

Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting

**Gewichtsentwicklung Frühgeborener bis zum Alter von 5 Jahren**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von Ann-Kathrin Gall

aus Regensburg

Lübeck 2022

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Göpel

2. Berichtstatter: PD Dr. med. Inge Derad

**Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.2023**

**Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.03.2023**

**- Promotionskommission der Sektion Medizin -**

Für Omi.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Frühgeborene.....	1
1.2 Ernährung von Frühgeboren bis zum Kindesalter.....	3
1.3 Body-Mass-Index (BMI).....	5
1.4 Fragestellung der Arbeit.....	9
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>11</b>
2.1 Das German Neonatal Network .....	11
2.2 Datenerhebung.....	11
2.3 Biomaterialien.....	12
2.4 DNS-Isolierung .....	12
2.5 Genotypisierung der DNA-Proben.....	13
2.6 Qualitätskontrollen.....	14
2.7 Imputation.....	14
2.8 Auswahl der SNPs .....	16
2.9 Berechnung des gsBMI-Scores.....	17
2.10 Definition der primären und sekundären Endpunkte .....	17
2.11 Statistik.....	17
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>19</b>
3.1 Studienkohorte .....	19
3.2 Klinische Daten bei Geburt.....	20
3.3 Wachstumsdaten bis zur Entlassung .....	22
3.4 Endpunkt: BMI-Daten im Alter von 5 Jahren .....	26
3.5 Endpunkt: Auswirkungen maternaler Risikofaktoren.....	27
3.5.1 Maternaler BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> .....	27
3.5.2 Maternales Rauchen.....	29
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>31</b>
4.1 Einfluss des genetischen BMI-Scores.....	31

---

4.2	Einfluss von Kofaktoren: Maternaler BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> maternalem Rauchen .....	37
4.3	Einfluss von Kofaktoren: Maternales Rauchen in der Schwangerschaft.....	38
4.4	Stärken und Limitationen der Studie .....	41
4.5	Schlussfolgerung .....	42
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>45</b>
<b>6</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>47</b>
6.1	Anhang 1: Protokoll zur Isolierung von DNS aus Nabelschnur mit dem Gentra® Puregene® Tissue Kit.....	47
6.2	Anhang 2: Liste der Kooperationspartner des Deutschen Frühgeborenen- Netzwerks .....	48
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>62</b>
<b>10</b>	<b>Eidstattliche Erklärung.....</b>	<b>63</b>

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
<b>Abbildung 1:</b> BMI-Perzentilen für die 24–41. Woche nach Geschlechtern A: Mädchen, B: Jungen .....	7
<b>Abbildung 2:</b> Internationale BMI-Perzentilen nach Geschlecht für Kinder von 2–18 Jahren .....	8
<b>Abbildung 3:</b> WHO-BMI-Perzentilen nach Geschlecht für Kinder von 2–18 Jahren .....	9
<b>Abbildung 4:</b> Auswahl des Patientenkollektivs (2009-2018) .....	20
<b>Abbildung 5:</b> GNN Studienzentralen in Deutschland .....	48

## Tabellenverzeichnis

	Seite
<b>Tabelle 1:</b> Klinische Daten bei Geburt. ....	21
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Daten des stationären Wachstums bis zur Entlassung. ....	22
<b>Tabelle 3:</b> Häufigste Komplikationen im Zusammenhang mit Frühgeburt. ....	24
<b>Tabelle 4:</b> Klinische Daten mit 5 Jahren. ....	27
<b>Tabelle 5:</b> Einfluss des maternalen BMI >25. ....	28
<b>Tabelle 6:</b> Einfluss von Rauchen in der Schwangerschaft. ....	30

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BPD	bronchopulmonale Dysplasie
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BMJ	British Medical Journal
d	days = Tage
DNA/DNS	engl. deoxyribonucleic acid Desoxyribonukleinsäure
ELBW	extremely low birth weight
FIP	Fokale intestinale Perforation
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GNN	German Neonatal Network = Deutsches Frühgeborenen-Netzwerk
GPS	Genome-wide polygenic score
GWAS	genomweite Assoziationsstudie
i. v.	intravenös
IBD	identical by descent
IVH	intraventrikuläre Hämorrhagie
IOTF	International Obesity Task Force
LCPUFAS	long chain polyunsaturated fatty acids
LD	linkage disequilibrium d. h. Kopplungsungleichgewicht
LGA	large for gestational age
MAF	minor allele frequency
MC4R	melanocortin 4 receptor
NEC	nekrotisierende Enterokolitis
p. m.	post menstruationem
PDA	persistierender Ductus arteriosus

---

pHWE	engl. Hardy-Weinberg equilibrium = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
RDS	respiratory distress syndrome
ROP	Frühgeborenenretinopathie
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SNP	single nucleotide polymorphism
SSW	Schwangerschaftswoche
VLBW	very low birth weight
WHO	World Health Organization
WPPSI-III	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence III

# 1 Einleitung

## 1.1 Frühgeborene

Jedes Jahr am 17. November ist Welt-Frühgeborenen-Tag. Jährlich werden etwa 15 Millionen Kinder zu früh geboren – das sind mehr als 1 von 10 Babys weltweit (World Health Organization International, 2022). Die Häufigkeit in Deutschland bezogen auf alle Geburten beträgt ca. 5– 9% (Kramarz, 2020; Ärzteblatt, 2021).

Nach Definition der WHO von 1986 wird die Geburt eines Kindes vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ( $< 37+0$  SSW) als Frühgeburt bezeichnet. Die normale Schwangerschaftsdauer beträgt zehn Lunarmonate, das entspricht 40 SSW oder 280 Tagen post menstruationem, folglich sind alle frühgeborenen Kinder  $< 259$  Tage alt. Als Übertragung gilt hingegen eine Schwangerschaft mit Überschreitung des Geburtstermins um mehr als 14 Tage ( $> 42+0$  SSW). Innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen gibt es weitere Klassifizierungen wie beispielsweise nach Termin oder Geburtsgewicht. Differenziert man nach Termin, so kann man Frühgeborene in extremely preterm ( $< 28$  SSW), very preterm (28 bis  $< 32$  SSW) und moderate bzw. late preterm (32 bis  $< 37$  SSW) unterteilen (World Health Organization International, 2018).

Bezogen auf ihr Geburtsgewicht werden Frühgeborene in untergewichtige Neugeborene (,low birth weight', LBW,  $< 2500$  g), sehr untergewichtige Neugeborene (,very low birth weight', VLBW,  $< 1500$  g) und extrem untergewichtige Neugeborene (,extremely low birth weight', ELBW,  $< 1000$  g) eingeteilt (Haschke et al., 2021; Kozletzko, 2004).

Betrachtet man zudem auxiologische Daten, so lassen sich die Frühgeborenen, die zu klein oder zu leicht in Relation zu ihrem Schwangerschaftsalter sind ( $< 10.$  Perzentile), weiter einteilen. Diese werden dann als hypotroph oder small for gestational age (SGA) bezeichnet. Erreichen Kinder entsprechend ihres Gestationsalters eine Größe oder ein Gewicht zwischen der 10. und 90. Perzentile, werden sie als eutroph oder auch appropriate for gestational age (AGA) kategorisiert. Babys über der 90. Perzentile werden schließlich als hypertroph oder large for gestational age (LGA) bezeichnet (Olsen et al., 2015; Speer und Gahr, 2005; Voigt et al., 2002).

Durch die zu frühe Geburt, einige Wochen vor dem Termin und dem eigentlichen Ende einer Schwangerschaft, endet für das Kind meist plötzlich die schützende intrauterine Versorgung im Mutterleib und das Baby muss sich sehr früh selbstständig auf ein extrauterines Leben einstellen. Hochsensible Organsysteme, insbesondere das kardiopulmonale sowie gastrointestinale System und das Gehirn, sind noch nicht vollständig ausgereift und müssen trotz vorliegender Unreife eine volle Funktion erfüllen. Frühgeburtlichkeit gilt als ein bedeutender Faktor bei der perinatalen und neonatalen Mortalität (Jorch, 2013). Bei 70 % der perinatal verstorbenen Babys sind die Frühgeburtlichkeit sowie daraus resultierende medizinische Komplikationen ursächlich (Mukhopadhyay und Underwood, 2021; Uhl, 2013). Die perinatale Mortalität oder auch perinatale Sterblichkeit ist definiert als ein Quotient, der angibt, wie viele Totgeburten und Todesfälle bis zum 7. Lebenstag nach der Geburt ab 500 Gramm Geburtsgewicht pro tausend Geburten in einem Land oder einer Region verzeichnet wurden. Die neonatale Mortalität ist nach dem Personenstandgesetz der Bundesrepublik als die Sterblichkeit bis zum 28. Lebenstag des Neugeborenen je 1000 Lebendgeburten definiert (Jorch, 2013; Mukhopadhyay und Underwood, 2021). Die Daten der amtlichen Todesursachenstatistik belegen, dass sich die Säuglingssterblichkeit in Deutschland seit den 1990er-Jahren von rund 7 Fällen auf etwa 3,3 Fälle je 1000 Lebendgeburten pro Jahr mehr als halbiert hat. Männliche Säuglinge weisen dabei allerdings durchgehend ein höheres Sterberisiko auf als weibliche (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2015).

Zu den häufigsten Todesursachen zählen hierbei weltweit Komplikationen aufgrund von Frühgeburtlichkeit oder niedrigem Geburtsgewicht, der plötzliche Kindstod, Schädigungen durch Komplikationen in der Schwangerschaft oder bei Geburt sowie angeborene Fehlbildungen (Ahne et al., 2011; Genzel-Boroviczény und Friese, 2006).

In den letzten 20 Jahren stieg die Frühgeborenenrate immer weiter an. Folglich gilt es als wichtigste pränatale Maßnahme zur Prophylaxe von Komplikationen und zur Verbesserung der Überlebenschance des Frühgeborenen, so früh wie möglich die Verlegung in ein spezialisiertes Perinatalzentrum mit erfahrenen Neonatologen einzuleiten. Bereits durch diese Maßnahme können die Mortalität und Morbidität, entsprechend einiger Studien, signifikant gesenkt werden (Bartels et al., 2006; Beck et al., 2010; Empana et al., 2003; Ward und Beachy, 2003). Zudem kann der

Versuch unternommen werden durch Gabe antenataler Tokolytika die Geburt zu verzögern. Auch durch Steroidgabe von beispielsweise Dexamethason oder Beta-methason zur Induktion der pulmonalen Surfactantproduktion kann die Mortalität gesenkt werden (Roberts et al., 2017). Die wichtigste postnatale Therapie stellt aktuell die Surfactantgabe (surface active agent) dar, da Frühgeborene meist eine unzureichende Synthese aufweisen. Dies dient prophylaktisch der Vermeidung eines Respiratory Distress Syndrome (RDS) mit dessen Folgen, hier ist insbesondere das Auftreten einer bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) mit sekundär pulmonaler Hypertension und Hirnblutung (IVH) zu nennen (Foix-L'Helias et al., 2008; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2008). Weitere häufig postnatal auftretende Komplikationen bei frühgeborenen Säuglingen sind Körpertemperaturinstabilitäten, intraventrikuläre Hirnblutungen (IVH), Hypoglykämien, persistierender Ductus arteriosus (PDA), Frühgeborenenretinopathie (ROP), Infektionen/Sepsis, fokale intestinale Perforation (FIP) und die nekrotisierende Enterocolitis (NEC). Mit steigendem Gestationsalter nimmt das Risiko aller Komplikationen ab (Ward und Beachy, 2003).

## **1.2 Ernährung von Frühgeborenen bis zum Kindesalter**

Bei zu früh geborenen Kindern ist die Qualität der frühen Ernährung und des erreichten extrauterinen Wachstums gekoppelt mit dem langfristigen neurologischen Outcome und dem später erreichten verbalen Handlungs- und gesamten Intelligenzquotienten (Belfort et al., 2011; Ehrenkranz et al., 2006; Koletzko et al., 2014; Ziegler, 2011). Primäre Bedeutung hat deswegen eine frühzeitig beginnende und rasch gesteigerte enterale Ernährung, die initial über eine Magensonde oder intravenös (i. v.) verabreicht wird. Standardisierte Protokolle zur optimalen Ernährung gibt es bisher nicht (Parker et al., 2021). Vor allem extremely preterm und very preterm Frühgeborene, (< 32. SSW) sind selten selbstständig fähig zu saugen, zu schlucken und zu atmen. Auch die unzureichende Entwicklung des Verdauungstraktes hinsichtlich der Mobilität, Kapazität sowie fehlende oder auch zu niedrige Enzymaktivitäten des Pankreas bereiten, neben Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme, Probleme bei der Nährstoffverdauung. Frühgeborene benötigen eine individuell auf ihre Bedürfnisse abgestimmte Zusammensetzung der Nahrung und

eine geeignete Ernährungsform, um sich extrauterin gut zu entwickeln und ggf. ein eventuelles Defizit aufholen zu können.

Die Ernährung des Frühgeborenen richtet sich danach, ob das Kind die Nahrung über den Verdauungstrakt aufnehmen kann und/oder ob Muttermilch zur Verfügung steht. Mit Muttermilch kann das Kind zu Beginn meist über eine Magensonde oder i. v., später dann über den natürlichen Weg der Brust versorgt werden. Gegenüber Reifgeborenen ist der Ernährungszustand eines Frühgeborenen durch den Mangel an Energiereserven charakterisiert. Muttermilch gilt aufgrund ihrer besonderen nutritiven Zusammensetzung und immunologisch aktiven Inhaltsstoffe als die ideale Ernährung. Sie bietet eine optimale Proteinzusammensetzung, Nukleotide und Wachstumsfaktoren wie beispielsweise insulin like growth factor 1, epidermal growth factor und transforming growth factor, die für die Reifung des Gastrointestinal-Traktes essenziell sind. Zudem sind aktive Immunabwehrzellen (B-/T-Lymphozyten, Leukozyten, Makrophagen), antimikrobielle Faktoren (Komplementfaktoren, Fibronectin, Lysozym etc.), verschiedene wichtige Verdauungsenzyme und langkettige ungesättigte Fettsäuren (long chain polyunsaturated fatty acids, LCPUFAS) für die Retina- und Gehirnentwicklung enthalten (Biesalski et al., 2018; Jorch und Hübler, 2010). Muttermilch alleine enthält jedoch meist zu wenige Kalorien, Proteine und Mineralstoffe (z. B. Phosphor und Calcium). Um die ausreichende und suffiziente Versorgung des Frühgeborenen zu optimieren, kann die Frauenmilch mit speziellen Präparaten, die unter anderem Eiweißhydrolysate und Maltodextrine als Energielieferanten enthalten, weiter angereichert werden.

Ist eine Versorgung mit Muttermilch nicht möglich, besteht die Option Spezialnahrung mit einer besonders hohen Energiedichte von ca. 90–110 kcal/100 ml per Flasche oder auch per Magensonde zu geben. Diese kann ebenfalls entsprechend der Bedürfnisse der Frühgeborenen weiter angereichert werden (Biesalski et al., 2018; Jorch und Hübler, 2010).

Ziel des Einsatzes der Spezialnahrung ist es, die physiologische Gewichtsabnahme bis zum 10. Tag nach der Geburt wieder auszugleichen und im weiteren Verlauf bedarfsgerechte Trinkmengen und essentielle Nährstoffe zur Verfügung zu stellen.

Zur weiteren Entwicklung des Kindes sollte die Muttermilch oder Ersatznahrung frühestens mit Beginn des 5. und spätestens mit Beginn des 7. Monats, nach

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, schrittweise mit Beikost ergänzt werden. Zudem wird eine Supplementierung von Vitamin D und Fluorid erforderlich, die heutzutage meist in Form von Tabletten (kombiniert Vitamin D und Fluorid) gegeben werden kann. Bei den Kindervorsorgeuntersuchungen U1, U2 und U3 erhalten Neugeborene zudem eine orale Gabe von 2 mg Vitamin K zur Vermeidung von Vitamin-K-Mangelblutungen.

Gesunde Säuglinge sollten ihr Gewicht bis zum 4./5. Lebensmonat verdoppelt und bis zum Ende des 1. Lebensjahres verdreifacht haben. Im Laufe des Kleinkindalters mit ca. 4 bis 5 Jahren findet schließlich eine stufenweise Anpassung an erwachsene Ernährungsformen statt. Die Ernährung sollte hierbei bestenfalls eine abwechslungsreiche Mischkost mit der Basis von Vollkornprodukten, Obst, Gemüse, Fisch und in geregelten Mengen Fleisch und Eier sein. Vor allem stark zuckerhaltige Lebensmittel sollten einen Anteil von 5 % der Gesamtenergiezufuhr nicht überschreiten (Biesalski et al., 2018; Fidler Mis et al., 2017).

### **1.3 Body-Mass-Index (BMI)**

Die Prägung der Essgewohnheiten und die Erziehung durch die Eltern spielt bei der gesunden Entwicklung von Kindern eine entscheidende Bedeutung. Die Verbreitung von Übergewicht hat in den letzten Dekaden weltweit stark zugenommen. Auch im Rahmen der Corona Pandemie zeigten sich Auswirkungen auf Ernährungsgewohnheiten von Kindern (The Lancet Public Health, 2021). Übergewicht ist eine der häufigsten Ernährungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen. Deutschland bildet hierbei keine Ausnahme. Eine Zusammenfassung von 450 internationalen Studien von De Onis et al. zeigt eine dramatische Zunahme von kindlichem Übergewicht seit 1990 (De Onis et al., 2010). Im 21. Jahrhundert stellen Präadipositas und Adipositas eine der größten Herausforderungen für unser Gesundheitswesen dar. (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2006). Das Kinder- und Jugend-Gesundheitssurvey KiGGS aus dem Jahr 2007 zeigt mit der Untersuchung von mehr als 17 000 Kindern, dass 15 % übergewichtig und 6,3–6,4 % adipös sind (KiGGS, o. D. a).

Problematisch ist hierbei die Entwicklung von adipösen Kindern zu später adipösen Erwachsenen, wodurch sich mit zunehmendem Lebensalter bedeutende Risikofaktoren für chronische Krankheiten wie z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck,

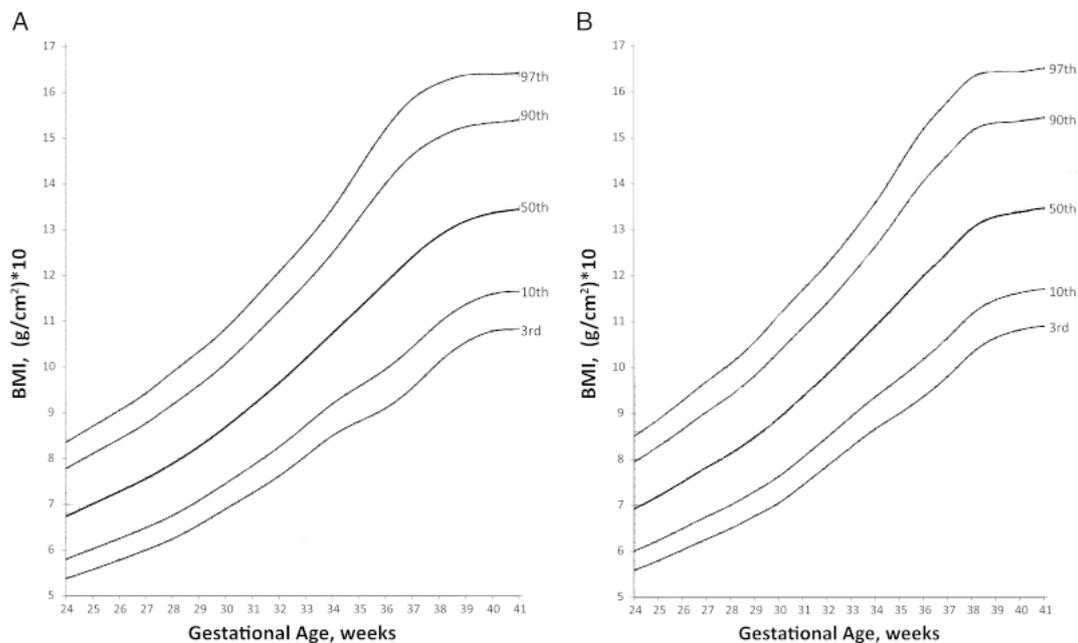
Fettstoffwechselstörungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und psychosoziale Probleme ergeben (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2006). Problematisches Untergewicht hingegen, das ebenfalls schaden kann, ist in Europa seltener.

Die Klassifikation und Bewertung des Körpergewichts bei Erwachsenen erfolgt mit Hilfe des sogenannten Body-Mass-Index (BMI). Er wird berechnet, indem man das Gewicht in Kilogramm durch das Quadrat der Größe in Meter teilt ( $\text{kg/m}^2$ ). Übergewicht ist nach WHO-Richtlinien definiert als  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , Adipositas als  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Untergewicht hingegen beginnt ab einem  $\text{BMI} \leq 18,5 \text{ kg/m}^2$  mit leichtem Untergewicht,  $\text{BMI} \leq 17 \text{ kg/m}^2$  mit mäßigem und  $\text{BMI} \leq 16 \text{ kg/m}^2$  starkem Untergewicht (World Health Organization International, 2010; World Health Organization International, 2018).

Im Gegensatz zu Erwachsenen unterliegen der Körperbau und die Zusammensetzung der Körpermasse bei Kindern noch entwicklungsphysiologischen Schwankungen, weshalb sich in der Pädiatrie die Verwendung von Perzentilen zur BMI-Beurteilung durchgesetzt hat. Bei dieser kann ein Kind mit einer Gruppe anderer Kinder gleichen Geschlechts und Alters verglichen werden kann (Zwiauier und Wabitsch, 1997).

Erfahrungsgemäß zeigen Frühgeborene auf Grund ihrer zu frühen Geburt und der damit verbundenen zu frühen Beendigung des intrauterinen Wachstums zu viel an Gewicht für ihre Länge, obwohl sie eigentlich zu wenig Gewicht für ihr Alter haben (Olsen et al., 2015). Eine Studie von Irene E. Olsen, erschienen im Pediatrics 2015, untersuchte in diesem Zusammenhang 291 681 US-Kinder, die zwischen der 22. und 42. SSW in den Jahren 1998–2006 geboren wurden. Anhand der hierbei erhobenen Daten (u. a. Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang) berechnete sie, differenziert nach Geschlecht, an intrauterinen Wachstumskurven orientiert, für die Gestationswochen 24 bis 41 BMI-Perzentilen für die Frühgeborenen. Diese geschlechtsspezifischen BMI-/Gestationsalter-Kurven, wie in Abbildung 1 dargestellt, halfen eine Lücke in der Beurteilung des Wachstums von Frühgeborenen zu schließen, da es bisher keine Referenzwerte für die Abschätzung des Gewichts bezogen auf die Länge außer den von Lubchenco et al. und Miller et al. publizierten Daten gab (Lubchenco et al., 1966; Miller et al., 2012). Durch die Studie, die auch disproportioniertes Wachstum zeigt, werden zudem bessere Ansätze für die individualisierte Nahrungsversorgung gegeben. Dies insbesondere da ein Kind, dessen

Gewicht zu gering für das Alter aber zu groß für die Länge ist, eventuell von einer anderen Nahrung profitiert als ein Kind, dessen Gewicht zu gering für Alter und Länge ist (Olsen et al., 2009).



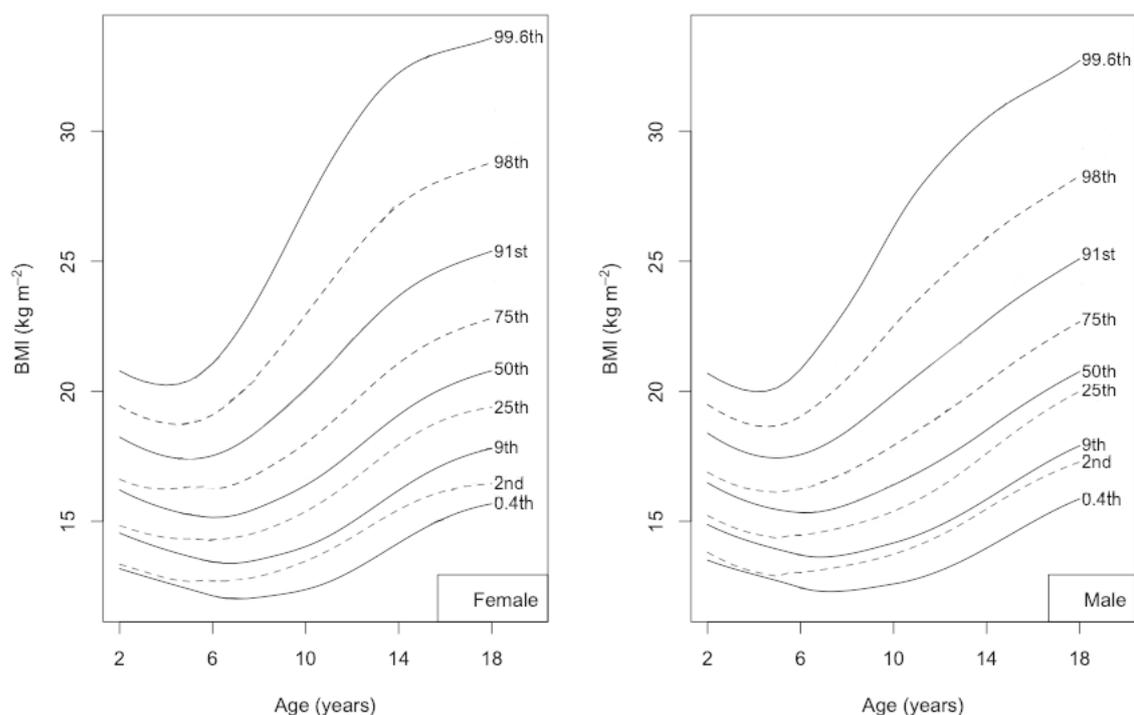
**Abbildung 1:** BMI-Perzentilen für die 24–41. Woche nach Geschlechtern A: Mädchen, B: Jungen, modifiziert nach Olsen et al., 2015

Eine klare Definition von Übergewicht im Kindesalter gibt es nicht. Zur Klassifizierung und Einteilung sollte daher eine kombinierte Betrachtung der WHO-Cut-offs und der internationalen Cut-offs der International Obesity Task Force (IOTF) erfolgen (Cole et al., 2007).

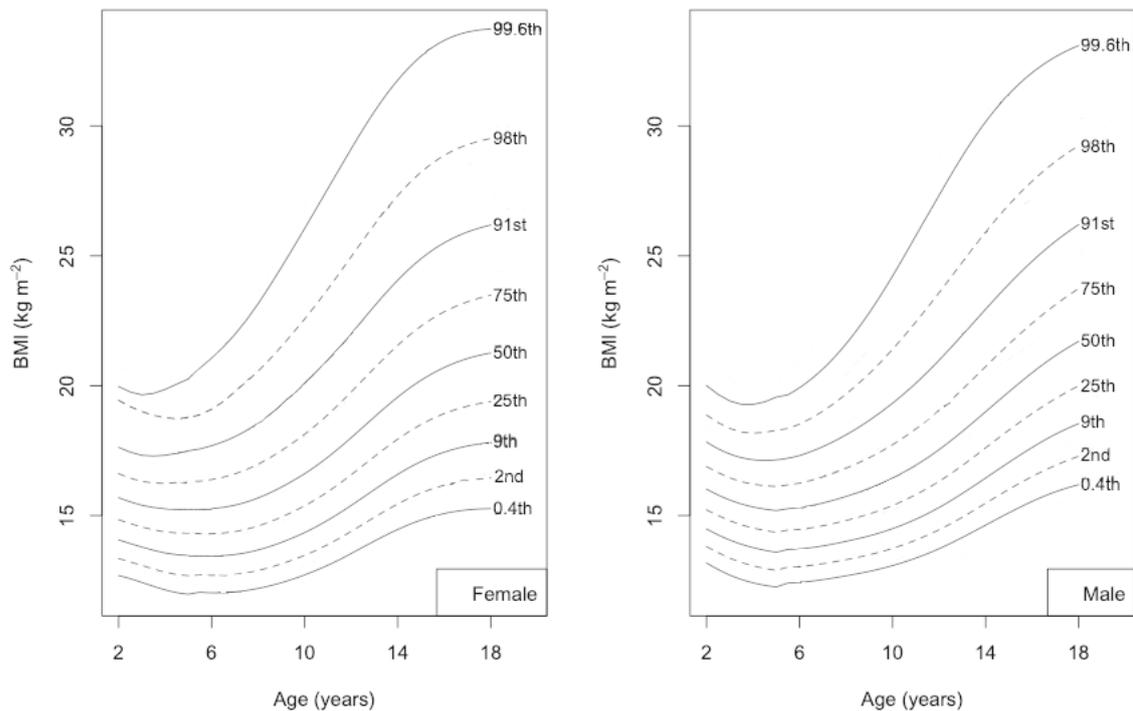
Die internationalen BMI-Cut-off-Werte der IOTF dienen weitgehend dem Abschätzen von Übergewicht, Fettleibigkeit aber auch Schlankheit (Cole et al., 2007). Sie basieren auf BMI-Daten sechs verschiedener Länder und zeigen länderspezifische, geschlechtsunterteilte BMI-Perzentilen. Dabei werden als BMI-Cut-off-Werte für Erwachsene BMI > 25 für Übergewicht, BMI > 30 für Adipositas, BMI < 18,5, BMI < 17 und BMI < 16 für Schlankheit gesetzt. Die internationalen Cut-offs sind definiert mit BMI-Daten von 18-Jährigen. WHO-BMI-Referenzen hingegen beruhen auf alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen (z. B. 85th/95th Perzentile) oder Standardabweichungen (z. B. + 2 SD) um Cut-offs festzulegen.

T. J. Cole und T. Lobstein haben in ihrer 2012 erschienen Studie im Pediatrics anhand dieser gegebenen Daten neue BMI-Perzentilenkurven für das Kindesalter beschrieben. Für die Erstellung der Perzentilen setzten sie die LMS-Methode ein, die eine Art Glättungsverfahren ist um zufällige Schwankungen in den Perzentilen auszugleichen. Grundsatz dieses Verfahrens ist Box-Cox Transformation der Verteilung der Messwerte in eine Standardnormalverteilung. L, M und S sind dabei Abkürzungen für die Parameter Schiefe (L), Median (M) und Variationskoeffizient (S), Dabei muss erwähnt werden, dass S nicht exakt, aber approximativ dem Variationskoeffizient entspricht (Robert Koch Institut, 2013).

Anhand dieser wurden die internationalen Cut-offs mit kleinen Änderungen neu formuliert. Dadurch kann der BMI in Form von Perzentilen oder SD-Scores dargestellt werden.



**Abbildung 2:** Internationale BMI-Perzentilen nach Geschlecht für Kinder von 2–18 Jahren, modifiziert nach Cole und Lobstein, 2012



**Abbildung 3:** WHO-BMI-Perzentilen nach Geschlecht für Kinder von 2–18 Jahren, modifiziert nach Cole und Lobstein, 2012

## 1.4 Fragestellung der Arbeit

Ausgangspunkt dieser Arbeit sind kürzlich publizierte Daten zum Einfluss genetischer Polymorphismen auf das Körpergewicht (Locke et al., 2015). Die Autoren identifizierten im Rahmen einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) und Metabochip-Metaanalyse, die den BMI im Zusammenhang mit den entsprechenden Genloci bei über 339 224 Patienten untersuchte, dass Übergewicht vererbbar ist und viele weitere Erkrankungen prädisponiert. Ihre Analyse konnte 97 BMI-assoziierte Loci identifizieren. Diese 97 Genloci erklären allerdings nur 2,7 % der BMI-Varianz. Begleitende Analysen zeigen zudem, dass auch das zentrale Nervensystem bei der Entstehung des Übergewichts eine wichtige Rolle spielt, da viele der mit Übergewicht assoziierten Gene im Gehirn exprimiert werden (Locke et al., 2015).

Diese Ergebnisse, das häufige Auftreten von Übergewicht vor allem später bei Kindern und dessen Einfluss auf Morbidität und Mortalität geben Anlass, nach den Ursachen zu forschen.

Unter anderem lässt sich untersuchen, ob eine genetische Komponente bereits am ersten Lebenstag prädisponiert, die für das Geburtsgewicht bzw. die Gewichtsentwicklung bis zur Entlassung aus der Klinik verantwortlich ist.

Auf der Suche nach protektiven Maßnahmen zur Verhinderung von Übergewicht und Untergewicht und vor allem deren Folgeerscheinungen bei Frühgeborenen stellt sich schließlich die Frage, welchen Einfluss auch maternale Risikofaktoren wie beispielsweise ein maternaler BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  und maternales Rauchen haben könnten.

Folgende drei Hauptfragestellungen sollen im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden:

- Hat der genetische BMI-Score einen Einfluss auf das Geburtsgewicht von Frühgeborenen und die Gewichtsentwicklung bis zur Entlassung aus der Klinik?
- Welchen Einfluss hat der BMI-Score auf die Gewichtsentwicklung mit 5 Jahren?
- Welchen Einfluss haben Kofaktoren wie maternaler BMI  $> 25$  und maternales Rauchen auf die Gewichtsentwicklung der Nachkommen?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Das German Neonatal Network

Im Rahmen des „GNN – German Neonatal Network – Deutschen Frühgeborenen Netzwerks“ werden seit dem 1. Januar 2009 in mehr als 50 Kliniken deutschlandweit prospektiv klinische Daten von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht <1500 g und einem Gestationsalter  $\leq 36+6$  SSW aufgenommen. Ausgeschlossen werden hierbei aus einer anderen Kinderklinik verlegte Kinder.

Ziel der Studie ist es, genetische, klinische sowie soziale Faktoren zu identifizieren, die einen günstigen Einfluss auf die langfristige Entwicklung von Frühgeborenen haben.

### 2.2 Datenerhebung

Die Daten der Frühgeborenen werden direkt postnatal in den Studienzentren erhoben. Hierbei werden präklinische Daten, therapeutische Interventionen und Vorkommnisse im Laufe des klinischen Aufenthaltes abgefragt. Zudem werden die Eltern gebeten vom ersten bis zum vierten Lebensjahr jährlich sowie zur Fünfjahresuntersuchung den „KiGGS-Elternfragebogen“ vom Robert Koch-Institut auszufüllen. Dieser enthält Fragen zu dem sozialen Umfeld, der Ernährung und dem Gesundheitsverhalten. Die KiGGS-Studie bietet zudem eine repräsentative Stichprobe von reifgeborenen Kindern und deren Entwicklung im Alter von 0 bis 17 Jahren.

Darüber hinaus werden die in die GNN-Studie eingeschlossenen Kinder im Alter von fünf Jahren für ein 5-Jahres-Follow-up durch ein Studienteam aus Lübeck (1 Studienarzt/-ärztin, 2 Kinderkrankenpfleger/-innen, 1 Medizinstudent/-in) in den an der Studie teilnehmenden Studienzentren nachuntersucht. In dieser Untersuchung werden die Körperlänge mit dem Harpenden Portable Stadiometer (Holtain, Crosswell, UK), das Körpergewicht mit einer kalibrierten Waage (M300020, ADE, Hamburg, Germany) und die kognitive Funktion mit dem ‚Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Third Edition (WPPSI-III)‘ untersucht. Zum Einschluss in die Studie muss der – durch die zuvor mündlich und schriftlich über den Ablauf aufgeklärten Eltern – ausgefüllte Einverständnisbogen vorliegen. Die in den Studienzentren erhobenen Daten werden in jährlichem Abstand von Mitarbeitern der

Studienzentrale vor Ort anhand der Patientenakten überprüft. Von Frühgeborenen, die die GNN-Einschlusskriterien zwar erfüllen, aber nicht in die Studie eingeschlossen sind, werden anonymisiert wenige ausgewählte Parameter erhoben und ausgewertet.

Zur Wahrung des Datenschutzes werden personenbezogene und klinische Daten in zwei getrennt voneinander vorliegenden Datenbanken gespeichert. Die klinischen Daten liegen damit pseudonymisiert vor. Diese Eingabe wird zudem computergestützt doppelt kontrolliert.

Das Ethikvotum sowohl der Studienzentrale der Universität zu Lübeck als auch der einzelnen teilnehmenden Kliniken liegt vor (Aktenzeichen der Ethikkommission Lübeck 08-022, Datum des Ethikvotums: 27.06.2008).

### **2.3 Biomaterialien**

Für genetische Analysen werden der Studienzentrale nach der Geburt jeweils zwei Mundschleimhautabstriche vom Neugeborenen und seiner Mutter sowie ein kurzes Stück gefrorene Nabelschnur auf -20 °C gekühlt zugesandt. Diese werden anschließend in der Studienzentrale in Lübeck weiterverarbeitet. Während die Fragebögen der Erfassung von präklinischen und klinischen Faktoren dienen, kann mit Hilfe der Abstriche und der Nabelschnur und der daraus isolierten Desoxyribonukleinsäure (DNS) die genetische Ebene untersucht werden.

### **2.4 DNS-Isolierung**

Zur Isolation von DNS aus den Nabelschnurproben wurde der Gentra® Puregene® Tissue Kit der Firma QIAGEN verwendet.

Die Isolierung der DNS aus Nabelschnur-Gewebe bestand aus mehreren Schritten mit verschiedenen Waschlösungen.

Zunächst wurde die Nabelschnur kleingeschnitten und mit Cell Lysis Solution auf Eis pipettiert. Dazu wurde Puregene Proteinase K gegeben und über Nacht im Thermoschüttler bei 55 °C inkubiert. Am folgenden Tag erfolgte die Zugabe von RNase Solution. Nach einer einstündigen Inkubation und dem Runterkühlen auf Eis erfolgte die Zugabe einer Protein Precipitation Solution, womit es zur Ausfällung eines Protein-Pellets am Boden des Reagenzglases kam, das verworfen wurde. Zurück blieb

nun die DNS, die in ein neues Röhrchen überführt wurde. Die Proteinfällung wurde mit Hilfe der Protein Precipitation Solution nochmals wiederholt. Mit Isopropanol erfolgte nun die Ausfällung der DNS, die sich als Pellet am Boden des Röhrchens zeigte. Nach Abgießen des Überstandes folgten zwei Waschschriffe mit Ethanol. Nach vorsichtigem Abgießen des Alkohols ließen wir die Röhrchen kopfüber ca. zwei Stunden lufttrocknen. Nach Trocknung wurde die DNS durch Zugabe von DNS Hydration Solution in Lösung gebracht. Das optimierte und im Anhang angefügte Protokoll folgte dabei nicht vollständig den Vorgaben der Firma QIAGEN.

Im Rahmen der DNS-Konzentrationsmessung wurde für die aus den Nabelschnurproben isolierte DNS eine DNS-Konzentration von 50–70 ng/μl gewählt. Schließlich wurde die isolierte DNS für die Chip-Genotypisierung verwendet.

## 2.5 Genotypisierung der DNS-Proben

Die oben gewonnenen DNA-Proben wurden für die anschließende Genotypisierung anhand von Einzelnukleotidpolymorphismen (single nucleotide polymorphisms) weiter verschickt.

Die Genotypisierung der in das GNN eingeschlossenen Kinder erfolgte durch eine Chip-Genotypisierung von ca. 500 000 SNPs auf einer der Genotypisierungsplattformen der Universität Köln (Affymetrix Axiom CEU-Chip) oder der Christian-Albrechts-Universität Kiel (Illumina, Global Screening Array-Chip). Diese bieten verschiedene Genotypisierungschips mit unterschiedlichen Anzahlen von SNPs und einer unterschiedlichen Abdeckung des Genoms an. Vergleiche zur Abdeckung der gängigen Chips finden sich bei Anderson et al. (2008). Durch Maresso und Bröckel (2008) kann man einen Überblick zu den weiteren Einzelheiten sowie zu den methodischen Vor- und Nachteilen der verschiedenen Plattformen erhalten.

Mit Hilfe der Chip-Genotypisierung kann eine Vielzahl von SNPs gemeinsam untersucht werden. Für die Detektion der jeweiligen Ausprägung des SNP wurden hier für die DNA-Hybridisierung farbcodierte Primer verwendet und diese im Rahmen von Microarrays auf den Chips eingesetzt. Eine anschließende Messung der Farbintensitäten zeigte die Ausprägung der jeweilig betrachteten SNPs.

In einem weiteren Schritt, dem ‚Callen‘, erfolgt die Generierung der Genotypen. Die Ergebnisse der Farbintensitäten wurden mit Hilfe der Software GenomeStudio 2.0.3

weiterverarbeitet. Dabei werden nach einer Bildanalyse der Chips Intensitätsdaten generiert. Anschließend erfolgt die Zuordnung der Genotypen zu den Individuen, wofür die jeweiligen Genotypisierungsplattformen verschiedene Algorithmen haben.

## 2.6 Qualitätskontrollen

Einer der wichtigsten Arbeitsschritte bei der Genotypisierung ist die umfangreiche Qualitätskontrolle. Es wird dabei zwischen Qualitätskontrollen auf individueller und auf SNP-Ebene unterschieden.

Zuerst erfolgt die Qualitätskontrolle für jedes Individuum an sich und es wird dessen Genotypisierungshäufigkeit betrachtet, die auch als ‚call rate‘ bezeichnet wird. Hierbei wird untersucht, an wie vielen SNPs pro Individuum ein bestimmter Genotyp vorliegt. Da eine niedrige Abdeckungsrate eine schlechte Repräsentation des Genoms und somit eine schlechte Qualität der untersuchten DNA zeigt, sollte diese > 95 % sein. Andernfalls wurden die Kinder von der Genotypisierung und der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Anschließend betrachtet man den Heterozygotenanteil, der vom Mittelwert nicht mehr als drei Standardabweichungen abweichen sollte, und führt einen Geschlechtsabgleich durch. Hier wird mittels der SNPs auf dem X-Chromosom das Geschlecht der genetischen Daten bestimmt. Diese werden dann mit dem Geschlecht der dazugehörigen Person aus den Phänotypen verglichen. Zudem gibt es eine Prüfung hinsichtlich der Verwandtschaft nach dem Konzept der IBD-Verteilung. Für jedes Individuenpaar wird der Anteil gleicher IBD folgendermaßen berechnet:  $\pi = P(\text{IBD} = 2) + 0,5 \cdot P(\text{IBD} = 1)$ . Individuenpaare mit einem  $\pi \geq 0,125$  müssen nochmals kontrolliert werden, da sich hier überzufällig viele identische Allele finden. Ein  $\pi$  mit 0,2–0,3 zeigt eine Verwandtschaft beispielsweise bei Halbgeschwisterpaaren oder Nachkommen von einem Elternteil, ein  $\pi$  mit 0,4–0,6 liegt bei Vollgeschwistern vor, das  $\pi$  mit Werten um 1 zeigt identische Proben und damit Zwillinge an.

## 2.7 Imputation

Die Qualitätssicherung läuft für jeden SNP-Chip separat ab. Um dennoch eine Vergleichbarkeit zwischen zwei oder mehr genomweiten Assoziationsstudien zu

schaffen und die Zahl der auswertbaren SNPs zu erhöhen, verwendet man die Imputation.

Es gibt verschiedene mögliche Imputationsansätze, die sich hauptsächlich bei den Annahmen der vorhandenen Haplotypen der Vorgänger (= Allelkonfiguration der homologen Chromosomen für jede Person) und der Übergangswahrscheinlichkeiten sowie bei den Prozeduren der Optimierung unterscheiden (Hao et al., 2009; Pei et al., 2008; Spencer et al., 2009).

Die Daten aus Kiel wurden im Institut für klinische Molekularbiologie der Universität Kiel mit Hilfe des Haplotype Reference Consortiums Version 1.1 (McCarthy et al., 2016) imputiert. Die Imputation der Daten aus Köln erfolgte nach dem Programm IMPUTE Version 2 (Howie et al., 2009) und dem Reference Panel 1000 Genome Project Phase 3 aus dem Jahr 2014.

Die Imputation mit nicht genotypisierten, fehlenden SNPs und SNPs, die die Qualitätssicherung nicht erfüllen, soll die eigenen Daten anreichern. Mit Hilfe von genotypisierten Markern, die mit den nicht genotypisierten Markern gekoppelt vererbt werden, können die Genotypen der nicht genotypisierten Marker primär geschätzt werden (Howie et al., 2009). Theoretisch kann diese Nachbarschaft auf alle SNPs, die auf demselben Chromosom liegen, bezogen werden. Mit steigender Distanz, sinkt jedoch der Einfluss eines spezifischen SNPs, weshalb ein genauer Anwendungsbereich des genotypisierten SNP definiert wird. Nach dem Schätzen werden diese mit entsprechenden Haplotypen aus der Referenzdatenbank verglichen und die fehlenden Genotypen, die den Haplotypen aus der Referenzdatenbank gleichen, imputiert.

Das nachträgliche und zusätzliche Einfügen fehlender SNPs kann somit genutzt werden, wenn beispielsweise viele Probanden nach Qualitätskontrollen nicht valide Genotypen haben und damit die Menge um signifikante Ergebnisse zu erreichen nicht ausreichend wäre. Imputiert wird auch dann, wenn einige SNPs die Qualitätskontrolle nicht bestanden haben. Imputationserfolge sind abhängig von drei Parametern: von der Minor Allele Frequency (MAF), dem linkage disequilibrium (LD) und der Anzahl fehlender SNPs. Bessere Ergebnisse sind durch ein stärkeres LD möglich und mit einer geringen Anzahl fehlender SNPs lässt sich eine höhere

Genauigkeit erzielen. Zudem sollte die Referenzplatte adäquat auf die untersuchten Ethnien abgestimmt sein (Clarke et al., 2007).

Am Ende der Imputation standen pro Kind über 10 Million SNPs zur weiteren Analyse zur Verfügung.

## 2.8 Auswahl der SNPs

Grundlage für die Auswahl der SNPs für die Analysen dieser Arbeit sind die 2015 veröffentlichten Ergebnisse einer Studie zum Körpergewicht bei Erwachsenen (Locke et al., 2015). Die Studie identifizierte durch eine genomweite Assoziationsstudie und Metabochip-Meta-Analyse in über 339 224 Individuen 56 neue BMI-assozierte Loci. Diese neu identifizierten Gene haben eine geringere Allelfrequenz und/oder auch geringere Effektgrößen als bisher bekannte Loci. Insgesamt konnten, inklusive bereits bekannter, 97 BMI-assozierte Loci ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), die im Zusammenhang mit Fettleibigkeit und Adipositas stehen, geschätzt werden. Die Analysen zeigten auch, dass die synaptische Transformation und Glutamatrezeptoraktivität-Signalwege, die im Zusammenhang mit Essverhalten stehen, von Schlüssel-SNPs wie 'brain-derived neurotrophic factor' (BDNF) und 'melanocortin 4 receptor' (MC4R), die wiederum mit Übergewicht assoziiert sind, diese hypothalamischen Kreisläufe beeinflussen. BMI-assozierte Loci zeigen zudem eine Überlappung mit Genen und Signalwegen der Neuroentwicklung und des zentralen Nervensystems, das durch hypothalamische Neuronen wiederum auf die Regulation des Körpergewichts Einfluss nimmt. In anschließenden Metaanalysen von europäisch abstammenden Individuen ( $n = 322\ 154$ ) konnten 77 Loci diesbezüglich identifiziert werden. In nicht europäisch abstammenden Individuen, die in die Studie eingeschlossen wurden ( $n = 17\ 072$ ), konnten weitere 20 signifikante Loci gefunden werden.

Durch diese Genlocianalysen können seit 2015 wichtige Grundlagen der physiologischen Entstehung von Übergewicht nachvollzogen werden (Locke et al., 2015). Aus diesen Studien konnte die Verbindung von Übergewicht und anderen metabolischen Erkrankungen sowie die genetische Codierung des BMI gezeigt werden. Die Summe der Effekte aus den signifikanten SNPs bildet die Grundlage der Auswertung dieser Arbeit.

## 2.9 Berechnung des gsBMI-Scores

Die genomweiten Assoziationsstudien GWAS haben 97 Genloci gefunden, die im Zusammenhang mit dem BMI und dem Risiko des Übergewichts bzw. der Fettleibigkeit stehen. 77 BMI-assoziierte SNPs wurden für die Bevölkerung europäischer Abstammung verwendet, um einen gewichteten genetischen Score für den Body-Mass-Index (gsBMI) zu berechnen. Dieser Score stellt einen Schätzwert für die erwartete Höhe des Body-Mass-Index und somit die genetische Prädisposition für eine erhöhte Gewichtszunahme dar (Locke et al., 2015).

Genotypisierte Daten wurden in einem Format verwendet, in dem SNP-Genotypen durch die Anzahl an Kopien des effektiven Allels dargestellt waren. Um den gsBMI auszurechnen, wurden zunächst Regressionskoeffizienten (beta-Werte) berechnet. Der gewichtete gsBMI wurden dann individuell berechnet, indem die Anzahl der effektiven Allele für jedes der 77 SNPs mit den respektiven beta-Werten multipliziert wurde. Anschließend werden diese für alle SNPs summiert (Locke et al., 2015).

$$\text{gsBMI} = \sum_{k=1}^{77} \beta_{SNP1k} * SNP_k$$

Abschließend wurde die Population anhand der Höhe ihres gsBMI in drei Klassen unterteilt: Diejenigen Kinder mit einem gsBMI unterhalb zwei Standardabweichungen vom Mittelwert ( $\leq -2SD$ ), denjenigen mit einem gsBMI (-1SD bis +1SD) und jene oberhalb zwei Standardabweichungen vom Mittelwert ( $\geq +2SD$ ).

## 2.10 Definition der primären und sekundären Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurden die Entwicklung der Kinder gesehen. Als Ausgangspunkt dienen die Körpermaße der Kinder bei Geburt. Es folgt der stationäre Aufenthalt eines Kindes bis zur Entlassung in die ambulante Versorgung. Diese Daten bei Entlassung und die Entwicklung der Körpermaße bis zum Alter von fünf Jahren wurden als weitere Endpunkte definiert.

## 2.11 Statistik

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden mit SPSS Statistics V. 25.0 (IBM, New York, USA) analysiert. Als Signifikanzniveau verwendeten wir ein  $\alpha$  von 0,05.

Alle berichteten p-Werte beruhen auf zweiseitigen Tests. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, wenn die Voraussetzungen für einen t-Test für unabhängige

Stichproben nicht erfüllt sind. Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben testete, ob die zentralen Tendenzen zweier unabhängiger Stichproben verschieden waren.

Da wir erwarteten, dass der genetische Score nur einen geringen Teil der Varianz des BMI erklärt, vergleicht die Analyse Frühgeborene mit besonders niedrigen gsBMI ( $\leq -2SD$ ) mit Frühgeborenen, die einen besonders hohen gsBMI von  $\geq +2SD$  aufwiesen. Diese beiden Gruppen wurden mit dem t-Test und Mann-Whitney-U-Test in Hinblick auf den BMI bei Geburt und bis zur Entlassung verglichen sowie mit dem Exakten Test nach Fisher in Bezug auf Unterschiede bei kurzfristigen Endpunkten wie Mortalität und Morbidität bei Hirnblutungen, BPD, OP wegen NEC, FIP, ROP getestet. Zudem untersuchten wir langfristige Endpunkte wie den BMI und die Rate an zu schlanken bzw. adipösen Kindern mit fünf Jahren und den Einfluss der Ernährung während des stationären Aufenthalts.

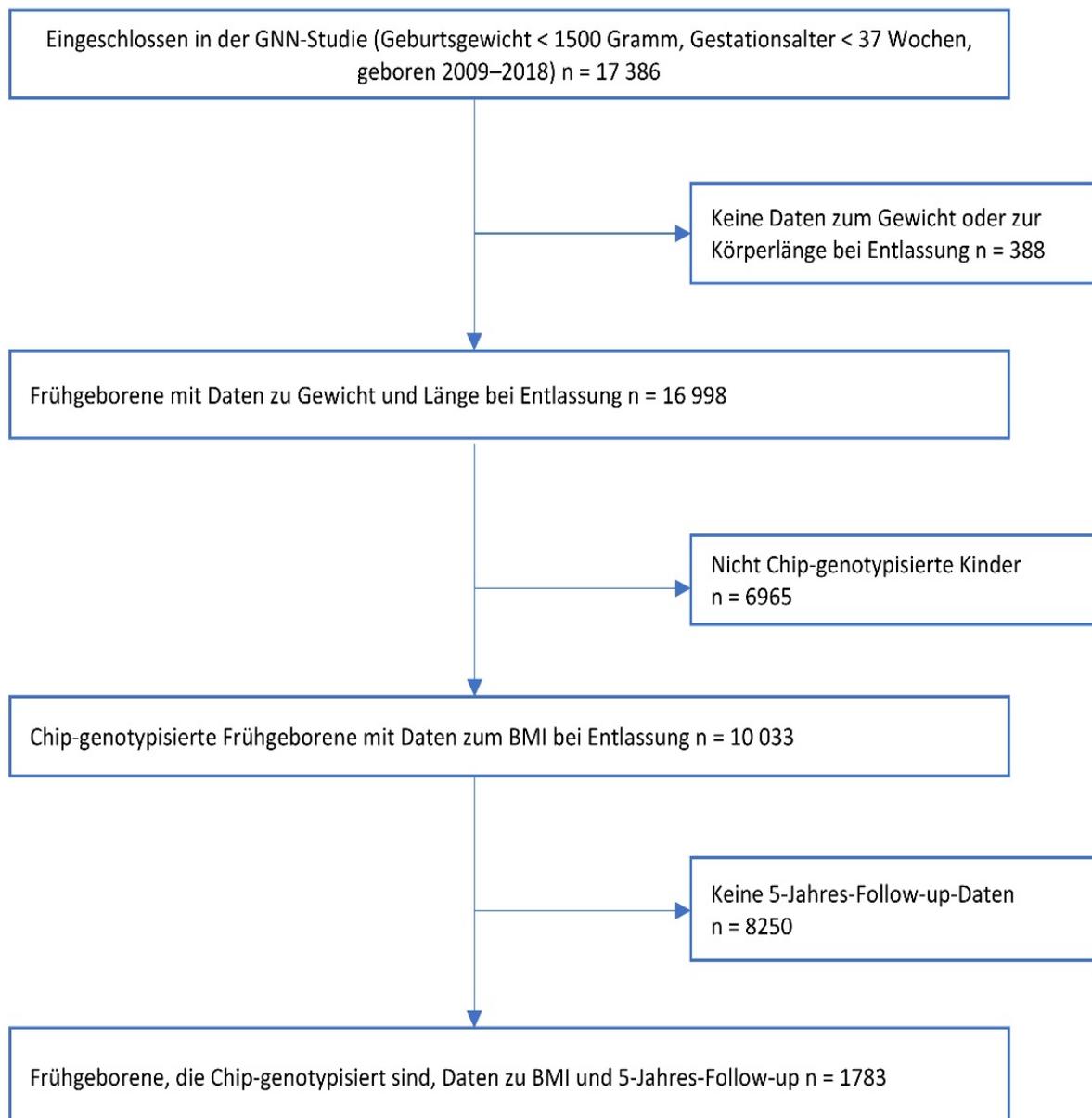
## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienkohorte

Im Zeitraum von 2009 bis 2018 erfüllten insgesamt 17 386 Kinder aus 54 verschiedenen Kliniken die Einschlusskriterien. Diese wurden in die GNN-Studie eingeschlossen.

Die Patientenselektion erfolgte anhand des im folgenden dargestellten Flussdiagramms wie in Abbildung 4 dargestellt. Ausgeschlossen wurden Kinder, für die es keine Daten zum Entlassungsgewicht oder zur Körperlänge bei der Entlassung gab ( $n = 388$ ), da diese für die BMI-Berechnungen notwendig sind. Auch die Daten nicht Chip-genotypisierter Kinder ( $n = 6965$ ) konnten für weitere Analysen nicht verwendet werden. Somit konnte für alle Analysen ohne 5-Jahres-Daten eine Fallzahl von  $n = 10\,033$  angenommen werden.

In Analysen, die die 5-Jahres-Endpunkte betreffen, wurden ferner Kinder ohne 5-Jahres-Nachuntersuchung ( $n = 8250$ ) ausgeschlossen. Von insgesamt 1783 Kindern lagen kurzfristige und langfristige Daten vor.



**Abbildung 4:** Auswahl des Patientenkollektivs (2009-2018)

### 3.2 Klinische Daten bei Geburt

Es wurden  $n = 10\,033$  Kinder in die Untersuchung des Einflusses der genetischen Prädisposition des oben beschriebenen Endpunktes eingeschlossen.

Es zeigen sich dabei in Tabelle 1 in den verglichenen Gruppen (Frühgeborenen mit niedriger und hoher genetischer Prädisposition der Gewichtszunahme), also niedrigem ( $\leq -2SD$ ) und hohem ( $\geq +2SD$ ) gsBMI, keine statistisch signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Merkmalsausprägungen. Kinder mit niedrigem gsBMI

zeigen bei Geburt annähernd ein vergleichbares Geburtsgewicht ( $1042 \pm 305$  g) wie Kinder mit hohem gsBMI ( $1036 \pm 301$  g) bei vergleichbarer Körperlänge. Die daraus berechneten BMIs bei Geburt sind mit  $7,71 \pm 1,17$  kg/m<sup>2</sup> sogar identisch, demnach sind die Unterschiede nicht signifikant (t-Test,  $p = 0,968$ ).

Auch das Geschlecht und die Häufigkeit von Mehrlingsgeburten unterscheidet sich nicht. Frühgeborene mit einem hohen gsBMI wiesen etwas seltener ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile auf (15,5 % vs. 18,1 % bei Frühgeborenen mit einem gsBMI < -2SD,  $p = 0,05$ , Chi-Quadrat-Test).

**Tabelle 1:** Klinische Daten bei Geburt

	gsBMI			p-Wert (Vergleich $\leq -2SD$ und $\geq +2SD$ )
	$\leq -2SD$ (n=1567)	-1SD bis +1SD (n=6872)	$\geq +2SD$ (n=1594)	
<b>Gestationsalter (Wochen)</b>	28,51 $\pm$ 2,70	28,51 $\pm$ 2,66	28,43 $\pm$ 2,58	0,325
<b>Geschlecht: Mädchen (%)</b>	48,3	48,9	48,4	1,000
<b>Mehrling (%)</b>	32,2	33,5	34,0	0,273
<b>&lt; P10 Voigt (%)</b>	18,1	18,3	15,5	<b>0,054</b>
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	1042 $\pm$ 305	1042 $\pm$ 303	1036 $\pm$ 301	0,573
<b>Körperlänge (cm)</b>	36,30 $\pm$ 2,93	36,25 $\pm$ 2,92	36,19 $\pm$ 3,86	0,389
<b>Kopfumfang (cm)</b>	25,58 $\pm$ 2,65	25,64 $\pm$ 2,63	25,54 $\pm$ 2,62	0,439
<b>BMI bei Geburt</b>	7,71 $\pm$ 1,17	7,74 $\pm$ 1,19	7,71 $\pm$ 1,17	0,968
<b>BMI z score</b>	-0,58 $\pm$ 1,21	-0,53 $\pm$ 1,24	-0,52 $\pm$ 1,20	0,246

Die p-Werte wurden mithilfe des t-Tests beziehungsweise des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

### 3.3 Wachstumsdaten bis zur Entlassung

Bei den Wachstumsdaten aus dem stationären Aufenthalt bis zur Entlassung der Kinder ( $n = 10\,033$ ), siehe Tabelle 2, konnten die verschiedenen Merkmalsausprägungen wie folgt verglichen werden: Es zeigen sich in den untersuchten Gruppen, der niedrigen und hohen genetischen Ausstattung mit der Tendenz der vermehrten Gewichtszunahme sehr ähnliche Körpermaße, die schließlich keinen signifikanten Einfluss auf den BMI bei Entlassung haben.

**Tabelle 2:** Klinische Daten des stationären Wachstums bis zur Entlassung.

	gsBMI			p-Wert (Vergleich $\leq -2SD$ und $\geq +2SD$ )
	$\leq -2SD$ (n=1567)	-1SD bis +1SD (n=6872)	$\geq +2SD$ (n=1594)	
<b>Gewicht bei Entlassung (g)</b>	2558 $\pm$ 624	2538 $\pm$ 682	2553 $\pm$ 676	0,648
<b>Körperlänge bei Entlassung (cm)</b>	45,81 $\pm$ 3,74	45,64 $\pm$ 3,98	45,63 $\pm$ 3,93	0,395
<b>Kopfumfang bei Entlassung (cm)</b>	32,52 $\pm$ 2,48	32,44 $\pm$ 2,58	32,44 $\pm$ 2,57	0,545
<b>Zunahme g/d</b>	22,82 $\pm$ 13,57	22,52 $\pm$ 8,33	23,13 $\pm$ 13,42	0,350
<b>BMI bei Entlassung</b>	12,01 $\pm$ 1,76	11,97 $\pm$ 1,78	12,04 $\pm$ 1,78	0,338
<b>BMI z score</b>	-0,45 $\pm$ 0,96	-0,41 $\pm$ 0,98	-0,35 $\pm$ 0,95	<b>0,011</b>

Die p-Werte wurden mithilfe des t-Tests beziehungsweise des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

In der Gruppe der Kinder mit niedrigem gsBMI, d. h. geringem genetischen Adipositas-Risiko, waren die Kinder mit  $45,81 \pm 3,74$  cm Körperlänge sogar geringfügig größer als in der Vergleichsgruppe mit  $45,63 \pm 3,93$  cm. Das Körpergewicht bei der Entlassung unterschied sich ebenfalls nur um ca. 20 g, in der Gruppe der niedrigen gsBMI ist dieses mit  $2558 \pm 624$  g ähnlich zur Vergleichsgruppe mit  $2538 \pm 676$  g. Der daraus errechnete BMI unterscheidet sich wie erwartet mit  $12,01 \pm 1,76$  g/m<sup>2</sup> vs.  $12,04 \pm 1,78$  g/m<sup>2</sup> nicht signifikant.

Betrachtet man hingegen den BMI-z-Wert, so können hier bei Entlassung bei Frühgeborenen mit niedrigerem gsBMI und BMI-z-Score von  $-0,45$  vs. hohem gsBMI mit  $-0,35$  signifikante Unterschiede mit einem  $p = 0,011$  (t-Test) identifiziert werden.

Hierbei ist jedoch anzumerken, dass der BMI-z-Score nur bei Kindern, die bis zur Schwangerschaftswoche 41 entlassen wurden, berechnet werden kann. In der Gruppe mit niedrigem gsBMI traf das auf 1287 von 1567 Kinder und in der Gruppe mit hohem gsBMI auf 1339 von 1594 Kinder zu.

Die z-Scores sind im Vergleich zu den Originalwerten für Alter und Geschlecht standardisiert und auf den Wertebereich einer Standardnormalverteilung transformiert. Der z-Score gibt demnach an, um wieviel Standardabweichungen ein gemessener Wert von dem für normale Neugeborene gleichen Geschlechts erwarteten Wert von der Referenzpopulation abweicht. Demnach stehen z-Scores in direkter Beziehung zu Perzentilen (Olsen et al., 2015).

Für diese Tabelle ist zudem anzumerken, dass bei den Kopfumfangsdaten auf  $n = 10\,022$ , Zunahme g/d  $n = 10\,020$  und BMI bei Entlassung  $n = 10\,030$ , auf Grund fehlender Daten einzelner Kinder, zurückgegriffen werden musste, da nicht von allen Studienkindern diese Daten zur Verfügung standen.

**Tabelle 3:** Häufigste Komplikationen im Zusammenhang mit Frühgeburt.

	gsBMI			p-Wert (Vergleich $\leq -2SD$ und $\geq +2SD$ )
	$\leq -2SD$ n=1567	-1SD bis +1SD N=6872	$\geq +2SD$ N=1594	
<b>Sepsis (n=1205)</b>	184 (11,7%)	815 (11,9%)	206 (12,9%)	0,330
<b>BPD (n=1708)</b>	266 (17%)	1175 (17,1%)	267 (16,8%)	0,887
<b>Hirnblutung (n=1784)</b>	273 (17,5%)	1224 (17,8%)	287 (18,0%)	0,709
<b>PVL (n=282)</b>	47 (3,0%)	181 (2,6%)	53 (3,3%)	0,613
<b>Operation einer FIP (n=209)</b>	36 (2,3%)	146 (2,1%)	27 (1,7%)	0,253
<b>Operation einer NEC (n=222)</b>	30 (1,9%)	152 (2,2%)	40 (2,5%)	0,278
<b>ROP (n=367)</b>	48 (3,1%)	235 (3,4%)	66 (4,1%)	0,106
<b>Tod (Stationär) (n=281)</b>	36 (2,3%)	197 (2,9%)	48 (3,0%)	0,225

Die p-Werte wurden mithilfe des t-Tests beziehungsweise des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

Zu den wichtigsten Komplikationen bei Frühgeborenen, wie in Tabelle 3 dargestellt, gehören Sepsis, BPD, Hirnblutung, PVL, Operationen bei FIP oder NEC, ROP und auch der Tod.

Betrachtet man die Komplikation der Sepsis (n = 1205), so lassen sich in der Gruppe der -2SD gsBMI im Vergleich zu der Gruppe der +2SD, der Kinder, die eine genetische Prädisposition zu einer besseren Gewichtszunahme haben, keine signifikanten Unterschiede im Exakten Test nach Fisher finden. Die bronchopulmonale Dysplasie (BPD) ist eine Lungenerkrankung, die sich meist infolge einer künstlichen Beatmung und Sauerstofftherapie der Frühgeborenen entwickelt. Obwohl diese meist lebensnotwendig ist, kann dadurch die Lunge strukturell geschädigt werden und eine Entzündung entstehen. Insgesamt konnten für diese Analyse 1708 Frühgeborene betrachtet werden, wobei sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zeigten.

Besonders das ZNS und hier insbesondere das Gehirn unreifer Frühgeborener sind sehr empfindlich. Vor allem Frühgeborene zwischen der 23. und 28./30. SSW haben ein hohes Risiko für eine Hirnblutung – eine peri- und/oder intraventrikuläre

Hämorrhagie zu entwickeln. Mit einem  $n = 1784$  stellt die Hirnblutung die häufigste Komplikation in unserem Patientenkollektiv dar. Die periventrikuläre Leukomalazie (PVL), eine Schädigung der weißen Substanz im Gehirn, die meist durch erheblichen Sauerstoffmangel bedingt ist und bei der es zum Absterben von Hirnzellen vor allem im dorsalen und lateralen Bereich in der sog. Germinativen Matrix kommt, zählt ebenfalls zu den häufigen Komplikationen im untersuchten Patientenkollektiv. Auch bei Letzterem sind keine gewichtsassozierten Einflüsse erkennbar.

Die Hauptursachen für Darmperforationen extrem untergewichtiger Frühgeborener sind die nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und die fokale intestinale Perforation (FIP). Eine FIP kommt bei 3–6 % und eine NEC bei 7–8 % der Neugeborenen mit starkem Untergewicht vor (Neonatalogie Scan, 2012). Etwa die Hälfte der Kinder mit NEC benötigt eine Operation, meist wegen einer Darmperforation mit Pneumoperitoneum oder der Notwendigkeit nekrotisches Darmgewebe zu entfernen. In unseren Studiendaten hatten wir 209 Kinder mit einer Operation bei FIP und 222 Kinder mit einer Operation bei NEC. Von den Kindern nach einer Operation bei FIP konnten 36 Kinder in die Gruppe der -2SD gsBMI und 27 Kinder in die Gruppe der +2SD gsBMI zugeordnet werden. Bei den Kindern mit NEC liegt eine andere Verteilung vor. Hier fallen in die Gruppe der -2SD gsBMI 30 Kinder und in die der +2SD gsBMI 40 Kinder, jedoch sind auch diese mit einem  $p = 0,28$  nach Fisher nicht signifikant different.

Zuletzt soll auch der Tod als Komplikation der Frühgeburt betrachtet werden. 281 Frühgeborene sind verstorben, wobei, wie der Tabelle zu entnehmen ist, auch hier keine Unterschiede in den Vergleichsgruppen zu erkennen sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es meist nur ähnliche Tendenzen der Subgruppen gibt. Die genetische Veranlagung, ob die Kinder eher langsamer an Gewicht zunehmen oder schneller und die damit verbundene Veranlagung zur Adipositas haben, scheint keinen Einfluss auf die Entstehung der typischen Frühgeborenen-Komplikationen zu haben.

### 3.4 Endpunkt: BMI-Daten im Alter von 5 Jahren

Für die folgende Tabelle 4 ist das  $n = 1783$ , da für diese 5-Jahres-Daten verwendet werden, die noch nicht von allen der 10 033 Chip-genotypisierten Kinder vorhanden sind, da die überwiegende Zahl der Kinder zum Zeitpunkt der Auswertung dieses Alter noch nicht erreicht hat.

Im Alter von 5 Jahren lag das mittlere Körpergewicht in der Gruppe von Frühgeborenen mit hohem genetischen Adipositas-Risiko bei  $19,02 \pm 3,85$  kg und damit deutlich höher als in der Gruppe von Frühgeborenen mit niedrigem genetischen Adipositas-Risiko, die nur ein mittleres Körpergewicht von  $18,05 \pm 3,0$  kg aufwiesen ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney-U-Test).

Die Körperlänge der Kinder ist bei den Vergleichsgruppen mit  $111,69 \pm 5,81$  cm vs.  $112,66 \pm 6,46$  cm annähernd gleich.

Bei anschließenden Berechnungen des BMI aus dem Gewicht und der Körperlänge im Alter von 5 Jahren zeigen sich ebenfalls Unterschiede in der Gruppe von Frühgeborenen mit hohem genetischen Adipositas-Risiko. Hier ist der BMI mit  $14,86 \pm 1,88$  kg/m<sup>2</sup> deutlich höher als in der Gruppe von Frühgeborenen mit niedrigem genetischen Adipositas-Risiko mit  $14,39 \pm 1,44$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ , Mann-Whitney-U-Test). Es ist klarer Anstieg des BMI von den genetisch untergewichtigen Frühgeborenen über die Normalgruppe bis hin zu den genetisch Übergewichtigen erkennbar.

**Tabelle 4:** Klinische Daten mit 5 Jahren.

	gsBMI			
	$\leq -2SD$ (n=293)	-1SD bis +1SD (n=1205)	$\geq +2SD$ (n=285)	p-Wert (Vergleich $\leq -2SD$ und $\geq +2SD$ )
<b>Alter zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Untersuchung (Jahre)</b>	5,75 ± 0,41	5,72 ± 0,42	5,73 ± 0,44	
<b>Gewicht (kg)</b>	18,05 ± 3,00	18,48 ± 3,15	19,02 ± 3,85	<b>0,001</b>
<b>Kopfumfang (cm)</b>	50,20 ± 1,80	50,30 ± 1,84	50,43 ± 2,01	<b>0,155</b>
<b>Länge (cm)</b>	111,69 ± 5,81	112,39 ± 5,88	112,66 ± 6,46	<b>0,058</b>
<b>BMI</b>	14,39 ± 1,44	14,55 ± 1,51	14,86 ± 1,88	<b>0,001</b>

Die p-Werte wurden mithilfe des t-Tests beziehungsweise des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

Die Kopfumfänge wurden zur besseren Vergleichbarkeit wieder in die Tabelle mitaufgenommen, konnten jedoch nur bei n = 1779 Studienkindern mit 5 Jahren gemessen werden. Diese unterscheiden sich zwischen den Vergleichsgruppen nur um 0,23 cm und sind damit annähernd gleich ( $p > 0,05$ ).

### 3.5 Endpunkt: Auswirkungen maternaler Risikofaktoren

#### 3.5.1 Maternaler BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>

Betrachtet man BMI-Werte von Kindern, so stellt sich die Frage, ob es Auswirkungen auf die Kinder hat, wenn beispielsweise bereits die Mutter einen erhöhten BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> hat bzw. adipös ist. In unserer Analyse wurden n = 1363 Mütter untersucht. Hiervon hatten 558 Mütter einen BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>.

Bei der Geburt waren Kinder einer Mutter mit einem BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> mit 960 g ± 284 g leichter als Kinder einer normalgewichtigen Mutter mit 1017 g ± 295 g ( $p = 0,001$ , T-test). Auch die Körperlänge ist schon bei Geburt mit  $p = 0,003$  signifikant unterschiedlich, belegt aber nicht, dass Kinder von Müttern BMI > 25 größer sind, sondern sogar im Gegenteil eher kleiner.

Interessant ist es die Werte nach 5 Jahren zu betrachten. Kinder mit einem BMI der Mutter  $> 25$  wiegen ca. 800 g mehr Vergleich zu Kindern nicht übergewichtiger Mütter. Auch der BMI ist mit  $14,82 \text{ kg/m}^2$  höher als bei Kindern einer Mutter mit einem BMI  $< 25$  mit  $14,36 \text{ kg/m}^2$  (t-Test,  $p < 0,001$ ). Es lässt sich damit schließlich bestätigen, dass ein erhöhter BMI der Mutter signifikante Auswirkungen auf das Gewicht des Kindes mit 5 Jahren hat. Diese Kinder schließlich mehr an Gewicht und damit einen erhöhten BMI haben im Vergleich zu einer Mutter mit einem BMI  $< 25$ .

Splittet man die BMI-Daten nach dem genetischen BMI-Score der Kinder so bleibt der Abstand von etwa  $0,4 \text{ kg/m}^2$  in allen Subgruppen erhalten. Die Effekte des genetischen Scores und des mütterlichen Gewichts addieren sich also.

**Tabelle 5:** Einfluss des maternalen BMI  $> 25$ .

	$< 25$ (n=805)	$> 25$ (n= 558)	p-Wert (Vergleich BMI $< 25$ und BMI $> 25$ )
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	1017 $\pm$ 295	960 $\pm$ 284	$< 0,001$
<b>Körperlänge (cm)</b>	35,95 $\pm$ 3,81	35,33 $\pm$ 3,73	0,003
<b>BMI Geburt</b>	7,69 $\pm$ 1,22	7,51 $\pm$ 1,20	0,007
<b>5-Jahres-Gewicht (kg)</b>	18,02 $\pm$ 2,80	18,82 $\pm$ 3,54	<b><math>&lt; 0,001</math></b>
<b>5-Jahres-Länge (cm)</b>	111,76 $\pm$ 5,73	112,31 $\pm$ 6,24	<b>n.s.</b>
<b>BMI 5 Jahre</b>	14,36 $\pm$ 1,35	14,82 $\pm$ 1,64	<b><math>&lt; 0,001</math></b>
<b>gsBMI <math>\leq -2SD</math></b>	14,28 $\pm$ 1,44 (n=158)	14,69 $\pm$ 1,45 (n=63)	<b>0,059</b>
<b>gsBMI -1SD bis +1 SD</b>	14,32 $\pm$ 1,23 (n=544)	14,75 $\pm$ 1,63 (n=384)	<b><math>&lt; 0,001</math></b>
<b>gsBMI <math>\geq +2SD</math></b>	14,66 $\pm$ 1,76 (n=103)	15,11 $\pm$ 1,74 (n=111)	<b>0,065</b>

Die p-Werte wurden mithilfe des t-Tests beziehungsweise des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

### 3.5.2 Maternales Rauchen

Die Auswirkungen des maternalen Rauchens in der Schwangerschaft sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Kinder von Raucherinnen nehmen mehr zu und haben schon bei Entlassung aus der stationären Betreuung einen höheren BMI ( $p = 0,001$ ). Das Entlassungsgewicht ist von Kindern nikotinkonsumierender Mütter mit  $2705 \pm 625$  g ca. 107 g höher als bei nicht rauchenden Müttern und das, obwohl die Kinder ein geringeres Geburtsgewicht um fast 80g hatten ( $p = 0,017$ ). Auch die Körperlänge bei Geburt von Müttern, die in der Schwangerschaft rauchen, unterscheidet sich mit, wobei Kinder von Müttern mit Nikotinkonsum kleiner sind.

Bei den 5-Jahres-Werten der Kinder aus Follow-up-Untersuchungen finden sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen rauchenden und nicht rauchenden Müttern in der Schwangerschaft. Kinder rauchender Mütter sind schwerer. So sieht man diesen deutlichen Unterschied beim Gewicht nach 5 Jahren ( $p = 0,024$ ) bei einem Vergleich von  $18,86 \pm 3,61$  kg mit  $18,29 \pm 3,07$  kg, was einer Differenz von ca. 560 g entspricht. Die Körperlängen zeigen keine signifikanten Unterschiede, allerdings wird bei der BMI-Berechnung nach 5 Jahren eine Signifikanz von  $p = 0,002$  erkennbar. Es lässt sich hieran erkennen, dass Kinder rauchender Mütter schwerer sind und auch nach 5 Jahren einen höheren BMI haben. Betrachtet man anschließend noch die Genetik der Kinder, so lässt sich sagen, dass Kinder von Müttern mit Nikotinkonsum und der Disposition der schnelleren Gewichtszunahme nach 5 Jahren mit einem BMI von  $15,33 \text{ kg/m}^2$  den höchsten haben.

**Tabelle 6:** Einfluss von Rauchen in der Schwangerschaft.

	<b>Rauchen in der Schwangerschaft</b>		p-Wert (Vergleich Nein und Ja)
	<b>Nein n=1249</b>	<b>Ja n=183</b>	
<b>Geburtsgewicht (g)</b>	1002 ± 293	925 ± 274	0,001
<b>Körperlänge (cm)</b>	35,77 ± 3,81	34,96 ± 3,72	0,007
<b>BMI Geburt</b>	7,65 ± 1,22	7,41 ± 1,24	0,014
<b>Körperlänge bei Entlassung (cm)</b>	46,09 ± 3,20	46,21 ± 3,41	<b>n.s.</b>
<b>Körpergewicht bei Entlassung (g)</b>	2598 ± 558	2705 ± 625	<b>0,017</b>
<b>BMI bei Entlassung</b>	12,10 ± 1,52	12,51 ± 1,51	<b>0,001</b>
<b>5 J Gewicht (kg)</b>	18,29 ± 3,07	18,86 ± 3,61	<b>0,024</b>
<b>5 J Körperlänge (cm)</b>	111,98 ± 5,84	112,15 ± 6,33	<b>n.s.</b>
<b>BMI 5 Jahre</b>	14,50 ± 1,45	14,88 ± 1,76	<b>0,002</b>
<b>gsBMI ≤-2SD</b>	14,37 ± 1,47 (n=212)	14,72 ± 1,27 (n=22)	<b>0,293</b>
<b>gsBMI -1SD bis +1 SD</b>	14,45 ± 1,37 (n=840)	14,78 ± 1,67 (n=128)	<b>0,012</b>
<b>gsBMI ≥ +2SD</b>	14,86 ± 1,70 (n=197)	15,33 ± 2,29 (n=33)	<b>0,163</b>

Die p-Werte wurden mithilfe des t-Tests beziehungsweise des Exakten Tests nach Fisher berechnet und sind zweiseitig.

## 4 Diskussion

### 4.1 Einfluss des genetischen BMI-Scores

Locke zeigte 2015 in seiner Arbeit „*Genetic Studies of body mass index yield new insights for obesity biology*“ 56 neue BMI-assoziierte Loci auf. Diese neu identifizierten SNPs haben zwar eine geringere Allelfrequenz und/oder auch geringere Effektgrößen als bisher bekannte Loci, erhöhten aber die Zahl der bekannten BMI-assoziierten Loci ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) auf 97. 77 Loci davon konnten in Metaanalysen mit klarer Signifikanz für europäisch abstammende Individuen identifiziert werden (Locke et al., 2015). Auch Khera et al. beschäftigten sich 2019 mit der genetischen Disposition für Gewicht in Hinblick auf Faktoren, die Übergewicht voraussagen. Sie versuchten anhand der Daten von Locke et al. von 2015 und vielen weiteren Studiendaten einen genomweiten polygenen Score (GPS) abzuleiten, der versucht alle verfügbaren Varianten in ein einziges quantitatives Maß für die vererbte Anfälligkeit zusammenzufassen. Das Körpergewicht und damit dessen Entwicklung sind demnach anteilig genetisch bestimmt (Khera et al., 2019).

Im Hinblick auf die klinischen Daten der Frühgeborenen bei Geburt, konnten in unseren Untersuchungen keine Unterschiede der genetischen Disposition zur höheren Gewichtszunahme nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass Frühgeborene mit hohem gsBMI-Score bei Geburt kein höheres Gewicht hatten. Die genetische Veranlagung bereits bei Geburt mehr an Gewicht zu haben, kann damit also nicht bewiesen werden. Die Studie von Khera et al. 2019 zeigte, bereits beim Geburtsgewicht genetische Effekte. Allerdings waren die Neugeborenen in der höchsten genetischen Dezile nur ca. 60 Gramm schwerer als die Neugeborenen in der niedrigsten genetischen Dezile (Khera et al., 2019). Eine mögliche Ursache für diesen Unterschied zwischen Termingeborenen und Frühgeborene ist das geringe Geburtsgewicht der Frühgeborenen, das es noch schwieriger macht die sehr geringen Unterschiede bei Geburt nachzuweisen. Insbesondere während des letzten, dritten Trimenons der Schwangerschaft bis zum Geburtstermin wachsen die Kinder mit einer hohen Wachstumsgeschwindigkeit (Jorch und Hübler, 2010). Veranschaulichen, warum Frühgeborene meist weniger an Gewicht haben, lässt sich dies auch bei Betrachtung der Qualität der Gewichtszunahme – bis einschließlich der 30. SSW bildet der Fetus vorwiegend nur die sogenannte ‚Lean Mass‘ d. h. Magermasse, also im

Wesentlichen die Bestandteile unseres Körpergerüsts, Grundstrukturen wie Knochen, Muskulatur und Organe. Erst in den letzten zwei Monaten, d. h. in den letzten Wochen der Schwangerschaft, findet der Aufbau von Energiereserven, eine Akkumulation von Fett und Glykogen, statt (Jorch, und Hübler, 2010). Gerade diese entscheidenden Wochen der Gewichtszunahme fehlen bei den Frühgeborenen meistens komplett oder werden durch die vorzeitige Geburt unterbrochen, da Frühgeborene per definitionem < 37 SSW geboren werden.

Zudem ist die Gewichtsentwicklung der Kinder bis zum Zeitpunkt der Geburt von der Ernährung der Mutter in der Schwangerschaft abhängig. Eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Bewegung in der Schwangerschaft fördern die Gesundheit und das Wohlbefinden und sind nicht nur in der Schwangerschaft, sondern auch danach von Bedeutung. Die Ernährung und Bewegung wirken sich durch die Plazenta auf die Versorgung des Kindes aus. Dadurch gelangen neben Sauerstoff, Kohlenhydraten und Fetten, Aminosäuren und Eiweiße auch die Hormone der Mutter in den Blutkreislauf. Eine ausgeglichene, nährstoffreiche Ernährung schafft primär beste Bedingungen für die Entwicklung von Größe und Gewicht des Kindes im Mutterleib. Ein Zuviel an Nahrungsenergie ist hingegen nicht erwünscht, denn starkes mütterliches Übergewicht kann sich auch für das Kind nachteilig auswirken. Bereits in der Schwangerschaft können über die Koppelung der Kreisläufe von Mutter und Fetus wichtige hormonelle Regelsysteme, unter anderem für Hunger und Stress im Hypothalamus-Hypophysen-System, negativ beeinflusst werden. Zudem steigt das Risiko für ein hohes Geburtsgewicht sowie Adipositas und durch Sensibilisierung des Insulinregelkreislaufes das Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 im späteren Leben an (Rathmann et al., 2013).

In unseren Untersuchungen konnte auch nach dem stationären Aufenthalt der Frühgeborenen keine stärkere Gewichtszunahme auf Grund einer genetischen Veranlagung nachgewiesen werden. Kinder mit hohem gsBMI nehmen innerhalb der kurzen Zeit des stationären Aufenthaltes nicht schneller an Gewicht zu als Kinder mit niedrigem gsBMI. Physiologischerweise verliert das Neugeborene postnatal an Gewicht. Reifgeborene meist bis zu 10 %, Frühgeborene können sogar bis zu 15 % ihres Geburtsgewichts verlieren (Jorch und Hübler, 2010). Der Gewichtsverlust ist vor allem durch den Verlust von Wasser gekennzeichnet, nur ein kleiner Teil ist durch den Verlust von solider Substanz, d. h. Fett, Glykogen oder Protein, bedingt. Auf

Zellebene konnte untersucht werden, dass postpartal eine physiologische Kontraktion des Extrazellulärraums um ca. 20 % stattfindet (Jorch und Hübler, 2010). Vermutungen diesbezüglich sind, dass der vorübergehend pränatal vergrößerte Extrazellulärraum eine Art Wasserspeicher darstellt, um postnatal die Phase der ungenügenden Flüssigkeitszufuhr während des Milcheinschusses zu kompensieren und eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Typischerweise kommt es am Ende dieser Kontraktionsperiode zu einer gesteigerten fraktionierten Natrium-Clearance, wodurch in Folge auch das Baby wieder an Gewicht zunimmt. Da diese Phase vom Gestationsalter abhängig ist, kann sie für Frühgeborene zwei Wochen und länger anhalten und deswegen ggf. in der stationären Zeit nach der Geburt, der Zeit, die wir untersuchten, gelegen haben. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass Frühgeborene mit einem hohem gsBMI im Vergleich zu Kindern mit niedrigem gsBMI noch nicht mehr an Gewicht zugenommen haben (Jorch und Hübler, 2010).

In den Nachuntersuchungen nach fünf Jahren konnte hingegen die Assoziation der genetischen Disposition mit dem Körpergewicht klar gezeigt werden. Kinder mit einem hohem gsBMI zeigten ein höheres Gewicht im Vergleich zu Kindern mit einem geringerem gsBMI. Dies weist auf eine genetische Komponente der Gewichtszunahme hin. Vergleicht man mit den gezeigten Abbildungen 2 und 3, den Normperzentilen für den BMI die mittleren Werte der genetischen Subgruppen, so fällt auf, dass selbst Frühgeborene mit einem hohen genetischen Adipositasrisiko im Alter von 5 Jahren ‚nur‘ einen mittleren BMI von nur 14,86 aufweisen. Dieser ist unter dem erwarteten Mittelwert des BMI, der normalerweise in diesem Alter zwischen 15 und 16 liegt.

In diesem Zusammenhang lässt sich die Vorhersagekraft des genetischen Scores diskutieren. Selbst der überarbeitete Score von Khera et al. eignet sich nur sehr eingeschränkt zur Vorhersage der langfristigen Gewichtsentwicklung. In der in 2021 erschienen Arbeit von Loos und Yeo werden rein genetische Faktoren der Gewichtszunahme ebenfalls in Frage gestellt.

Die Gewichtsentwicklung von Menschen und anderen Lebewesen wird überwiegend auch von Umweltkomponenten geprägt, wobei hier die Ernährung eine maßgebliche Rolle spielt.

Es ist auffällig, dass die „Fettleibigkeit“ in Ländern mit hohem Einkommen eher zurückgeht und in Ländern mit mittel bis niedrigem Einkommen weiter zunimmt. Ernährungsgewohnheiten und die Aufklärung über gesunde Ernährung unterscheiden sich meist zwischen verschiedenen Einkommensschichten.

Obwohl Veränderungen in der Umwelt zweifellos den raschen Anstieg der Prävalenz vorangetrieben haben, resultiert Fettleibigkeit aus einer Wechselwirkung zwischen umweltbedingten und angeborenen biologischen Faktoren. Loos und Yeo teilen in monogenetische und polygenetische Formen der Fettleibigkeit ein, wobei die monogenetische Form typischerweise sehr selten ist und meist in Zusammenhang mit chromosomalen Veränderungen steht. Die polygenetische Variante wird als ein Ergebnis von über hundert Polymorphismen gesehen, von denen jeder einen kleinen Effekt hat. Insbesondere das Zentralnervensystem (ZNS) und neuronale Bahnen, die die hedonischen Aspekte der Nahrungsaufnahme kontrollieren, haben sich als die Haupttreiber des Körpergewichts herausgestellt. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die Ausprägung von Mutationen, die zu monogener Adipositas führen, teilweise auch durch die polygene Anfälligkeit des Individuums für Adipositas beeinflusst werden kann. Insbesondere die Rolle des Leptin-Melanocortin-Signalwegs und des TrkB-BDNF-Signalwegs und nicht die genetische Komponente sind Haupteinflussfaktor auf unser Gewicht (Loos und Yeo, 2021; Chami et al., 2020).

Frühgeborene können dennoch von einer genetischen Vorhersage über die Gewichtsentwicklung einen doppelten Nutzen haben, denn sie sind nicht nur durch Adipositas (die Rate unterscheidet sich nicht von der Allgemeinbevölkerung) sondern auch durch Untergewicht (zumindest im Kleinkindalter) bedroht. Die Bedeutung der genetischen Vorhersage ist jedoch wesentlich vom Erblichkeitsgrad (Heritabilität) des polygenetischen Merkmals Gewichtsentwicklung geprägt.

Zusammengefasst konnte Locke et al. in seiner Studie durch den Einfluss des genetischen Score, der sich aus der Summe der einzelnen SNP-Effekte zusammensetzt einen Anstieg des Durchschnitts-BMIs zeigen. In der vorliegenden Arbeit hatten Frühgeborene mit einem hohen gsBMI ein durchschnittliches Körpergewicht von  $19,02 \pm 3,85$  kg im Vergleich zu Kindern mit einem niedrigen gsBMI, die nur ein durchschnittliches Gewicht von  $18,05 \pm 3,00$  kg aufwiesen. Neuere Untersuchungen von Khera et al. aus 2019 beschreiben die größten absoluten

Gewichtsdifferenzen ab einem Alter von 18 Jahren. Hier wurde ein Gewichtsunterschied zwischen der niedrigsten und höchsten Dezile des genetischen Scores von 12,3 kg bei 18-Jährigen beobachtet. Im Erwachsenenalter (Durchschnittsalter 57 Jahre) stieg diese Differenz nur unwesentlich auf 13 kg an (Khera et al., 2019).

Diese signifikanten Unterschiede sind von medizinischer Bedeutung, vor allem im Hinblick auf weitere metabolische Erkrankungen (Locke et al., 2015). Dennoch kann nur weniger als 5 % der kindlichen Adipositas durch genetische Faktoren begründet werden (Anderson et al., 2008).

Neben der genetischen Veranlagung sind auch epigenetische Veränderungen für ein Mehr an Gewicht in Betracht zu ziehen. Individuelle Verhaltensweisen, wie z. B. der Lebensstil oder ein Mangel an Bewegung, können eine Erklärung für einen erhöhten BMI sein. Hinzu kommen auch Rahmenbedingungen, wie z. B. ein Überangebot und eine ständige Verfügbarkeit von Nahrung in der westlichen Welt. Mehrere Studien im direkten Vergleich mit normalgewichtigen Gleichaltrigen zeigten, dass Kinder und Jugendliche mit Übergewicht sich häufig weniger bewegen und weniger schlafen (Hebebrand et al., 2010; Hunt, 2020; Krushnapriya et al., 2015). Der Bewegungsmangel lässt sich aber nicht ausschließlich, entgegen der Meinung der Bevölkerung, auf den hohen Medienkonsum zurückführen, da es auch viele normalgewichtige Kinder und Jugendliche gibt, die ebenfalls viel Zeit mit Computer und Fernsehen verbringen und dennoch viel Sport treiben (Krushnapriya et al., 2015, Kinderärzte im Netz, 2022). Problematisch ist meist die Kombination aus hohem Medienkonsum und fehlender körperlicher Betätigung, da hierdurch meist mehr Kalorien aufgenommen werden, als durch Bewegung verbrannt werden können. Jede zusätzliche Stunde Fernsehen steigert die Prävalenz von Übergewicht um 2 % (Anderson et al., 2008; Krushnapriya et al., 2015). Zudem konnte eine positive Korrelation des TV-Konsums mit dem gleichzeitigen erhöhten Konsum von Süßigkeiten, gezuckerten Getränken und salzigen Snacks nachgewiesen werden (Story et al., 2002; Hebebrand et al., 2010).

Auch müssen Verhaltensweisen rund um die Nahrungsaufnahme, beispielsweise der Stellenwert des Essens in der Familie, der Speiseplan und die Häufigkeit von Zwischenmahlzeiten, Belohnungsrituale etc., die von den Eltern erlernt und an die Kinder tradiert werden, betrachtet werden. (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., 2022) Dementsprechend wird eine Häufung übergewichtiger Kinder

innerhalb von Familien, in denen es bereits andere adipöse Familienmitglieder gibt, beobachtet (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., 2022; Krushnapriya et al., 2015). Wurden Kinder als Säugling nicht gestillt, so konnte ebenfalls eine Neigung zu Übergewicht im Vergleich zu Stillkindern festgestellt werden. Kinder, die sechs Monate oder länger voll gestillt wurden, haben den Ergebnissen der KiGGS-Studie zu Folge das geringste Risiko für Übergewicht (KiGGS, o. D. a; KiGGS, o. D. b).

Die Grundsteine für den Weg in die Adipositas werden demnach meist sehr früh gelegt. David Barker, ein britischer Mediziner und Epidemiologe, erkannte schon 1990 Einflüsse der Fetalperiode auf das spätere Risiko kardiometabolischer Erkrankungen. Die sogenannte ‚Barker Hypothese‘ konnte Zusammenhänge zwischen niedrigem Geburtsgewicht und kardiovaskulärer Mortalität im Erwachsenenalter zeigen. Auch Störungen des Kohlenhydratstoffwechsel in Bezug auf eine verminderte Insulinsensitivität bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht, die bei Testungen höhere Glucose- und Insulinwerte zeigten, konnte er darstellen (Barker et al., 1989; Barker et al., 1993; Barker, 1995; Hales et al., 1991; Osmond et al., 1993).

Die Ernährungs- und Bewegungssituation in der Schwangerschaft und auch im ersten Lebensjahr beeinflusst die spätere Gesundheit des Kindes im Sinne einer metabolischen Programmierung. Eine Überversorgung des ungeborenen Kindes (z. B. bei Schwangerschaftsdiabetes) und nach der Geburt mit Zucker/Energie sowie im Säuglingsalter führt meist zu einer starken Gewichtszunahme (im Mutterleib sowie im ersten Lebensjahr) und erhöht damit auch langfristig das Risiko für das Auftreten von Übergewicht und damit einhergehenden kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) (Horikoshi et al., 2016; Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., 2022).

In mehreren Studien zur Ursachenforschung der Adipositas bei Kindern konnte auch gezeigt werden, dass Kinder und Jugendliche aus sozial benachteiligten Familien, ebenso wie Kinder mit Migrationshintergrund, ein erhöhtes Risiko für Übergewicht und Adipositas haben. (World Health Organization International, 2018).

Häufig hat die Adipositas aber auch seelische Ursachen. Nahrungszufuhr als Ersatzbefriedigung – psychisch bedingte Adipositas kann beispielsweise durch Verlusterlebnisse wie die Trennung vom Elternhaus, Scheidung der Eltern oder den Tod eines

Elternteils ausgelöst werden (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., 2022). Ferner können Depressionen ein Grund oder auch eine Konsequenz der Adipositas sein. Aber auch andauernde Belastungssituationen, das Gefühl der Einsamkeit, Mobbing von Kindern, das Gefühl des ‚Sich-ungeliebt-Fühlens‘, aber auch schlicht Langeweile können dazu führen, dass Essen als Ausweg genutzt und als Bestätigung gesehen wird. Adipöse Kinder haben meist ein geringeres Selbstwertgefühl. Nahrung dient beispielsweise dem Frustabbau, um dem Körper etwas ‚Gutes‘ zu tun, um sich dadurch ‚besser‘ zu fühlen (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., 2022). Übermäßiges Essen unterstützt dabei beispielsweise die Verdrängung von Ängsten, Depressionen etc. (Ackard et al., 2003; Goldfield et al., 2010; Jansen et al., 2008; Renmann et al., 1999).

Übergewicht und Adipositas haben bei Kindern langfristig die gleichen Folgen wie Adipositas bei Erwachsenen, manche Schäden treten schon im Kindesalter auf. Frühzeitige Prävention und Behandlung von Übergewicht und Adipositas sind deswegen obligat um die metabolischen, kardiovaskulären und orthopädischen Risiken und Folgestörungen zu vermeiden und sollten daher bereits bei genetischer Disposition angegangen werden, um diesen vorzubeugen (American Academy of Pediatrics, o. D.; Krushnapriya et al., 2015).

#### **4.2 Einfluss von Kofaktoren: Maternaler BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> maternalem Rauchen**

Im Zuge der KiGGS-Studie, einer Langzeitstudie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, die vom Robert Koch-Institut im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums durchgeführt wurde, konnten im Rahmen der Welle 1 und Welle 2 mehrere Risikofaktoren für Gewichtsentwicklungen aufgezeigt werden.

Bei der KiGGS-Studie wurden 14 836 Kinder im Alter von 3–17 Jahren und deren Häufigkeit und Risikofaktoren von Adipositas untersucht. Elterliches Übergewicht (BMI >25) konnte als einer der dominierenden Risikofaktoren für Übergewicht bei Kindern bestätigt werden. Ist nur ein Elternteil übergewichtig, zeigte sich eine Häufigkeit von Übergewicht (einschließlich Adipositas) bei den Kindern von 12,9%. Sind beide Elternteile übergewichtig (BMI >25), zeigte sich sogar eine Häufigkeit von 26,1%, verglichen mit keinem Übergewicht der Eltern, bei dem sich eine Häufigkeit von 5,7% zeigte (KiGGS, o. D. a; KiGGS, o. D. b; Robert Koch Institut, 2008).

Sind beide Eltern übergewichtig, so zeigte das Robert Koch Institut 2008 mit diesen Daten ist das Odds Ratio für Adipositas demnach fast achtmal so hoch wie bei Kindern, deren Eltern nicht übergewichtig sind. Bei nur einem übergewichtigen Elternteil ist das Odds Ratio bereits verdreifacht (Robert Koch Institut, 2008).

Auch bei einer geschlechtsgetrennten Betrachtung der Eltern-BMI-Daten hat der BMI des Vaters einen ebenso hohen Einfluss auf das Risiko des Kindes wie der BMI der Mutter (KiGGS, o. D. a; KiGGS, o. D. b; Robert Koch Institut, 2008; Robert Koch Institut, 2018). Beide Eltern geben genetische Informationen weiter. Jedoch gab es auch Untersuchungen des RKI bei nicht leiblichen Eltern, die ebenfalls ähnliche Entwicklungen bei den Kindern zeigen. Im Detail zeigte sich, dass Kinder eher übergewichtig sind, wenn deren Eltern es sind, was ein Hinweis darauf ist, dass das soziale Umfeld und die Lebensform der Eltern eine entscheidende Rolle spielen. Eltern prägen das Verhalten und die Entwicklung ihrer Kinder (KiGGS, o. D. a; KiGGS, o. D. b; Robert Koch Institut, 2008; Robert Koch Institut, 2018).

In der vorliegenden Arbeit konnte bei der Follow-up-Untersuchung im Alter von fünf Jahren gezeigt werden, dass die Kinder bei einem mütterlichem BMI  $> 25 \text{ kg/m}^2$  etwa 800 Gramm mehr an Gewicht zugenommen hatten und auch einen höheren BMI aufwiesen als Kinder einer Mutter mit einem BMI  $< 25 \text{ Kg/m}^2$ .

#### Einfluss von Kofaktoren: Maternales Rauchen in der Schwangerschaft

Auch Rauchen gilt im Hinblick auf die spätere Gewichtsentwicklung als relevanter Einflussfaktor.

Forschergruppen um Martin Wabitsch vom Universitätsklinik Ulm und Hermann Brenner vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ, Heidelberg) zeigten in einer Ulmer Kinderstudie von 2000–2001 mit Studienkindern seit der Geburt bis zum Alter von acht Jahren ebenfalls, dass das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung des Kindes nimmt. Auch der Einfluss des Rauchens der Väter auf den Bauchumfang der Kinder konnte bestätigt werden. Der Bauchumfang diente in dieser Studie als entscheidender Parameter, da er sich laut Wabitsch in der weiteren Entwicklung des Kindes noch stärker ausprägt und damit auch eine Prognose für die Ausprägung von Adipositas und dem metabolischen Syndrom mit zunehmendem Alter gibt. Die Angaben der Eltern

bezüglich des Rauchverhaltens wurden in der Studie zusätzlich über den direkten Parameter Kotinin, ein Abbauprodukt des Nikotins, gemonitort und im Nabelschnurblut der Kinder gemessen. Primär betrachtet scheint der Zusammenhang zwischen dem Zigarettenkonsum der Mutter beziehungsweise dem Vater während der Schwangerschaft und der Entwicklung von Übergewicht beim Kind zunächst unlogisch, da Rauchen während der Schwangerschaft in der Ulmer Studie wie auch in der vorliegenden Arbeit mit einem geringeren Geburtsgewicht beim Kind assoziiert ist. Erklären lässt sich dies durch eine, durch Rauchen in der Schwangerschaft im Mutterleib beim Kind, ausgelöste Vasokonstriktion und einem damit verbundenen O<sub>2</sub>-Mangel, wodurch wiederum ein Nährstoffmangel besteht und das Wachstum eingeschränkt ist. Beobachtungen zeigten aber eine sehr rasche Gewichtszunahme nach der Geburt. Vor allem in den ersten zwei Lebensjahren kann sich der BMI des Kindes erhöhen und damit die Entwicklung von Übergewicht im Kindesalter fördern. Außerdem wird vermutet, dass die Exposition mit Nikotin im Mutterleib die Appetitregulation des Kindes nachhaltig negativ beeinflussen kann (Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V., 2011).

Die KiGGS-Studie beschäftigte sich auch mit dem Rauchen von Müttern oder Vätern. Bei rauchenden Eltern zeigte sich bei den Kindern ein um den Faktor 1,8erhöhtes Risiko für Adipositas (KiGGS, o. D. a).

Auch international beschäftigten sich Philips et al. 2020 kürzlich mit den Zusammenhängen elterlichen Rauchens in der Schwangerschaft, vor allem auch mit Veränderungen des Rauchverhaltens und der Frage, ob es Effekte mit sich bringt das Rauchen während der Schwangerschaft zu reduzieren bzw. zu beenden. In ihrer Metanalyse mit 229 158 Familien aus Europa und Nordamerika konnte beobachtet werden, dass die Raucherentwöhnung im ersten Trimester im Vergleich zum Nichtrauchen während der Schwangerschaft mit dem gleichen Risiko einer Frühgeburt und einer geringen Größe für das Gestationsalter verbunden ist, jedoch mit einem höheren Risiko für Übergewicht bei Kindern. Die Reduzierung der Anzahl der Zigaretten ohne Beendigung zeigte nur begrenzt positive Auswirkungen. Das väterliche Rauchen scheint unabhängig vom mütterlichen Rauchen mit dem Risiko eines Übergewichts bei Kindern verbunden zu sein (Philips et al., 2020).

Den Effekt des maternalen Rauchens konnten wir in Tabelle 5 bestätigen: Die Kinder rauchender Mütter nehmen mehr zu und haben schon bei Entlassung aus der

stationären Betreuung einen höheren BMI und dass, obwohl die Kinder ein geringeres Geburtsgewicht hatten als die Kinder der nicht rauchenden Mütter.

Bei den 5-Jahres-Werten der Kinder aus Follow-up-Untersuchungen finden sich signifikante Unterschiede zwischen rauchenden und nicht rauchenden Müttern in der Schwangerschaft. Kinder rauchender Mütter sind signifikant schwerer als Kinder nicht rauchender Mütter. Bei der BMI-Berechnung nach fünf Jahren lässt sich erkennen, dass diese einen höheren BMI haben. Unter Betrachtung der genetischen Disposition der Frühgeborenen, lässt sich sogar sagen, dass Kinder rauchender Mütter auch ohne genetische Disposition schneller an Gewicht zuzunehmen und ein höheres Gewicht haben als Kinder nicht rauchender Mütter mit hohem gsBMI. Ein möglicher Mechanismus, der dazu führen könnte, dass Kinder von Raucherinnen nach der Geburt eine rasche Gewichtszunahme zeigen, ist die unterschiedliche Methylierung von DNA-Abschnitten bei Raucherinnen in den Genen der Neugeborenen im Vergleich zu Nichtraucherinnen (Richmond et al., 2015). In der Avon Längsschnitt Studie von Eltern und Kindern (ALSPAC) konnten im Nabelschnurblut Methylierungen an 15 CpG-Stellen in sieben Genregionen (AHRR, MYO1G, GF11, CYP1A1, CNTNAP2, KLF13 und ATP9A) mit dem mütterlichen Rauchen in Zusammenhang gebracht werden. Diese teilweise irreversible Methylierung entsteht vor allem durch Exposition des Fötus in utero und ist an grundlegenden Entwicklungsprozessen beteiligt: niedriges Geburtsgewicht, erhöhter Blutdruck, Verhaltensauffälligkeiten in der Kindheit und spätere Fettleibigkeit. Dieser Zusammenhang hat sich in verschiedenen Studien gezeigt (Davies et al., 1976; Oken et al., 2008; Richmond et al., 2015; Sexton und Hebel, 1984; von Kries et al., 2002).

Schlussfolgernd betrachtet, zeigt sich, dass die Kinder rauchender Mütter und mit der genetischen Disposition zu einer schnelleren Gewichtszunahme mit einem BMI von 15,33 kg/m<sup>2</sup> nach fünf Jahren im Vergleich den höchsten mittleren BMI aller Frühgeborenen-Subgruppen aufwiesen. Allerdings sind diese Kinder im Alter von 5 Jahren noch nicht adipös. Der mittlere BMI entspricht vielmehr dem mittleren Erwartungswert in diesem Lebensalter. Ein Rauchen der Mutter ist von größerem Einfluss als ein Rauchen des Vaters (KiGGS, o. D. a; KiGGS, o. D. b; Robert Koch Institut, 2008, Robert Koch Institut, 2018). Dieser Zusammenhang erscheint auch primär, da die Mutter und deren Stoffwechsel für die Ernährung des Embryos verantwortlich

ist. Schließlich stellt Rauchen insbesondere einen Indikator für eine eher wenig gesundheitsbewusste Lebensform dar.

### **4.3 Stärken und Limitationen der Studie**

Im Gegensatz zu den Behandlungsmethoden ehemaliger Frühgeborener, die bereits in zahlreichen Studien thematisiert wurden, sind die klinischen Einflüsse, die Ernährung und die genetischen Einflüsse auf die Gewichtsentwicklung ehemaliger Frühgeborener bisher nur wenig untersucht worden.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie, in der die GNN Studiendaten von Frühgeborenen zum Zeitpunkt der Geburt und nach 5 Jahren verwendet wurden, um genetische BMI-Scores zu berechnen und um Unterschiede zwischen Gruppen mit unterschiedlich hohem gsBMI zu analysieren. Unsere Studie zeichnet sich durch eine große Teilnehmerzahl aus, so konnten 10 033 Kinder mit kurzfristigen und 1783 mit kurz- und langfristigen Verlaufsuntersuchungen teilnehmen. Auch besteht durch das regelhafte Monitoring eine hohe Datenqualität.

Wie bei jeder Studie sind jedoch verschiedene Störfaktoren in Betracht zu ziehen. Eine mögliche Verzerrung stellt die Beobachtervariabilität dar. Diese ergibt sich beispielweise durch den Schichtwechsel und eine generelle Beteiligung mehrerer Ärzte/-innen und Pfleger/-innen an der Gewichtsmessung und Größendokumentation der Frühgeborenen bei Geburt, die die Basis für die weitere Behandlung und damit verbundene Ernährungspraxis darstellte. Diese Verzerrung bestand in verstärkter Form zwischen den verschiedenen teilnehmenden Neonatal Intensive Care Units (NICUs), deren diagnostische und therapeutische Konzepte z. T. voneinander abwichen. Darüber hinaus waren Schwächen bei der Generierung der BMI-Daten zu finden: Dadurch, dass bei Geburt je nach Klinik verschiedene Messgeräte zum Einsatz kommen, sind Abweichungen möglich.

Weitere Fehler können sich auch in einer Informationsverzerrung finden, beispielweise bei der Datenerhebung bzw. deren Analyse. Durch die doppelte Kontrolle der Datenerfassung wird dieser Fehler minimiert. Darüber hinaus stellt der Genotypisierungsablauf eine mögliche Fehlerquelle dar: Übertragungs- bzw. Pipettierfehler sind nicht systemischer Natur, sind jedoch nicht auszuschließen.

Schließlich muss erwähnt werden, dass der in dieser Arbeit verwendete genetische Score nur weniger als hundert genetische Marker berücksichtigt. Khera publizierte bereits aktuellere BMI-Scores die mehr als eine Million Marker verwenden. Auch in Zukunft ist eine weitere Verbesserungen der Scores durch eine bessere Schätzung der Effektstärken der einzelnen genetischen Varianten zu erwarten. Dies setzt allerdings voraus, dass weitere SNPs auf den DNA Chips zum Einsatz kommen und eine Kopplung zum BMI haben.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Weltweit leben bereits rund 42 Millionen Kinder unter fünf Jahren mit Übergewicht oder Adipositas (World Health Organization International, 2022). Die vorliegende Studie zeigt den Einfluss eines erhöhten gsBMI und der damit assoziierten Gewichtsentwicklung bei Kindern im Altern von fünf Jahren.

Adipositas bei Kindern und Jugendlichen ist mit gravierenden Folgen für die physische und psychische Gesundheit verbunden. Einige dieser Folgen machen sich früher, andere erst später im Verlauf des Lebens bemerkbar.

Kinder mit Übergewicht und Fettleibigkeit neigen dazu zu adipösen Erwachsenen heranzuwachsen. Durch Übergewicht werden mehrere Organsysteme und Stoffwechselprozesse negativ beeinträchtigt. Adipositas bei Kindern ist ein Hauptrisikofaktor für die Entwicklung des metabolischen Syndroms. Dieses steht im engen Zusammenhang mit der Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere auch Schlaganfällen. Im Rahmen des metabolischen Syndroms können abdominale Adipositas, hohe LDL-/Triglyceridwerte, niedrige HDL-Cholesterinwerte, Hypertonie und eine gestörte Glukosetoleranz auftreten.

Auch eine durch Übergewicht bedingte obstruktive Schlafapnoe kann bereits im Kindesalter entstehen. Durch längeres Übergewicht kommt es meist auch zu einer Über- und/oder Fehlbelastung des muskuloskelettalen Systems, die sich zunächst durch Schmerzen und später Fehlstellungen des Skeletts, vor allem der großen Gelenke von Hüfte, Knie und Fuß äußert.

Durch Adipositas verändert sich auch die Stoffwechsellage und eine vorzeitige Aktivierung hormoneller Kreislaufsysteme wie beispielsweise ein vorzeitiges Einsetzen der Pubertät kann die Folge sein.

Problematisch im Kindesalter sind insbesondere die Stigmatisierung und Diskriminierung – psychosoziale Folgen, die bei Betroffenen meist zu einem verminderten Selbstwertgefühl, einem größeren Risiko der Entwicklung von Depressionen, Selbstvorwürfen, Scham und Hilflosigkeit, einem erhöhten Risiko der sozialen Isolierung und unzureichender Schulleistungen führen.

Auch die wirtschaftlichen Folgen dürfen nicht außer Acht gelassen werden – Adipositas im Kindesalter und deren Folgen gehen mit bedeutenden Gesundheitskosten einher.

Da der Anteil der Bevölkerung mit Fettleibigkeit immer weiterwächst, müssen Präventions- und Behandlungsprogramme vor allem bei genetischer Disposition bereits früh begonnen werden.

Zudem sollte im Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit auch das Thema Untergewicht beachtet werden, welches bei Frühgeborenen häufig vorkommt. Ein zu niedriges Geburtsgewicht ist vor allem in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen ein ernstzunehmendes Problem. Weltweit werden ca. 20 Millionen Babys, d.h. 15-20% mit Untergewicht geboren, ein großer Anteil davon in Afrika südlich der Sahara. In Studien konnte gezeigt werden, dass untergewichtige Babys eine erhöhte Mortalität in ihrem ersten Lebensmonats zeigten und diejenigen, die überlebten, mit lebenslangen Folgen konfrontiert waren. Hierbei sind vor allem ein höheres Risiko für Wachstumsverzögerung, ein niedriger Intelligenzquotienten (IQ) und chronische Erkrankungen im Erwachsenenalter wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck und Diabetes mellitus zu erwähnen. Darüber hinaus ist Untergewicht eine signifikante Determinante der Säuglings- und Kindheitsmorbidity, einschließlich neurologischer Entwicklungsstörungen wie geistige Behinderung, Zerebralparese und Lernbehinderung und kann später im Erwachsenenalter vermehrt zu Depressionen führen (De Mola et al., 2014; Sema et al., 2019).

Die Weltgesundheitsorganisation hat es sich daher zum Ziel gemacht bis Ende 2025 die Untergewichtigkeit bis zu 30% zu reduzieren. Sema et al. konnten 2019 in Querschnittstudie aus Dire Dawa City in Ostäthiopien zeigen, dass eine wirksame

Ernährungsberatung und zusätzliche Ernährung, und die Umsetzung bewährter Strategien zur Vorbeugung von Frühgeburten und zur Vermeidung des Rauchens während der Schwangerschaft das niedrige Geburtsgewicht verringern und dann das Überleben der Kinder verbessern (Sema et al., 2019).

## 5 Zusammenfassung

**Fragestellung:** Die vorliegende Arbeit untersucht die Gewichtsentwicklung von Frühgeborenen bis zu einem Alter von fünf Jahren. Neben intrauterinen und postnatalen klinischen Faktoren wurde die Assoziation eines genetischen Scores mit der kurzfristigen und langfristigen Gewichtsentwicklung von Frühgeborenen analysiert.

**Patienten und Methoden:** In diese Studie wurden 10 033 Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g, einem Gestationsalter > 37 Wochen untersucht, die von 2009–2018 in den neonatologischen Zentren des Deutschen Frühgeborenen-Netzwerks eingeschlossen wurden. Nach einer Chip-Genotypisierung wurden 77 genetische Polymorphismen, die bei Erwachsenen mit dem ‚Body-Mass-Index‘ assoziiert sind, ausgewählt. Auf Basis der bei Erwachsenen ermittelten Effektstärke der einzelnen Polymorphismen und der individuellen Allel-Frequenz wurde für jedes Frühgeborene ein gsBMI-Score berechnet. Um den Effekt des Scores bei Frühgeborenen analysieren zu können, verglichen wir Frühgeborene mit niedrigen Werten (< -1SD, n = 1567) mit Frühgeborenen, die besonders hohe Scores aufwiesen (> +1SD, n = 1594) im Hinblick auf den BMI bei Geburt und bis zur Entlassung sowie kurzfristige Endpunkte wie Mortalität und Morbidität. Diese wurden mit dem Fisher's exact test und dem t-Test abgeschätzt. Auch langfristige Endpunkte wie der BMI und die Rate an untergewichtigen bzw. adipösen Kindern mit fünf Jahren sowie der Einfluss der Ernährung während des stationären Aufenthalts wurden untersucht. Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden mit SPSS Statistics V. 25.0 (IBM, New York, USA) analysiert.

**Ergebnisse:** Frühgeborene mit einem hohen gsBMI unterschieden sich weder im Hinblick auf das Geburtsgewicht noch den Geburts-BMI von Frühgeborenen mit niedrigen gsBMI-Werten. Frühgeborene mit hohem gsBMI nahmen rasch an Gewicht zu und ihr gemessener BMI lag bei Entlassung aus dem Krankenhaus bei -0,35 ( $\pm$  0,95) Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert des jeweiligen Gestationsalter, während Frühgeborene mit niedrigem gsBMI bei Entlassung einen BMI von -0,45 ( $\pm$  0,96) Standardabweichungen aufwiesen ( $p = 0,011$ , t-Test). Im Alter von 5 Jahren konnten 293 Frühgeborene mit niedrigen gsBMI-Werten und 285 Frühgeborene mit hohem gsBMI-Werten nachuntersucht werden. Der genetische

Score hatte einen deutlichen Einfluss sowohl auf das Körpergewicht ( $18,05 \pm 3,00$  kg vs.  $19,02 \pm 3,85$  kg,  $p = 0,001$ , t-Test) als auch auf den BMI ( $14,39 \pm 1,44$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $14,86 \pm 1,88$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ , t-Test).

**Diskussion:** Die vorliegende Studie zeigt das ein bei Erwachsenen entwickelter genetischer Score zur Vorhersage des BMI auch mit der Gewichtsentwicklung bei Frühgeborenen assoziiert ist. Zudem konnte der Einfluss von vorbeschriebenen Kofaktoren wie maternales Rauchen und ein mütterlicher BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> bestätigt werden.

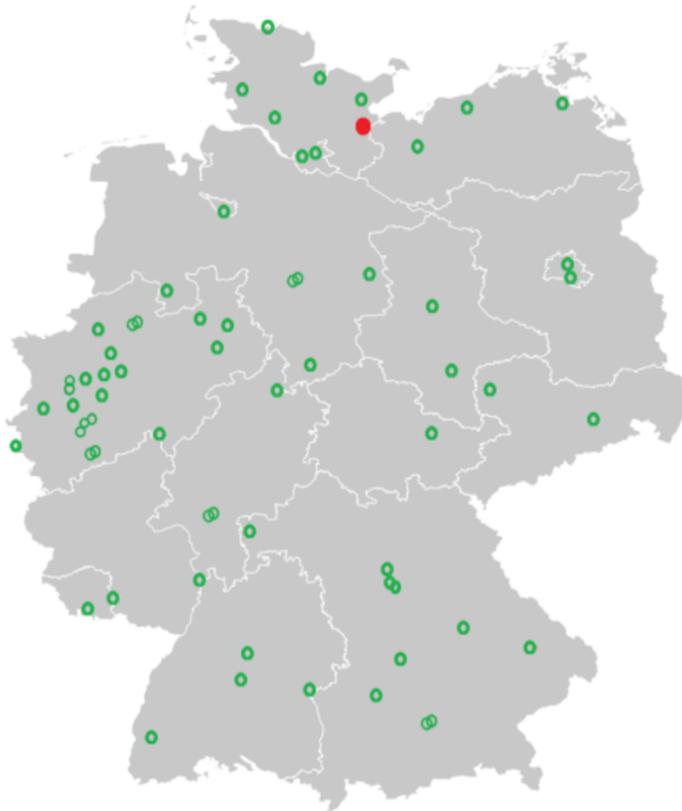
## 6 Anhang

### 6.1 Anhang 1: Protokoll zur Isolierung von DNS aus Nabelschnur mit dem Gentra® Puregene® Tissue Kit

1. Nabelschnur ca. 100 mg kleingeschnitten  
+ 3 ml Cell Lysis Solution → auf Eis pipettieren  
+ 30 µl Puregene Proteinase K → vortexen  
über Nacht bei 55°C im Thermoschüttler inkubieren, Speed 600
2. + 15 µl RNase A Solution → vortexen  
für 1 Stunde bei 37°C im Thermoschüttler inkubieren, Speed 600
3. für 3 Minuten im Eis runterkühlen
4. + 1 ml Protein Precipitation Solution und sofort 20 Sekunden → hochtourig vortexen
5. 10 Min bei 5.000 rpm zentrifugieren: Die Proteine sollten jetzt in Form eines festen Pellets am Boden des Röhrchens sein
6. DNS-Überstand in ein neues Röhrchen mit 1 ml Protein Precipitation Solution überführen und die Proteinfällung wiederholen → auf Eis pipettieren
7. 3 ml Isopropanol 100% in ein neues Röhrchen pipettieren
8. DNS-Überstand dazugeben und das Röhrchen vorsichtig über Kopf schwenken
9. 5 Minuten bei 5.000 rpm zentrifugieren: DNS sollte jetzt als Pellet am Boden des Röhrchens sein
10. Überstand vorsichtig abgießen und das Röhrchen kopfüber auf sauberes Papier abtropfen lassen, dabei auf Pellet achten
11. + 3 ml Ethanol 70%, Probe vorsichtig durchspülen, um das DNS-Pellet zu waschen
12. 5 Minuten bei 5.000 rpm zentrifugieren
13. Alkohol vorsichtig abgießen, Röhrchen kopfüber auf Papier abtropfen lassen
14. Ethanolwaschschritt wiederholen (11.-13.)
15. Röhrchen kopfüber auf sauberem Papier für ca. 2 Stunden lufttrocknen lassen
16. + 150 µl DNS Hydration Solution, vorsichtig mit Pipette durchspülen
17. Über Nacht bei 25°C im Thermoschüttler inkubieren, Speed 300
18. Alternativ bei Raumtemperatur auch länger stehen lassen, hin und wieder vorsichtig bewegen, da die langen DNS-Stränge sonst zerbrechen
19. DNS-Konzentrationsmessung: Einstellung auf 50 – 70 ng/µl

## 6.2 Anhang 2: Liste der Kooperationspartner des Deutschen Frühgeborenen- Netzwerks

Mehr als 60 Kliniken im gesamten Bundesland gehören dem GNN-Projekt an, eine Übersicht über teilnehmende Zentren lässt sich auf der folgenden Karte erkennen:



**Abbildung 5:** GNN Studienzentralen in Deutschland

Standort, Name der Klinik

(sortiert in alphabetischer Reihenfolge nach Standort der Klinik)

**Aachen**, Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neonatologie

**Aschaffenburg**, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Berlin**, Krankenhaus Neukölln, Vivantes, Kinderheilkunde und Jugendmedizin

**Bielefeld**, Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Bochum**, Kliniken der Ruhr-Universität Bochum, St. Elisabeth-Hospital

**Bonn**, St. Marienhospital Bonn, Neonatologie

**Coesfeld**, Christophorus-Kliniken-GmbH, Vincenz-Hospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Coesfeld

**Datteln**, Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke

**Dortmund**, Westfälisches Kinderzentrum Klinikum Dortmund

**Dresden**, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Neonatologie u. Intensivmedizin

**Düsseldorf**, Klinik für Allgemeine Pädiatrie

**Eutin**, Kinderklinik Eutin, Ostholstein Kliniken

**Essen**, Universitätskinderklinik

**Flensburg**, Ev.-Luth. Diakonissenanstalt zu Flensburg, Zentrum für Gesundheit und Diakonie **Frankfurt am Main**, Bürgerhospital Frankfurt am Main, Verein Frankfurter Stiftungs-krankenhäuser e.V., Klinik für Neonatologie

**Göttingen**, Universitäts-Kinderklinik

**Greifswald**, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität

**Halle**, Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Hamburg**, Altonaer Kinderkrankenhaus

**Hamburg**, Asklepios Klinik Barmbek, Neonatologie

**Hannover**, Kinderkrankenhaus auf der Bult

**Hannover**, Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik I

**Heide**, Westküstenklinikum Heide, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin

**Homburg**, Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Itzehoe**, Klinikum Itzehoe, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Neonatologie und Intensivmedizin

**Kassel**, Kinderklinik Kassel

**Kiel**, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, UKSH Campus Kiel

**Köln**, Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde

**Köln**, Kliniken der Stadt Köln, Kinderkrankenhaus - Neonatologie

**Leipzig**, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche

**Leverkusen**, Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Leverkusen

**Lübeck**, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lübeck, UKSH, Campus Lübeck

**Magdeburg**, Universitätskinderklinik, Perinatalzentrum Magdeburg

**Mannheim**, Klinikum Mannheim, Kinderklinik

**Mönchengladbach**, Städtische Kliniken GmbH

**Münster**, Universitätsklinikum Münster, Kinderklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität **Neuburg/ Donau**, Kliniken St. Elisabeth, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Regensburg**, Kinderklinik St. Hedwig

**Rostock**, Klinikum Südstadt, Abteilung für Neonatologie

**Saarbrücken**, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Schwerin**, HELIOS Kliniken Schwerin GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

**Siegen**, DRK-Kinderklinik Siegen, Neonatologie

**Stuttgart**, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, Olgahospital

**Tübingen**, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abtlg. Neonatologie

**Wuppertal**, Helios Klinikum Wuppertal, Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

Für weitere Informationen siehe auch <https://www.vlbw.de/>

## 7 Literaturverzeichnis

- Ackard DM, Neumark-Sztainer D, Story M, Perry C (2003) Overeating among adolescents: Prevalence and associations with weight-related characteristics and psychological health. *Pediatrics* 111, 67–74
- Ahne T, Ahne S, Bohnert M (2011) Rechtsmedizinische Aspekte in der Notfallmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart Kapitel 15; Der plötzliche Kindstod
- American Academy of Pediatrics (o. D.) Institute for Healthy Childhood Weight. <http://www.aap.org/obesity/about.html> (Tag des Zugriffs: 11.07.2022)
- Anderson CA, Pettersson FH, Barrett JC, Zhuang JJ, Ragoussis J, Cardon LR, Morris AP (2008) Evaluating the effects of imputation on the power, coverage, and cost efficiency of genome-wide SNP platforms. *The American Journal of Human Genetics* 83, 112–119
- Ärzteblatt (2021) Weniger Frühgeburten verzeichnet. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/127108/Weniger-Fruehgeburten-verzeichnet> (Tag des Zugriffs: 10.07.2022)
- Barker DJP (1995) Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311, 171–174
- Barker DJP, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ (1989) Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *The Lancet* 2, 577–580
- Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS (1993) Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36, 62–67
- Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF (2006) Hospital volume and neonatal mortality among very low birth weight infants. *Pediatrics* 117, 2206–2214
- Beck S, Wojdyla D, Lale S, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PFA (2010) The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 88, 31–38
- Belfort MB, Rifas-Shiman SL, Sullivan T, Collins CT (2011) Infant growth before and after term: Effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics* 128, e899–e906

- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (2022) Übergewicht (Fettsucht/Adipositas). <https://www.kinderaerzte-im-netz.de/krankheiten/uebergewicht-fettsuchtadipositas/ursachen/> (Tag des Zugriffs: 14.07.2022)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (2011) Rauchen der Eltern hat Einfluss auf das Gewicht der Kinder. <https://www.kinderaerzte-im-netz.de/news-archiv/meldung/article/rauchen-der-eltern-hat-einfluss-auf-das-gewicht-der-kinder/> (Tag des Zugriffs: 25.06.2020)
- Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A (2018) Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart Kapitel 23, 34
- Chami N, Preuss M, Walker RW, Moscati A, Loos RJF (2020) The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population. *PLoS Med.* 21;17(7)
- Clarke GM, Carter KW, Palmer LJ, Morris AP, Cardon LR (2007) Fine mapping versus replication in whole-genome association studies. *Am J Hum Genet* 81, 995–1005
- Cole TJ, Flegal KM, Nicholls D, Jackson A (2007) Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: International survey. *BMJ* 335, 194
- Cole TJ, Lobstein T (2012) Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatrics* 7, 284-294
- Davies DP, Gray OP, Ellwood PC, Abernethy M (1976) Cigarette-smoking in pregnancy: Associations with maternal weight gain and fetal growth. *The Lancet* 307, 385–387
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2006) Die Deutschen werden immer dicker <https://www.dge.de/nachrichten/detail/die-deutschen-werden-immer-dicker/> (Tag des Zugriffs: 15.08.2021)
- De Mola CL, De França GVA, De Avila Quevedo L, Horta BL (2014) Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 205, 340–347

- De Onis M, Blössner M, Borghi E (2010) Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *American Journal of Clinical Nutrition* 92, 1257-1264
- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK (2006) Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 117,1253–1261
- Empana, JP, Subtil D, Truffert P (2003) In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: The EPIPAGE study. *Acta Paediatrica* 92, 346–351
- Fidler Mis N, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, Hulst J, Indrio F, Lapillonne A, Mihatsch W, Molgaard C, Vora R, Fewtrell M (2017) ESPGHAN Committee on Nutrition: Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper by the ESPGHAN Committee of Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 65, 681–696
- Foix-L'Helias L, Marret S, Ancel P-Y, Marchand L, Arnaud C, Fresson J, Picaud J-C, Roze J-C, Theret B, Burguet A, Larroque B, Kaminski M, EPIPAGE Study Group (2008) Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very pre-term infants: The EPIPAGE cohort study. *BJOG: An international Journal of Obstetrics and Gynaecology* 115, 275–282
- Genzel-Boroviczény O, Friese, K (2006) Frühgeborene an der Grenze der Lebensfähigkeit. *Deutsches Ärzteblatt* 103, 28–29
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (2015) Kapitel 2.1.4 Säuglingssterblichkeit [Gesundheit in Deutschland, 2015]. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=25076](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=25076) (Tag des Zugriffs: 16.08.2019)
- Goldfield GS, Moore C, Henderson K, Buchholz A, Obeid N, Flament MF (2010) Body dissatisfaction, dietary restraint, depression, and weight status in adolescents. *Journal of School Health* 80, 186–192
- Hao K, Chudin E, McElwee J, Schadt EE (2009) Accuracy of genome-wide imputation of untyped markers and impacts on statistical power for association studies. *BMC Genetics* 10–27

- Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD (1991) Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303, 1019–1022
- Haschke F, van Goudoever JB, Haiden N, Grathwohl D (2021) Human milk fortifiers for preterm infants: Do we offer the best amino acid mix? *Nestle Nutrition Institute Workshop Series* 96, 86–100
- Hebebrand J, Bammann K, Hinney A (2010) Genetische Ursachen der Adipositas: Zum Stand der Forschung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz* 53, 674–680
- Horikoshi M, Beaumont R, Day F et al. (2016) Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease. *Nature* 538, 248–252
- Howie BN, Donnelly P, Marchini J (2009) A flexible and accurate genotype imputation method for the next generation of genome-wide association studies. *Public Library of Science Genetics* 5, e1000529
- Hunt K (2020) A later bedtime linked with obesity for children under 6, study says. <https://edition.cnn.com/2020/02/18/health/sleep-bedtime-obesity-kids-wellness/index.html> (Tag des Zugriffs: 22.07.2020)
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Hrsg.) (2008) Zusammenhang zwischen Leistungsmenge und Ergebnis bei der Versorgung von Früh- und Neugeborenen mit sehr geringem Geburtsgewicht. Abschlussbericht V07-01, IQWiG, Köln
- Jansen W, van de Looij-Jansen PM, de Wilde EJ, Brug J (2008) Feeling fat rather than being fat may be associated with psychological well-being in young Dutch adolescents. *Journal of Adolescent Health* 42, 128–136
- Jorch G (2013) Fetoneonatale Neurologie. In: Beck, JF, Beyer U, Böttger R, Dawczynski K, Ertl-Wagner B, Felderhoff-Müser U, Fusch C, Gerloff C, Groten T; Hadders-Algra M, Häusler M, Heindorf J, Hentschel R, Hübler A, Jorch G, Jung N, Kang K-S, Kirschner J, Koerte, I, Mall V, Redlich A, Robel-Tillig E, Roll C, Rutsch F, Schleußner E, Schneider U, Stein, A, Stephan S, Trollmann R, Urlesberger B, Welger L, Zenker M, Ziegenhorn K (Hrsg.): *Erkrankungen des Nervensystems von der 20. SSW bis zum 20. Lebensmonat*. 1. Aufl., Kapitel 1 Epidemiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

- Jorch G, Hübler A (2010) Neonatologie. In: Arenz S, Avenarius S, Bachmaier N, Beck J, Berger A, Bittlich H-J, Briese V, Brockmann P, Brune T, Bühner C, Costa S-D, Dähnert I, Dawczynski J, Dötsch J, Eckoldt-Wolke F, Erler T, Franz A, Fusch C, Garritsen H, Gortner L, Haiden N, Hayde M, Hentschel R, Herting E, Hummler H, John U, Karen T, Kirchheiner J C, Klebermass-Schrehof K, Lieser U, Marquardt T, Mentzel H-J, Mohnike K, Müller D, Nelle M, Olbertz D M, Poets A, Poets C, Pötzsch S, Pollak A, Proquitté H, Robel-Tillig E, Rodeck B, Roll C, Rossi R, Rüdiger M, Sachse A, Schlußner E, Schulze A, Seeringer A, Segerer H, Strauß B, Voigt M, Zemlin M (Hrsg.): Die Medizin des Früh-Reifgeborenen. Kapitel 9 Ernährung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, Distefano M, Senol-Cosar O, Haas ME, Bick A, Argam 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, 587-696.e9
- KiGGS (o. D. a) KiGGS Welle 1 – Kurzprofil. <https://www.kiggs-studie.de/deutsch/studie/kiggs-welle-1.html> (Tag des Zugriffs: 13.07.2022)
- KiGGS (o. D. b) KiGGS Welle 2 – Kurzprofil. <https://www.kiggs-studie.de/deutsch/studie/kiggs-welle-2.html> (Tag des Zugriffs: 13.07.2022)
- Koletzko B (2004) Kinderheilkunde und Jugendmedizin. In: Belohradsky B H, Brandis M, Gartner J, Harms E, von Harnack G-A, Hausdorf G, Heimann G, Koletzko B, Koletzko S, Kramer H-H, von Kries R, Kruse K, Leichsenring M, Murken J, Niemeyer C, Niethard F U, Notzenadel, Ranke M B, Reinhardt D, Schmidt M H, Schwarz H P, Speer C P, Stauffer U G, von Voss H, Wahn U, Wahn V, Wolff H H, Zimmerhackl L B. 12. Aufl., Springer Verlag, Berlin
- Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (2014) Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. *World Rev Nutr Diet*. Basel, Karger, 110
- Kramarz S (2020) Frühgeburtenrate in Deutschland – diese Zahlen gibt es nicht. *Deutsches Ärzteblatt International* 117, 209

- Krushnapriya S, Bishnupriya S, Ashok KC, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS (2015) Childhood obesity: Causes and consequences. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 4, 187–192
- Locke AE, Kahali B, Berndt S, et al. (2015) Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518, 197–206
- Loos RJF, Yeo GSH (2021) The genetics of obesity: From discovery to biology. *Nature Reviews Genetics* 23, 120–133
- Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E (1966) Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 37, 403–408
- Maresso K, Bröckel U (2008) Genotyping platforms for mass-throughput genotyping with SNPs, including human genome-wide scans. *Advances in Genetics* 60, 107-139
- McCarthy S, Das S, Kretzschmar W, Delaneau O, Wood AR, Teumer A, Kang HM, Fuchsberger C, Danecek P, Sharp K, Luo Y, Sidore C, Kwong A, Timpson N, Koskinen S, Vrieze S, Scott LJ, Zhang H, Mahajan A, Veldink J, Peters U, Pato C, van Duijn C, Gillies C, Gandin I, Mezzavilla M, Gilly A, Cocca M, Traglia M, Angius A, Barrett J, Boomsma D, Branham K, Breen G, Brummet C, Busonero F, Campbell H, Chan A, Chen S, Chew E, Collins F, Corbin L, Smith G, Dedoussis G, Dorr M, Farmaki A, Ferrucci L, Forer L, Fraser R, Gabriel S, Levy S, Groop L, Harrison T, Hattersley A, Holmen O, Hveem K, Kretzler M, Lee J, McGue M, Meitinger T, Melzer D, Min J, Mohlke K, Vincent J, Nauck M, Nickerson D, Palotie A, Pato M, Pirastu N, McInnis M, Richards B, Sala C, Salomaa V, Schlessinger D, Schoenheer S, Slagboom P, Small K, Spector T, Stambolian D, Tuke M, Tuomilehto J, Van den Berg L., Van Rheenen W, Volker U, Wijmenga C, Toniolo D, Zeggini E, Gasparini P, Sampson M, Wilson J, Frayling T, de Bakker P, Swertz M, McCarroll S, Kooperberg C, Dekker A, Altshuler D, Willer C, Iacono W, Ripatti S, Soranzo N, Walter K, Swaroop A, Cucca F, Anderson C, Boehnke M, McCarthy M, Durbin R, Abecasis G, Marchini J (2016) The Haplotype Reference Consortium. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nature Genetics* 48, 1279–1283

- Miller J, Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Stanford TE, Morris S, Ryan P, Collins CT (2012) Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 wk gestation: A randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 95, 648–655
- Mukhopadhyay S, Underwood MA (2021) Phenotyping preterm infants at birth to predict infection risk. *Pediatric Research* 90, 508–509
- Neonatologie Scan (2012) Darmperforation: Erfahrungen mit früher Laparotomie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1, 115–116
- Oken E, Levitan EB, Gillman MW (2008) Maternal smoking during pregnancy and child overweight: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity* 32, 201–210
- Olsen IE, Lawson ML, Ferguson AN, Cantrell R, Grabich SC, Zemel BS, Clark RH (2015) BMI Curves for Preterm Infants. *Pediatrics* 135, e572-581
- Olsen IE, Lawson ML, Meinzen-Derr J, Sapsford AL, Schibler KR, Donovan EF, Morrow AL (2009) Use of a body proportionality index for growth assessment of preterm infants. *The Journal of Pediatrics* 154, 486–491
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmons SJ (1993) Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 307, 1519–1524
- Parker LA, Desorcy-Scherer K, Magalhães M (2021) Feeding strategies in preterm very low birth-weight infants: State-of-the-science review. *Advances in Neonatal Care* 21, 493-502
- Pei Y-F, Li J, Zhang L, Papasian CJ, Deng H-W (2008) Analyses and comparison of accuracy of different genotype imputation methods. *PLoS ONE* 3, e3551

- Philips EM, Santos S, Trasande L, Aurrekoetxea JJ, Barros H, von Berg A, Bergström A, Bird PK, Brescianini S, Ní Chaoimh C, Charles M-A, Chatzi L, Chevrier C, Chrousos GP, Costet N, Criswell R, Crozier S, Eggesbø M, Fantini MP, Farchi S, Forastiere F, van Gelder MMHJ, Georgiu V, Godfrey KM, Gori D, Hanke W, Heude B, Hryhorczuk D, Iñiguez C, Inskip H., Karvonen A, Kenny L, Kull I, Lawlor D, Lehmann I, Magnus P, Manios Y, Melén E, Mommers M, Morgen C, Moschonis G, Murray D, Nohr E, Nybo Andersen A-M, Oken E, Oostvogels AJJM, Papadopoulou E, Pekkanen J, Pizzi C, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Roeleveld N, Rusconi F, Santos AC, Sørensen TIA, Standl M, Stoltenberg C, Sunyer J, Thiering E, Thijs C, Torrent M, Vrijkotte TGM, Wright J, Zvinchuk O, Gaillard R, Jaddoe VVW (2020) Changes in parental smoking during pregnancy and risks of adverse birth outcomes and childhood overweight in Europe and North America: An individual participant data meta-analysis of 229,000 singleton births. *PLoS Medicine* 17, e1003182
- Rathmann W, Scheidt-Nave C, Roden M, Herder C (2013) Type 2 diabetes: Prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction. *Deutsches Ärzteblatt International* 110, 331–337
- Renman C, Engström I, Silfverdal SA, Aman J (1999) Mental health and psychosocial characteristics in adolescent obesity: A population-based case-control study. *Acta Paediatrica* 88, 998–1003
- Richmond RC, Simpkin AJ, Woodward G, Gaunt TR, Lyttleton O, McArdle WL, Ring SM, Smith ADAC, Timpson NJ, Tilling K, Smith GD, Relton CL (2015) Prenatal exposure to maternal smoking and offspring DNA methylation across the lifecourse: Findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Human Molecular Genetics* 24, 2201–2217
- Robert Koch-Institut (Hrsg), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg) (2008) Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. RKI, Berlin  
[https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Kiggs/Basisehebung/GPA\\_Daten/Adipositas.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Kiggs/Basisehebung/GPA_Daten/Adipositas.pdf?__blob=publicationFile) (Tag des Zugriffs: 10.07.2022)
- Robert Koch Institut (2013) Anthropometrie und Blutdruck.  
<https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichter>

- stattung/GBEDownloadsB/referenzperzentile/methodik.pdf?\_\_blob=publicationFile (Tag des Zugriffs: 07.01.2022)
- Robert Koch Institut (2018) Kindliche Adipositas: Einflussfaktoren im Blick. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Adipositas\\_Monitoring/AdiMon\\_Infobroschuere.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Adipositas_Monitoring/AdiMon_Infobroschuere.pdf?__blob=publicationFile) (Tag des Zugriffs: 07.01.2022)
- Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR (2017) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3, CD004454
- Sema A, Tesfaye F, Belay Y, Amsalu B, Bekele D, Desalew A (2019) Associated factors with low birth weight in Dire Dawa City, Eastern Ethiopia: A cross-sectional study. *BioMed Research International*, Article ID 2965094, 1–8
- Sexton M, Hebel J (1984) A clinical-trial of change in maternal smoking and its effect on birth-weight. *Journal of the American Medical Association* 251, 911–915
- Speer CP, Gahr M (2005) *Pädiatrie*. 2. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg
- Spencer CCA, Su Z, Donnelly P, Marchini J (2009) Designing genome-wide association studies: Sample size, power, imputation, and the choice of genotyping chip. *PLoS Genetics* 5, e1000477
- Story M, Neumark-Stainzer D, French S (2002) Individual and environmental influences on adolescent eating behaviours. *Journal of the American Dietetic Association* 102, (3 Suppl) 40-51
- The Lancet Public Health (2021) Childhood obesity beyond COVID-19. *Lancet Public Health* 6, e534
- Uhl B (2013) *Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung*. 5.Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Voigt M, Friese K, Schneider K, Jorch G, Hesse V (2002) Kurzmitteilung zu den Perzentilkurven für die Körpermaße der Neugeborenen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 62, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, Slikker Jr W (2002) Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *American Journal of Epidemiology*. 156, 954–961

- Ward RM, Beachy JC (2003) Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An international journal of Obstetrics and Gynaecologists* 110, (Suppl 20) 8–16.
- World Health Organization (2010) A healthy lifestyle – WHO recommendations. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (Tag des Zugriffs: 24.08.2019)
- World Health Organization International (2018) Preterm birth, Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (Tag des Zugriffs: 15.08.2019)
- World Health Organization International (2022) WHO launches the second edition of Essential Newborn Care Course (interim version) for field testing. [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-who-launches-the-second-edition-of-essential-newborn-care-course-\(interim-version\)-for-field-testing](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-who-launches-the-second-edition-of-essential-newborn-care-course-(interim-version)-for-field-testing) (Tag des Zugriffs: 09.07.2022)
- Ziegler EE (2011) Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Annals of Nutrition Metabolism* 58, (Suppl 1) 8-18
- Zwiauer K, Wabitsch M (1997) Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter: Empfehlung der European Childhood Obesity Group. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 145, 1312–1318

## 8 Danksagung

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

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Herting für die Möglichkeit in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin promovieren zu dürfen, bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Göpel, der mir dieses spannende Thema zur Verfügung stellte und mir damit den Zugang in die Welt der Forschung und Wissenschaft eröffnete. Seine Ideen und seine Begeisterungsfähigkeit haben mich stets positiv bestärkt.

Weiterhin möchte ich mich beim übrigen GNN-Team bedanken, von dem ich herzlich aufgenommen wurde und mit dem ich auch insbesondere auf Reisen eine unvergessliche Zeit hatte. Ich habe mich ausnahmslos sehr wohl gefühlt.

Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bei meinen Eltern bedanken, die mich während meines gesamten Studiums und während der Anfertigung dieser Arbeit immer bedingungslos unterstützt und bestärkt haben.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Großeltern, allen voran meiner Omi, die mich bis zu ihrem plötzlichen Tod während meines für diese Doktorarbeit gewählten Urlaubssemesters sehr unterstützt hat – daher ist diese Arbeit auch ihr gewidmet.

Ohne meine gesamte Familie und meine Freunde hätte ich es nicht so weit geschafft. Ich danke Euch von ganzem Herzen.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Ann-Kathrin Gall



### Geburtsdatum

13. Mai 1994

### Geburtsort

Regensburg

### Staatsangehörigkeit

Deutsch

### Medizinische Ausbildung

2012 – 2014

Ausbildung zur Medizinischen Fachangestellten,  
Regensburg

Seit 2014

Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

2016

1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2016 – 2020

Famulaturen und Auslandsaufenthalte in München,  
Hamburg, USA und Zürich

2017 – 2020

Dissertation in der Klinik für Kinder- und Jugend-  
medizin an der Universität zu Lübeck

April, 2020

2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

2020

PJ Pädiatrie in der Klinik für Kinder- und Jugend-  
medizin am Kinder UKE Hamburg

2021

11.Mai Approbation als Ärztin

seit 15.Juli Assistenzärztin für Kinder- und Jugend-  
medizin am Kinder-UKE des Uniklinikum Hamburg-  
Eppendorf

## 10 Eidstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Textpassagen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

---

Hamburg, den

Ann-Kathrin Gall (Unterschrift)