

**Technische Universität München**

Fakultät für Medizin

## Das kardiovaskuläre Outcome von small-for-gestational-age Feten

Jana Engelhard

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. Prof. Dr. Renate M. Oberhoffer-Fritz
2. Prof. Dr. Oktay Tutarel

Die Dissertation wurde am 21.02.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1 Definition SGA .....	5
1.2 Ätiologie.....	6
1.3 Diagnostik.....	6
1.4 Das Konzept der fetalen Programmierung .....	8
1.5 Folgen der SGA Geburtlichkeit auf das kardiovaskuläre System.....	9
1.6 Catch Up Growth – Aufholwachstum.....	10
1.7 Therapie .....	11
1.8 Zielsetzung .....	14
<b>2 Methodik.....</b>	<b>15</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	15
2.2 Kindsentwicklung .....	17
2.3 Gewichts- und Größenmessung.....	17
2.4 Fragebogen .....	17
2.5 Blutdruckmessung .....	18
2.6 EKG.....	18
2.7 Echokardiographie.....	18
2.8 Statistische Methoden.....	20
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
3.1 Probanden .....	21
3.2 Entwicklung und Ernährung der Kinder .....	21
3.3 Blutdruckmessung .....	27
3.4 Subgruppenanalyse der SGA Kohorte im Hinblick auf den Blutdruck.....	29
3.5 Korrelation Blutdruck und Aufholwachstum .....	30
3.6 Korrelation Blutdruck und Stillverhalten.....	31
3.7 Auswertung der EKG Aufzeichnungen .....	34
3.8 Echokardiographische Untersuchung.....	35

3.9 Korrelation der Echokardiographieparameter mit dem Blutdruck.....	37
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>38</b>
4.1 Die Studienkohorte .....	38
4.2 Die Datenerhebung.....	38
4.3 SGA Geburtlichkeit als Risikofaktor für arterielle Hypertonie und die Rolle des Aufholwachstums.....	39
4.4 Einfluss der frühen kindlichen Ernährung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der SGA Kinder .....	41
4.5 Der Stellenwert weiterer kardiologischer Diagnostik.....	41
4.6 Ausblick .....	44
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>46</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>47</b>
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>60</b>
<b>8 Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>61</b>
<b>9 Lebenslauf.....</b>	<b>62</b>
<b>10 Danksagung.....</b>	<b>63</b>
<b>11 Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>64</b>
<b>12 Anhang .....</b>	<b>65</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AAC:	average acceleration capacity
AGA:	appropriate for gestational age
AV:	Aortenklappe
BMI:	Body-Maß-Index
CPR:	Cerebroplazentare Ratio
CTG:	Kardiotokographie
EKG:	Elektrokardiogramm
FGR:	Fetal Growth Restriction
GH:	Growth Hormone
HRV:	Heart Rate Variability
IGF:	Insulin-like Growth Factor
IMT:	Intima-Media-Dicke
LV:	linker Ventrikel
MAD:	mittlerer arterieller Blutdruck
MAPSE:	mitral annular plane systolic excursion
MPI:	Myocardial Performance Index
MV:	Mitralklappe
PRSA:	phase rectified signal averaging
PV:	Pulmonalklappe
PWD:	Pulsed-Wave Doppler
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR:	arterieller Blutdruck nach Riva-Rocci
RV:	rechter Ventrikel
SD:	Standardabweichung
SGA:	small for gestational age
SSW:	Schwangerschaftswoche
TAPSE:	tricuspid annular plane systolic excursion
TDI:	Tissue-Doppler-Imaging
TV:	Trikuspidalklappe
WHO:	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition SGA

Die fetale Wachstumsrestriktion ist durch ein Geburtsgewicht, welches unterhalb der zehnten Perzentile liegt, zusammen mit einem pathologischen Befund in der Dopplersonografie der Arteria uterina definiert (Jacobson, Imhof et al. 1990). Ebenfalls in diese Perzentilenordnung fallen auch die Feten, die konstitutionell zu klein sind, ohne Einschränkung ihres Wachstumspotentials oder direkter intrauteriner Gefährdung. Hier spielt unter anderem die Korrelation des mütterlichen Ausgangsgewichts und der Größe mit den Werten der Kinder eine Rolle, ebenso wie die ethnische Herkunft (Gardosi, Chang et al. 1992). Die gesamte Kohorte, die mit einem Geburtsgewicht unterhalb der zehnten Perzentile geboren werden, macht etwa fünf bis zehn Prozent aller Geburten aus (Crispi, Bijns et al. 2010) und wird unter dem Überbegriff der „small for gestational age“ (SGA) Feten zusammengefasst. Da es international verschiedene Definitionen von SGA Geburt und Wachstumsrestriktion gibt, ist der Vergleich verschiedener Arbeiten teilweise erschwert.

Innerhalb dieser Kohorte gibt es neben der Differenzierung, ob pathologisch oder konstitutionell zu klein, auch wichtige Unterschiede bezogen auf Art und Zeitpunkt der Wachstumsrestriktion. Diese haben sowohl auf das peri- als auch auf das postnatale Outcome Einfluss. Zum einen gibt es die „early-onset“ SGA Feten, die etwa ein Drittel der Gruppe ausmachen. Zum anderen gibt es den größeren Anteil der „late-onset“ SGA Feten. Der genaue Cut-Off Wert des Gestationsalters, ab dem ein Fetus in die späte Erscheinungsform der SGA Feten eingeteilt wird, wird ab der 32.-34. Schwangerschaftswoche (SSW) angegeben (Crovetto, Crispi et al. 2014, Figueras and Gratacós 2014, Savchev, Figueras et al. 2014).

Early-onset SGA Feten haben vergleichsweise ein erhöhtes Risiko in der prä- und perinatalen Phase Komplikationen wie intrauterinen Fruchttod oder schwere angeborene Krankheiten zu erleiden und stellen vor allem ein Problem des perinatalen Managements dar. Zudem treten gehäuft Störungen der Plazentaimplantation sowie maternale Präeklampsie auf. Die Schwierigkeit bei den Late-Onset SGA Feten hingegen ist die Diagnostik. Dadurch kann es letztendlich ebenfalls zu einer akuten Gefährdung des Feten in der Endschwangerschaft kommen, sodass es gehäuft zu perinatalen Todesfällen kommen kann (Baschat, Cosmi et al. 2007, Gardosi, Madurasinghe et al. 2013).

Beiden Gruppen sind ein schlechteres postnatales Outcome bezogen auf die neurologische, metabolische und kardiovaskuläre Entwicklung nachgewiesen worden im Vergleich zu durchschnittlich großen Kindern („appropriate for gestational age“ (AGA)) (Larroque, Bertrais et al. 2001, Crispi, Bijns et al. 2010, van Vliet, de Kieviet et al. 2012)

## 1.2 Ätiologie

Risikofaktoren für eine fetale Wachstumsrestriktion können vielfältig und sowohl maternal als auch fetal begründet sein. Diese Faktoren können in einer plazentaren Insuffizienz münden, wodurch die Feten nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden.

Maternale Risikofaktoren für eine SGA Geburt sind beispielsweise eine Gestationshypertonie, Präeklampsie oder ein bereits geborenes SGA Kind (Ananth, Peltier et al. 2007). Ebenso spielen Noxen wie Rauchen oder Drogeneinnahme und ein erhöhtes maternales Alter (> 35 Jahre) bei der Geburt eine Rolle (Kramer, Platt et al. 1999, Odibo, Nelson et al. 2006). Fetale Ursachen können pränatale Infektionen oder Chromosomenanomalien sein (Khoury, Erickson et al. 1988). Plazentainfarkte sowie Störungen bei der Plazentation beeinträchtigen die Funktion der fetoplazentaren Einheit ebenfalls (Laurini, Laurin et al. 1994). Häufig werden bei SGA Geburten keine eindeutigen Ursachen gefunden. Diese Fälle werden als idiopathisch auftretende SGA Geburten bezeichnet (Lee, Chernausek et al. 2003, Meyer, Raisig et al. 2009).

## 1.3 Diagnostik

Die Diagnostik von SGA Feten ist nicht leicht und vor allem bei der Detektion der spät einsetzenden Form oft nicht erfolgreich. Die Grundlage für alle Messungen stellt zunächst die Festlegung des genauen Gestationsalters dar (K. T. M. Schneider 2008). Bei den ultrasonographisch bestimmten biometrischen Messgrößen der Feten eignet sich der Abdominalumfang gut für die Schätzung des Wachstums (Chang, Robson et al. 1992). Um das fetale Gewicht möglichst genau bestimmen zu können, haben sich die kombinierte Messung aus Abdominal- und Kopfumfang als präzise Methode erwiesen (Divon, Guidetti et al. 1988, K. T. M. Schneider 2008).

Mithilfe der Gewichtsformel nach Hadlock, die die Messung des Abdominal- und Kopfumfangs sowie die gemessene Länge des Femurs mit einbezieht und weit verbreitet zur Gewichtsschätzung von Feten angewandt wird, kann die Perzentilenordnung geschätzt werden (Hadlock, Harrist et al. 1985).

Ist das Ergebnis dieser Untersuchung positiv im Sinne des Vorliegens einer SGA Schwangerschaft, kann zur weiteren Abklärung die Dopplersonographie dienen. Störungen des plazentaren Kreislaufs kann man unter anderem anhand einer pathologischen Doppleruntersuchung der Arteria uterina diagnostizieren. Gerade bei den early-onset SGA Feten kann dies häufig beobachtet werden. Ein normaler Wert der dopplersonographischen Messung der Arteria uterina schließt ein Vorliegen einer SGA Geburt jedoch nicht aus, gerade bei der late-onset Gruppe sind Normwerte häufig (Oros, Figueras et al. 2011). Deswegen werden zur Beurteilung der Feten weitere Parameter angewendet. Als diagnostisch

sensitivster Parameter, bezogen auf das fetale Outcome, hat sich das Verhältnis aus der Dopplersonographie der Arteria cerebri media, mit welchem eine fetale Hypoxie diagnostiziert werden kann und der Dopplersonographie der Arteria uterina herausgestellt, die sogenannte cerebroplazentare Ratio (CPR). Diese eignet sich besser zur Detektion der late-onset SGA Feten sowie allgemeiner fetaler Hypoxiezustände, als die jeweiligen Parameter einzeln betrachtet (Gramellini, Folli et al. 1992, Baschat and Gembruch 2003, Crovetto, Crispi et al. 2014).

Um das fetale Outcome letztendlich möglichst genau abschätzen zu können, sollten für eine möglichst umfassende Diagnostik die CPR, das geschätzte fetale Geburtsgewicht und der Doppler der Arteria uterina zusammenfassend beurteilt werden. Allerdings kann es trotzdem stets zu einer Fehlinterpretation der Messwerte kommen und die intrauterine Wachstumsrestriktion wird nicht erkannt (Jahn, Razum et al. 1998, Crovetto, Crispi et al. 2014).

Mithilfe der postpartalen Untersuchung der Plazentamorphologie und -beschaffenheit kann man die Gruppe der konstitutionell zu kleinen Feten von denen, die pathologisch zu klein sind, retrospektiv abgrenzen (Stanek and Biesiada 2016).

Eine weitere diagnostische Methode für die Detektion von SGA Feten stellt die Messung der fetalen Herzfrequenz und ihrer Variabilität dar. Diese Informationen können mithilfe der Computeranalyse der Kardiotokographie (CTG) nach Dawes/Redman gewonnen werden. Hinweisend auf einen zu kleinen Fetus kann hierbei eine eingeschränkte Herzzeitvariabilität (heart rate variability (HRV)) sein, wobei diese auch aufgrund von Frühgeburtlichkeit, einer drohenden Sepsis des Feten oder anderen pathologischen Zuständen eingeschränkt sein kann und somit nicht beweisend für das Vorliegen einer SGA Schwangerschaft ist (Henson, Dawes et al. 1984, Dawes, Moulden et al. 1992, Sullivan and Fairchild 2015, Javorka, Lehotska et al. 2017).

Eine relativ neue diagnostische Methode für die Unterscheidung von wachstumsrestringierten und gesunden Feten ist die phasengleichgerichtete Signalmittelung der fetalen Herzfrequenz („phase rectified signal averaging“ (PRSA)), die eine Beurteilung des fetalen autonomen Nervensystems erlaubt (Huhn, Lobmaier et al. 2011, Lobmaier, Huhn et al. 2012). Die Daten eines fetalen Elektrokardiogramms (EKG), als auch einer Kardiotokographie können mittels PRSA analysiert werden (van Scheepen, Koster et al. 2016).

Die Methode der PRSA hat ihren Ursprung in der Kardiologie für Erwachsene und wurde für die Bestimmung des Outcomes bei Postinfarktpatienten angewandt (Bauer, Kantelhardt et al. 2006, Kantelhardt, Bauer et al. 2007). In einer Pilotstudie untersuchten Huhn et al. inwiefern man diese Methode auf die fetale Kardiologie übertragen kann und fanden heraus, dass die mittlere Akzelerationskapazität (AAC) des Herzens eine Unterscheidung zwischen gesunden

und wachstumsrestringierten Feten ermöglicht, da das autonome vegetative System bei SGA Feten durch die placentare Minderversorgung moduliert wird (Huhn, Lobmaier et al. 2011). Diese Ergebnisse haben zu einer besseren Diagnostik der fetalen Wachstumsrestriktion beigetragen.

## 1.4 Das Konzept der fetalen Programmierung

Crispi et al. zeigten, dass unter anderem in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen in der Adoleszenz ein inverser Zusammenhang von Geburtsgewicht und -größe und Krankheit besteht (Crispi, Bijnsens et al. 2010). Ein Grund dafür wird in dem Prinzip der fetalen Programmierung gesehen. Dabei geht man davon aus, dass der Fetus auf veränderte Umwelteinflüsse auf das fetomaternale System anpassend reagiert und sein hormoneller und metabolischer Stoffwechsel modelliert wird.

Laut der „thrifty phenotype hypothesis“ von Barker et al. geschieht diese Anpassung in Richtung eines einsparenden Stoffwechselmodus, um trotz der schlechten Nährstoffsituation überlebensfähig zu bleiben. So kommt es beispielsweise zu einer reduzierten Insulinsekretion und einer erhöhten Insulinresistenz, die lebenslang erhalten bleiben kann. Wenn postnatal anschließend ein Zustand des Überangebots an Nährstoffen vorliegt, kann der sparsam eingestellte Stoffwechsel der SGA Kinder nicht adäquat reagieren. Dies kann ein Grund für eine Prädisposition für eine arterielle Hypertonie oder einen Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen eines entstehenden metabolischen Syndroms in der Adoleszenz bei SGA Feten sein (Barker, Osmond et al. 1989, Barker, Osmond et al. 1993, Law, Fall et al. 1996, Hales and Barker 2001).

Später entwickelten Gluckman et al. eine andere Hypothese, die sogenannte „Mismatch“ Theorie. Diese besagt, dass die Anpassungen, die der Fetus an den Zustand des Nährstoffmangels vornimmt, sowohl gut für das unmittelbare fetale Überleben, als auch eine Vorbereitung für die postnatale Situation sind. Dies wäre eine effiziente Anpassung, wenn der postnatale Zustand ebenfalls von Nahrungsknappheit geprägt ist. Ist dies jedoch nicht der Fall, wäre die vorgenommene Anpassung unpassend und würde zu einem „Mismatch“ führen, der dann in die Ausbildung einer Krankheit münden kann, wie beispielsweise dem metabolischen Syndrom (Gluckman and Hanson 2004, Gluckman, Hanson et al. 2005).

Neben diesen beiden Theorien steht auch die Überlegung, dass eine postpartale Überfütterung der Kinder mit der elterlichen Intention, das Wachstum aufholen zu wollen, ebenfalls die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen im Jugendalter erhöht (Singhal, Cole et al. 2007). Hierbei spielt ebenfalls eine Rolle, womit die Kinder gefüttert werden. Je



höher der Proteingehalt der Nahrung ist, desto höher ist das Risiko, später an Adipositas und deren Folgen, wie beispielsweise der arteriellen Hypertonie, zu erkranken. Laut einer multizentrischen europäischen Studie hat Muttermilch ein besonders günstiges Nährstoffprofil. Bei den Formulanahrungen sollte man eine proteinärmere Variante bevorzugen, diese ergebe ähnliche Resultate wie Muttermilch (Koletzko, von Kries et al. 2009).

## 1.5 Folgen der SGA Geburtlichkeit auf das kardiovaskuläre System

Verschiedene Studien belegen, dass sich durch die fetale Programmierung ein Umbau des kardiovaskulären Systems manifestiert, welcher sich in verschiedenen Pathologien bemerkbar macht.

Zum einen kann es zu Veränderungen im Gefäßsystem kommen, wie beispielsweise zu einer erhöhten Intima-Media-Dicke (IMT) der aortalen Gefäßwand. Eine erhöhte IMT gehört zu den frühen Zeichen einer Atherosklerose (Crispi, Bijmens et al. 2010, Zanardo, Fanelli et al. 2011, Cruz-Lemini, Crispi et al. 2014)

Die kardialen Veränderungen äußern sich zum einen in einer Neigung zur linksventrikulären Hypertrophie, wobei die genauen Entstehungsmechanismen erst teilweise verstanden sind. Wang et al. evaluieren als mögliche Ursache die durch die Wachstumsrestriktion verursachten epigenetischen Veränderungen des Insulin-like Growth Factor (IGF) Stoffwechsels. Diese Veränderungen führen bei intrauterin verringerter Substratversorgung zu einer veränderten Genexpression der kardialen IGF Rezeptoren. Dadurch kann eine spätere Hypertrophie des Herzens begünstigt werden (Wang, Botting et al. 2012). Eine weitere Erklärung für das Zustandekommen der kardialen Hypertrophie wäre eine erhöhte kardiale Nachlast, die durch einen erhöhten Tonus der plazentaren Gefäße entsteht. Begünstigt wird dieser Vorgang ebenfalls durch eine zusätzliche Gefäßkonstriktion aufgrund der hypoxämischen Stoffwechsellage des SGA Fetus. Echokardiographisch äußert sich die kardiale Hypertrophie durch einen vergrößerten linken Ventrikel, morphologisch abgeänderten Herzformen und einer erhöhten Ventrikelseptumdicke (Fouzas, Karatza et al. 2014, Cruz-Lemini, Crispi et al. 2016).

Aus der linksventrikulären Hypertrophie resultiert eine schlechtere kardiale Funktion, welche sowohl systolisch als auch diastolisch beeinträchtigt sein kann. So können sich verringerte Schlagvolumina, erhöhte Herzfrequenzen und reduzierte Flussgeschwindigkeiten der Aorta und der Pulmonalgefäße als systolische Störung präsentieren (Rizzo and Arduini 1991, Verburg, Jaddoe et al. 2008, Crispi, Bijmens et al. 2010, Cruz-Lemini, Crispi et al. 2014, Fouzas, Karatza et al. 2014). Es kann ebenfalls zu einer verlängerten isovolumetrischen Relaxationszeit der Ventrikel kommen und somit zu einer diastolischen Funktionsstörung.

Daraus resultiert neben einem erhöhten enddiastolischen Druck letztendlich auch ein reduziertes Schlagvolumen (Sehgal, Doctor et al. 2013).

Von der fetalen Programmierung und den strukturellen Veränderungen ist neben Herz- und Gefäßsystem auch das autonome Nervensystem, bestehend aus Sympathikus und Parasympathikus, betroffen. Mithilfe von Untersuchungen der HRV in CTG- und EKG-Messungen konnte anhand von niedrigeren Werten der HRV eine verminderte autonome Aktivität sowie ein Überwiegen des Sympathikustonus bei SGA Neugeborenen nachgewiesen werden. Auch bei diesen Messungen haben sich allgemein hohe Herzfrequenzen der betroffenen Kinder gezeigt. Diese Umstände können, über einen längeren Zeitraum bestehend, zu einem übermäßig hohen Energiebedarf und dadurch zu vorzeitigen Alterungsprozessen des kardiovaskulären Systems führen, die letztendlich in einer Erkrankung münden können (Nijhuis, ten Hof et al. 2000, Rakow, Katz-Salamon et al. 2013, Buchhorn, Meint et al. 2016, Zamecznik, Stanczyk et al. 2017).

Eine weitere Folge der sympathischen Überaktivität, sowie auch einer erhöhten IMT, kann ein erhöhter Blutdruck der SGA Kinder sein. Verschiedene Studien berichten von Beobachtungen einer arteriellen Hypertonie sowohl im Neugeborenen-, als auch im Kindes- und Jugendalter (Crispi, Bijmens et al. 2010, Crispi, Figueras et al. 2012, Sehgal, Doctor et al. 2013, Cruz-Lemini, Crispi et al. 2014). Die Ursache für die arterielle Hypertonie bei SGA Kindern ist unter anderem auch renal begründet. Zum einen liegt bei SGA Geborenen eine verminderte Anzahl an Nephronen vor. Dieser Umstand führt laut der „Brenner Hypothese“ zu einem erhöhten arteriellen Blutdruck (Brenner, Garcia et al. 1988). Zum anderen konnten in Tierexperimenten Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), welche zu einer Hochregulation der Aldosteron Synthese und somit zu arterieller Hypertonie führen können, festgestellt werden (Langley-Evans, Sherman et al. 1999, Bogdarina, Welham et al. 2007, Franco, Casarini et al. 2008).

## 1.6 Catch Up Growth – Aufholwachstum

Ein weiterer Einflussfaktor bei der Entwicklung einer kardiovaskulären und autonomen Dysfunktion bei SGA Kindern ist das Aufholwachstum. Tanner et al. definieren den Prozess des Aufholens als Fähigkeit des menschlichen Körpers, nach einer Phase der Wachstumsverzögerung in die genetisch vorprogrammierte Größenordnung zurückzukehren (Tanner and Falkner 1986). Rund 88 Prozent der betroffenen Feten holen ihr zu geringes Wachstum innerhalb der ersten zwei Lebensjahre auf. Dabei vollzieht sich der größte Anstieg der Körpergröße bereits in den ersten zwei Lebensmonaten. Die restlichen zwölf Prozent, die auch bis zum zweiten Lebensjahr vergleichsweise kleiner sind, haben ein deutlich erhöhtes Risiko zu klein zu bleiben und die genetisch errechnete Zielgröße, die sich aus den elterlichen

Körpergrößen ergibt, nicht zu erreichen. Bei dem Prozess des Aufholwachstums sind besonders die Geburtsgröße des Kindes, sowie die mittlere Körpergröße beider Elternteile von herausragender Bedeutung (Hokkenkoelega, Deridder et al. 1995, Karlberg and Albertsson-Wikland 1995, Albertsson-Wikland, Boguszewski et al. 1998, Leger, Limoni et al. 1998).

Entscheidend bei der Entwicklung von Krankheiten ist die Dynamik des Aufholwachstums. Ein kritisches Zeitfenster für ein zu schnelles Aufholen scheinen die ersten drei Lebensmonate zu sein. Verlassen die SGA Kinder in dieser Zeit sehr schnell die untere Perzentilenordnung, kann sich die Prädisposition für kardiovaskuläre und Stoffwechselerkrankungen erhöhen. Besser wäre ein kontinuierliches, langsames Aufholwachstum oder gar das Beibehalten der Ursprungszentile bei gesunder Entwicklung (Leunissen, Kerkhof et al. 2009, Fabricius-Bjerre, Jensen et al. 2011).

Die Ernährung der Kinder beeinflusst ebenfalls das Aufholwachstum. Kinder, die Formulanahrung erhalten, wachsen und gedeihen deutlich schneller als gestillte Kinder, sodass dies ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von ungünstigen Risikoprofilen sein kann (Gillman, Rifas-Shiman et al. 2001, Armstrong, Reilly et al. 2002). Einige Studien kommen zu dem Schluss, dass der gesamte Prozess des postnatalen Wachstums einen größeren prädiktiven Wert für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen hat, als die ursprüngliche Geburtszentile von Gewicht und Größe der Kinder (Hindmarsh, Bryan et al. 2010, Edvardsson, Steinthorsdottir et al. 2012, Leunissen, Kerkhof et al. 2012).

## 1.7 Therapie

Eindeutige therapeutische Strategien, durch Leitlinien festgehalten, gibt es bei SGA Kindern derzeit nicht. Durch eine Optimierung der Diagnostik kann man die pränatale Erkennungsrate steigern und somit besser auf eine SGA Geburt und eventuelle prä-,peri- und postnatale Komplikationen vorbereitet sein. Allerdings kann es trotzdem zu Schwankungen der gynäkologischen pränatalen Messwerte kommen, sodass eine nachträgliche Änderung der Klassifikation der Feten notwendig werden kann (Figueras and Gratacós 2014).

Verschiedene Versuche der maternalen Behandlung, während der Schwangerschaft eine SGA Geburt zu verhindern, schlugen bisher fehl, weshalb kontinuierliches Monitoring und das Festsetzen des richtigen Geburtszeitpunktes momentan am wichtigsten ist (Laurin and Persson 1987, Gulmezoglu and Hofmeyr 2000, Say, Gulmezoglu et al. 2003). Ob die Wehen eingeleitet oder auf den natürlichen Beginn der Wehen gewartet werden sollte, wurde ebenfalls untersucht und es konnten keine eindeutigen Vorteile einer bestimmten Methode festgestellt werden. Vielmehr sollte bei jeder Geburt individuell abgewogen werden, welcher

Geburtsmodus das Outcome des betroffenen Fetus verbessern würde (Boers, Vijgen et al. 2010, Boers, van Wyk et al. 2012).

Außerdem gibt es Ansätze, die pränatalen Risikofaktoren wie beispielsweise die maternale Präeklampsie und die daraus resultierende Plazentainsuffizienz, zu minimieren. Hier hat sich die Gabe von niedrigdosiertem Aspirin bei Risikoschwangerschaften für die Entwicklung einer Präeklampsie als wirkungsvoll erwiesen (Beroyz, Casale et al. 1994, Bujold, Roberge et al. 2010).

Wenn die Kinder nach den ersten beiden Lebensjahren vergleichsweise immer noch klein sind, kann eine Bestimmung des Wachstumshormons (GH) sinnvoll sein, da ein Mangel dessen für die SGA Geburt mit verantwortlich sein kann. Ebenso sollten die Blutwerte des IGF 1, IGF bindenden Proteins 3, des Insulins, der Nüchternblutglukose sowie ein Lipidprofil erstellt werden, um Abweichungen der Norm zu erkennen und zu behandeln. Besteht ein Mangel an GH, kann die Substitution eine therapeutische Lösung sein. Dabei liegt der derzeit etablierte Dosisbereich bei 0,24 bis 0,48 mg/kg/Woche (de Zegher, Francois et al. 1998, Lee, Chernausek et al. 2003, de Zegher and Hokken-Koelega 2005). Da GH zu Erhöhungen des nüchternen und des postprandialen Insulinspiegels führen kann, muss die therapeutische Gabe bei SGA Kindern engmaschig kontrolliert werden, da eine gewisse Prädisposition der gestörten Glucosetoleranz bereits durch fetale Programmierung vorhanden ist.

Hokken-Koelega et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass sich unter GH Therapie die Nebenwirkung der gesteigerten Insulinwerte bestätigt, jedoch sinken sie nach Beendigung der Therapie wieder auf normale Werte. Auf den systolischen Blutdruck hat die GH Therapie bei SGA Kindern ebenfalls einen positiven Effekt. Nachdem dieser vor Therapie verglichen zu normal großen Kindern erhöht war, sinkt er durch GH nachhaltig auch nach Beendigung der Therapie auf normale Werte (Hokken-Koelega, De Waal et al. 2004). Insgesamt konnte bis jetzt ein überwiegend positiver Nutzen der GH Therapie von SGA Kindern, die kein Aufholwachstum zeigen, nachgewiesen werden und der Umstand der SGA Geburt hat sich als eine Indikation für die GH Therapie etabliert (Jung, Rosilio et al. 2008, Kirk 2012, van der Steen, Kerkhof et al. 2017, Cardoso-Demartini, Boguszewski et al. 2019).

Diese therapeutische Option bezieht sich jedoch nur auf den kleinen Anteil der SGA Geborenen, die in den ersten Lebensjahren ihr Wachstum nicht aufholen können. Die anderen Kinder entwickeln sich in Größe und Gewicht normal weiter, die Prädisposition für kardiovaskuläre, metabolische und neurologische Erkrankungen bleibt jedoch bestehen.

Da die Haupttodesursache im Erwachsenenalter in den Industrienationen kardiovaskuläre Erkrankungen sind und auch in den Entwicklungsländern steigende Prävalenzen aufweist, bekommt die rechtzeitige Entdeckung und Prävention der für diese Erkrankungen

verantwortlichen Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Adipositas und Herzinsuffizienz bei SGA Kindern eine fundamentale Bedeutung (Cowie, Wood et al. 1999, 2004, Bleumink, Knetsch et al. 2004, Kones and Rumana 2017).

## 1.8 Zielsetzung

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, kardiale Risikofaktoren von SGA Kindern im ersten Lebensjahr zu evaluieren. Entsprechende Prädispositionen können so detektiert und kontinuierlich nachverfolgt werden, um letztlich einheitliche präventive Strategien zu entwickeln.

Mithilfe dieser prospektiven longitudinalen Kohorten Studie soll evaluiert werden, in welchem Umfang sich kardiale Risikofaktoren bei SGA Kindern schon mit dem Erreichen des ersten Lebensjahres manifestieren und inwiefern sich ein Aufholen des Wachstums in dieser Kohorte auf das Risikoprofil auswirkt.

In die Beurteilung fließen zum einen die Messung des arteriellen Blutdrucks zum Ausschluss einer arteriellen Hypertonie, zum anderen die Ableitung eines EKGs und Messung der Herzzeitintervalle ein, um eventuell bestehende kardiale Hypertrophiezeichen oder Herzrhythmusstörungen zu detektieren. Außerdem werden die Kinder echokardiographisch untersucht, um subklinische Funktionsstörungen oder mögliche Myokardhypertrophien im Rahmen einer eventuell bestehenden arteriellen Hypertonie zu diagnostizieren.

Ebenfalls soll bewertet werden, ob ein bestimmtes Ernährungsverhalten eine schon bestehende Prädisposition für kardiovaskuläre Erkrankungen durch die SGA Geburt günstig beeinflussen kann. Um dies evaluieren zu können, wurde ein passender Fragebogen, der jedem Probanden vorgelegt wurde, von der Frauenklinik rechts der Isar entworfen und mit den Entwicklungsdaten der Kinder korreliert.

Laut Richtlinien der European Society of Hypertension soll ab dem dritten Lebensjahr bei jedem Kind eine Kontrolle des Blutdrucks erfolgen (Lurbe, Agabiti-Rosei et al. 2016). Mithilfe der in dieser Arbeit gewonnenen Daten soll ermittelt werden, ob es bei SGA Kindern nicht gerechtfertigt wäre, diese Kontrolluntersuchungen bereits früher durchzuführen, beispielsweise indem die Blutdruckmessungen in die Vorsorgeuntersuchungen ab der U6, bei der die Kinder ein Alter von zehn bis zwölf Lebensmonaten erreicht haben, integriert werden.

Somit könnten rechtzeitig Anzeichen einer arteriellen Hypertonie erkannt und präventive Strategien eingeleitet werden, da die Prävention, wie in der Einleitung bereits erwähnt, eine sehr wichtige Rolle in der Vermeidung von Folgeerkrankungen durch die SGA Geburtlichkeit einnimmt (Edvardsson, Steinhorsdottir et al. 2012).

Die Arbeit ist Teil der in der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar gestarteten CURIOSA Studie (Evaluation of **C**ardiovascular **R**emodeling **I**n late-**O**nsset **S**mall-for-gestational-**A**ge fetuses and prediction of adverse birth and long-term cardiovascular outcome), die finanziell von der Else Kröner Fresenius Stiftung gefördert wurde.

## 2 Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

In der prospektiven longitudinalen Kohorten Studie wurden von September 2016 bis Dezember 2018 insgesamt 329 Probanden in der Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar rekrutiert. Von den 329 Kindern wurden 169 in die SGA Gruppe und 160 in die Kontrollgruppe eingeteilt.

Eingeschlossen in die SGA Gruppe wurden Feten, die ab einem Gestationsalter von  $\geq 32$  SSW als wachstumsrestringiert eingeordnet wurden, entweder anhand des geschätzten fetalen Gewichts oder des fetalen Bauchumfangs unterhalb der zehnten Perzentile oder anhand einem Abfall der Werte des geschätzten fetalen Gewichts und des abdominalen Umfangs  $> 50\%$ . Durch Messung der Scheitel-Steiß-Länge im ersten Trimenon wurde das Gestationsalter festgesetzt. Zudem durfte es sich nicht um einen Geburtszeitpunkt  $< 36+0$  SSW handeln.

Gesunde Feten, die ansonsten die gleichen Bedingungen der Geburt erfüllten, wurden in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren bekannte chromosomale und/oder strukturelle Anomalien, eine Geburt  $< 36+0$  SSW, Steißlage des Feten, Mehrlingsschwangerschaften, mütterliche kardiale Herzerkrankungen sowie weitere schwere mütterliche systemische Krankheiten, mütterliche antihypertensive Medikation, pränatale intrauterine Infektion sowie Anzeichen von intrauterinen Infektionen während der Wehen. Diese Anzeichen wurden definiert durch eine mütterliche Rektaltemperatur von  $> 38,5$  C° und einer fetalen Tachykardie mit einer Herzfrequenz von über 170 Schlägen pro Minute.

Alle Feten wurden in der Frauenklinik im Klinikum rechts der Isar entbunden. Nach dem Ablauf von ungefähr einem Jahr (Median: 11 Monate, Range: 10-14 Monate), wurden die Probanden erneut kontaktiert und zu der einjährigen Untersuchung eingeladen. Diese wurde am Lehrstuhl der präventiven Pädiatrie der Technischen Universität München durchgeführt.

Sowohl direkt nach der Geburt, als auch nach Ablauf eines Jahres, entschieden sich einige Probanden gegen die Teilnahme, beziehungsweise einige schieden aus aufgrund von oben genannten Ausschlusskriterien oder weil sie zum Zeitpunkt der einjährigen Untersuchung nicht mehr erreichbar waren.

Folgende schematische Darstellung verdeutlicht die Entwicklung der Probandenzahlen:

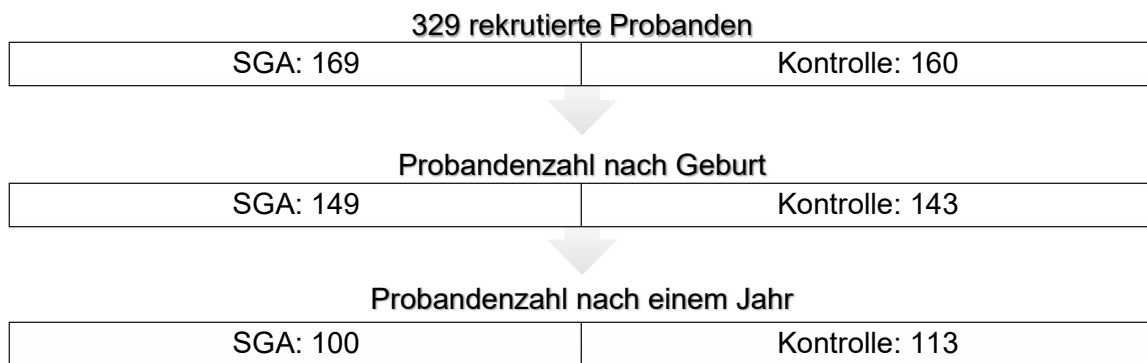


Abbildung 1: Finale Probandenzahlen

Folgende Gründe für die Nichtteilnahme nach einem Jahr wurden von den jeweiligen Probanden angegeben:

<b>Grund</b>	<b>Anzahl (n)</b>
Geburt < 36+0 SSW	4
angeborene Fehlbildung/angeborene Krankheit	3
nicht mehr erreichbar nach einem Jahr	39
nicht mehr in München wohnhaft	11
kein Interesse mehr an der Studie teilzunehmen	22

Tabelle 1: Gründe der Nichtteilnahme der betroffenen Probanden beim einjährigen Follow-Up

Insgesamt ergab sich somit ein Lost-to-follow-up Wert von 27% (Zeitraum von Geburt bis Follow-Up Untersuchung).

Der Ablauf der Follow-Up Untersuchung entsprach folgendem Muster:

1. Anamnese der Kindsentwicklung anhand des Untersuchungsheftes
2. Messen von aktuellen Gewichts- und Größendaten der Kinder
3. Erhebung eines Fragebogens über die Ernährung des Kindes im ersten Lebensjahr
4. Blutdruckmessung
5. elektrokardiographische Untersuchung (EKG)
6. echokardiographische Untersuchung



## 2.2 Kindsentwicklung

Die erhobenen Daten der einzelnen Vorsorgeuntersuchungen (U1-U6) wurden in Perzentilen umgerechnet, um eine Vergleichbarkeit der Daten herzustellen, da die Perzentilenordnung von Faktoren wie Geschlecht, Gestationsalter bei Geburt und Zeitpunkt und Alter zu der jeweiligen Untersuchung abhängig ist und man somit nicht die absoluten Größen-, Gewichts- und Kopfumfangsdaten miteinander vergleichen kann. Dabei dienten die Werte für Säuglinge, Kinder und Jugendliche für Größe, Gewicht und BMI nach Kromeyer-Hauschild et al. als Berechnungsgrundlage der Perzentilen (Kromeyer-Hauschild 2001). Diese Perzentilen wurden bei allen Probanden angewandt, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft.

## 2.3 Gewichts- und Größenmessung

Die Größe der Kinder wurde mit einer mobilen Messmatte für Säuglinge und Kleinkinder von seca (Art.Nr 2101721004) erfasst. Die Waage zur Erfassung des Gewichts war ebenfalls ein Modell von seca (Art.Nr 3847017009) mit einer Tragkraft von bis zu 20kg. Beide Messungen erfolgten an bis auf die Windel entkleideten Kindern.

## 2.4 Fragebogen

Mithilfe eines vierseitigen DIN A 4 Fragebogens wurde das Ernährungs- und Wachstumsverhalten der Kinder im ersten Lebensjahr evaluiert. Dieser wurde von Gynäkologen des Klinikums rechts der Isar erstellt und bei der Geburt bereits ausgeteilt. Die Mütter sollten während des ersten Lebensjahres laufend die Ernährung dokumentieren. Bei Probanden, die den Fragebogen über das Jahr verlegt hatten und somit nicht mitbringen konnten, wurden die Fragen retrospektiv am Tag der einjährigen Untersuchung beantwortet. Der Fragebogen teilt das Jahr in drei Zeiträume auf, einmal von dem ersten bis zum vierten Monat, einmal vom fünften bis zum siebten und schließlich vom achten bis zum zwölften Lebensmonat. Dabei musste jeweils angegeben werden, ob das Kind ausschließlich gestillt, voll gestillt (Muttermilch mit zusätzlichem Tee oder Wasser), teilweise gestillt (Muttermilch mit zusätzlicher Säuglingsmilch) oder gar nicht gestillt wurde. Ab dem Zeitraum des fünften Monats wurde gefragt, ob und mit welcher Beikost begonnen wurde und wie groß der Anteil der Beikostmahlzeiten an den Gesamtmahlzeiten an einem Tag war. Im Alter von zwölf Monaten wurde nach Essen von Familienkost gefragt und ob bisher Unverträglichkeiten festgestellt wurden. Neben diesen Angaben wurden ebenfalls stattgehabte Infektionen, insbesondere Magen-Darm Erkrankungen, und die Untersuchungsdaten mit passenden Perzentilen der U4, U5 und U6 abgefragt (siehe Anhang A1).

## 2.5 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte am rechten Oberarm der Kinder mithilfe einer manuellen Blutdruckmanschette für Kleinkinder (Modell clinicus II mit einem Armumfang von 8-13cm von der Firma bosco). Eine wichtige Voraussetzung war, dass das Kind ruhig sein musste und es wurden drei einzelne Messungen mit einem Zeitabstand von jeweils zehn Minuten durchgeführt (Flynn, Kaelber et al. 2017).

## 2.6 EKG

Das EKG wurde mit dem Schiller Medilog AR4 Plus Darwin 2 Langzeit-EKG geschrieben. Die fünf Elektroden wurden an definierten Positionen im Brustbereich der Kinder angebracht. Anschließend wurden die Aufzeichnungen mit der Software der Firma Schiller ausgewertet. Das vorliegende EKG war ein Drei-Kanal-EKG. Die Herzzeitintervalle (P-Welle, PQ Zeit, QRS Komplex, QT Zeit und QTc Zeit) wurden manuell mittels Schlagvermessung ausgemessen.

## 2.7 Echokardiographie

Bei dem verwendeten Gerät handelte es sich um GE Medical Systems VIVID 7 Dimension Kardio Ultraschall. Ausgewertet wurden die Bilder mithilfe der Software EchoPAC von GE Healthcare (Version 113). Die Auswertungen und Messungen wurden von zwei verschiedenen Personen durchgeführt. Folgende echokardiographischen Messungen wurden vorgenommen:

1. Apikaler Vierkammerblick mit Ausmessung der endsystolischen longitudinalen und transversalen Durchmesser beider Ventrikel. Die Längsachsen wurden dabei vom Scheitelpunkt der Ventrikel bis zur Klappenmitte gemessen, die transversale Achse senkrecht zur Längsachse von der lateralen Grenze des Klappenannulus bis zur medialen.
2. Bestimmung von MAPSE (systolische Exkursion der Mitralklappe (MV)) und TAPSE (systolische Exkursion der Trikuspidalklappe (TV)) im M-Mode im Vierkammerblick, die Messung erfolgte dabei vom Diastolenende bis zur maximalen systolischen Ausdehnung. Anhand der gewonnenen Werte können sowohl die linksventrikuläre also auch rechtsventrikuläre Funktion eingeschätzt werden.
3. Einstellung des Pulsed-Wave-Dopplers (PW-Doppler) im Vierkammerblick ausgerichtet vom Apex bis zur Mitralklappenmitte. Mithilfe dieser Einstellung können Flussgeschwindigkeiten im eingestellten Messvolumen bestimmt werden. Es entstehen zwei Flüsse während der Diastole und bei Sinusrhythmus. Die E-Welle steht für die frühdiastolische, passive LV-Füllung, die A-Welle für die spätdiastolische aktive

LV-Füllung. Anschließend Bildung der E/A Ratio, um die Funktion des linken Ventrikels zu beurteilen.

4. Einstellung des Gewebedopplers (Tissue Doppler Imaging (TDI)), Platzieren des Messvolumens auf Höhe des lateralen Mitralklappenrings und Messung der Mitralannulusgeschwindigkeit. Mithilfe der Spektraldarstellung des TDI kann eine antegrade systolische (S) und zwei retrograde Wellen eingestellt werden, E' für die passive LV-Füllung und A' für die Vorhofkontraktion.
5. Bestimmung des Tei-Index des rechten Ventrikels, auch „Myocardial Performance Index“ (MPI) genannt, mithilfe des TDI. Dabei wird der laterale TV Anulus angelotet, ausgehend vom Apex.
6. Einstellung des apikalen Fünfkammerblicks mit Darstellung der Aortenklappe (AV).
7. Einstellung des PW-Dopplers im Fünfkammerblick mit Anlotung der AV, dabei Darstellung des Flussprofils der AV und Ausmessung dessen.
8. Einstellung der parasternal langen Achse. Ausmessung des Aortenklappendurchmessers.
9. Einstellung der parasternal kurzen Achse auf AV-Ebene. Ausmessung des Pulmonalklappendurchmessers.
10. Einstellung des PW-Dopplers in der parasternal kurzen Achse mit Anloten der Pulmonalklappe (PV) und Messung des Pulmonalklappenflusses.
11. Darstellung der Bauchaorta auf Höhe des Abgangs der Nierenarterien und Bestimmung der IMT anhand von drei einzelnen Messungen.

(Lang, Badano et al. 2015)

## 2.8 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung und graphische Darstellung wurde mithilfe von SPSS (IBM Statistics Version 25.0; IBM Armonik, USA) durchgeführt. Bei metrischen und normalverteilten Variablen wurde der t-Test bei unabhängigen Stichproben angewandt. Bei Vorliegen von mehr als zwei normalverteilten Variablen wurde zunächst eine ANOVA-Analyse durchgeführt. War das Ergebnis signifikant, wurde anschließend der t-Test zum Vergleich dieser Gruppen angewandt. Nicht normalverteilte Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U Test bei zwei unabhängigen Stichproben statistisch getestet. Qualitative Merkmale wurden mithilfe des exakten Tests nach Fisher bei zwei unabhängigen Gruppen bewertet. Korrelationen von ordinalskalierten Größen wurden mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho überprüft. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$  durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde durch die Beratung des Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München unterstützt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Probanden

Insgesamt wurden 100 SGA Kinder und 113 AGA Kinder untersucht. Der Median des Alters der Kinder liegt bei beiden Gruppen bei 11 Monaten (Range SGA: 10-14 vs. Range AGA: 10-14). Hinsichtlich der Geburtsmodalität lässt sich bei der SGA Gruppe ein größerer Anteil an Geburten durch Sectio feststellen (SGA: n=24 (24%) vs. AGA: n=22 (19,5%)). Die Zahlen beinhalten sowohl primäre, sekundäre als auch Notfallsectios. In der AGA Gruppe wurden keine Notfallsectios durchgeführt, im Vergleich zu zwei Fällen in der SGA Gruppe, aufgrund einer akuten Verschlechterung des fetalen Zustandes, der eine Notfallsectio erforderte. Beide Feten waren letztendlich gesund. Das mittlere Gestationsalter der SGA Kinder bei Geburt lag bei  $38,5 \pm 1,3$  SSW und bei der AGA Gruppe bei  $39,9 \pm 1,2$  SSW. Tabelle Nr.2 bietet einen Überblick über die Basisdaten der untersuchten Kinder zum Studienzeitpunkt.

	<b>SGA</b> n (%)	<b>AGA</b> n (%)
weiblich	59 (27,7)	59 (27,7)
männlich	41 (19,2)	54 (25,4)
gesamt	100 (46,9)	113 (53,1)

Tabelle 2: Basisdaten der Probanden

#### 3.2 Entwicklung und Ernährung der Kinder

Die Liniendiagramme (Abb. 2-4) stellen die Entwicklung der Mittelwerte der Perzentilen der einzelnen Vorsorgeuntersuchungen der beiden Gruppen im Vergleich dar. Bei der Betrachtung von Größen-, Gewichts- und BMI-Entwicklung ist gleichermaßen zu sehen, dass die SGA Gruppe parallel zu der AGA Gruppe wächst und gedeiht, ohne dabei einen pathologischen Perzentilensprung zu machen oder bis zur AGA Gruppe aufzuschließen. Der bleibende Unterschied der beiden Gruppen in Größe, Gewicht und BMI ist statistisch signifikant (s. Tabelle Nr.3)

## Anthropometrische Daten

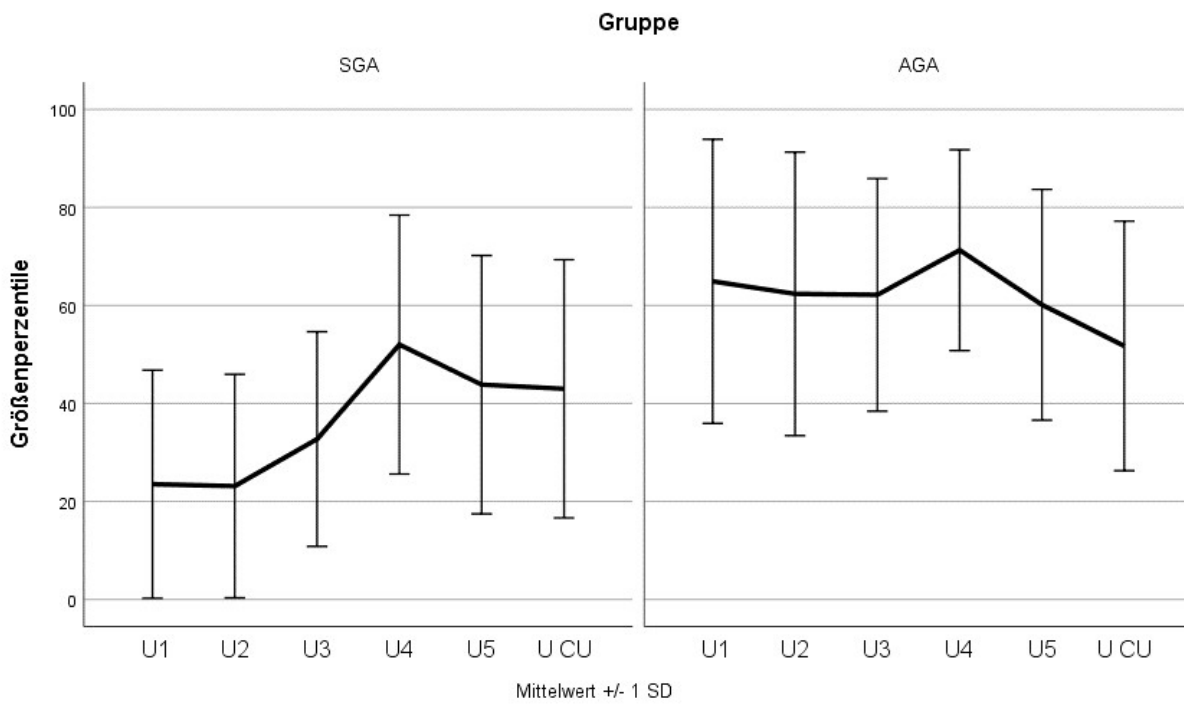


Abbildung 2: Darstellung der Entwicklung der Größenpercentilen beider Gruppen von der Geburt bis zum Studienzeitpunkt (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) *Reproduced with permission from Springer Nature*

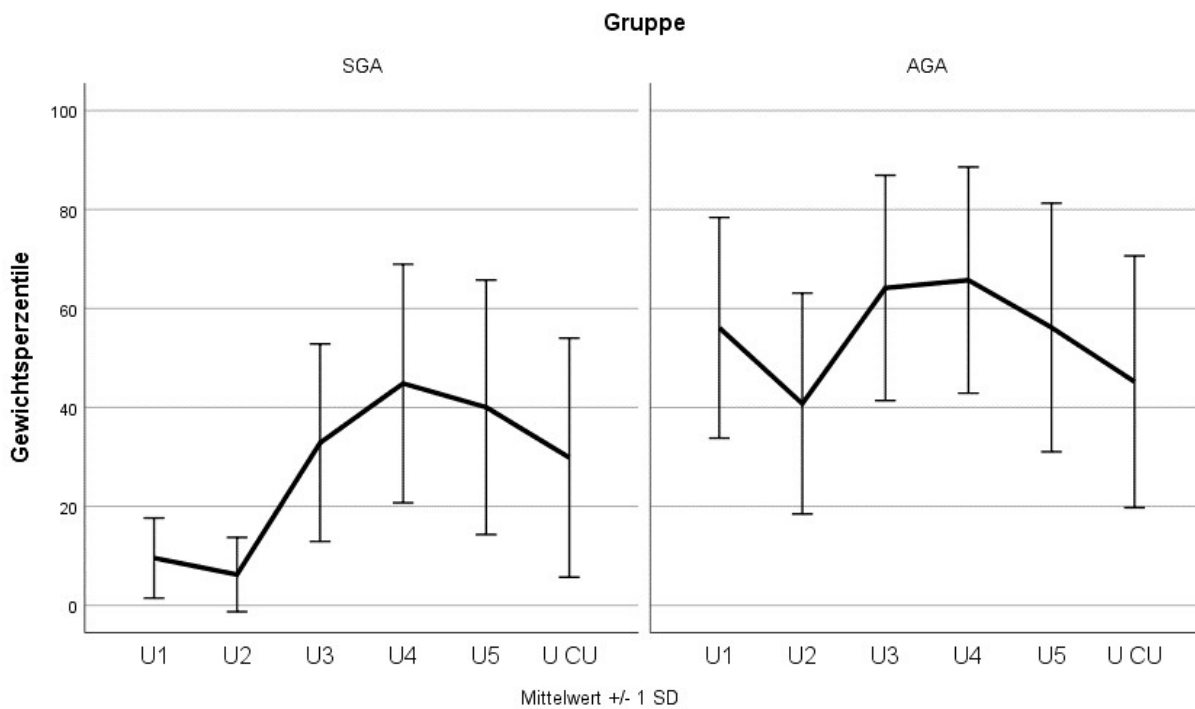


Abbildung 3: Darstellung der Entwicklung der Gewichtspercentilen beider Gruppen von der Geburt bis zum Studienzeitpunkt (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) *Reproduced with permission from Springer Nature*

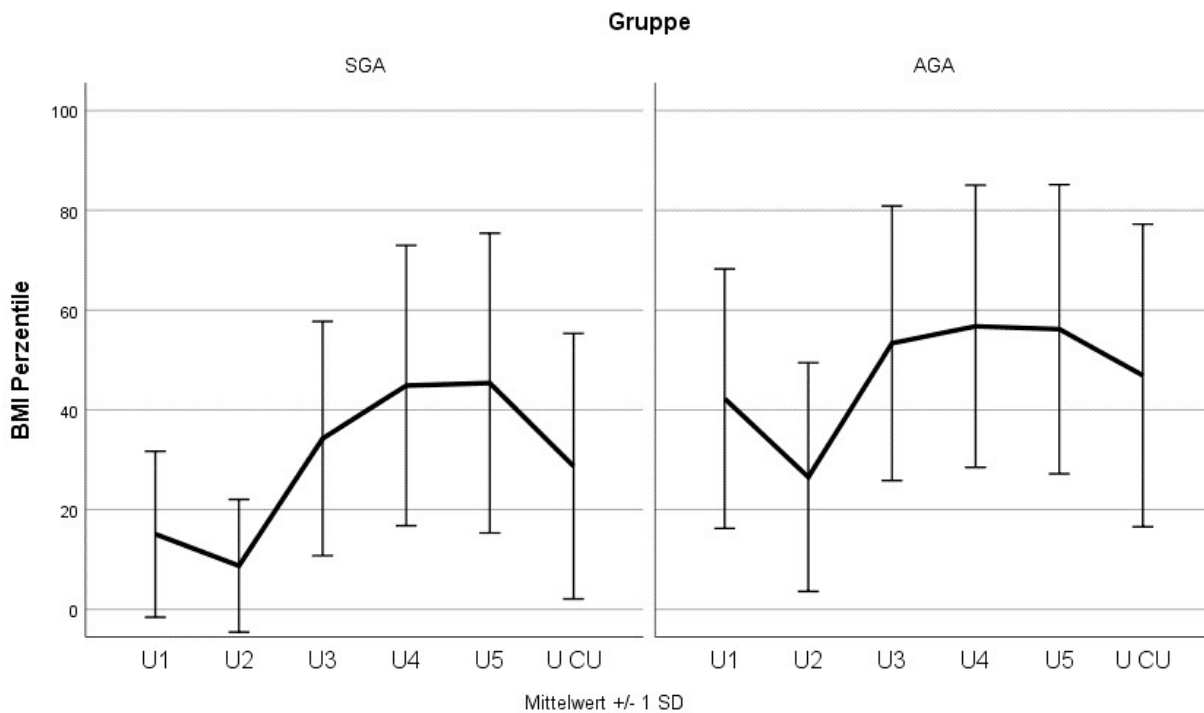


Abbildung 4: Darstellung der Entwicklung der BMI Perzentilen beider Gruppen von der Geburt bis zum Studienzeitpunkt (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) *Reproduced with permission from Springer Nature*

Vergleich zum Studienzeitpunkt (1. Lebensjahr)	SGA (n=100)	AGA (n=113)	Signifikanz p
Größe (MW±SD)	43,0±26,4	51,6±25,3	<b>0,017</b>
Gewicht (MW±SD)	29,9±24,2	44,9±25,3	<b>&lt; 0,001</b>
BMI (MW±SD)	28,7±26,6	46,6±30,2	<b>&lt; 0,001</b>

Tabelle 3: Darstellung des bleibenden Unterschieds in Größe, Gewicht und BMI; SGA vs. AGA (Angaben in Perzentilen) (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) *Reproduced with permission from Springer Nature*

## Ernährung – Unverträglichkeiten, Stillverhalten, Infektionen

Mithilfe des Fragebogens kann ein Vergleich der Ernährung der Kinder im ersten Lebensjahr zwischen beiden Gruppen durchgeführt werden. Da nicht alle Probanden den Fragebogen ausgefüllt haben, konnten letztendlich 78 SGA (31 männlich, 47 weiblich) und 78 AGA Kinder (35 männlich, 43 weiblich) ausgewertet werden. Bei allen war das Stoffwechselscreening, welches 36-72h nach der Geburt durchgeführt wurde, unauffällig. Bei der Frage nach Unverträglichkeiten direkt nach der Geburt wurde subjektiv seitens der Mütter bei insgesamt drei Probanden eine leichte Milchunverträglichkeit angegeben, weshalb sie nicht mehr stillen konnten. Dies wurde zu dem damaligen Zeitpunkt nicht von einem Arzt validiert.

Zum Studienzeitpunkt gaben Mütter aus beiden Gruppen (SGA n=7, AGA n=3) Unverträglichkeiten an, die sich unspezifisch in Form von Durchfall, Meteorismus oder Hautausschlag äußerten. Es wurden Kuhmilch, Eiweiß, Eigelb, Kiwi, Carotin und Fleisch (nicht näher bezeichnet welcher Art) als unverträgliche Nahrungsmittel angegeben.

Bei der Frage nach Infektionen zeigt sich, dass die Anzahl im Laufe des ersten Lebensjahres zunimmt, es zeigt sich jedoch kein Unterschied in der Infektionsanzahl zwischen SGA und AGA Kindern. Bei beiden Gruppen trat am häufigsten ein Durchfall ohne nachgewiesene Infektion während des ersten Lebensjahres auf.

Tabelle Nr.4 zeigt die prozentuale Verteilung der Art der Kindsernährung beider Gruppen zum Ende des vierten und des siebten Monats sowie zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung. Auffallend ist, dass der Anteil der gestillten Kinder in der AGA Gruppe bis zum Studienzeitpunkt durchweg größer ist. Das folgende Balkendiagramm (Abb. 4) veranschaulicht, welche Gründe für den Fall des nicht Stillens angegeben wurden.



<b>Ende vierter Monat</b>	<b>SGA n (%)</b>	<b>AGA n (%)</b>
ausschließlich gestillt	41 (52,6)	53 (66,3)
voll gestillt	3 (3,8)	3 (3,8)
teilweise gestillt	22 (28,2)	16 (20)
gar nicht gestillt	12 (15,4)	8 (10)
<b>Ende siebter Monat</b>		
ausschließlich gestillt	4 (5,1)	4 (5)
voll gestillt	0	0
teilweise gestillt	46 (59,0)	57 (71,3)
gar nicht gestillt	28 (35,9)	19 (23,8)
<b>Studienzeitpunkt</b>		
ausschließlich gestillt	0	0
voll gestillt	0	0
teilweise gestillt	29 (37,2)	30 (37,5)
gar nicht gestillt	49 (62,8)	50 (62,5)

Tabelle 4: Art der Ernährung am Ende des vierten, des siebten Monats und zum Studienzeitpunkt; SGA vs. AGA

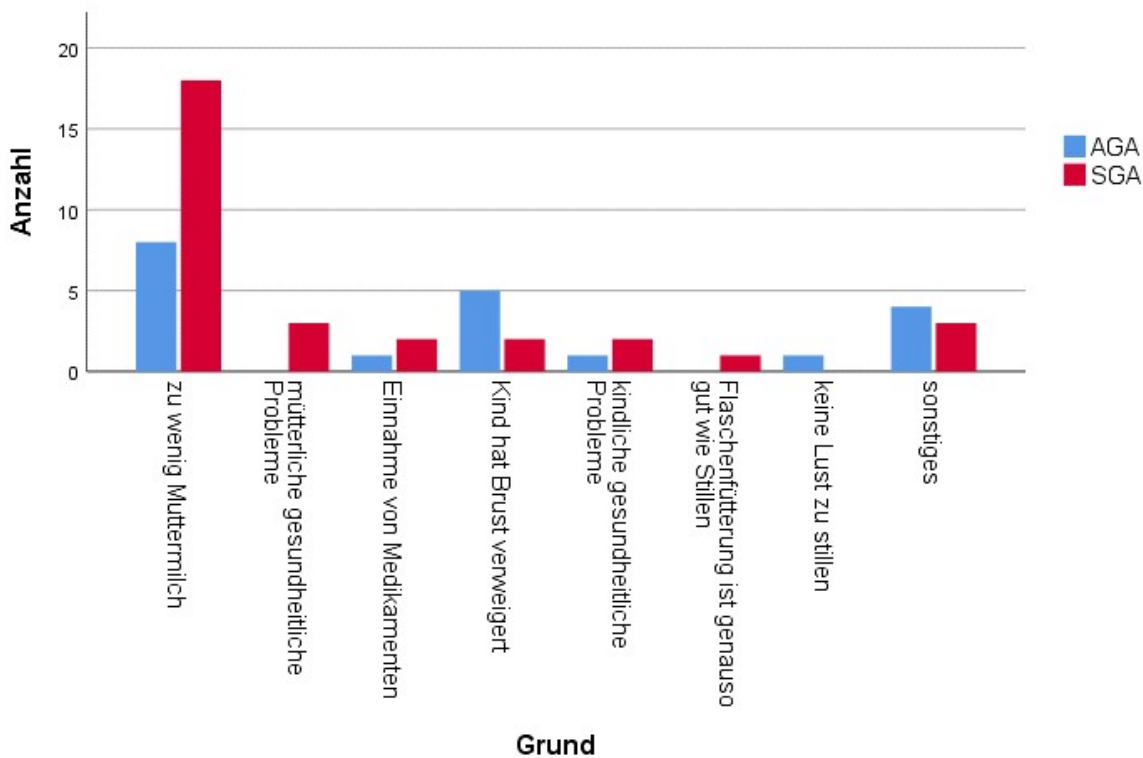


Abbildung 5: Gründe, warum nicht gestillt wurde, SGA vs. AGA

### Ernährung - Aufbaukost und Mahlzeitenanzahl

Der Nahrungsaufbau entsprach in beiden Gruppen den offiziellen Ernährungsempfehlungen (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung 2019).

Im vierten Lebensmonat erhielten die Kinder der SGA Gruppe etwas mehr Mahlzeiten über den Tag verteilt (n SGA:  $7,6 \pm 1,6$  vs. n AGA:  $7,0 \pm 1,4$  ( $p=0,014$ )).

Die Anzahl der nicht gestillten Mahlzeiten ist in der SGA Gruppe größer (n SGA:  $2,3 \pm 3,0$  vs. n AGA:  $1,2 \pm 2,2$  ( $p=0,026$ )).

Am Ende des siebten Monats erhielten die Kinder beider Gruppen annähernd gleich viele Mahlzeiten (n SGA:  $6,3 \pm 1,9$  vs. n AGA:  $6,3 \pm 1,25$  ( $p=0,653$ )). Auch hier ist die Anzahl der nicht gestillten Mahlzeiten größer als die Anzahl der Mahlzeiten mit Muttermilch in der Gruppe der SGA Kinder im Vergleich zu den AGA Kindern

(n SGA Säuglingsmilch:  $2,3 \pm 2,2$  vs n AGA Säuglingsmilch:  $1,7 \pm 2,2$  ( $p=0,043$ )). Zum Zeitpunkt der Studienuntersuchung ist die Mahlzeitenanzahl ebenfalls vergleichbar (n SGA:  $6,4 \pm 1,6$  vs. n AGA  $6,1 \pm 1,3$  ( $p= 0,398$ )).

### 3.3 Blutdruckmessung

Bei den drei Messungen konnten nicht alle drei korrekt durchgeführt werden, da die Kinder im Verlauf zu unruhig waren oder angefangen haben zu weinen, wodurch die Blutdruckwerte verfälscht wurden. Insgesamt konnte bei der ersten Messung die höchste Erfolgsrate erzielt werden, mit 87 Blutdruckwerten von SGA Kindern und 100 Werten von AGA Kindern. Die dritte Messung wies die geringste Erfolgsrate auf. Mithilfe des Friedman-Tests kann mit einer asymptotischen Signifikanz von  $p=0,911$  für die systolischen Werte und  $p=0,764$  für die diastolischen Werte der SGA Kinder und einer Signifikanz von  $p=0,169$  für die systolischen Werte und  $p=0,939$  für die diastolischen Werte der AGA Kinder kein signifikanter Unterschied bei den drei aufeinanderfolgenden Blutdruckmessungen in beiden Gruppen getestet werden.

SGA Kinder haben in allen drei Messungen sowohl systolisch als auch diastolisch einen signifikant höheren Blutdruck als die AGA Kinder (s. Tabelle Nr. 5 und Abbildung Nr.6).

<b>RR</b>	<b>SGA</b>	<b>AGA</b>	<b>Signifikanz p</b>
<b>1.Messung</b>	n=87	n=100	
systolisch (MW±SD mmHg)	92,9±9,8	87,6±10,9	<b>0,001</b>
diastolisch (MW±SD mmHg)	62,6±8,7	59,8±10,4	<b>0,049</b>
MAD (MW±SD mmHg)	72,7±7,9	69,2±9,9	<b>0,008</b>
<b>2.Messung</b>	n=85	n=95	
systolisch (MW±SD mmHg)	92,8±10,2	86,5±10,2	<b>&lt; 0,001</b>
diastolisch (MW±SD mmHg)	62,5±9,	59,2±9,5	<b>0,016</b>
MAD (MW±SD mmHg)	72,6±8,2	68,4±9,0	<b>0,001</b>
<b>3.Messung</b>	n=80	n=84	
systolisch (MW±SD mmHg)	92,2±10,2	85,6±10,0	<b>&lt; 0,001</b>
diastolisch (MW±SD mmHg)	62,5±9,0	58,5±9,6	<b>0,006</b>
MAD (MW±SD mmHg)	72,4±8,4	67,6±9,0	<b>0,001</b>
<b>Mittelwert aller Messungen</b>			
systolisch (MW±SD mmHg)	92,8±9,8	87,5±10,7	<b>0,001</b>
diastolisch (MW±SD mmHg)	63,1±8,5	60,0±10,3	<b>0,028</b>
MAD (MW±SD mmHg)	73,0±7,8	69,2±9,7	<b>0,004</b>

Tabelle 5: Blutdruckmittelwerte der ersten, zweiten und dritten Messung, sowie der Blutdruckmittelwert aller drei Messungen; SGA vs. AGA

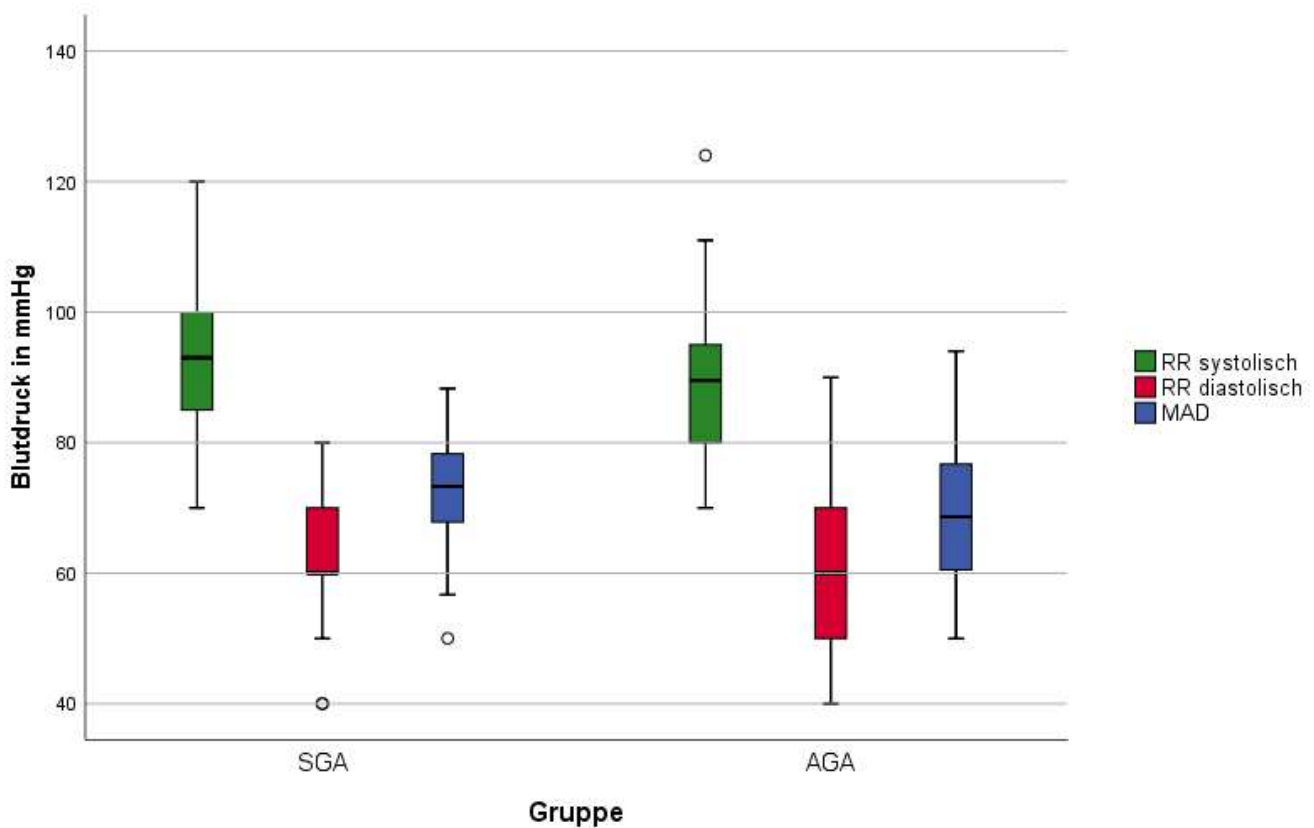


Abbildung 6: Boxplot der absolut gemessenen Blutdruckwerte SGA vs. AGA (in mmHg) (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) *Reproduced with permission from Springer Nature*

### 3.4 Subgruppenanalyse der SGA Kohorte im Hinblick auf den Blutdruck

Die SGA Kohorte wird für eine Untersuchung in zwei Untergruppen eingeteilt. Einmal in die SGA Kinder, die bei der Geburt zwischen der dritten und zehnten Perzentile lagen und einmal in die, die unterhalb der dritten Perzentile (fetal growth restriction (FGR)) geboren wurden. Es soll untersucht werden, ob sich der Blutdruck innerhalb dieser Subgruppen ebenfalls dahingehend unterscheidet, dass die kleineren SGA Kinder (FGR Subgruppe) einen höheren Blutdruck aufweisen als die etwas größeren. Anhand der absoluten Blutdruckwerte lässt sich dies bestätigen, ist jedoch nur bei dem Vergleich des systolischen und dem mittleren arteriellen Blutdrucks signifikant (s. Tabelle Nr. 6).

<b>Blutdruck</b>	<b>AGA (n=100)</b>	<b>SGA (n=32)</b>	<b>FGR (n=55)</b>	<b>p-Wert der ANOVA Analyse</b>
RR <sub>sys</sub> (MW±SD mmHg)	87,5±10,7*°	92,3±10,7°	93,1±9,2*	<b>0,002</b>
RR <sub>dia</sub> (MW±SD mmHg)	60±10,3	61,7±7,5	63,9±9,0	<b>0,055</b>
MAD (MW±SD mmHg)	69,2±9,7*	71,9±7,5	73,6±8,0*	<b>0,012</b>

\*: signifikante Unterschiede AGA vs. FGR ( $p < 0,05$ ), Verwendung des t-Tests nach erfolgter ANOVA Analyse

°: signifikante Unterschiede AGA vs. SGA ( $p < 0,05$ ), Verwendung des t-Tests nach erfolgter ANOVA Analyse

Tabelle 6: Blutdruckmittelwerte der Gruppen AGA, SGA (3.-10.Perzentile) und FGR (< 3. Perzentile) im Vergleich (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) *Reproduced with permission from Springer Nature*

### 3.5 Korrelation Blutdruck und Aufholwachstum

Es besteht ein schwacher Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Tatsache, ob die SGA Kinder in ihrem Wachstum die AGA Kinder einholen konnten, die beim systolischen Blutdruck und beim MAD statistisch signifikant ist ( $r_s$  (Aufholwachstum und RR<sub>sys</sub>)=0,239,  $p=0,026$ ;  $r_s$  (Aufholwachstum und MAD)=0,244,  $p=0,024$ ).

Als Aufholwachstum wird dabei die Bedingung des Erreichens des Perzentilenmittelwerts  $\pm$  SD des BMIs der AGA Gruppe zum Studienzeitpunkt festgelegt. Dieser liegt bei 46,6±30,2. Daraus folgt, dass alle SGA Kinder, die zum Studienzeitpunkt mit ihrem BMI mindestens die 16.Perzentile erreicht haben, ein Aufholwachstum zeigen konnten.

Insgesamt trifft diese Bedingung für 58 Kinder der SGA Gruppe zu, 42 bleiben unterhalb der 16.Perzentile.

Bei dem Vergleich der Blutdruckmittelwerte derjenigen SGA Kinder, die die 16.Perzentile erreicht haben, mit denen, die kleiner geblieben sind, fallen niedrigere Blutdruckwerte bei den SGA Kindern, die innerhalb ihrer Ursprungsperzentile gewachsen sind und kein Aufholwachstum verzeichneten, auf. (s. Abbildung Nr.7).

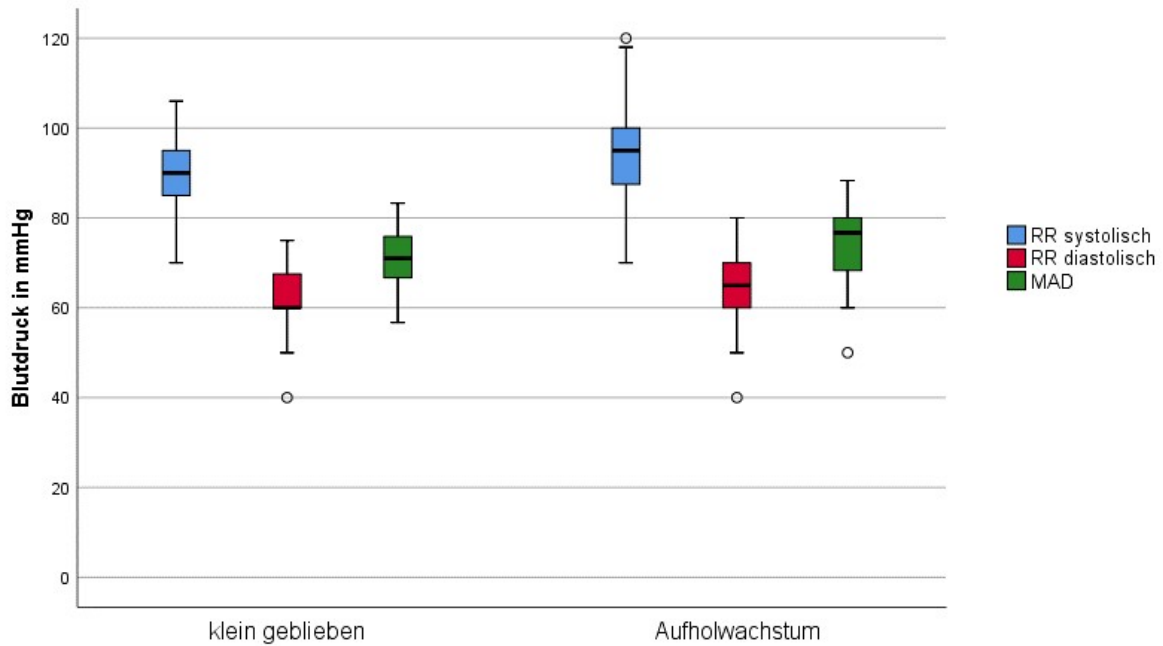


Abbildung 7: Einfluss des Aufholwachstums auf den Blutdruck der Kinder innerhalb der SGA Kohorte (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) *Reproduced with permission from Springer Nature*

### 3.6 Korrelation Blutdruck und Stillverhalten

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Blutdruckwerten und der Tatsache, ob die Kinder gestillt wurden, liegt nicht vor (s. Tabelle Nr. 7).

	<b>SGA</b> <b><math>r_s</math> (Signifikanz p)</b>	<b>AGA</b> <b><math>r_s</math> (Signifikanz p)</b>
$r_s$ (nicht gestillt und $RR_{sys}$ )	0,057 (0,646)	0,222 (0,059)
$r_s$ (nicht gestillt und $RR_{dia}$ )	0,071 (0,569)	0,138 (0,243)
$r_s$ (nicht gestillt und MAD)	0,064 (0,608)	0,212 (0,072)

Tabelle 7: Korrelation nach Spearman-Rho von Blutdruckmittelwerten und Nichtstillen

Es folgt die Gegenüberstellung der Blutdruckmittelwerte von den Kindern, die gestillt wurden mit denjenigen, die nicht gestillt wurden. Allerdings ist die Gruppengröße n der nicht gestillten Kinder sowohl in der SGA ( $n_{\text{nicht gestillt}}: 13$  vs.  $n_{\text{gestillt}}: 65$ ) als auch in der AGA Gruppe ( $n_{\text{nicht gestillt}}: 11$  vs.  $n_{\text{gestillt}}: 67$ ) klein. Deswegen wird die Studienkohorte nach unterschiedlichen Zeiträumen des Stillens, entsprechend den Zeiträumen des Fragebogens, aufgeteilt. (s. Tabellen Nr.8 und 9).

<b>SGA Gruppe</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>RR<sub>sys</sub></b>	<b>RR<sub>dia</sub></b>	<b>MAD</b>
<b>Stilldauer</b>		<b>(MW±SD)</b>	<b>(MW±SD)</b>	<b>(MW±SD)</b>
0-4 Monate	20	93,1±9,3	65,0±9,9	74,4±8,8
5-7 Monate	8	88,1±11,7	62,3±10,4	70,9±10,1
7 Monate	9	93,3±6,1	65,5±10,5	74,8±8,5
> 7 Monate	41	92,3±10,1	60,9±7,5	71,4±6,9

Tabelle 8: Darstellung der Blutdruckmittelwerte der SGA Gruppe, eingeteilt nach Stilldauer (Angaben in mmHg)

<b>AGA Gruppe</b>	<b>Anzahl n</b>	<b>RR<sub>sys</sub></b>	<b>RR<sub>dia</sub></b>	<b>MAD</b>
<b>Stilldauer</b>		<b>(MW±SD)</b>	<b>(MW±SD)</b>	<b>(MW±SD)</b>
0-4 Monate	14	88,4±11,8	60,4±13,7	69,8±11,9
5-7 Monate	4	93,5±5,0	52,5±3,5	66,2±4,0
7 Monate	14	85,9±11,3	60,0±9,7	68,7±9,9
> 7 Monate	46	83,2±8,8	57,3±9,9	65,9±8,9

Tabelle 9: Darstellung der Blutdruckmittelwerte der AGA Gruppe, eingeteilt nach Stilldauer (Angaben in mmHg)

Die beiden Untergruppen mit der jeweils größten Gruppengröße n sind einmal die Gruppe „Stilldauer von 0-4 Monaten“ und einmal „Dauer von über sieben Monaten“, sowohl in der AGA als auch in der SGA Gruppe. Bezogen auf die Gesamtkohorte der Studie sind die Blutdruckwerte bei längerer Stilldauer niedriger (s. Tabelle Nr.10).



<b>Stilldauer</b>	<b>0-4 Monate</b>	<b>&gt; 7 Monate</b>	<b>Signifikanz p</b>
<b>AGA</b>	n=14	n=46	
RR <sub>sys</sub> (MW±SD mmHg)	88,4±11,8	83,2±8,8	<b>0,098</b>
RR <sub>dia</sub> (MW±SD mmHg)	60,4±13,7	57,3±9,9	<b>0,380</b>
MAD (MW±SD mmHg)	69,8±11,9	65,9±8,9	<b>0,229</b>
<b>SGA</b>	n=20	n=41	
RR <sub>sys</sub> (MW±SD mmHg)	93,1±9,3	92,3±10,1	<b>0,800</b>
RR <sub>dia</sub> (MW±SD mmHg)	65,0±9,9	60,9±7,5	<b>0,135</b>
MAD (MW±SD mmHg)	74,4±8,8	71,4±6,9	<b>0,181</b>
<b>Gesamte Kohorte</b>	n=34	n=87	
RR <sub>sys</sub> (MW±SD mmHg)	91,2±10,4	87,4±10,4	<b>0,088</b>
RR <sub>dia</sub> (MW±SD mmHg)	63,2±11,6	59,0±9,0	<b>0,079</b>
MAD (MW±SD mmHg)	72,5±10,2	68,4±8,5	<b>0,036</b>

Tabelle 10: Blutdruckmittelwerte der unterschiedlich lang gestillten Untergruppen (0-4 Monate vs. > 7 Monate; AGA, SGA und Gesamtkohorte)

### 3.7 Auswertung der EKG Aufzeichnungen

Insgesamt konnten 110 EKG Messungen der AGA Gruppe und 98 Messungen der SGA Gruppe in die Auswertung mit einbezogen werden. Die Herzzeitintervalle sind bei den SGA Kindern jeweils kürzer, wobei ein signifikanter Unterschied lediglich beim QRS Komplex und somit der ventrikulären Erregungsausbreitung getestet werden kann (s. Tabelle Nr.11)

<b>Herzzeitintervall</b>	<b>SGA</b>	<b>AGA</b>	<b>Signifikanz p</b>
P Welle (MW±SD in ms)	55,2±8,2	56,0±8,6	<b>0,491</b>
PQ Zeit (MW±SD in ms)	96,8±13,6	100,3±15,0	<b>0,089</b>
QRS Komplex (MW±SD in ms)	57,1±6,1	59,5±7,4	<b>0,010</b>
QT Zeit (MW±SD in ms)	264,9±18,9	266,0±22,1	<b>0,536</b>
QTc Zeit (MW±SD in ms)	347,1±20,2	348,8±19,4	<b>0,714</b>

Tabelle 11: Herzzeitintervalle SGA vs. AGA

### 3.8 Echokardiographische Untersuchung

Insgesamt konnten 79 Untersuchungen der SGA Kinder und 93 Untersuchungen der AGA Kinder für die Auswertung verwertet werden. Kein Echokardiographieparameter unterscheidet sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Herzmorphologie im endsystolischen Zustand zeigt einen kürzeren Längsdurchmesser sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels der SGA Kinder. Bei der Bestimmung des Tei Index, welcher die globale Funktion des rechten Ventrikels widerspiegelt, zeigt sich, dass beide Gruppen eine normwertige rechtsventrikuläre Funktion haben (Tei Index > 0,50). Die SGA Gruppe liegt jedoch bei einem niedrigeren Wert. Die fehlende Signifikanz des Unterschieds kann mitunter daran liegen, dass die Messung des Tei Index eine niedrigere Erfolgsquote hatte, im Vergleich zu den anderen Parametern und somit nur 42 AGA Messungen und 34 SGA Messungen verwertet werden konnten. Die Untersuchung der aortalen IMT zeigt ebenfalls keinen Unterschied bei AGA und SGA Gruppe (SGA (MW±SD in cm): 0,13±0,05 vs. AGA (MW±SD in cm) 0,14±0,05; Signifikanz p= 0,322. Tabelle Nr.12 zeigt die Messungen der Parameter des rechten Herzen, Tabelle Nr.13 die Parameter des linken.

<b>Parameter des rechten Herzen</b>	<b>SGA</b>	<b>AGA</b>	<b>Signifikanz p</b>
RV längs (MW±SD in mm)	32,4±3,1	33,1±2,8	<b>0,121</b>
RV quer (MW±SD in mm)	17,5±2,0	17,6±1,9	<b>0,744</b>
TAPSE (MW±SD in cm)	1,69±0,3	1,69±0,3	<b>0,953</b>
Tei Index (MW±SD)	0,59±0,2	0,64±0,1	<b>0,093</b>
Pulmonalklappe (MW±SD in cm)	0,87±0,1	0,88±0,1	<b>0,552</b>
PK V max (MW±SD in m/s)	1,07±0,2	1,1±0,2	<b>0,343</b>
PK V mean (MW±SD in m/s)	0,73±0,1	0,74±0,1	<b>0,412</b>
PK P max (MW±SD in mmHg)	4,75±1,7	4,97±1,5	<b>0,419</b>
PK P mean (MW±SD in mmHg)	2,49±0,9	2,55±0,72	<b>0,613</b>

Tabelle 12: Echokardiographieparameter des rechten Herzen, SGA vs. AGA

<b>Parameter des linken Herzen</b>	<b>SGA</b>	<b>AGA</b>	<b>Signifikanz p</b>
LV längs (MW±SD in mm)	35,6±2,9	36,3±2,9	<b>0,086</b>
LV quer (MW±SD in mm)	21,6±2,3	21,8±2,4	<b>0,663</b>
MAPSE (MW±SD in cm)	0,86±0,1	0,9±0,1	<b>0,073</b>
MV E max (MW±SD in m/s)	1,02±0,1	1,0±0,2	<b>0,460</b>
MV A max (MW±SD in m/s)	0,75±0,1	0,74±0,1	<b>0,856</b>
MV E/A Ratio (MW±SD in m/s)	1,38±0,2	1,36±0,2	<b>0,590</b>
LV S (MW±SD in m/s)	0,07±0,01	0,07±0,01	<b>0,334</b>
LV E' (MW±SD in m/s)	0,13±0,02	0,15±0,1	<b>0,283</b>
LV A' (MW±SD in m/s)	0,07±0,02	0,07±0,02	<b>0,151</b>
Aortenklappe (MW±SD in cm)	0,87±0,1	0,87±0,1	<b>0,485</b>
AK V max (MW±SD in m/s)	1,08±0,1	1,07±0,1	<b>0,808</b>
AK V mean (MW±SD in m/s)	0,72±0,1	0,73±0,1	<b>0,887</b>
AK P max (MW±SD in mmHg)	4,73±1,2	4,68±1,3	<b>0,812</b>
AK P mean (MW±SD in mmHg)	2,45±0,6	2,46±0,7	<b>0,927</b>

Tabelle 13: Echokardiographieparameter des linken Herzen, SGA vs. AGA

### 3.9 Korrelation der Echokardiographieparameter mit dem Blutdruck

Es kann bei keinem Echokardiographieparameter ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem systolischen, diastolischen Blutdruck oder dem MAD nachgewiesen werden (s. Tabelle Nr.14).

	<b>RR sys</b> r <sub>s</sub> (Signifikanz p- Wert)	<b>RR dia</b> r <sub>s</sub> (Signifikanz p- Wert)	<b>MAD</b> r <sub>s</sub> (Signifikanz p- Wert)
RV längs	-0,013 (0,869)	-0,038 (0,640)	-0,030 (0,712)
RV quer	-0,016 (0,847)	-0,070 (0,387)	-0,063 (0,442)
TAPSE	0,015 (0,871)	-0,049 (0,589)	-0,025 (0,780)
Tei Index	0,034 (0,787)	-0,022 (0,859)	-0,002 (0,987)
Pulmonalklappe	0,0003 (0,998)	0,008 (0,924)	-0,003 (0,974)
PV V max	0,240 (0,005)	0,172 (0,045)	0,227 (0,008)
PV V mean	0,238 (0,005)	0,187 (0,030)	0,232 (0,007)
PV P max	0,235 (0,006)	0,165 (0,055)	0,220 (0,010)
PV P mean	0,229 (0,007)	0,170 (0,047)	0,218 (0,011)
LV längs	0,091 (0,264)	-0,080 (0,324)	0,089 (0,275)
LV quer	0,029 (0,717)	-0,004 (0,963)	0,025 (0,764)
MAPSE	-0,056 (0,537)	-0,041 (0,648)	-0,037 (0,686)
MV E max	0,163 (0,080)	0,067 (0,475)	0,140 (0,132)
MV A max	0,035 (0,708)	0,027 (0,774)	0,030 (0,747)
MV E/A Ratio	0,026 (0,781)	0,015 (0,873)	0,033 (0,726)
LV S	-0,157 (0,134)	-0,128 (0,220)	-0,139 (0,182)
LV E'	-0,125 (0,232)	-0,058 (0,581)	-0,089 (0,397)
LV A'	-0,043 (0,680)	0,024 (0,818)	-0,008 (0,938)
Aortenklappe	0,042 (0,609)	0,078 (0,348)	0,057 (0,491)
AV V max	0,077 (0,372)	0,113 (0,188)	0,115 (0,181)
AV V mean	0,055 (0,520)	0,088 (0,307)	0,092 (0,285)
AV P max	0,078 (0,365)	0,114 (0,184)	0,116 (0,176)
AV P mean	0,057 (0,506)	0,095 (0,267)	0,096 (0,262)

Tabelle 14: Korrelation nach Spearman-Rho der Echokardiographieparameter mit dem Blutdruck

## 4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bereits in einem Alter von einem Jahr kardiovaskuläre Veränderungen im Sinne der fetalen Programmierung bei wachstumsretardierten Kindern zur Ausprägung kommen können. Der gemessene, signifikant höhere Blutdruck bei wachstumsretardierten Kindern im frühen Kindesalter, kann den Grundstein für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter legen.

### 4.1 Die Studienkohorte

Beiden Studiengruppen wurde eine vergleichbare Anzahl an Kindern zugeteilt. Zudem wurde versucht, bei dem Gestationsalter jede SSW ab 36+0 SSW in beiden Gruppen in gleichen Anteilen zu repräsentieren, um so vergleichbare Voraussetzungen bei den Probanden der SGA und der AGA Gruppe zu schaffen.

Die Vergleichbarkeit beider Gruppen wurde bei dem einjährigen Follow Up durch den Drop-out Wert von 27% reduziert. Diese Lost-to-follow-up Gruppe ist heterogen, mit unterschiedlich starken Ausfällen in beiden Gruppen. Der Verlust von Probanden war in der SGA Gruppe größer (n=49) als in der AGA Gruppe (n=30).

Da die Konstitution und Entwicklung von Kindern neben paternalen und maternalen Faktoren auch von der ethnischen Herkunft abhängig ist, wäre es ideal gewesen, wenn eine ethnisch einheitliche Kohorte vorgelegen hätte (Gardosi, Chang et al. 1992).

Da die Bevölkerung aller Länder durch die voranschreitende Globalisierung jedoch zunehmend multikultureller wird, war dies schwer zu realisieren. Die vorliegende Studienkohorte enthält somit sowohl Kinder mit deutschen, als auch mit italienischen, spanischen, türkischen, brasilianischen und asiatischen Wurzeln. Dies muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, stärkt aber die Anwendbarkeit der Daten auf eine moderne, globalisierte Gesellschaft. Die anthropometrischen Daten der Kinder wurden nicht nach länderspezifischen Perzentilen verglichen, sondern einheitlich nach den Perzentilen von Kromeyer-Hauschild et al (Kromeyer-Hauschild 2001).

### 4.2 Die Datenerhebung

Die Gewinnung der Daten des Blutdrucks, EKGs und der Echokardiographie war stark abhängig von der Mitarbeit der Kinder. Gerade bei diesen Untersuchungen stellte das Alter der Kinder von einem Jahr eine Herausforderung dar, da sie während der Untersuchungen teilweise sehr unruhig waren. Die Messergebnisse von unruhigen Probanden wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da sie nicht die standardisierten Untersuchungsmethoden erfüllten und somit zu falschen Schlüssen hätten führen können. Die Anamnese der

Kindsentwicklung, die mit den Eltern durchgeführt wurde, und die Gewinnung der Gewichts- und Größendaten konnten durchweg komplikationslos erhoben werden.

Die meisten Studien zu diesem Themenkomplex wurden bisher an jüngeren oder älteren Kindern als in der vorliegenden Studie, teilweise auch an jungen Erwachsenen durchgeführt, sodass die Kindsentwicklung bisher nur lückenhaft dargestellt ist (Crispi, Bijmens et al. 2010, Fabricius-Bjerre, Jensen et al. 2011, Cruz-Lemini, Crispi et al. 2014). Somit stellt die Untersuchung von Einjährigen, wie in der vorliegenden Arbeit, eine sinnvolle Ergänzung für die bisherige Studienlage dar.

### 4.3 SGA Geburtlichkeit als Risikofaktor für arterielle Hypertonie und die Rolle des Aufholwachstums

Die vorliegende Studie zeigt, dass SGA Kinder bereits im ersten Lebensjahr einen höheren arteriellen Blutdruck im Vergleich zu gesunden Kontrollkindern entwickeln können.

Bei der Studie von Flynn et al. handelt es sich um eine Erweiterung des "Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents.", auf den sich viele der bisher veröffentlichten Arbeiten bezüglich des höheren Blutdrucks bei SGA Kindern beziehen (2004). In ihrer Arbeit betonen Flynn et al., dass es bei mehreren Blutdruckmessungen in einer Untersuchung zu verschiedenen Werten kommen kann, wobei die Variabilität nicht so groß sei, als dass sie die Einordnung des Blutdrucks in gesund oder pathologisch nicht ermöglichen könne. Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigt. Ebenso betonen Flynn et al., dass die Blutdruckwerte stets mit Berücksichtigung von Geschlecht, Alter und Größe interpretiert werden sollten, um eine falsche Einordnung der Pathogenität von Blutdruckwerten zu vermeiden. Aufgrund dessen ist es schwer, Vergleichswerte oder Richtwerte für den Blutdruck bei Kindern im Alter von einem Jahr für eine europäische Kohorte, wie die in der vorliegenden Studie, zu finden. Die Perzentilen, die Flynn et al. in ihrer Arbeit definiert haben, lassen sich nicht ohne weiteres mit den Werten dieser Kohorte vergleichen, da die Größenangaben auf einer amerikanischen Kohorte basieren. Dennoch kann orientierend festgehalten werden, dass die von Flynn et al. definierte Grenze, ab der eine weitergehende Abklärung des kardiovaskulären Risikoprofils erfolgen sollte, von einem Blutdruckwert von 98/52 mmHg bei Jungs und 98/54 mmHg bei Mädchen im Alter von einem Jahr, in der vorliegenden Studienkohorte nicht überschritten wurde. Somit liegen auch die im Vergleich zur AGA Gruppe höheren Werte der SGA Gruppe noch im Referenzbereich und sind nicht als pathologisch erhöht zu betrachten.

Eine vergleichbare Gruppe von SGA Kindern und Kontrollkindern wurde von Cruz-Lemini et al. 2014 im Alter von sechs Monaten untersucht. Die Ergebnisse bestätigen einen signifikant höheren Blutdruck der SGA Kinder. Ebenso haben sie herausgearbeitet, dass die

diastolischen Blutdruckwerte häufiger im pathologischen Bereich liegen, als die systolischen (Cruz-Lemini, Crispi et al. 2014). Dies stimmt mit den in dieser Studie vorliegenden Ergebnissen überein.

Bei Anwendung der Subgruppenanalyse in FGR vs. SGA vs. AGA zeigt sich bei beiden SGA Subgruppen ein höherer arterieller Blutdruck im Vergleich zu den AGA Kindern. Statistisch signifikant ist hier jedoch nur der Vergleich zwischen AGA und FGR. Bei dem Vergleich der SGA mit der AGA Kohorte ist lediglich der systolische Blutdruck signifikant höher. Dies kann mitunter auch durch die unterschiedlich hohe Fallzahl der Subgruppen erklärbar sein. Zudem bestätigt das Ergebnis die Vermutung, dass je gravierender die Wachstumsrestriktion ausgeprägt ist, desto deutlicher manifestiert sich das kardiovaskuläre Risikoprofil (Crispi, Crovetto et al. 2018).

Schließlich erwähnen Edvardsson et al. in ihrem Review auch Studien, die keine Assoziation zwischen SGA Geburt und erhöhtem Blutdruck finden konnten (Edvardsson, Steinhorsdottir et al. 2012). Aufgrund der Entdeckung der teilweise kontroversen Studienlage kommen sie zu dem Entschluss, dass es keine lineare Beziehung zwischen Blutdruck und Geburtsgewicht geben könne und betonen, in Anlehnung an weitere Studien, die Rolle des Aufholwachstums.

Bei der weiteren Recherche bezüglich der Dreiecksbeziehung aus Geburtsgewicht, Blutdruck und Aufholwachstum, fiel auf, dass die einzelnen Studien jeweils keine einheitliche Definition von SGA und Aufholwachstum angewandt haben, wodurch die Vergleichbarkeit der Aussagen abgeschwächt wird. Karlberg et al. stellten schon früh fest, dass die Prävalenz des Aufholwachstums innerhalb einer Kohorte stark variieren kann, sobald unterschiedliche Definitionen dafür angewandt werden (Karlberg and Albertsson-Wikland 1995). Campisi et al. arbeiten in ihrem Review verschiedene, oft angewandte, Definitionen mehrerer Arbeiten heraus (Campisi, Carbone et al. 2019).

In Anlehnung an dieses Review wurde die Definition für das Aufholwachstum der Kohorte dieser Studie festgesetzt. Allerdings wird die Aussagekraft dieser Berechnung dadurch eingeschränkt, dass eine Punktprävalenz des Aufholens zum Studienzeitpunkt errechnet wurde und diese auch nur in Bezug auf den BMI der in der Studie eingeschlossenen Kontrollgruppe. Dies stärkt zunächst die interne Validität der Studie, jedoch schwächt es die externe, da die Kohorte nicht uneingeschränkt auf die allgemeine Bevölkerung übertragen werden kann. Die Untersuchung der Korrelation des Blutdrucks mit dem Aufholwachstum in dieser Arbeit untersucht somit nicht das Gesamtkonstrukt des Aufholens über mehrere Jahre, sondern vielmehr, wie viele der SGA Kinder es zum Studienzeitpunkt geschafft haben, mit ihrem BMI der AGA Gruppe aufzuschließen und inwiefern sich deren Blutdruck von den anderen SGA Kindern unterscheidet.



Einige der bisher veröffentlichten Studien beziehen laut Campisi et al. das Aufholwachstum ausschließlich auf die Körpergröße. In der vorliegenden Studie wurde versucht, möglichst umfassend sowohl die Größe als auch das Körpergewicht zu berücksichtigen, indem der BMI als Maß angewandt wurde, sodass ersichtlich wird, inwiefern beide Komponenten Auswirkungen auf den Blutdruck haben. Mehrere Autoren haben bereits dafür geworben, dass die Entstehung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei SGA Kindern das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels mehrerer Faktoren sind und nicht lediglich zwei Faktoren in eine direkte Beziehung gesetzt werden können (Edvardsson, Steinhorsdottir et al. 2012, Campisi, Carbone et al. 2019).

Trotz der geringen externen Validität der vorliegenden Studie, stimmen die Ergebnisse mit den bisherigen Veröffentlichungen überein. SGA Kinder haben einen signifikant höheren Blutdruck als AGA Kinder und es ist von Vorteil für sie, innerhalb ihrer Perzentilenordnung zu gedeihen, oder die Perzentilen langsam und kontinuierlich aufzuholen, anstelle eines möglichst schnellen Wachstums in höhere Perzentilen in den ersten Lebensmonaten.

#### 4.4 Einfluss der frühen kindlichen Ernährung auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der SGA Kinder

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen positiven Effekt des Stillens mit einer Dauer von mindestens 6 Monaten auf die Entwicklung des kindlichen Blutdrucks. Dies entspricht der allgemeinen Stillempfehlung der World Health Organization (WHO) von 2003. Laut dieser Empfehlung sollen Kinder möglichst sechs Monate ausschließlich gestillt werden (Dewey 2003). Dies scheint sich positiv auf die motorische Entwicklung der Kinder, sowie auf den Schutz des Magen-Darm-Trakts vor Infektionen auszuwirken.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich zudem ein protektiver kardiovaskulärer Einfluss feststellen. Verschiedene Arbeiten bestätigen diese Ergebnisse ebenfalls, sodass man Müttern mit SGA Kindern die Empfehlung zum Stillen, sofern möglich, geben sollte. Das Stillen stellt somit einen ersten präventiven Ansatz im frühen Lebensabschnitt der SGA Kinder dar (Martin, Gunnell et al. 2005, Horta, Loret de Mola et al. 2015, Rodriguez-Lopez, Osorio et al. 2016).

#### 4.5 Der Stellenwert weiterer kardiologischer Diagnostik

Die Ergebnisse der EKG Untersuchung ergeben keine Pathologien oder signifikanten Unterschiede zwischen SGA und AGA Gruppe. Lediglich der QRS Komplex, der die ventrikuläre Erregungsausbreitung darstellt, ist in der SGA Gruppe signifikant kürzer als bei der AGA Gruppe. Dies könnte mit der morphologisch kleineren Herzgröße von den SGA

Kindern erklärbar sein, jedoch zeigen die morphologischen Messungen mithilfe der Echokardiographie in der Kohorte dieser Arbeit keine signifikant kleineren Herzen der SGA Gruppe.

Letztendlich hat der kürzere QRS Komplex bei den SGA Kindern jedoch keinen pathologischen Wert. Anhand dieser Ergebnisse ist die Methode des EKGs, für die Überwachung des kardiovaskulären Risikoprofils von SGA Kindern, eher ungeeignet.

Dies spiegelt sich auch in den bisher benannten Studien wieder. Flynn et al. betonen dies in ihrer Leitlinie zur Handhabung der arteriellen Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen ebenfalls (Flynn, Kaelber et al. 2017). Die meisten anderen Studien haben als Endpunkte den Blutdruck, die aortale IMT oder andere echokardiographische Parameter verwendet, nur sehr wenige setzen das EKG ein. Schaffer et al. verwenden eine 24 Stunden EKG Messung, um die HRV von SGA Kindern mit AGA Kindern zu vergleichen, Herzzeitintervalle wurden hier jedoch nicht berücksichtigt (Schaffer, Burkhardt et al. 2008).

Andere Studien haben die Verwendung eines portablen transabdominellen fetalen EKGs zur Überwachung von SGA Feten überprüft und kamen zu dem Entschluss, dass sich diese Methode gerade in höheren SSW zur fetalen Überwachung eignen kann (Kapaya, Dimelow et al. 2019). Jedoch gab es in diesen Studien kein postnatales Follow-Up und somit sind die gewonnenen Daten nicht vergleichbar und schwer in die aktuelle Studienlage einzuordnen.

Während die meisten der erwähnten Studien, die echokardiographische Parameter von SGA und AGA Kindern miteinander verglichen haben, signifikante Unterschiede feststellen konnten, kann das in dieser Arbeit bei den einjährigen Kindern nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse der gemessenen Parameter stimmen in der Größenordnung mit denen in der Arbeit von Crispi et al. sowie Cruz-Lemini et al. überein und sind nicht als pathologisch zu werten (Crispi, Bijmans et al. 2010, Cruz-Lemini, Crispi et al. 2016). Im Hinblick auf die Herzgröße, welche in dieser Arbeit anhand von longitudinalem und diagonalem Diameter, ähnlich wie in der Arbeit von Crispi et al., festgesetzt wurde, sind die Ergebnisse beider Gruppen dieser Arbeit der gleichen Größenordnung wie die der Kontrollgruppe von Crispi et al. zugehörig. Dies zeigt ebenfalls keine pathologische Abweichung der echokardiographischen Messergebnisse bei der vorliegenden SGA Kohorte. Somit ergibt sich in dieser Studienkohorte kein Hinweis auf strukturelle oder funktionelle Einschränkungen der Herzen der SGA Kinder im Alter von einem Jahr.

Cruz-Lemini et al. entwickelten in ihrer Studie anhand von Echokardiographieparametern einen Score, mit welchem das kardiovaskuläre Risikoprofil der SGA Kindern näher definiert werden können sollte (Cruz-Lemini, Crispi et al. 2014). Anhand der Ergebnisse der

vorliegenden Arbeit würde sich jedoch vielmehr der arterielle Blutdruck als Kontrollparameter eignen, um frühzeitig pathologische Veränderungen detektieren zu können. Die fehlende Korrelation von Blutdruck- und Echokardiographiemesswerten zeigt zudem, dass nicht unbedingt auf einen linearen Zusammenhang zwischen diesen Messgrößen geschlossen werden kann und dass ein höherer Blutdruck nicht direkt zu morphologischen oder funktionellen Veränderungen der Herzen führen muss.

Da die Kinder dieser Arbeit jedoch erst das erste Lebensjahr vollendet haben, kann auch die Möglichkeit bestehen, dass sich morphologische Veränderungen später noch ausbilden und dann im Echokardiogramm erkennbar werden. Der höhere Blutdruck in bereits so jungen Jahren kann somit als Hinweis gewertet werden, dass sich in Zukunft kardiologische Pathologien ausbilden könnten, sodass man die betroffenen Kinder trotz initial unauffälligem Echokardiogramm wiederholt echokardiographisch kontrollieren sollte, um Veränderungen rechtzeitig zu erkennen.

Flynn et al. empfehlen in ihrer Leitlinie die Anwendung der Echokardiographie, sobald überlegt wird, eine medikamentöse Therapie einzuführen, sowie ebenfalls als Verlaufskontrolle, um mögliche Organschäden rechtzeitig zu erkennen (Flynn, Kaelber et al. 2017). So steht auch bei ihnen zunächst die Messung des Blutdrucks als Screeningparameter im Vordergrund.

Crispi et al. betonen in ihrer Arbeit, dass man am deutlichsten echokardiographische Unterschiede bei besonders schweren Formen der Wachstumsrestriktion sehen konnte (Crispi, Crovetto et al. 2018). Da es sich bei dieser Studienkohorte jedoch nicht um diese besonders schwer betroffene Form der SGA Kinder handelt, könnten die fehlenden Unterschiede eventuell dadurch erklärbar sein. Dies würde zudem die Vermutung stützen, dass late-onset SGA Kinder weniger gravierend, aber dennoch eingeschränkt in ihrer kardiovaskulären Entwicklung sind (Figueras and Gratacós 2014).

Ebenfalls abweichend von bisherigen Studienergebnissen sind die Untersuchungsergebnisse der aortalen IMT. Während bei der vorliegenden Kohorte keine Unterschiede zwischen SGA und AGA Kohorte feststellbar sind, berichten einige Studien von einer signifikant verdickten IMT bei SGA Kindern. Teilweise wird jedoch die IMT der Arteria carotis gemessen. Eventuell lassen sich zervikal frühe Veränderungen eher erkennen, als an der Aorta abdominalis, die in der vorliegenden Studie für die IMT Messungen verwendet wurde. Crispi et al. untersuchten zudem die Kinder mit einem Alter von fünf Jahren.

Muniz et al. betonen eine Dickenzunahme der IMT sowohl zervikal als auch abdominal. Jedoch sind die Probanden in dieser Studie bei der Untersuchung ebenfalls zwischen sechs und acht Jahren alt gewesen (Muñiz Fontán, Oulego Erroz et al. 2019). Die Altersgruppe von einem Jahr, wie in der vorliegenden Studie, könnte einen zu frühen Untersuchungszeitpunkt darstellen, um Veränderungen der Gefäßwand zu erkennen. Skilton et al. zeigten zwar bereits

im Neugeborenen Alter Wandveränderungen, allerdings war die Kohorte mit einer Teilnehmerzahl von n=25 pro Gruppe relativ klein, was die statistische Aussage der Ergebnisse abschwächt (Skilton, Evans et al. 2005, Crispi, Bijns et al. 2010). Ebenso wurde die IMT bei Muniz et al., die als abdominal bezeichnet wurde, am Aortenbogen thorakal gemessen, nicht auf der Höhe des Abgangs der Nierenarterie, wie in der vorliegenden Arbeit. Jedoch stellten Cruz-Lemini et al. ebenfalls pathologische IMT Veränderungen bei sechs Monate alten SGA Säuglingen fest (Cruz-Lemini, Crispi et al. 2016).

Aufgrund divergierender Methoden der IMT Messungen und dem Risiko, dass höhere Blutdruckwerte über einen längeren Zeitraum bestehend, allmählich zu einer erhöhten IMT führen können, ist es insgesamt ratsam, die in der vorliegenden Studie untersuchte Kohorte in weiteren Lebensabschnitten ultrasonographisch zu kontrollieren, um möglicherweise bisher unentdeckte oder noch nicht manifestierte Pathologien rechtzeitig diagnostizieren zu können (Grau, Subirana et al. 2012, Zhao, Liu et al. 2019).

#### 4.6 Ausblick

Die bisherige Studienlage berücksichtigend, ist es aufgrund der Studienvariabilität mit jeweils unterschiedlichen Definitionen von SGA Geburt und der Tatsache des Aufholwachstums als auch mit unterschiedlichen Ethnien der Kohorten nur begrenzt möglich, eine allgemein gültige Aussage bezüglich des Outcomes und der Behandlung von SGA Kindern zu treffen. Trotzdem ist diese Studie eine der wenigen, die wachstumsretardierte Kinder systematisch erfasst und nachuntersucht. Bei Einordnung der in dieser Studie gewonnen Ergebnisse, bestätigt sich die Hypothese vieler Autoren, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil der SGA Kinder erhöht sein kann. Die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte sollte weiter beobachtet und Kontrolluntersuchungen im höheren Lebensalter durchgeführt werden, um die jetzt gewonnen Erkenntnisse zu validieren und um sie besser in die Gesamtentwicklung der Kinder einordnen zu können

Es wurden bereits verschiedene Ansätze für die Behandlung der beeinflussbaren Faktoren diskutiert. Diese beziehen frühe, regelmäßige körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und regelmäßige Follow-Up Untersuchungen der Kinder mit ein. Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann die protektive Wirkung des Stillens der Kinder in den ersten Lebensmonaten zudem bestätigt werden. Bezüglich der Ernährung wurden weitergehend Empfehlungen ausgesprochen, in den ersten fünf Lebensjahren Omega-3-Fettsäuren zu supplementieren, da sich dies günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirke (Cruz-Lemini, Crispi et al. 2014, Skilton, Pahkala et al. 2015, Flynn, Kaelber et al. 2017).

Beeinflussbar ist ebenfalls der Zeitpunkt, ab dem mit regelmäßigen Blutdruckkontrollen bei SGA Kindern begonnen werden sollte. Während Flynn et al. in ihrer Leitlinie bei der

Empfehlung, ab dem dritten Lebensjahr einmal jährlich den Blutdruck zu messen, bleiben, warben Cruz-Lemini et al. bereits 2014 dafür, bei SGA Kindern vor dem dritten Lebensjahr mit den Messungen zu beginnen. Die vorliegenden Studienergebnisse unterstützen diese Aufforderung, da ersichtlich wird, dass sich bereits im ersten Lebensjahr höhere Blutdruckwerte manifestieren können.

Trotz der schwierigen Vergleichbarkeit der bisherigen Erkenntnisse, lassen sich insgesamt einheitliche Tendenzen erkennen. Um diese Tendenzen weiterhin zu bestätigen und um sie allgemein verwerten zu können, sollte in zukünftigen Studien an SGA Kindern darauf geachtet werden, einheitliche Definitionen für alle zu berücksichtigenden Faktoren festzulegen. Zudem sollte die Interaktion der einzelnen Einflussgrößen auf den Blutdruck der Kinder genauer betrachtet werden, um ein Beziehungsgefüge zu erstellen, welches erlaubt, ein einheitliches Vorgehen bei SGA Kindern in der kardiologischen Kontrolle festzusetzen.

Laut Crispi et al. kann man die sogenannte „second hit-Theorie“, die ihre Ursprünge in der Onkologie hat, auch auf SGA Geborene anwenden. Die Theorie besagt, dass zwei Ereignisse zur Ausbildung einer Krankheit führen können. In dem Fall der SGA Kinder ist das niedrige Geburtsgewicht das erste Ereignis. Verschiedene Umstände der individuellen kindlichen Entwicklung, wie etwa frühe Formulaernährung und Überernährung der Kinder oder eine zu späte erste kardiologische Untersuchung können dann zu einer Manifestation von Krankheiten, wie der arteriellen Hypertonie führen (Crispi, Crovetto et al. 2018). Diese Überlegung verdeutlicht nun einmal mehr, wie wichtig es ist, allgemeingültige präventive Ansätze für SGA Geborene, beispielsweise als Leitlinie, zu formulieren, um Eckpfeiler der kindlichen Entwicklung, in denen Fehler bezüglich der kardiovaskulären Entwicklung gemacht werden können, zu eradizieren.

Da wie in der Einleitung bereits erwähnt, auch ein hohes maternales Alter ein Risikofaktor für eine SGA Geburt darstellt und in Deutschland die Tendenz des Alters der Mütter bei ihrer ersten Geburt steigt, wird der Umstand der SGA Geburt in Zukunft an Bedeutung gewinnen (Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung 2021).

Umso wichtiger wird es somit, ein umfassendes Konzept, von dem geburtshilflichen Management der SGA Feten, über ihre Entwicklung in den frühen Lebensjahren bis hin zur Adoleszenz und das junge Erwachsenenalter zu entwickeln, um nicht länger auf einzelne Studienergebnisse mit uneinheitlichen Richtlinien und Kohorten zurückgreifen zu müssen, die tendenziell mehrheitlich sowohl die early-onset als auch die late-onset SGA Kinder als Risikogruppe für die Entwicklung kardiovaskulärer Krankheiten ansehen.

## 5 Zusammenfassung

Einleitung: Kinder, die unterhalb der zehnten Perzentile geboren werden, werden in die Gruppe der small-for-gestational-age (SGA) Feten eingeteilt. Mehrere Studien haben ein schlechteres kardiovaskuläres, metabolisches und neurologisches Outcome bei diesen Kindern nachgewiesen als bei normal groß geborenen Kindern. Dieses Risikoprofil betrifft, anders als bisher angenommen, nicht nur Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion, sondern auch die genannte SGA Kohorte. Ziel der vorliegenden CURIOSA Studie ist es, das Risikoprofil der früheren SGA Kinder im Alter von einem Jahr im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu untersuchen, um letztlich präventive Strategien für diese Kinder zu entwickeln.

Methodik: In der prospektiven longitudinalen Kohorten Studie wurden von September 2016 bis Dezember 2018 insgesamt 329 Probanden in der Frauenklinik rechts der Isar rekrutiert. Die Studie begann mit der pränatalen Datenerhebung. Nach einem Jahr wurden die Kinder erneut zu einer Follow-Up Untersuchung eingeladen. 100 ehemalige SGA Kindern und 113 gesunde Kontrollen konnten untersucht werden. Der Drop out Wert lag bei 27%, aufgrund von Unerreichbarkeit der Probanden oder nachträglichem Entschluss, nicht mehr an der Studie teilnehmen zu wollen. Die Untersuchung enthielt eine Anamnese inklusive Fragebogen zu der kindlichen Ernährung, Erhebung anthropometrischer Daten, drei standardisierte Blutdruckmessungen am ruhigen Kind mit einem Abstand von jeweils zehn Minuten, eine EKG Aufzeichnung und ein Echokardiogramm.

Ergebnisse: Bei der vorliegenden Studienkohorte haben ehemalige SGA Kinder einen signifikant höheren Blutdruck verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe. Diejenigen SGA Kinder, die zum Studienzeitpunkt mit ihrem Wachstum der Kontrollgruppe aufschließen konnten, zeigen höhere Blutdruckwerte als diejenigen, die innerhalb ihrer Perzentilenordnung gewachsen sind. Eine Stilldauer von mindestens 6 Monaten wirkt sich positiv auf das kardiovaskuläre Risikoprofil sowohl von SGA als auch von Kontrollkindern aus. Die elektro- und echokardiographischen Untersuchungen zeigen keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen und keine Pathologien.

Schlussfolgerung: Ein höherer arterieller Blutdruck kann sich bei SGA Geborenen bereits in dem Alter von einem Jahr manifestieren. Dieses Studienergebnis kann ein erster Hinweis sein, dass es wichtig ist, bei SGA Geborenen früher mit regelmäßigen Blutdruckkontrollen zu beginnen, als wie bisher von der European Society of Hypertension vorgeschlagen, erst ab dem dritten Lebensjahr. Weitere Studien, um dieses Ergebnis zu überprüfen, sind allerdings notwendig.

## 6 Literaturverzeichnis

(2004). "The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents."

Pediatrics **114**(2 Suppl 4th Report): 555-576.

Albertsson-Wikland, K., M. Boguszewski and J. Karlberg (1998).

"Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status."

Horm Res **49 Suppl 2**: 7-13.

Ananth, C. V., M. R. Peltier, M. R. Chavez, R. S. Kirby, D. Getahun and A. M. Vintzileos (2007).

"Recurrence of ischemic placental disease."

Obstet Gynecol **110**(1): 128-133.

Armstrong, J., J. J. Reilly and T. Child Hlth Information (2002).

"Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity."

Lancet **359**(9322): 2003-2004.

Barker, D. J., C. Osmond, J. Golding, D. Kuh and M. E. Wadsworth (1989).

"Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease."

Bmj **298**(6673): 564-567.

Barker, D. J., C. Osmond, S. J. Simmonds and G. A. Wield (1993).

"The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life."

Bmj **306**(6875): 422-426.

Baschat, A. A., E. Cosmi, C. M. Bilardo, H. Wolf, C. Berg, S. Rigano, U. Germer, D. Moyano, S. Turan, J. Hartung, A. Bhide, T. Muller, S. Bower, K. H. Nicolaidis, B. Thilaganathan, U. Gembruch, E. Ferrazzi, K. Hecher, H. L. Galan and C. R. Harman (2007).

"Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction."

Obstetrics and Gynecology **109**(2): 253-261.

Baschat, A. A. and U. Gembruch (2003).

"The cerebroplacental Doppler ratio revisited."

Ultrasound Obstet Gynecol **21**(2): 124-127.

Bauer, A., J. W. Kantelhardt, P. Barthel, R. Schneider, T. Makikallio, K. Ulm, K. Hnatkova, A. Schomig, H. Huikuri, A. Bunde, M. Malik and G. Schmidt (2006).

"Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study."

Lancet **367**(9523): 1674-1681.

Beroyz, G., R. Casale (1994).

"Clasp - a randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of preeclampsia among 9364 pregnant women."

Lancet **343**(8898): 619-629.

Bleumink, G. S., A. M. Knetsch, M. C. Sturkenboom, S. M. Straus, A. Hofman, J. W. Deckers, J. C. Witteman and B. H. Stricker (2004).

"Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study."

Eur Heart J **25**(18): 1614-1619.

Boers, K. E., L. van Wyk, J. A. van der Post, A. Kwee, M. G. van Pampus, M. E.

Spaanderdam, J. J. Duvekot, H. A. Bremer, F. M. Delemarre, K. W. Bloemenkamp, C. J. de Groot, C. Willekes, M. Rijken, F. J. Roumen, J. G. Thornton, J. M. van Lith, B. W. Mol, S. le Cessie and S. A. Scherjon (2012).

"Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT."

Am J Obstet Gynecol **206**(4): 344.e341-347.

Boers, K. E., S. M. Vijgen, D. Bijlenga, J. A. van der Post, D. J. Bekedam, A. Kwee, P. C. van der Salm, M. G. van Pampus, M. E. Spaanderman, K. de Boer, J. J. Duvekot, H. A. Bremer, T. H. Hasaart, F. M. Delemarre, K. W. Bloemenkamp, C. A. van Meir, C. Willekes, E. J. Wijnen, M. Rijken, S. le Cessie, F. J. Roumen, J. G. Thornton, J. M. van Lith, B. W. Mol and S. A. Scherjon (2010).

"Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT)."

Bmj **341**: c7087.

Bogdarina, I., S. Welham, P. J. King, S. P. Burns and A. J. L. Clark (2007).

"Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension."

Circulation Research **100**(4): 520-526.

Brenner, B. M., D. L. Garcia and S. Anderson (1988).

"Glomeruli and blood pressure - less of one, more the other."

American Journal of Hypertension **1**(4): 335-347.

Buchhorn, R., S. Meint and C. Willaschek (2016).

"The Impact of Early Life Stress on Growth and Cardiovascular Risk: A Possible Example for Autonomic Imprinting?"

PLoS One **11**(11): e0166447.



Bujold, E., S. Roberge, Y. Lacasse, M. Bureau, F. Audibert, S. Marcoux, J. C. Forest and Y. Giguere (2010).  
"Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy A Meta-Analysis."  
Obstetrics and Gynecology **116**(2): 402-414.

Campisi, S. C., S. E. Carbone and S. Zlotkin (2019).  
"Catch-Up Growth in Full-Term Small for Gestational Age Infants: A Systematic Review."  
Advances in Nutrition **10**(1): 104-111.

Cardoso-Demartini, A. A., M. C. S. Boguszewski and C. A. D. Alves (2019).  
"Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age."  
Jornal De Pediatria **95**: S23-S29.

Chang, T. C., S. C. Robson, R. J. Boys and J. A. Spencer (1992).  
"Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?"  
Obstet Gynecol **80**(6): 1030-1038.

Cowie, M. R., D. A. Wood, A. J. Coats, S. G. Thompson, P. A. Poole-Wilson, V. Suresh and G. C. Sutton (1999).  
"Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study."  
Eur Heart J **20**(6): 421-428.

Crispi, F., B. Bijnens, F. Figueras, J. Bartrons, E. Eixarch, F. Le Noble, A. Ahmed and E. Gratacos (2010).  
"Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children."  
Circulation **121**(22): 2427-2436.

Crispi, F., F. Crovetto and E. Gratacos (2018).  
"Intrauterine growth restriction and later cardiovascular function."  
Early Human Development **126**: 23-27.

Crispi, F., F. Figueras, M. Cruz-Lemini, J. Bartrons, B. Bijnens and E. Gratacos (2012).  
"Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity."  
Am J Obstet Gynecol **207**(2): 121.e121-129.

Crovetto, F., F. Crispi, E. Scuzzocchio, I. Mercade, E. Meler, F. Figueras and E. Gratacos (2014).  
"First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler."  
Ultrasound Obstet Gynecol **43**(1): 34-40.

Cruz-Lemini, M., F. Crispi, B. Valenzuela-Alcaraz, F. Figueras, O. Gomez, M. Sitges, B. Bijmens and E. Gratacos (2014).

"A fetal cardiovascular score to predict infant hypertension and arterial remodeling in intrauterine growth restriction."

American Journal of Obstetrics and Gynecology **210**(6): 22.

Cruz-Lemini, M., F. Crispi, B. Valenzuela-Alcaraz, F. Figueras, M. Sitges, B. Bijmens and E. Gratacos (2016).

"Fetal cardiovascular remodeling persists at 6 months in infants with intrauterine growth restriction."

Ultrasound Obstet Gynecol **48**(3): 349-356.

Dawes, G. S., M. Moulden and C. W. Redman (1992).

"Short-term fetal heart rate variation, decelerations, and umbilical flow velocity waveforms before labor."

Obstet Gynecol **80**(4): 673-678.

de Zegher, F., I. Francois, M. van Helvoirt, D. Beckers, L. Ibanez and P. Chatelain (1998).

"Growth hormone treatment of short children born small for gestational age."

Trends in Endocrinology and Metabolism **9**(6): 233-237.

de Zegher, F. and A. Hokken-Koelega (2005).

"Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term."

Pediatrics **115**(4): e458-462.

Dewey, K. (2003).

"Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child."

Divon, M. Y., D. A. Guidetti, J. J. Braverman, E. Oberlander, O. Langer and I. R. Merkatz (1988).

"Intrauterine growth retardation--a prospective study of the diagnostic value of real-time sonography combined with umbilical artery flow velocimetry."

Obstet Gynecol **72**(4): 611-614.

Edvardsson, V. O., S. D. Steinthorsdottir, S. B. Eliasdottir, O. S. Indridason and R. Palsson (2012).

"Birth weight and childhood blood pressure."

Curr Hypertens Rep **14**(6): 596-602.

Fabricius-Bjerre, S., R. B. Jensen, K. Færch, T. Larsen, C. Mølgaard, K. F. Michaelsen, A. Vaag and G. Greisen (2011).

"Impact of Birth Weight and Early Infant Weight Gain on Insulin Resistance and Associated Cardiovascular Risk Factors in Adolescence."

PLOS ONE **6**(6): e20595.

Figueras, F. and E. Gratacós (2014).

"Update on the Diagnosis and Classification of Fetal Growth Restriction and Proposal of a Stage-Based Management Protocol."

Fetal Diagnosis and Therapy **36**(2): 86-98.

Flynn, J. T., D. C. Kaelber, C. M. Baker-Smith, D. Blowey, A. E. Carroll, S. R. Daniels, S. D. de Ferranti, J. M. Dionne, B. Falkner, S. K. Flinn, S. S. Gidding, C. Goodwin, M. G. Leu, M. E. Powers, C. Rea, J. Samuels, M. Simasek, V. V. Thaker and E. M. Urbina (2017).

"Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents."

Pediatrics **140**(3).

Fouzas, S., A. A. Karatza, P. A. Davlouros, D. Chrysis, D. Alexopoulos, S. Mantagos and G. Dimitriou (2014).

"Neonatal cardiac dysfunction in intrauterine growth restriction."

Pediatr Res **75**(5): 651-657.

Franco, M. C. P., D. E. Casarini, M. S. Carneiro-Ramos, A. L. Sawaya, M. L. M. Barreto-Chaves and R. Sesso (2008).

"Circulating renin-angiotensin system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight?"

Clinical Science **114**(5-6): 375-380.

Gardosi, J., A. Chang, B. Kalyan, D. Sahota and E. M. Symonds (1992).

"Customised antenatal growth charts."

Lancet **339**(8788): 283-287.

Gardosi, J., V. Madurasinghe, M. Williams, A. Malik and A. Francis (2013).

"Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study."

Bmj **346**: f108.

Gillman, M. W., S. L. Rifas-Shiman, C. A. Camargo, C. S. Berkey, A. L. Frazier, H. R. H. Rockett, A. E. Field and G. A. Colditz (2001).

"Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants."

Jama-Journal of the American Medical Association **285**(19): 2461-2467.

Gluckman, P. D. and M. A. Hanson (2004).

"The developmental origins of the metabolic syndrome."

Trends Endocrinol Metab **15**(4): 183-187.

Gluckman, P. D., M. A. Hanson and C. Pinal (2005).

"The developmental origins of adult disease."

Matern Child Nutr **1**(3): 130-141.

Gramellini, D., M. C. Folli, S. Raboni, E. Vadora and A. Merialdi (1992).  
"Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome."  
Obstet Gynecol **79**(3): 416-420.

Grau, M., I. Subirana, D. Agis, R. Ramos, X. Basagana, R. Marti, E. de Groot, R. J. Arnold, J. Marrugat, N. Kunzli and R. Elosua (2012).  
"Carotid Intima-media Thickness in the Spanish Population: Reference Ranges and Association With Cardiovascular Risk Factors."  
Revista Espanola De Cardiologia **65**(12): 1086-1093.

Gulmezoglu, A. M. and G. J. Hofmeyr (2000).  
"Betamimetics for suspected impaired fetal growth."  
Cochrane Database Syst Rev(2): Cd000036.

Hadlock, F. P., R. B. Harrist, R. S. Sharman, R. L. Deter and S. K. Park (1985).  
"Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study."  
Am J Obstet Gynecol **151**(3): 333-337.

Hales, C. N. and D. J. Barker (2001).  
"The thrifty phenotype hypothesis."  
Br Med Bull **60**: 5-20.

Henson, G., G. S. Dawes and C. W. Redman (1984).  
"Characterization of the reduced heart rate variation in growth-retarded fetuses."  
Br J Obstet Gynaecol **91**(8): 751-755.

Hindmarsh, P. C., S. Bryan, M. P. Geary and T. J. Cole (2010).  
"Effects of current size, postnatal growth, and birth size on blood pressure in early childhood."  
Pediatrics **126**(6): e1507-1513.

Hokken-Koelega, A. C., W. J. De Waal, T. C. Sas, Y. Van Pareren and N. J. Arends (2004).  
"Small for gestational age (SGA): endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment."  
J Pediatr Endocrinol Metab **17 Suppl 3**: 463-469.

Hokkenkoelega, A. C. S., M. A. J. Deridder, R. J. Lemmen, H. Denhartog, S. Dekeizerschrama and S. L. S. Drop (1995).  
"Children born small-for-gestational-age - do they catch-up."  
Pediatric Research **38**(2): 267-271.

Horta, B. L., C. Loret de Mola and C. G. Victora (2015).  
"Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis."  
Acta Paediatr **104**(467): 30-37.

Huhn, E. A., S. Lobmaier, T. Fischer, R. Schneider, A. Bauer, K. T. Schneider and G. Schmidt (2011).  
 "New computerized fetal heart rate analysis for surveillance of intrauterine growth restriction."  
Prenat Diagn **31**(5): 509-514.

Jacobson, S. L., R. Imhof, N. Manning, V. Mannion, D. Little, E. Rey and C. Redman (1990).  
 "The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation."  
Am J Obstet Gynecol **162**(1): 110-114.

Jahn, A., O. Razum and P. Berle (1998).  
 "Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases."  
Acta Obstet Gynecol Scand **77**(6): 643-648.

Javorka, K., Z. Lehotska, M. Kozar, Z. Uhríkova, B. Kolarovszki, M. Javorka and M. Zibolen (2017).  
 "Heart Rate Variability in Newborns."  
Physiological Research **66**: S203-S214.

Jung, H., M. Rosilio, W. F. Blum, W. F. Blum and S. L. S. Drop (2008).  
 "Growth Hormone Treatment for Short Stature in Children Born Small for Gestational Age."  
Advances in Therapy **25**(10): 951-978.

K. T. M. Schneider, H. S. (2008).  
Der SGA-Fetus — die intrauterine Wachstumsrestriktion, Springer, Berlin, Heidelberg.

Kantelhardt, J. W., A. Bauer, A. Y. Schumann, P. Barthel, R. Schneider, M. Malik and G. Schmidt (2007).  
 "Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk."  
Chaos **17**(1): 015112.

Kapaya, H., E. R. Dimelow and D. Anumba (2019).  
 "Is portable foetal electrocardiogram monitor feasible for foetal heart rate monitoring of small for gestational age foetuses in the home environment."  
Journal of Obstetrics and Gynaecology **39**(8): 1081-1086.

Karlberg, J. and K. Albertsson-Wikland (1995).  
 "Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height."  
Pediatr Res **38**(5): 733-739.

Khoury, M. J., J. D. Erickson, J. F. Cordero and B. J. McCarthy (1988).  
 "Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study."  
Pediatrics **82**(1): 83-90.

Kirk, J. (2012).

"Indications for growth hormone therapy in children."

Archives of Disease in Childhood **97**(1): 63-68.

Koletzko, B., R. von Kries, R. Closa, J. Escribano, S. Scaglioni, M. Giovannini, J. Beyer, H. Demmelmair, D. Gruszfeld, A. Dobrzanska, A. Sengier, J. P. Langhendries, M. F. Rolland Cachera and V. Grote (2009).

"Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial."

Am J Clin Nutr **89**(6): 1836-1845.

Kones, R. and U. Rumana (2017).

"Cardiometabolic diseases of civilization: history and maturation of an evolving global threat. An update and call to action."

Ann Med **49**(3): 260-274.

Kramer, M. S., R. Platt, H. Yang, H. McNamara and R. H. Usher (1999).

"Are all growth-restricted newborns created equal(ly)?"

Pediatrics **103**(3): 599-602.

Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M, Kunze, D (2001).

"Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben."

Monatsschrift Kinderheilkunde **149**(Issue 8): pp 807–818.

Lang, R. M., L. P. Badano, V. Mor-Avi, J. Afilalo, A. Armstrong, L. Ernande, F. A.

Flachskampf, E. Foster, S. A. Goldstein, T. Kuznetsova, P. Lancellotti, D. Muraru, M. H.

Picard, E. R. Rietzschel, L. Rudski, K. T. Spencer, W. Tsang and J. U. Voigt (2015).

"Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging."

J Am Soc Echocardiogr **28**(1): 1-39.e14.

Langley-Evans, S. C., R. C. Sherman, S. J. M. Welham, M. O. Nwagwu, D. S. Gardner and A. A. Jackson (1999).

"Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system."

Biochemical Society Transactions **27**(2): 88-93.

Larroque, B., S. Bertrais, P. Czernichow and J. Leger (2001).

"School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study."

Pediatrics **108**(1): 111-115.

Laurin, J. and P. H. Persson (1987).

"The effect of bedrest in hospital on fetal outcome in pregnancies complicated by intra-uterine growth retardation."

Acta Obstet Gynecol Scand **66**(5): 407-411.

Laurini, R., J. Laurin and K. Marsal (1994).

"Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation."

Acta Obstet Gynecol Scand **73**(7): 529-534.

Law, C. M., C. H. D. Fall, C. N. Martyn and C. Osmond (1996).

"Raised adult blood pressure linked to failure to achieve growth potential in utero."

BMJ **312**(7044): 1479.

Lee, P. A., S. D. Chernausek, A. C. Hokken-Koelega and P. Czernichow (2003).

"International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001."

Pediatrics **111**(6 Pt 1): 1253-1261.

Leger, J., C. Limoni, D. Collin and P. Czernichow (1998).

"Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age."

Pediatr Res **43**(6): 808-812.

Leunissen, R. W., G. F. Kerkhof, T. Stijnen and A. Hokken-Koelega (2009).

"Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood."

Jama **301**(21): 2234-2242.

Leunissen, R. W., G. F. Kerkhof, T. Stijnen and A. C. Hokken-Koelega (2012).

"Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness."

Horm Res Paediatr **77**(6): 394-401.

Lobmaier, S. M., E. A. Huhn, S. Pildner von Steinburg, A. Muller, T. Schuster, J. U. Ortiz, G. Schmidt and K. T. Schneider (2012).

"Phase-rectified signal averaging as a new method for surveillance of growth restricted fetuses."

J Matern Fetal Neonatal Med **25**(12): 2523-2528.

Lurbe, E., E. Agabiti-Rosei, J. K. Cruickshank, A. Dominiczak, S. Erdine, A. Hirth, C. Invitti, M. Litwin, G. Mancia, D. Pall, W. Rascher, J. Redon, F. Schaefer, T. Seeman, M. Sinha, S. Stabouli, N. J. Webb, E. Wuhl and A. Zanchetti (2016).

"2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents."

J Hypertens **34**(10): 1887-1920.

Martin, R. M., D. Gunnell and G. D. Smith (2005).

"Breastfeeding in infancy and blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis."

Am J Epidemiol **161**(1): 15-26.

Meyer, S., A. Raisig, L. Gortner, M. F. Ong, M. Bucheler and E. Tutdibi (2009).

"In utero tobacco exposure: the effects of heavy and very heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal State of Saarland, Germany."

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **146**(1): 37-40.

Muñiz Fontán, M., I. Oulego Erroz, D. Revilla Orias, A. Muñoz Lozón, A. Rodríguez Núñez and E. Lurbe I. Ferrer (2019).

"Thoracic Aortic Intima-Media Thickness in Preschool Children Born Small for Gestational Age."

The Journal of Pediatrics **208**: 81-88.e82.

Nijhuis, I. J., J. ten Hof, E. J. Mulder, J. G. Nijhuis, H. Narayan, D. J. Taylor and G. H. Visser (2000).

"Fetal heart rate in relation to its variation in normal and growth retarded fetuses."

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **89**(1): 27-33.

Odibo, A. O., D. Nelson, D. M. Stamilio, H. M. Sehdev and G. A. Macones (2006).

"Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction."

Am J Perinatol **23**(5): 325-328.

Oros, D., F. Figueras, R. Cruz-Martinez, E. Meler, M. Munmany and E. Gratacos (2011).

"Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses."

Ultrasound Obstet Gynecol **37**(2): 191-195.

Rakow, A., M. Katz-Salamon, M. Ericson, A. Edner and M. Vanpee (2013).

"Decreased heart rate variability in children born with low birth weight." Pediatr Res **74**(3): 339-343.

Rizzo, G. and D. Arduini (1991).

"Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation."

Am J Obstet Gynecol **165**(4 Pt 1): 876-882.



Rodriguez-Lopez, M., L. Osorio, R. Acosta-Rojas, J. Figueras, M. Cruz-Lemini, F. Figueras, B. Bijmens, E. Gratacos and F. Crispi (2016).  
"Influence of breastfeeding and postnatal nutrition on cardiovascular remodeling induced by fetal growth restriction."  
Pediatric Research **79**(1): 100-106.

Savchev, S., F. Figueras, M. Sanz-Cortes, M. Cruz-Lemini, S. Triunfo, F. Botet and E. Gratacos (2014).  
"Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction."  
Fetal Diagn Ther **36**(2): 99-105.

Say, L., A. M. Gulmezoglu and G. J. Hofmeyr (2003).  
"Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth."  
Cochrane Database Syst Rev(1): Cd000148.

Schaffer, L., T. Burkhardt, D. Muller-Vizentini, M. Rauh, M. Tomaske, R. A. Mieth, U. Bauersfeld and E. Beinder (2008).  
"Cardiac autonomic balance in small-for-gestational-age neonates."  
Am J Physiol Heart Circ Physiol **294**(2): H884-890.

Sehgal, A., T. Doctor and S. Menahem (2013).  
"Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming."  
J Pediatr **163**(5): 1296-1300.

Singhal, A., T. J. Cole, M. Fewtrell, K. Kennedy, T. Stephenson, A. Elias-Jones and A. Lucas (2007).  
"Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure?"  
Circulation **115**(2): 213-220.

Skilton, M. R., N. Evans, K. A. Griffiths, J. A. Harmer and D. S. Celermajer (2005).  
"Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction."  
Lancet **365**(9469): 1484-1486.

Skilton, M. R., K. Pahkala, J. S. A. Viikari, T. Ronnema, O. Simell, A. Jula, H. Niinikoski, D. S. Celermajer and O. T. Raitakari (2015).  
"The Association of Dietary Alpha-Linolenic Acid with Blood Pressure and Subclinical Atherosclerosis in People Born Small for Gestational Age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project Study."  
Journal of Pediatrics **166**(5): 1252-U1478.

Stanek, J. and J. Biesiada (2016).

"Clustering and classical analysis of clinical and placental phenotypes in fetal growth restriction and constitutional fetal smallness."

Placenta **42**: 93-105.

Sullivan, B. A. and K. D. Fairchild (2015).

"Predictive monitoring for sepsis and necrotizing enterocolitis to prevent shock."

Seminars in Fetal & Neonatal Medicine **20**(4): 255-261.

Tanner, J. M. and F. Falkner (1986).

Human Growth: A Comprehensive Treatise. Methodology; Ecological, Genetic and Nutritional Effects on Growth, Plenum.

van der Steen, M., G. F. Kerkhof, C. C. J. Smeets and A. C. S. Hokken-Koelega (2017).

"Cardiovascular risk factors and carotid intima media thickness in young adults born small for gestational age after cessation of growth hormone treatment: a 5-year longitudinal study."

Lancet Diabetes Endocrinol **5**(12): 975-985.

van Scheepen, J. A., M. P. Koster, B. Vasak, C. Redman, A. Franx and A. Georgieva (2016).

"Effect of signal acquisition method on the fetal heart rate analysis with phase rectified signal averaging."

Physiol Meas **37**(12): 2245-2259.

van Vliet, E. O., J. F. de Kieviet, J. P. van der Voorn, J. V. Been, J. Oosterlaan and R. M. van Elburg (2012).

"Placental pathology and long-term neurodevelopment of very preterm infants."

Am J Obstet Gynecol **206**(6): 489.e481-487.

Verburg, B. O., V. W. Jaddoe, J. W. Wladimiroff, A. Hofman, J. C. Witteman and E. A. Steegers (2008).

"Fetal hemodynamic adaptive changes related to intrauterine growth: the Generation R Study."

Circulation **117**(5): 649-659.

Wacker-Gussmann, A., J. Engelhard, R. Oberhoffer-Fritz, J. Schopen, P. Ewert, J. U. Ortiz, B. Haller, O. Graupner and S. M. Lobmaier (2022).

"Cardiovascular outcome of former late-onset small-for-gestational-age children at 1 year of age: CURIOSA study."

Archives of Gynecology and Obstetrics **306**(5): 1455-1461.

Wang, K. C., K. J. Botting, M. Padhee, S. Zhang, I. C. McMillen, C. M. Suter, D. A. Brooks and J. L. Morrison (2012).

"Early origins of heart disease: low birth weight and the role of the insulin-like growth factor system in cardiac hypertrophy."

Clin Exp Pharmacol Physiol **39**(11): 958-964.

Zamecznik, A., J. Stanczyk, A. Wosiak and K. Niewiadomska-Jarosik (2017).

"Time domain parameters of heart rate variability in children born as small-for-gestational age."

Cardiol Young **27**(4): 663-670.

Zanardo, V., T. Fanelli, G. Weiner, V. Fanos, M. Zaninotto, S. Visentin, F. Cavallin, D. Trevisanuto and E. Cosmi (2011).

"Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy."

Kidney Int **80**(1): 119-123.

Zhao, X. X., J. B. Liu, H. W. Zhao, Y. Y. Zhou, L. H. Li and H. Y. Wang (2019). "The effect of cardiovascular risk factors on the carotid intima-media thickness in an old-aged cohort with hypertension: a longitudinal evolution with 4-year follow-up of a random clinical trial." Clinical and Experimental Hypertension **41**(1): 49-57.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Finale Probandenzahlen .....	16
Abbildung 2: Darstellung der Entwicklung der Größenperzentilen beider Gruppen von der Geburt bis zum Studienzeitpunkt.....	22
Abbildung 3: Darstellung der Entwicklung der Gewichtsperzentilen beider Gruppen von der Geburt bis zum Studienzeitpunkt.....	22
Abbildung 4: Darstellung der Entwicklung der BMI Perzentilen beider Gruppen von der Geburt bis zum Studienzeitpunkt.....	23
Abbildung 5: Gründe, warum nicht gestillt wurde, SGA vs. AGA.....	26
Abbildung 6: Boxplot der absolut gemessenen Blutdruckwerte SGA vs. AGA (in mmHg).....	29
Abbildung 7: Einfluss des Aufholwachstums auf den Blutdruck der Kinder innerhalb der SGA Kohorte .....	31

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gründe der Nichtteilnahme der betroffenen Probanden beim einjährigen Follow-Up .....	16
Tabelle 2: Basisdaten der Probanden.....	21
Tabelle 3: Darstellung des bleibenden Unterschieds in Größe, Gewicht und BMI; SGA vs. AGA (Angaben in Perzentilen) (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022) .....	23
Tabelle 4: Art der Ernährung am Ende des vierten, des siebten Monats und zum Studienzeitpunkt; SGA vs. AGA .....	25
Tabelle 5: Blutdruckmittelwerte der ersten, zweiten und dritten Messung, sowie der Blutdruckmittelwert aller drei.....	28
Tabelle 6: Blutdruckmittelwerte der Gruppen AGA, SGA (3.-10.Perzentile) und FGR (< 3. Perzentile) im Vergleich (Wacker-Gussmann, Engelhard et al. 2022).....	30
Tabelle 7: Korrelation nach Spearman-Rho von Blutdruckmittelwerten und Nichtstillen.....	31
Tabelle 8: Darstellung der Blutdruckmittelwerte der SGA Gruppe, eingeteilt nach Stilldauer (Angaben in mmHg) .....	32
Tabelle 9: Darstellung der Blutdruckmittelwerte der AGA Gruppe, eingeteilt nach Stilldauer (Angaben in mmHg) .....	32
Tabelle 10: Blutdruckmittelwerte der unterschiedlich lang gestillten Untergruppen (0-4 Monate vs. > 7 Monate; AGA, SGA und Gesamtkohorte).....	33
Tabelle 11: Herzzeitintervalle SGA vs. AGA .....	34
Tabelle 12: Echokardiographieparameter des rechten Herzen, SGA vs. AGA .....	35
Tabelle 13: Echokardiographieparameter des linken Herzen, SGA vs. AGA .....	36
Tabelle 14: Korrelation nach Spearman-Rho der Echokardiographieparameter mit dem Blutdruck .....	37

## 9 Lebenslauf

## **10 Danksagung**

Meinen Dank richte ich vor allem an meine Mentorin, Frau PD Dr. Annette Wacker-Gussmann, mit der ich zusammen die Untersuchung der Probanden durchführen konnte, die mir die Mitarbeit an dieser Studie ermöglicht hat und für sämtliche Fragen stets erreichbar war und eine Antwort auf sie gefunden hat.

Zudem bedanke ich mich bei dem Team des Lehrstuhls der präventiven Pädiatrie, welches mir die notwendigen Räumlichkeiten und Geräte zur Verfügung gestellt und freie Zeiträume für die Studienuntersuchung in ihrem Terminkalender eingeplant hat.

Ein großer Dank gilt auch meiner Familie, die mich stets motiviert, mich finanziell und mit konstruktiven Ratschlägen unterstützt hat.

## **11 Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Jana Engelhard, erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung

Lehrstuhl der präventiven Pädiatrie

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

Das kardiovaskuläre Outcome von small-for-gestational-age Feten

unter der Anleitung und Betreuung durch: Prof. Dr. Renate-Maria Oberhoffer-Fritz und PD Dr. Annette Wacker-Gussmann

ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 7 Abs. 6 und 7 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuer\*innen für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Teile der Dissertation wurden in Archives of Gynecology and Obstetrics veröffentlicht.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Ich habe keine Kenntnis über ein strafrechtliches Ermittlungsverfahren in Bezug auf wissenschaftsbezogene Straftaten gegen mich oder eine rechtskräftige strafrechtliche Verurteilung mit Wissenschaftsbezug.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung sowie die Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und für den Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der TUM sind mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 27 PromO (Nichtigkeit der Promotion) und § 28 PromO (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden.

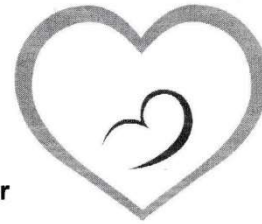


**12 Anhang**

Anhang 1: Fragebogen.....66

# CURIOSA-Studie

## Fragebogen zum Ernährungs- und Wachstumsverhalten ihres Kindes im 1. Lebensjahr



### Allgemeine Angaben

- 1.) Welches Geschlecht hat ihr Kind?  
Männlich  Weiblich
- 2.) War das Stoffwechselscreening unauffällig?  
Ja   
Nein  Diagnose: \_\_\_\_\_
- 3.) Sind bei Ihrem Kind Unverträglichkeiten bekannt?  
Nein   
Ja  zB \_\_\_\_\_

### Angaben zum Ernährungs- und Wachstumsverhalten Ihres Kindes

Zeitraum: Geburt bis 4. Lebensmonat

- 1.) Wie haben Sie Ihr Kind in den ersten 4 Monaten nach Geburt ernährt?

<b>Monat nach Entbindung</b>	<b>1.</b>	<b>2.</b>	<b>3.</b>	<b>4.</b>
<b>Ausschließlich gestillt</b> (ohne Säuglingsmilch, ohne andere Nahrung wie zB Brei, Gläschenkost und ohne Getränke wie zB Wasser, Tee)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Voll gestillt</b> (ohne Säuglingsmilch, aber mit Getränken wie zB Wasser, Tee)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Teilweise gestillt</b> (mit zusätzlicher Säuglingsmilch oder anderer Nahrung wie zB Brei, Gläschenkost)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gar nicht gestillt</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.) Aus welchen Gründen stillen Sie Ihr Kind nicht?

- Ich hatte zu wenig Muttermilch
- Ich hatte gesundheitliche Probleme (zB postnatale Depressionen)
- Ich bekomme Medikamente, die sich mit dem Stillen nicht vertragen
- Mein Kind hat die Brust verweigert
- Mein Kind hatte gesundheitliche Probleme
- Ich finde Flaschenfütterung genauso gut wie stillen
- Ich habe keine Lust zu stillen
- Sonstiges

→ \_\_\_\_\_

3.) Wie viele Mahlzeiten bekommt ihr Kind pro Tag? \_\_\_\_\_

a. Wie viele Mahlzeiten davon sind Säuglingsmilch? \_\_\_\_\_

4.) U4-Untersuchung –bitte ausfüllen-

Gewicht: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ Perzentile

Größe: \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_\_ Perzentile

Kopfumfang: \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_\_ Perzentile

5.) Hatte Ihr Kind im Zeitraum von der Geburt bis zur U4-Untersuchung

- |  |    |                          |      |                          |
|--|----|--------------------------|------|--------------------------|
| Rota-Virus-Infektion                   | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Bakterielle Infektion                  | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Durchfall ohne nachgewiesene Infektion | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |
| Erbrechen ohne nachgewiesene Infektion | Ja | <input type="checkbox"/> | Nein | <input type="checkbox"/> |

Zeitraum: 5. bis 7. Lebensmonat

1.) Wie haben Sie Ihr Kind vom 5. bis zum 7. Lebensmonat ernährt?

Monat	5.	6.	7.
<b>Ausschließlich gestillt</b> <small>(ohne Säuglingsmilch, ohne andere Nahrung wie zB Brei, Gläschenkost und ohne Getränke wie zB Wasser, Tee)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Voll gestillt</b> <small>(ohne Säuglingsmilch, aber mit Getränken wie zB Wasser, Tee)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Teilweise gestillt</b> <small>(mit zusätzlicher Säuglingsmilch oder anderer Nahrung wie zB Brei, Gläschenkost)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gar nicht gestillt</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.) Wie viele Mahlzeiten bekommt ihr Kind pro Tag? \_\_\_\_\_

- a. Wie viele Mahlzeiten davon sind Säuglingsmilch? \_\_\_\_\_
- b. Wie viele Mahlzeiten davon sind Brei oder Gläschenkost? \_\_\_\_\_
- c. Welche Beikost bekommt ihr Kind? - bitte zutreffendes ankreuzen-
  - Karotten-, Zucchini-, Kürbisbrei
  - Gemüse-Kartoffelbrei
  - Gemüse-Kartoffel-Fleischbrei
  - Sonstiges

3.) U5-Untersuchung –bitte ausfüllen-

Gewicht: \_\_\_\_\_ g      \_\_\_\_\_ Perzentile

Größe: \_\_\_\_\_ cm      \_\_\_\_\_ Perzentile

Kopfumfang: \_\_\_\_\_ cm      \_\_\_\_\_ Perzentile

4.) Hatte Ihr Kind im Zeitraum von der U4 bis zur U5-Untersuchung

Rota-Virus-Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Bakterielle Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Durchfall ohne nachgewiesene Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Erbrechen ohne nachgewiesene Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Zeitraum: 8. bis 12. Lebensmonat

1.) Wie haben Sie Ihr Kind vom 8. bis zum 12. Lebensmonat ernährt?

<b>Monat</b>	<b>8.</b>	<b>9.</b>	<b>10.</b>	<b>11.</b>	<b>12.</b>
<b>Ausschließlich gestillt</b> <small>(ohne Säuglingsmilch, ohne andere Nahrung wie zB Brei, Gläschenkost und ohne Getränke wie zB Wasser, Tee)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Voll gestillt</b> <small>(ohne Säuglingsmilch, aber mit Getränken wie zB Wasser, Tee)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Teilweise gestillt</b> <small>(mit zusätzlicher Säuglingsmilch oder anderer Nahrung wie zB Brei, Gläschenkost)</small>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Gar nicht gestillt</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.) Wie viele Mahlzeiten bekommt ihr Kind pro Tag? \_\_\_\_\_

- a. Wie viele Mahlzeiten davon sind Säuglingsmilch? \_\_\_\_\_
- b. Wie viele Mahlzeiten davon sind Brei oder Gläschenkost? \_\_\_\_\_
- c. Welche Beikost bekommt ihr Kind? - bitte zutreffendes ankreuzen-
- Karotten-, Zucchini-, Kürbisbrei
- Gemüse-Kartoffelbrei
- Gemüse-Kartoffel-Fleischbrei
- Sonstiges
- d. Wie viele Mahlzeiten davon sind schon Familienkost? \_\_\_\_\_

3.) Sind Ihnen bis jetzt Unverträglichkeiten bei Ihrem Kind aufgefallen?

Nein  Ja  zB \_\_\_\_\_

4.) U6-Untersuchung -bitte ausfüllen-

Gewicht: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ Perzentile

Größe: \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_\_ Perzentile

Kopfumfang: \_\_\_\_\_ cm \_\_\_\_\_ Perzentile

5.) Hatte Ihr Kind im Zeitraum von der U5 bis zur U6-Untersuchung

Rota-Virus-Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Bakterielle Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Durchfall ohne nachgewiesene Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Erbrechen ohne nachgewiesene Infektion	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>