E (2007): Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 356, 2053–2063

Howie BN, Donnelly P, Marchini J (2009): A Flexible and Accurate Genotype Imputation Method for the Next Generation of Genome-Wide Association Studies. *PLoS Genet* 5

Hüls A, Krämer U, Gappa M, Müller-Brandes C, Seitner-Sorge G, von Berg A, Schuster A, Beckmann C, Illi S, Wisbauer M, Berdel D (2013): Neue spirometrische Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland unter Berücksichtigung der Größe und nichtlinearer Alterseffekte: Die LUNOKID-Studie. *Pneumologie* 67, 141–149

Ibrahim K, May CR, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts HC (2018): Implementation of grip strength measurement in medicine for older people wards as part of routine admission assessment: identifying facilitators and barriers using a theory-led intervention. *BMC Geriatr* 18, 79

Inskip HM, Godfrey KM, Martin HJ, Simmonds SJ, Cooper C, Sayer AA, Southampton Women's Survey Study Group (2007): Size at birth and its relation to muscle strength in young adult women. *J Intern Med* 262, 368–374

Ioannidis JPA, Trikalinos TA, Khoury MJ (2006): Implications of small effect sizes of individual genetic variants on the design and interpretation of genetic association studies of complex diseases. *Am J Epidemiol* 164, 609–614

IQTIG (Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen) (2020): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2019 - Geburtshilfe - Qualitätsindikatoren und Kennzahlen (Tag des Zugriffs: 28.01.2021)

Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X (2018): A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol* 57, 814–818

de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB (2012): Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979 59, 226–234

Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Räikkönen K, Pesonen A-K, Heinonen K, Järvenpää A-L, Eriksson JG, Andersson S (2010): Adults born at very low birth weight exercise less than their peers born at term. *J Pediatr* 157, 610–616, 616.e1

Kanai M, Kanai O, Fujita K, Mio T, Ito M (2020): Decreased handgrip strength can predict lung function impairment in male workers: a cross sectional study. *BMC Pulm Med* 20, 97

Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, Natarajan P, Lander ES, Lubitz SA, Ellinor PT, Kathiresan S (2018): Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 50, 1219–1224

Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, Distefano M, Senol-Cosar O, Haas ME, Bick A, Aragam KG, Lander ES, Smith GD, Mason-Suares H, Fornage M, Lebo M, Timpson NJ, Kaplan LM, Kathiresan S (2019): Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 177, 587-596.e9

Koley S, Kumar S (2011): Correlations of handgrip strength with selected hand-anthropometric variables in university softball players. *Biomed Hum Kinet* 3

Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Kotecha S (2013): Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 68, 760–766

Kuh D, Bassey J, Hardy R, Sayer AA, Wadsworth M, Cooper C (2002): Birth Weight, Childhood Size, and Muscle Strength in Adult Life: Evidence from a Birth Cohort Study. *Am J Epidemiol* 156, 627–633

Kuh D, Hardy R, Butterworth S, Okell L, Richards M, Wadsworth M, Cooper C, Sayer AA (2006): Developmental origins of midlife physical performance: evidence from a British birth cohort. *Am J Epidemiol* 164, 110–121

Lambert SA, Abraham G, Inouye M (2019): Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet* 28, R133–R142

Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, Seron P, Ahmed SH, Rosengren A, Kelishadi R, Rahman O, Swaminathan S, Iqbal R, Gupta R, Lear SA, Oguz A, Yusuf K, Zatonska K, Chifamba J, Igumbor E, Mohan V, Anjana RM, Gu H, Li W, Yusuf S, Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study investigators (2015): Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet Lond Engl* 386, 266–273

Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Kutty VR, Lanas F, Hui C, Quanyong X, Zhenzhen Q, Jinhua T, Noorhassim I, AlHabib KF, Moss SJ, Rosengren A, Akalin AA, Rahman O, Chifamba J, Orlandini A, Kumar R, Yeates K, Gupta R, Yusufali A, Dans A, Avezum A, Lopez-Jaramillo P, Poirier P, Heidari H, Zatonska K, Iqbal R, Khatib R, Yusuf S (2016): Reference ranges of handgrip strength from 125,462 healthy adults in 21 countries: a prospective urban rural epidemiologic (PURE) study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 7, 535–546

Lewis CM, Vassos E (2020): Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* 12, 44

Luzak A, Karrasch S, Thorand B, Nowak D, Holle R, Peters A, Schulz H (2017): Association of physical activity with lung function in lung-healthy German adults: results from the KORA FF4 study. *BMC Pulm Med* 17, 215

Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, Thorp JM, Caritis SN, Prasad M, Tita ATN, Saade GR, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network (2016): Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol* 215, 103.e1-103.e14

Marchini J, Howie B (2010): Genotype imputation for genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 11, 499–511

Marigorta UM, Rodríguez JA, Gibson G, Navarro A (2018): Replicability and Prediction: Lessons and Challenges from GWAS. *Trends Genet TIG* 34, 504–517

Martinez FD (2016): Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 375, 871–878

Mgbemena NC, Aweto HA, Tella BA, Emeto TI, Malau-Aduli BS (2019): Prediction of lung function using handgrip strength in healthy young adults. *Physiol Rep* 7, e13960
Naj AC (2019): Genotype Imputation in Genome-Wide Association Studies. *Curr Protoc Hum Genet* 102, e84

Niklasson A, Engstrom E, Hard A-L, Wikland KA, Hellstrom A (2003): Growth in very preterm children: a longitudinal study. *Pediatr Res* 54, 899–905

Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Langhammer A (2006): Association between level of physical activity and lung function among Norwegian men and women: the HUNT study. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 10, 1399–1405

Ortega FB, Silventoinen K, Tynelius P, Rasmussen F (2012): Muscular strength in male adolescents and premature death: cohort study of one million participants. *BMJ* 345, e7279

Ou-Yang M-C, Sun Y, Liebowitz M, Chen C-C, Fang M-L, Dai W, Chuang T-W, Chen J-L (2020): Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 15, e0232238

Piemontese P, Liotto N, Garbarino F, Morniroli D, Taroni F, Bracco B, Garavaglia E, Mosca F (2013): [Effect of prematurity on fat mass distribution and blood pressure at prepubertal age: a follow-up study]. *Pediatr Medica E Chir Med Surg Pediatr* 35, 166–171

Pitcher JB, Schneider LA, Burns NR, Drysdale JL, Higgins RD, Ridding MC, Nettelbeck TJ, Haslam RR, Robinson JS (2012): Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm: Preterm birth and corticomotor function. *J Physiol* 590, 5827–5844

Raaijmakers A, Jacobs L, Rayyan M, van Tienoven TP, Ortibus E, Levchenko E, Staessen JA, Allegaert K (2017): Catch-up growth in the first two years of life in Extremely Low Birth Weight (ELBW) infants is associated with lower body fat in young adolescence. *PLOS ONE* 12, e0173349

Rhodes EC, Martin AD, Taunton JE, Donnelly M, Warren J, Elliot J (2000): Effects of one year of resistance training on the relation between muscular strength and bone density in elderly women. *Br J Sports Med* 34, 18–22

Riviati N, Setiati S, Laksmi PW, Abdullah M (2017): Factors Related with Handgrip Strength in Elderly Patients. *Acta Medica Indones* 49, 215

Robič Pikel T, Starc G, Strel J, Kovač M, Babnik J, Golja P (2017): Impact of prematurity on exercise capacity and agility of children and youth aged 8 to 18. *Early Hum Dev* 110, 39–45

Rogers M, Fay TB, Whitfield MF, Tomlinson J, Grunau RE (2005): Aerobic Capacity, Strength, Flexibility, and Activity Level in Unimpaired Extremely Low Birth Weight (≤ 800 g) Survivors at 17 Years of Age Compared With Term-Born Control Subjects. *Pediatrics* 116, e58–e65

Rosenkranz SK, Rosenkranz RR, Hastmann TJ, Harms CA (2012): High-intensity training improves airway responsiveness in inactive nonasthmatic children: evidence from a randomized controlled trial. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 112, 1174–1183

Saarenpää H-K, Tikanmäki M, Sipola-Leppänen M, Hovi P, Wehkalampi K, Siltanen M, Väärasmäki M, Järvenpää A-L, Eriksson JG, Andersson S, Kajantie E (2015): Lung Function in Very Low Birth Weight Adults. *Pediatrics* 136, 642–650

Sandberg C, Crenshaw AG, Christersson C, Hlebowicz J, Thilén U, Johansson B (2021): Despite reductions in muscle mass and muscle strength in adults with CHD, the muscle strength per muscle mass relationship does not differ from controls. *Cardiol Young* 1–7

Shin HI, Kim D-K, Seo KM, Kang SH, Lee SY, Son S (2017): Relation Between Respiratory Muscle Strength and Skeletal Muscle Mass and Hand Grip Strength in the Healthy Elderly. *Ann Rehabil Med* 41, 686–692

Smith MP, von Berg A, Berdel D, Bauer C-P, Hoffmann B, Koletzko S, Nowak D, Heinrich J, Schulz H (2016): Physical activity is not associated with spirometric indices in lung-healthy German youth. *Eur Respir J* 48, 428–440

Smith MP, Standl M, Berdel D, von Berg A, Bauer C-P, Schikowski T, Koletzko S, Lehmann I, Krämer U, Heinrich J, Schulz H (2018): Handgrip strength is associated with improved spirometry in adolescents. *PloS One* 13, e0194560

Son D-H, Yoo J-W, Cho M-R, Lee Y-J (2018): Relationship Between Handgrip Strength and Pulmonary Function in Apparently Healthy Older Women. *J Am Geriatr Soc* 66, 1367–1371

Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, Rehder PM, Dias TZ, Haddad SM, Pacagnella RC, Costa ML, Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth study group (2016): The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PloS One* 11, e0148244

Spiegler J, Eves R, Mendonça M, Wolke D (2019): Association of physical activity and cardiorespiratory function or BMI and body composition in preterm-born individuals: a systematic review. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 108, 1205–1214

Strand BH, Cooper R, Bergland A, Jørgensen L, Schirmer H, Skirbekk V, Emaus N (2016): The association of grip strength from midlife onwards with all-cause and cause-specific mortality over 17 years of follow-up in the Tromsø Study. *J Epidemiol Community Health* 70, 1214

Svedenkrans J, Henckel E, Kowalski J, Norman M, Bohlin K (2013): Long-term impact of preterm birth on exercise capacity in healthy young men: a national population-based cohort study. *PloS One* 8, e80869

Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D (2019): Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 20, 467–484

Tikanmäki M, Tammelin T, Sipola-Leppänen M, Kaseva N, Matinolli H-M, Miettola S, Eriksson JG, Järvelin M-R, Väärasmäki M, Kajantie E (2016): Physical Fitness in Young Adults Born Preterm. *Pediatrics* 137

Tikkanen E, Gustafsson S, Amar D, Shcherbina A, Waggott D, Ashley EA, Ingelsson E (2018): Biological Insights Into Muscular Strength: Genetic Findings in the UK Biobank. *Sci Rep* 8

Torkamani A, Wineinger NE, Topol EJ (2018): The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet* 19, 581–590

Uauy R, Kain J, Mericq V, Rojas J, Corvalán C (2008): Nutrition, child growth, and chronic disease prevention. *Ann Med* 40, 11–20

UN IGME (United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation), UNICEF, WHO, World Bank Group (2020): Levels & Trends in Child Mortality Report 2020 (Tag des Zugriffs: 10.01.2021)

Van de Pol C, Allegaert K (2020): Growth patterns and body composition in former extremely low birth weight (ELBW) neonates until adulthood: a systematic review. *Eur J Pediatr* 179, 757–771

Vandendriessche JB, Vandorpe B, Coelho-e-Silva MJ, Vaeyens R, Lenoir M, Lefevre J, Philippaerts RM (2011): Multivariate Association Among Morphology, Fitness, and Motor Coordination Characteristics in Boys Age 7 to 11. *Pediatr Exerc Sci* 23, 504–520

Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, Yang J (2017): 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet* 101, 5–22

Wang T, Feng W, Li S, Tan Q, Zhang D, Wu Y (2019): Impact of obesity and physical inactivity on the long-term change in grip strength among middle-aged and older European adults. *J Epidemiol Community Health* 73, 619–624

Wang Z, Ying Z, Bosy-Westphal A, Zhang J, Schautz B, Later W, Heymsfield SB,

Müller MJ (2010): Specific metabolic rates of major organs and tissues across adulthood: evaluation by mechanistic model of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 92, 1369–1377

Weidler J: Untersuchung der maximalen Sprungkraft, Sprungleistung und Griffstärke im Kindes- und Jugendalter und Darstellung der Beziehung zu anthropometrischen Parametern. *Med. Diss. Köln*, 2009

Wellcome Trust Case Control Consortium (2007): Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447, 661–678

WHO (1977): WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 56, 247–253

Willems SM, Wright DJ, Day FR, Trajanoska K, Joshi PK, Morris JA, Matteini AM, Garton FC, Grarup N, Oskolkov N, Thalamuthu A, Mangino M, Liu J, Demirkan A, Lek M, Xu L, Wang G, Oldmeadow C, Gaulton KJ, Lotta LA, Miyamoto-Mikami E, Rivas MA, White T, Loh P-R, Aadahl M, Amin N, Attia JR, Austin K, Benyamin B, Brage S, Cheng Y-C, Ciężarczyk P, Derave W, Eriksson K-F, Eynon N, Linneberg A, Lucia A, Massidda M, Mitchell BD, Miyachi M, Murakami H, Padmanabhan S, Pandey A, Papadimitriou I, Rajpal DK, Sale C, Schnurr TM, Sessa F, Shrine N, Tobin MD, Varley I, Wain LV, Wray NR, Lindgren CM, MacArthur DG, Waterworth DM, McCarthy MI, Pedersen O, Khaw K-T, Kiel DP, GEFOS Any-Type of Fracture Consortium, Pitsiladis Y, Fuku N, Franks PW, North KN, van Duijn CM, Mather KA, Hansen T, Hansson O, Spector T, Murabito JM, Richards JB, Rivadeneira F, Langenberg C, Perry JRB, Wareham NJ, Scott RA (2017): Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness. *Nat Commun* 8, 16015

Wong SL (2016): Grip strength reference values for Canadians aged 6 to 79: Canadian Health Measures Survey, 2007 to 2013. *Health Rep* 27, 3–10

Wray NR, Yang J, Hayes BJ, Price AL, Goddard ME, Visscher PM (2013): Pitfalls of predicting complex traits from SNPs. *Nat Rev Genet* 14, 507–515

Yorke AM, Curtis AB, Shoemaker M, Vangsnes E (2015): Grip strength values stratified by age, gender, and chronic disease status in adults aged 50 years and older. *J Geriatr Phys Ther* 2001 38, 115–121

Zempo H, Miyamoto-Mikami E, Kikuchi N, Fuku N, Miyachi M, Murakami H (2017): Heritability estimates of muscle strength-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 27, 1537–1546

7 Anhang

7.1 Anhang 1: Studienzentren in Deutschland

Kürzel	Standort
HL	Lübeck
KS	Kassel
L	Leipzig
HBU	Hannover auf der Bult
HHA	Hamburg Altona
AB	Aschaffenburg
BI	Bielefeld
DÜ	Düsseldorf
HRO	Rostock
E	Essen
B	Berlin
BO	Bochum
DO	Dortmund
GW	Greifswald; Hansest.
HHB	Hamburg Barmbek
HMHH	Hannover MHH
S	Stuttgart
RE	Regensburg
SB	Saarbrücken
LEV	Leverkusen
MGB	Mönchengladbach
MD	Magdeburg
EUT	Eutin
SI	Siegen
FL	Flensburg
IZ	Itzehoe
DAT	Datteln
HEI	Heide
HOM	Homburg Saar
DD	Dresden
MS	Münster
KI	Kiel
N	Nürnberg
MA	Mannheim
TÜ	Tübingen
WU	Wuppertal
F	Frankfurt
SN	Schwerin
AC	Aachen
COE	Coesfeld
BN	Bonn

HAL	Halle
KAMS	Köln AMS
ND	Neuburg an der Donau
GÖ	Göttingen
FR	Freiburg
HB	Bremen; Hansest.
DT	Detmold
BNU	Bonn Universität
MSFH	Münster-St. F.-Hospital
DFN	Düsseldorf-Florence-Nightingale
J	Jena
ER	Erlangen
ULM	Ulm

7.2 Anhang 2: Einwilligungserklärung



Einwilligungserklärung der GNN-Studie
Kopie für die Eltern der teilnehmenden Kinder

Universitätsklinikum
Lübeck
Klinik 1

Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“

Einwilligungserklärung

Ich habe die schriftliche Patientenelterninformation „Aufklärungsbogen für Eltern“ zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, meine Rechten und Pflichten sowie die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Ich hatte die Gelegenheit, alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Hiermit erkläre/n ich/wir meine/unsere Einwilligung zur Teilnahme meines(r)/unseres(r) Kindes(r)

_____ geb. am _____
Vorname und Name des/(r) Kindes/(r)

Wohnort: _____ in _____
Straße Nr. PLZ Stadt

an der Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“.
Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass das Recht habe, diese jederzeit ohne eine Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung

Ich bin mit der Erhebung und Speicherung der in dem Aufklärungsbogen genannten Daten, insbesondere der sensiblen personenbezogenen Daten einverstanden. Ich wurde über die Möglichkeiten eines Auskunfts- sowie Widerspruchsrechtes informiert.

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute klinische Praxis.

Wenn ich der Ansicht bin, dass die Verarbeitung der mich oder mein Kind betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt, habe ich ein Beschwerderecht bei den zuständigen Datenschutz-Aufsichtsbehörden. Meine Ansprechpartner in diesem Fall sind:

7.3 Anhang 3: Aufklärungsbogen für Eltern



Aufklärungsbogen der GNN-Studie
Zum Verbleib bei den Eltern
der teilnehmenden Kinder

Universitätsklinikum
Lübeck
Klinik 1

Studie „Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk (German Neonatal Network, GNN)“

Bitte lesen Sie diesen Aufklärungsbogen sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen auch direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie diesen, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten. Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an den aufklärenden Arzt oder direkt an den Studienleiter:



Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel, UKSH Lübeck, Klinik für Kinder und Jugendmedizin,
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Telefon 0451/500-43050, Email: gnn@uksh.de

Aufklärungsbogen für Eltern

Liebe Eltern,

herzlichen Glückwunsch zur Geburt Ihres Kindes.

Ihr Kind wurde weit vor dem errechneten Geburtstermin geboren. Wir wissen, dass die allermeisten Frühgeborenen, auch wenn sie mit einem sehr geringen Geburtsgewicht zur Welt kommen, nach einer den Eltern oft sehr lang erscheinenden Zeit, aus dem Krankenhaus entlassen werden können. Leider gibt es kaum Daten über die langfristige Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen in Deutschland. Insbesondere weiß man nicht, welchen Einfluss die zu frühe Geburt selbst, aber auch die Therapie im Krankenhaus, die genetische Veranlagung des einzelnen Kindes und spätere Umweltfaktoren auf die langfristige körperliche und geistige Entwicklung von Frühgeborenen haben. Um auf diesem Gebiet neue Erkenntnisse erlangen zu können, möchten wir Sie höflichst fragen, ob Sie bereit wären, an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Die Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, einschließlich der Methoden zur Probenentnahme und Datenanalyse wurden von der zuständigen Ethikkommission der Studienzentrale sowie von den Kommissionen der weiteren an der multizentrischen Studie teilnehmenden Kliniken geprüft und zustimmend bewertet.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf der klinischen Studie erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über die Teilnahme Ihres Kindes zu entscheiden.

Was ist das Ziel der Studie?

Das Deutsche Frühgeborenen Netzwerk ist eine Langzeitstudie zur Entwicklung von Frühgeborenen mit einem sehr geringen Geburtsgewicht. Wichtigstes Ziel unserer Untersuchung ist es, Faktoren zu finden, die einen günstigen Einfluss auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen haben. Nur wenn man weiß, welche Form der Therapie,



welche genetische Eigenart und welche Umweltfaktoren einen günstigen Einfluss auf die langfristige Entwicklung der Frühgeborenen haben, kann man diese Therapien und Umweltfaktoren gezielt einsetzen und vielleicht auch Medikamente entwickeln, die besonders günstige genetische Eigenschaften nachahmen. Umgekehrt kann man natürlich ungünstige Faktoren vermeiden. Unsere Studie dient also der zukünftigen besseren Behandlung von sehr kleinen Frühgeborenen. Da uns der langfristige Verlauf der Frühgeborenen im Vergleich zu am Termin geborenen Kindern besonders interessiert, nehmen wir auch gesunde Neugeborene in unsere Studie auf. Die Datenerhebung erfolgt ausschließlich zum Zweck des oben genannten Studienziels.

Wie wird die Studie durchgeführt?

Während des stationären Aufenthaltes werden die wesentlichen klinischen Daten Ihres Kindes (z.B. sein Geburts- und Entlassungsgewicht) von den Ärztinnen und Ärzten registriert. Ein Nabelschnurrest wird eingefroren und Mundschleimhautabstriche von Mutter und Kind werden genommen, um auch eventuelle genetische Einflüsse auf die Entwicklung von Frühgeborenen untersuchen zu können.

Nach der Entlassung werden wir Ihnen etwa einmal pro Jahr Informationen zum Verlauf der Studie und einen kurzen Elternfragebogen zusenden. Diese Elternfragebögen wurden im Rahmen der KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland) schon von mehr als 17.000 Eltern beantwortet, deren Kinder keine Frühgeborenen sind. So wird es uns durch diese Studie möglich werden, herauszufinden, ob oder inwieweit sich frühgeborene von reifgeborenen Kindern unterscheiden. Damit Sie diese Fragebögen in Ruhe ausfüllen können, werden wir diese als pseudonymisierte¹ Bögen direkt an Ihre Privatadresse versenden.

Im Alter von 5-7 Jahren ist eine Untersuchung der geistigen und körperlichen Entwicklung vorgesehen.

Wie ist der Ablauf dieser Nachuntersuchung?

Bei der Nachuntersuchung werden möglichst viele an der GNN-Studie teilnehmenden Kinder (also sowohl Frühgeborene als auch am errechneten Termin geborene Kinder) im Alter von 5-7 Jahren getestet. Die Untersuchung wird in der Klinik stattfinden, in der Ihr Kind von Anfang an betreut wurde. Sie haben also keine langen Anfahrten. Sie wird durch Studienpersonal der Universitätskinderklinik Lübeck durchgeführt, damit wir die Daten von Kindern aus unterschiedlichen Städten möglichst gut vergleichen können.

¹ **Pseudonymisierung** (nach DSGVO § 4) ist die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass diese ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifischen betroffenen Person zugeordnet werden können. Diese zusätzlichen Informationen werden dabei gesondert aufbewahrt. Technische und organisatorische Maßnahmen gewährleisten, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugewiesen werden.



Folgende Untersuchungen werden bei allen Kindern durchgeführt:

- Messung von Körpergröße, Kopfumfang und Körpergewicht
- Blutdruckmessung
- Messung des Hörvermögens
- Sehtestung
- Testung der Lungenfunktion
- Lauffest
- Handkraftmessung
- Testung der Fein- und Grobmotorik
- Entwicklungstest
- Ärztliches Interview zu bisherigen Erkrankungen

Die Ergebnisse der Testungen besprechen wir am Ende der Untersuchung mit Ihnen. Bitte beachten Sie jedoch, dass wir keine Beratung zu medizinischen Fragen oder Fragen, die z.B. die Schulfähigkeit Ihres Kindes betreffen, anbieten können.

Mit Ihrer Einwilligung stimmen Sie zu, dass wir die Untersuchungsergebnisse sowohl Ihrem behandelnden Studienzentrum, in dem Ihr Kind geboren wurde, als auch Ihrem behandelnden Kinderarzt und dem zuständigen Sozialpädiatrischen Zentrum zur Verfügung stellen dürfen.

Bitte bringen Sie zu dem Untersuchungstermin auch das gelbe Vorsorgeheft Ihres Kindes und den Impfausweis mit. Falls Ihr Kind zurzeit Medikamente einnimmt, möchten wir Sie bitten, zum Untersuchungstermin auch die Medikamentenpackungen mitzubringen. Wenn Ihr Kind eine Sehhilfe und/oder ein Hörgerät benötigt, bringen Sie bitte auch diese mit. Die gesamte Untersuchung dauert etwa 2 Stunden.

Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Untersuchung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Alle Untersuchungen sind für Sie kostenfrei. Für die Teilnahme an der Nachuntersuchung erhalten Sie eine Fahrkosten-/Aufwandspauschale von 70,- € pro Kind. Bringen Sie bitte zum Untersuchungstermin Ihre IBAN-Nummer mit, damit wir Ihnen die Pauschale im Anschluss überweisen können.

Bin ich / mein Kind während der Untersuchung versichert?

Da es sich bei der GNN-Studie nicht um eine Arzneimittelstudie handelt, wurde keine gesonderte Versicherung für die Teilnehmer abgeschlossen. Wir weisen Sie ferner darauf hin, dass Sie auf dem Weg von und zur Untersuchung nicht durch die Studie unfallversichert sind. Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch



das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UKSH.

Welchen persönlichen Nutzen kann mein Kind von der Teilnahme an der Studie haben?

Ihr Kind wird im Rahmen der Nachuntersuchung umfangreich getestet. Es kann sein, dass dabei auffällige Befunde erhoben werden (z.B. ein einseitig auffälliger Hörtest), die weiter abgeklärt und eventuell auch therapiert werden sollten. Bitte beachten Sie jedoch, dass wir im Rahmen unserer Testung keine weitergehenden Untersuchungen anbieten. Dies muss, falls notwendig, durch Ihren Kinderarzt erfolgen, dem wir unsere Befunde auch gern übermitteln.

Muss ich meine Einwilligung erteilen?

Die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie ist freiwillig.

Kann ich während der Studie meine Einwilligung zurückziehen?

Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung Ihres Kindes oder Ihr Verhältnis zu den Ärzten, die Ihr Kind behandeln entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihrem Kind erhoben. Ihre bisherigen Daten werden unwiderruflich anonymisiert² und alle Proben vernichtet.

Sie haben das Recht Auskunft (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) über die Sie und Ihr Kind betreffenden erhobenen personenbezogenen Daten³ zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen, solange diese noch nicht vollständig anonymisiert wurden.

Für die Erhebung der personenbezogenen Daten und deren Verarbeitung sowie bei Widerruf der Einwilligungserklärung ist Ihr verantwortlicher Ansprechpartner der Leiter der Studie:

Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel, UKSH Lübeck, Klinik für Kinder und Jugendmedizin,
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Telefon: 0451/500-43050, Email: gnn@uksh.de.

Welche Daten werden erhoben?

Wir erheben eine Reihe von Daten zum Kind und Daten zur Mutter (z. B. in welcher Schwangerschaftswoche Ihr Kind geboren ist, das Geschlecht des Kindes, ob zusätzliche Erkrankungen bestehen etc.). Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Studienziels. Erhoben werden das Geburtsdatum ihres Kindes und Ihre Kontaktdaten,

² **Anonymisierung** (nach DSGVO § 4) ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche und sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit reinem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbarer natürlichen Person zugeordnet werden können.

³ **Personenbezogene Daten** (nach DSGVO §4) sind alle Informationen, die sich auf eine identifizierte oder identifizierbare natürliche Person beziehen.



medizinische Befunde, Behandlungsarten, verordnete Medikamente und die Fragebogendaten. Bei der Nachuntersuchung im Alter von 5-7 Jahren kopieren wir das gelbe Vorsorgeheft und den Impfpass. Die Behandlung Ihres Kindes erfolgt unabhängig von der Teilnahme an dieser klinischen Studie gemäß den Standards für die Versorgung von Frühgeborenen. Falls Ihr Kind an der Studie teilnimmt, werden die Verlaufsdaten bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erhoben und dokumentiert.

Da uns auch das weitere Wohlergehen der an unserer Studie teilnehmenden Kinder interessiert, planen wir, Sie in regelmäßigen Abständen per Briefpost, Telefon oder E-Mail zu kontaktieren, um sowohl die Gesundheit Ihres Kindes anhand von Fragebögen zu erheben als auch einen Termin zur Nachuntersuchung Ihres Kindes im Alter von 5-7 Jahren zu vereinbaren. In Zusammenarbeit mit Ihrem lokalen Klinikum organisiert die Studienzentrale in Lübeck die Nachuntersuchung in Ihrer Klinik vor Ort. Zu diesem Zweck möchten wir Sie um die Erlaubnis bitten, Ihre Anschrift sowie Ihre Telefonnummer und E-Mail-Adresse zu speichern.

Welche Bioproben werden untersucht?

Wir benötigen je 2 Mundschleimhautabstriche von Mutter und Kind und einen kurzen Rest der kindlichen Nabelschnur für eine anschließende Chip-Genotypisierung, bei der häufig vorkommende genetische Varianten bestimmt werden. Die Abstriche werden mit einem sterilen Wattetupfer gemacht und bedeuten auch für sehr kleine Kinder keine Belastung. Der Nabelschnurrest fällt beim Kürzen des Nabels bei der ersten Versorgung des Kindes an und würde sonst verworfen werden. Bei der Nachuntersuchung im Alter von 5-7 Jahren werden, im Fall dass nach Geburt kein kindlicher Nabelschnurrest vorliegt, Speichelproben von Ihrem Kind genommen und anschließend ebenfalls eine Chip-Genotypisierung durchgeführt. Zu dem verwendeten Biomaterial haben ausschließlich Mitarbeiter der Studie Zugang, es werden keine anderen Untersuchungen durchgeführt. Für die Studie finden zu keinem Zeitpunkt Blutentnahmen statt. Eine Rückmeldung von Befunden der Genotypisierung ist aus inhaltlichen und formellen Gründen leider nicht möglich.

Wer nimmt an der Studie teil und wie lange werden die Daten gespeichert?

Bei unserer Studie handelt es sich um die größte bisher in Deutschland durchgeführte Studie zur langfristigen Entwicklung von Frühgeborenen. An unserer Studie nehmen mehr als 60 neonatologische Abteilungen in ganz Deutschland teil. Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden nahezu 20.000 Frühgeborene in die Studie eingeschlossen.

Personenbezogene Daten werden bei Studienende, spätestens jedoch, wenn die an der Studie teilnehmenden Kinder 18 Jahre alt geworden sind, anonymisiert und 20 Jahre nach Beendigung der Studie vernichtet, soweit gesetzliche Vorgaben nicht längere Archivierungspflichten vorsehen. Die bei Geburt von Frühgeborenen entnommenen Bioproben werden ebenfalls bei Studienende bzw. spätestens bei Volljährigkeit der teilnehmenden Frühgeborenen vernichtet.



Wie werden die Daten geschützt?

Im Rahmen dieser Studie planen wir, außer den Ergebnissen der Nachuntersuchung Ihres Kindes im Alter von 5-7 Jahren, keine Mitteilung von Ergebnissen an Sie. Deshalb werden sowohl alle personenbezogenen Daten als auch alle Bioproben nur unter einer Fallnummer gespeichert, so dass die Proben und die dazu gehörigen Daten vollständig in der primären Datenbank pseudonymisiert sind. Sowohl den Kopien des gelben Vorsorgeheftes als auch denen des Impfpasses wird der Name Ihres Kindes abgedeckt, so dass man die Dokumente Ihrem Kind nicht zuordnen kann. Diese Daten werden ebenfalls in pseudonymisierter Form elektronisch gespeichert und ausgewertet. Zugriff auf die erhobenen Daten haben nur die Mitarbeiter der Studienleitung. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Aufgrund gesetzlicher Regelungen haben bestimmte Personen (autorisierte Dritte) ein Recht auf Einsichtnahme in Ihre personenbezogenen Daten. Dazu zählen Monitore, Auditoren, andere Beauftragte der Studienleitung und Mitarbeiter der zuständigen Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde. Die Einsichtnahme erfolgt nur im Rahmen der gesetzlich geregelten Aufgaben der Einsichtnehmenden, nämlich zum Zwecke der Überprüfung der Daten. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.

Der Schutz der persönlichen Daten der an der Studie teilnehmenden Frühgeborenen ist für uns ganz besonders wichtig. Für Ihre persönlichen Daten werden wir eine separate Datenbank nutzen, die dazu dient, die Nachuntersuchungen Ihres Kindes zu organisieren. Zugriff auf diese Datenbank haben nur die Mitarbeiter der Studienleitung. Wir werden Ihre Kontaktdaten ausschließlich mit der Sie betreuenden Kinderklinik bzw. dem Meldeamt abgleichen und an keinen Dritten weitergeben. Die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes werden eingehalten.

Wie wird die Studie finanziert?

Die Studie wird ausschließlich durch öffentliche Fördermittel durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert. Es ist möglich, dass sich in Zukunft eine kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse ergibt, an deren Ertrag die an der Studie teilnehmenden Forscher und Universitäten beteiligt sind. Für diesen Fall verzichten Sie mit Ihrer Einwilligung auf finanzielle Ansprüche, die sich eventuell mit der Vermarktung der Untersuchungsergebnisse ergeben könnten.

Wie werden die Ergebnisse der Studie veröffentlicht?

Grundsätzlich werden keine Daten zu einzelnen Kliniken oder einzelnen Kindern veröffentlicht oder an Dritte weitergegeben. Alle Kliniken, die an der Studie teilnehmen, erhalten regelmäßige Berichte über die von ihnen betreuten Frühgeborenen. Um möglichst viele interessierte Ärztinnen und Ärzte, aber auch andere Interessierte, über die Ergebnisse unserer Arbeit zu



informieren, werden wir die Gesamtergebnisse der Studie in wissenschaftlichen Fachzeitschriften und im Internet veröffentlichen.

Wer ist verantwortlich für den Inhalt und die Durchführung der Studie?

Viele Ärztinnen und Ärzte haben an den Inhalten dieser Studie mitgearbeitet. Der Studieninhalt wurde mit Vertretern der Fachgesellschaften für Neonatologie, Perinatologie und Sozialpädiatrie und Experten für die statistische Auswertung von Daten beraten. Darüber hinaus haben wir viele Eltern von Frühgeborenen zu unserem Studienvorhaben befragt und die Studie mit dem Bundesverband „Das frühgeborene Kind“ e.V., der größten Vereinigung von Eltern Frühgeborener in Deutschland, abgestimmt. Für die Durchführung der Studie ist der Studienleiter Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel (UKSH Lübeck, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin) verantwortlich. Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der den Studienteilnehmern durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UKSH.

Wir hoffen, durch diese Studie kleinen Frühgeborenen in Zukunft noch besser helfen zu können. Falls Sie zu der Studie noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an die/den Ihr Kind behandelnde(n) Ärztin/Arzt bzw. an einen der unterzeichnenden Ärzte der Studienleitung.

Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel
(Studienzentrale Universitäts-
kinderklinik Lübeck)

7.4 Anhang 4: Datenerhebungsbögen 1/3, 2/3, 3/3, 4

Stand: 01.01.2017

GNN		Name Kind: _____	
		Name Mutter: _____	
Straße; Nr.: _____			
PLZ; Wohnort: _____			
Einschluss 1 / 3		Geb. Kind: _____	
		PE Labor: _____	EV?: <input type="checkbox"/> HL <input checked="" type="checkbox"/> 1

<p>1. Einschluss ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></p> <p>Nabelschnurrest eingefroren? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Einschluss nur bei Übernähme am 1. LT! Outborn? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> →</p> <p>2. Geschlecht: weiblich <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/></p> <p>3. Mehrling nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nr. des Mehrlings: _____ von _____ Mehrlingen</p> <p>Fetofetales Transfusionssyn.? nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ja, mit Laser <input type="checkbox"/></p> <p>4. Informationen zur Geburt nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>Blasensprung vor Wehen? <input type="checkbox"/> ↓ <input type="checkbox"/></p> <p>falls "ja": Datum: _____ Uhrzeit: _____ : _____</p> <p>Geburtsmodus:</p> <p>Spontangeburt <input type="checkbox"/> Sectio <input type="checkbox"/> Notsectio <input type="checkbox"/></p> <p>APGAR 5 Minuten _____</p> <p>APGAR 10 Minuten _____</p> <p>Nabelarterien-ph: _____ , _____</p> <p>Nabelarterien BE (+/-): _____ , _____ (+/-)</p> <p>5. Geburtsdaten / Gestationsalter (GA)</p> <p>GG: _____ g Körpertemp.: _____ °C</p> <p>KL: _____ , _____ cm GA: _____ + _____</p> <p>KU: _____ , _____ cm</p> <p>6. Erstversorgung - Uhrz. Geb.: _____ : _____</p> <p>Versorgung in den ersten 60 Minuten:</p> <p>Sustained Inflation <input type="checkbox"/> Pufferung <input type="checkbox"/></p> <p>LISA <input type="checkbox"/> Volumensubstitut. (10 ml/kg KG) <input type="checkbox"/></p> <p>Surfactant über Tubus <input type="checkbox"/> Adrenalin <input type="checkbox"/></p> <p>Intubation <input type="checkbox"/> Herzdruckmassage <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">Keine d. Maßnahmen <input type="checkbox"/></p> <p>7. CRIB-Score (erste 12h)</p> <p>Niedrigster BE (+/-) _____ min. O2: _____ max. O2: _____</p> <p>_____ , _____ mmol/l _____ % _____ %</p> <p>→ Wenn "N.-BE" > 0, dann eine "98" dokumentieren.</p> <p>8. Schwere Fehlbildungen oder Chromosomopathien</p> <p style="text-align: right;">nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>_____</p> <p>9. Niedrigster MAD (innerhalb der ersten 24 h)</p> <p>Manschette <input type="checkbox"/> Arterie <input type="checkbox"/> _____ mmHg</p> <p>10. Katecholamine in d. ersten 24h? nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p>	<p>11. Lungenreifebeh. v. Geburt nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>Betamethason <input type="checkbox"/></p> <p>Dexamethason <input type="checkbox"/></p> <p>Vollständiger Zyklus (2 Dosen + 12h nach 2. Dosis) nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>12. Tokolysebehandlung v. Geburt nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>Magnesium intravenös <input type="checkbox"/> Nifedipin (Adalat®) <input type="checkbox"/></p> <p>Fenoterol (Partusisten®) <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____</p> <p>Atosiban (Tractotile®) <input type="checkbox"/></p> <p>Tokolyse seit (Datum): _____ . _____ . _____</p> <p>13. Weitere Maßnahmen? nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>Cerclage <input type="checkbox"/> in SSW: _____</p> <p>Pessar <input type="checkbox"/> in SSW: _____</p> <p>Progesteron <input type="checkbox"/> seit SSW: _____</p> <p>stationärer Aufenthalt der Mutter > 1 Woche <input type="checkbox"/> SSW: _____</p> <p>14. Antenat. Antibiotische Therapie nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>Cephalosporine <input type="checkbox"/></p> <p>Metronidazol (Clont®) <input type="checkbox"/></p> <p>Ampicillin und andere Penicilline <input type="checkbox"/></p> <p>Imipenem/Meropenem <input type="checkbox"/></p> <p>15. Ursache der zu frühen Geburt</p> <p>unhemmbare Wehen <input type="checkbox"/> patholog. CTG <input type="checkbox"/></p> <p>V.a. Amnioninfektion <input type="checkbox"/> Wachstumsretard./patholog. Doppler <input type="checkbox"/></p> <p>EPH-Gestose <input type="checkbox"/> Placentalösung <input type="checkbox"/></p> <p>HELLP <input type="checkbox"/> Anhydramnie / BS > 5 Tage <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Fruchtblasenprolaps <input type="checkbox"/></p> <p>16. Alter und Herkunft der Mutter Alter: _____ Jahre</p> <p>Deutschland <input type="checkbox"/> Asien <input type="checkbox"/></p> <p>übriges Europa <input type="checkbox"/> Afrika <input type="checkbox"/></p> <p>einschl. Russland <input type="checkbox"/> Naher Osten, einschl. Türkei u. Nordafrika <input type="checkbox"/></p> <p>17. Schulabschluss der Mutter</p> <p>Hochschulreife <input type="checkbox"/> Realschule <input type="checkbox"/> Sonstiges/ Kein Abschluss <input type="checkbox"/></p> <p>18. Vorausgegangene Geburten? nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>Wenn ja: <small>keine römischen Zahlen</small></p> <p>Gravida: (ohne diese Geburt) _____</p> <p>Para: (ohne diese Geburt) _____</p> <p>Frühgeburten vor 37 + 0 SSW?: nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/></p> <p>(ohne diese Geburt)</p>
--	--

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder "1") neben das Textfeld setzen !!!

Von Lübeck auszufüllen:	FB1V7	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------------	---------	---------	---------------

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit je zwei Mundschleimhautabstrichen von Mutter und Kind an die Studienzentrale senden.:
 Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Stand: 01.01.2017

	<h2 style="margin: 0;">Behandlung 2 / 3</h2>	<p>Name Kind: _____</p> <p>Geburtsdag: _____</p> <p style="text-align: right;">Klinik: HL Nr.: 1</p>
--	--	---

1. Prophylaktische Medikamente nein ja

Vitamin K: nein ja oral i.m. i.v. s.c.

Teicoplanin/Vanco zur Sepsis-Prophylaxe

Fluconazol zur Pilzsepsis-Prophylaxe

Indomethacin zur Prophylaxe der IVH

Erythropoetin zur Anämie-Prophylaxe

Vorgegebene Auswahl nicht streichen! -> Textfeld verwenden

2. Antibiotische Therapie nein ja

Amikacin <input type="checkbox"/>	Clarithromycin <input type="checkbox"/>	Meropenem <input type="checkbox"/>
AmphotericinB <input type="checkbox"/>	Erythromycin <input type="checkbox"/>	Metronidazol (Clont®) <input type="checkbox"/>
Ampi/Amoxicillin <input type="checkbox"/>	Floxacillin <input type="checkbox"/>	Mezlocillin <input type="checkbox"/>
Ampi/Sulbactam <input type="checkbox"/>	Fluconazol <input type="checkbox"/>	Piperacillin <input type="checkbox"/>
Cefazolin <input type="checkbox"/>	Fosfomycin <input type="checkbox"/>	Tazobactam <input type="checkbox"/>
Cefotaxim <input type="checkbox"/>	Gentamicin <input type="checkbox"/>	Teicoplanin <input type="checkbox"/>
Ceftazidim <input type="checkbox"/>	Imipenem (Zimane®) <input type="checkbox"/>	Tobramycin <input type="checkbox"/>
Cefuroxim <input type="checkbox"/>	Linezolid <input type="checkbox"/>	Vancomycin <input type="checkbox"/>

3. Katecholamin-Therapie nein ja

Dopamin Dobutamin

Noradrenalin Adrenalin

4. Analgetika u. Sedativa nein ja

Paracetamol Midazolam Piritramid

Morphin Fentanyl Sulfentanil

Thiopental Phenobarbital Propofol

Pentobarbital Chloralhydrat Diazepam

Andere

→ _____

5. Surfactantgabe nein ja

Wenn ja, bitte Anzahl und Darreichungsform angeben: _____ X

mit Sonde / Spontanatmung

mit Tubus

6. Diuretika nein ja

Furosemid (Lasix)

Hydrochlorothiazid

Spirolacton (Aldactone)

7. Inhalative Medikamente nein ja

Salbutamol Budesonid Atrovent

Furosemid Sultanol Flutide

NO Pulmicort

8. Transfusionen "bitte komplett ausfüllen" nein ja

	Keine	1x	2x	3x	Anzahl bei > 3 x :	
Blut (EK):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	X
FFP:	→ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	X
TK:	→ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	X

Wenn "ja", dann auch "Keine" angeb., da freie Felder als "keine Angabe" geführt werden.

9. Atemanalept. Medikamente nein ja

Coffein Theophyllin Doxapram

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 3 (grün) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden.:
Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

10. Sonstige Medikamente nein ja

Acetylcystein <input type="checkbox"/>	Hydrocortison <input type="checkbox"/>	Omeprazol <input type="checkbox"/>
Ambroxol (Mucosolvan) <input type="checkbox"/>	Ibuprofen <input type="checkbox"/>	Phosphat <input type="checkbox"/>
Ca-Gluconat <input type="checkbox"/>	Indomethacin <input type="checkbox"/>	Prednisolon <input type="checkbox"/>
Ca-Glycerolph. <input type="checkbox"/>	Insulin <input type="checkbox"/>	Ranitidin <input type="checkbox"/>
Calcium <input type="checkbox"/>	L_Thyroxin <input type="checkbox"/>	Sildenafil <input type="checkbox"/>
Ca-Phosph. <input type="checkbox"/>	Na-Gluconat <input type="checkbox"/>	Ursodesoxych.-Säure (Ursolalk®) <input type="checkbox"/>
Dexamethason <input type="checkbox"/>	Na-Glyceroph. <input type="checkbox"/>	Vitamine-nicht D <input type="checkbox"/>
Eisen <input type="checkbox"/>	Na-bicarbonat <input type="checkbox"/>	Zink <input type="checkbox"/>
Glucose <input type="checkbox"/>	NaCl <input type="checkbox"/>	Kalium/KCl <input type="checkbox"/>

11. Probiotika nein ja

Lactobacillus + Bifidobacterium (z.B. Inflanor®)

Lactobacillus GG (z.B. Infectopharm LGG®)

E-coli (z.B. Mutaflor®)

12. Impfungen (stationär) nein ja

6-fach-Impfstoff (TDP;HiB,IPV,HB)

Pneumokokken-Konjugat

RSV passiv (Palvizumab)

Rotaviren: → Rotarix

→ RotaTeq

13. Medik. Wg. NW abgesetzt? nein ja

_____ wg. _____

14. Zentr.-venöse Katheter nein ja

Katheterart: ZVK NVK Silastik

Komplikationen?: _____

15. Arterielle Katheter nein ja

Nabel-Arterienkatheter

periphere Arterienkatheter

⇒ Extremitätennekrosen? nein ja

16. Nahrungsaufbau

Beginn Nahrungsaufbau am _____ . Lebensdag

Erstmals vollständig oral (150 ml/kg) _____ . Lebensdag

Anzahl der Tage mit iv-Zugang _____ Tage

bei Entlassung	während des Aufenth.
Nahrung	
Muttermilch <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Spenderinnenmilch <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FG-Nahrung (z.B. HuO) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pre-Nahrung <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nahrungszusätze: <input type="checkbox"/> ↓ <input type="checkbox"/> ↓	
Zusätze auf Station:	
Zusätze bei Entlassung:	
andere Nahrung (Entl. St.)	

→ Felder frei lassen, wenn keine Zusätze !

Von Lübeck auszufüllen:	FB2V7	Eingabe	Monitor	korr. Eingabe
-------------------------	--------------	---------	---------	---------------

Bitte nicht über die Bezeichnung FB2V6 stempeln!
Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Stand: 01.01.2017

GNN Verlauf 3 / 3

Name Kind: _____

Geburtsaa: _____

Klinik: HL Nr.: 1

1. Sauerstoffzufuhr nein ja

Beginn : . . .
Endg. Beendigung: . . .

Wenn das Kind mit O2-Bedarf entlassen wurde, dann entspricht "Endg. Beendigung" dem Entlassungsdatum.

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ja

2. Atemhilfe nein ja

CPAP

CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal)

HFO - CPAP

Highflow

Endg. Beendigung dieser Atemhilfen bitte unten bei Punkt 4 angeben.

3. Beatmungsmodus nein ja

Konventionelle Beatmung (IMV; SIMV; etc.)

Hochfrequenzoszillation (HFO)

4. Tracheale Beatmungszeiten (+ Beatmung bei OP) nein ja

1. Beatmg. vom . . . bis . . .
2. Beatmg. vom . . . bis . . .
3. Beatmg. vom . . . bis . . .
4. Beatmg. vom . . . bis . . .
5. Beatmg. vom . . . bis . . .
6. Beatmg. vom . . . bis . . .
7. Beatmg. vom . . . bis . . .

Endg. Beendigung jegl. Langzeit-Atemhilfe (CPAP / tr. Beatmung / u. a.) _____

Beatmung bei Entlassung? nein ja

5. Pneumothorax / PIE nein ja

PIE

Pneumothorax mit Drainage Lebensstag

- unter trachealer Beatmung

- unter CPAP

- Spontanatmung

6. Sepsis/SIRS (Kriterien NEO-KISS) nein ja

Beginn innerhalb 72h?

!!! Erreger in Blutkultur?

Erreger-Nr.:	Datum	Erregernachweis:
1. Sepsis:	→	. . .
2. Sepsis:	→	. . .
3. Sepsis:	→	. . .

Andere Sepsiserreger: _____

Erregerkatalog:

Keimnachweis	00	00
kein Keimnachweis	00	00
Enterokokken	ENT	34
Enterobacter	ENB	39
Pseudomonas aeruginosa	PAE	42
Staphyl. epidermidis	KNS	32
Staphyl. aureus	SAU	31
Staphyl. aureus Oxacillin resist.	MRSA	51
E. coli ESBL bildend	ESBL_ECO	50
Klebsiella ESBL bildend	ESBL_KLE	53
E. feacium/ E. feacalis Vancomycin resist.	VRE	52
Serratia	SER	40
Listeria monocytogenese	LMO	43
Candida	CAN	46
Streptokoko Gruppe B	BST	33

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 2 (gelb) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden.
Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder "1") neben das Textfeld setzen !!!

7. Pneumonie / NEC (Kriterien NEO-KISS)

Pneumonie: nein ja vor 72 h nach 72h

NEC II / III (auch ohne OP):

8. Schädelsonogramm nein ja

Grad: I II III IV

IVH →

PVL

9. Hüftsono nein ja

Hüftgelenksdyspl. >= 2 nach Graf nein ja

10. Ophthalmol. Untersuchung nein ja

max. ROP-Stadium: _____ → Ziffern 0 bis 5; 0 entspricht 0

Datum: _____

Bevacizumab (Bsp.: Avastin) links rechts bds.

Laser links rechts bds.

Kryo links rechts bds.

11. Apparatives Hörscreening nein ja

unauffällig → auffällig →

12. Operationen nein ja

	nein	ja	Datum
PDA-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. . .
NEC-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. . .
FIP-OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. . .
VP-Shunt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. . .
Herniotomie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. . .
Sonst. OPs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	. . .

Art der OP (Freitext in Druckbuchstaben): _____

13. BPD (nach Walsh, 35+0 bis 36+6 SSW) nein ja

O2-Bedarf < 30% (moderat)

O2-Bedarf > 30%, CPAP od. Beatmung (schwer)

14. Entlassung/Verlegung (ohne W i e d e r a u f n a h m e !)

!!! Datum Entlassung: _____

Gewicht: _____ Gramm
KU: _____, _____ cm KL: _____, _____ cm

nach Hause

Verlegt → Grund: _____

Tod in Klinik → Grund: _____

Von Lübeck auszufüllen: **FB3V7** Eingabe Monitor korr. Eingabe

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben:
Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

Stand: 01.01.2017

	Verlauf nach Verlegung (4)	Name Kind: _____
_____ / _____	Geburtstag: _____ . _____ . _____	Klinik: HL Nr.: 1

1. Sauerstoffzufuhr nein ja

Beginn : . .

Endg. Beendigung: . .

Wenn das Kind mit O2-Bedarf entlassen wurde, dann entspricht "Endg. Beendigung" dem Entlassungsdatum.

Sauerstoffbedarf bei Entlassung? nein ja

2. Atemhilfe nein ja

CPAP

CPAP mit Beatmungshüben (nasal/pharyngeal)

HFO - CPAP

Highflow

Endg. Beendigung dieser Atemhilfen bitte unten bei Punkt 4 angeben.

3. Beatmungsmodus nein ja

Konventionelle Beatmung (IMV; SIMV; etc.)

Hochfrequenzoszillation (HFO)

4. Tracheale Beatmungszeiten (+ Beatmng. bei OP) nein ja

1. Beatmng. vom . . bis . .

2. Beatmng. vom . . bis . .

3. Beatmng. vom . . bis . .

4. Beatmng. vom . . bis . .

5. Beatmng. vom . . bis . .

6. Beatmng. vom . . bis . .

7. Beatmng. vom . . bis . .

Endg. Beendigung jegl. Langzeit-Atemhilfe (CPAP / tr. Beatmung / u. a.) _____

Beatmung bei Entlassung? nein ja

Wenn keine Angaben vorhanden, bitte das Zeichen ("0" oder "1") neben das Textfeld setzen !!!

8. Schädelsonogramm nein ja

nein ja Grad: I II III IV

IVH →

PVL

10. Ophthalmol. Untersuchung nein ja

max. ROP-Stadium: → Ziffern 0 bis 5 ; 0 entspricht 0

nein ja Datum: links rechts bds.

Bevacizumab

Lasert

Kryo

11. Apparatives Hörscreening nein ja

unauffällig → auffällig →

12. Operationen nein ja

nein ja Datum

PDA-OP

NEC-OP

FIP-OP

VP-Shunt

Herniotomie

Sonst. OPs?

Art der OP (Freitext in Druckbuchstaben):

6. Sepsis/SIRS (Kriterien NEO-KISS) nein ja

Beginn innerhalb 72h ?

!!! Erreger in Blutkultur?

Erreger-Nr.: Datum Erregernachweis:

1. Sepsis: → . .

2. Sepsis: → . .

3. Sepsis: → . .

Andere Sepsiserreger: _____ →

Erregerkatalog:

kein Keimnachweis	00	00
Enterokokken	ENT	34
Enterobacter	ENB	39
Pseudomonas aeruginosa	PAE	42
Staphyl. epidermidis	KNS	32
Staphyl. aureus	SAU	31
Staphyl. Aureus Oxacillin resist.	MRSA	51
E. coli ESBL bildend	ESBL_ECO	50
Klebsiella ESBL bildend	ESBL_KLE	53
E. feacium/ E. feacalis Vancomycin resist.	VRE	52
Serratia	SER	40
Listeria monocytogenese	LMO	43
Candida	CAN	46
Streptokoko Gruppe B	BST	33

Datenbogen des Kindes bitte ausfüllen und zusammen mit dem Bogen 2 (gelb) nach Entlassung/Verlegung ohne wieder Aufnahme des Kindes an die Studienzentrale senden.
Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. W. Göpel, 23538 Lübeck

13. BPD (nach Walsh, 35+0 bis 36+6 SSW) nein ja

O2-Bedarf < 30% (moderat)

O2-Bedarf > 30%, CPAP od. Beatmung (schwer)

14. Entlassung/Verlegung (ohne W i e d e r a u f n a h m e !)

!!! Datum Entlassung: _____ . _____ . _____

Gewicht: _____ Gramm

KU: _____ , _____ cm KL: _____ , _____ cm

nach Hause

Tod in Klinik → Grund: _____

Von Lübeck auszufüllen: **FB4V7** Eingabe Monitor korr. Eingabe

Bitte nicht über die Bezeichnung FB4V6 stempeln!

Hiermit bestätige ich die Richtigkeit der Angaben.

Name / Unterschrift (dokum. Arzt / Ärztin)

7.5 Anhang 5: Mit der Handgriffkraft assoziierte SNPs (Tikkanen et al., 2018)

	SNP
1	rs1421085
2	rs12928404
3	rs13107325
4	rs10203386
5	rs543874
6	rs77226405
7	rs6752706
8	rs2744475
9	rs2814949
10	rs10871777
11	rs3821269
12	rs12225051
13	rs62106258
14	rs3810291
15	rs1243188
16	rs2431112
17	rs10788958
18	rs78648104
19	rs660010
20	rs13130484
21	rs4549685
22	rs17391694
23	rs6499240
24	rs80135947
25	rs2430740
26	rs2260051
27	rs1556659
28	rs7165759
29	rs9257280
30	rs6738113
31	rs10035289
32	rs147730268
33	rs72917544
34	rs181617194
35	rs6265
36	rs11236203
37	rs2760975
38	rs12367809
39	rs4677611
40	rs11121529
41	rs113230003
42	rs2439823
43	rs6759321
44	rs11766468
45	rs11689199
46	rs2307111
47	rs2053682
48	rs2206929
49	rs7955910
50	rs11594905
51	rs2625387
52	rs9383061
53	rs286818
54	rs12311114
55	rs1513475
56	rs4692996
57	rs10807138
58	rs117642368
59	rs12507029
60	rs12599952
61	rs61872990
62	rs12475388
63	rs28620278
64	rs4952499

7.6 **Anhang 6:** In dieser Arbeit nicht berücksichtigte SNPs, die in der Arbeit von Tikkanen et al. mit der Handgriffkraft assoziiert waren

	SNP
1	rs181617194
2	rs2430740
3	rs147730268
4	rs12367809
5	rs7955910
6	rs12311114
7	rs3821269
8	rs1556659
9	rs9257280
10	rs2760975
11	rs11594905
12	rs117642368

8 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuerst möchte ich Herrn Professor Herting dafür danken, dass er mir einen Arbeitsplatz und alle Materialien zur Verfügung stellte und mir so die Anfertigung einer Dissertation ermöglichte.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Göpel, für die Bereitstellung des interessanten Themas, die spannenden Vorschläge und kompetenten Ratschläge und die zuverlässige Beantwortung all meiner Fragen von Anfang bis Ende meiner Zeit als Doktorandin.

Weiterhin möchte ich mich bei dem gesamten GNN-Team für die herzliche Aufnahme in das Team, die gute Einarbeitung und eure Hilfsbereitschaft bedanken. Ich habe die Zeit unserer Zusammenarbeit als sehr kurzweilig empfunden und hatte zusammen mit euch viel Spaß bei der Arbeit. Das Arbeitsklima war stets sehr angenehm und freundschaftlich und ich habe mich sehr wohl bei euch gefühlt. Danke an Stefanie Prien für den freundlichen Empfang im Labor und die gute Anleitung. Außerdem bedanken möchte ich mich bei Olaf Teckenburg für das Fotografieren des Handdynamometers und des Spirometers und die Bereitstellung der Bilder, weil ich dies wegen der Corona-Pandemie nicht selbst machen konnte. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Tanja Rausch vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik für ihre Zeit und das zeitnahe und geduldige Beantworten meiner zahlreichen Fragen. Für die Durchführung der GWAS möchte ich gern dem von Professor Franke geleiteten Institut für Klinische Molekularbiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und dem von Professor Nürnberg geleitetem Cologne Center for Genomics der Universität zu Köln danken.

Ein weiterer Dank gilt Arne Wulff, der mir immer motivierend und unterstützend zur Seite stand.

Zum Schluss möchte ich mich gern bei meinen Eltern bedanken, die in allen Lebenslagen für mich da sind, mich immer ermutigt haben, an mich zu glauben und sich mit mir über alles freuen, worüber ich mich auch freue.