

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger

Sektion Pädiatrische Endokrinologie

Leiter: Professor Dr. M. B. Ranke

Viszerales Fett bei ehemaligen Frühgeborenen
als Risikofaktor für eine Insulinresistenz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Carsten Rudi Raiser
aus
Tübingen

2006

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. M. B. Ranke

2. Berichtstatter: Privatdozent Dr. A. Fritsche

Für meine Tochter Lujza

„The induction which is to be available for the discovery and demonstration of sciences and arts must analyse nature by proper rejections and exclusions, and then after a sufficient number of negatives, come to a conclusion on the affirmative instances.”

(Sir Francis Bacon. Aus: The new organon and related writings, 1599)

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	3
1.1	DAS METABOLISCHE SYNDROM / INSULINRESISTENZSYNDROM (IRS).....	3
1.1.1	DEFINITIONEN UND GESCHICHTLICHES	3
1.1.2	PATHOPHYSIOLOGIE DES IRS	4
1.2	VISZERALES FETT UND DAS IRS	6
1.2.1	FETT IST NICHT FETT	6
1.2.2	FETTSTOFFWECHSEL BEIM IRS.....	7
1.3	DAS IRS BEI KINDERN	9
1.3.1	LBW UND SGA: KINDER UNTERSCHIEDLICHEN REIFEGRADES.....	9
1.3.2	ÜBERGEWICHTIGE KINDER	10
1.3.3	NIEDRIGES GEBURTSGEWICHT UND DAS IRS	12
1.3.4	WELCHES FETT BEEINFLUSST BEI KINDERN DIE INSULINRESISTENZ?	13
1.4	FORMULIERUNG DER ARBEITSHYPOTHESE	14
1.5	PATIENTENKOLLEKTIV	14
1.6	ETHIK-KOMMISSION.....	15
2	MATERIAL UND METHODEN	15
2.1	ANTHROPOMETRIE	15
2.1.1	MESSPARAMETER.....	15
2.1.2	DER BODY-MASS-INDEX (BMI)	17
2.2	DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA)	17
2.2.1	GESCHICHTE.....	17
2.2.2	ANWENDUNG	18
2.2.3	DEFINIERUNG VON ZUSÄTZLICHEN REGIONS OF INTEREST (ROI).....	19
2.2.4	ROI-INDICES.....	20
2.2.5	VORBEREITUNG, POSITIONIERUNG UND VERMESSUNG DER PROBANDEN.	21
2.3	STATISTISCHE METHODEN	22
3	ERGEBNISSE	23
3.1	UNTERGRUPPEN DER GESAMTPOPULATION.....	23
3.2	ALTERSVERTEILUNG.....	23
3.3	ANTHROPOMETRISCHE MAßE BEI GEBURT	24
3.3.1	GEBURTSGEWICHT	24
3.3.2	GEBURTSLÄNGE	26

3.3.3	KOPFUMFANG	27
3.3.4	BMI	28
3.3.5	ABSOLUTWERTE UND SD-SCORES.....	29
3.4	ANTHROPOMETRISCHE MAßE BEI DER NACHUNTERSUCHUNG	31
3.4.1	ABSOLUTWERTE UND SD-SCORES.....	31
3.4.2	HAUTFETTFALTEN.....	33
3.5	DEXA-PARAMETER	34
3.5.1	GESAMTE POPULATION, AGA´S UND SGA´S	34
3.5.2	LBW, VLBW UND ELBW	35
3.5.3	ROI´S UND ROI-INDICES.....	36
4	ANALYSE.....	41
4.1	VERGLEICH MIT KONTROLLGRUPPEN	41
4.2	ANTHROPOMETRISCHE PARAMETER BEI GEBURT	44
4.3	ANTHROPOMETRISCHE PARAMETER BEI DER NACHUNTERSUCHUNG	45
4.4	DEXA-PARAMETER BEI DER NACHUNTERSUCHUNG.....	49
4.5	KORRELATIONSANALYSEN	51
4.5.1	QUALITÄTSKONTROLLE DER DEXA-MESSUNGEN	51
4.5.2	BEZIEHUNGEN ZWISCHEN SUBKUTANEM UND VISZERALEM FETT.....	52
4.5.3	KORRELATIONEN MIT DEN ROI´S UND DEN ROI-INDICES	54
4.5.4	KORRELATIONEN EINIGER PARAMETER MIT DEM ROI A-INDEX FÜR VIER UNTERGRUPPEN UNSERER POPULATION	54
5	SYNTHESE.....	56
6	SCHLUSSFOLGERUNG.....	59
	ABBILDUNGEN.....	61
	TABELLEN	61
	LITERATURVERZEICHNIS	62
	ANLAGEN.....	67
	DANKSAGUNG	72
	LEBENS LAUF	73

EINLEITUNG

1.1 DAS METABOLISCHE SYNDROM / INSULINRESISTENZSYNDROM (IRS)

1.1.1 DEFINITIONEN UND GESCHICHTLICHES

Ein Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Gruppierung von Krankheitssymptomen, die füreinander nicht ursächlich oder pathognomonisch für das Krankheitsbild sein müssen, bei dem sie auftreten. Beim metabolischen Syndrom handelt es sich um eine Anhäufung von Zivilisationskrankheiten (HANEFELD UND LEONHARD 1996). Welche einzelnen Krankheitsbilder jedoch unter dem metabolischen Syndrom subsummiert werden, war in der Vergangenheit - und scheint bis heute - noch nicht ganz einheitlich definiert.

Es seien nur einige Eckpunkte in der Begriffsentwicklung und der Erkenntnis pathophysiologischer Vorgänge beim metabolischen Syndrom hervorgehoben:

HARALD HIMSWORTH beschrieb 1936 eine Unterempfindlichkeit gegen Insulin als Grundlage des Diabetes mellitus Typ 2, KNICK machte 1965 die Feststellung, dass bereits vor der Manifestation eines Typ 2-Diabetes eine Fettstoffwechselstörung sowie eine Hyperinsulinämie nachzuweisen wären, und CAMUS beschrieb 1966 einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Diabetes mellitus, Gicht und Hyperlipidämie.

GERALD REAVEN beschrieb 1988 die Rolle der Insulinresistenz bei gleichzeitig bestehender Hyperinsulinämie und benannte dieses Krankheitsbild

„Syndrom X“ (REAVEN 1992). Diese Bezeichnung war jedoch schon für ein kardiologisches Krankheitsbild vergeben und so kursieren in der Literatur Bezeichnungen wie „Reaven-Syndrom“, „Insulinresistenz-Syndrom“, „Wohlstandssyndrom“ oder sogar angsteinflößende Begriffe wie „Tödliches Quartett“, wobei allen gemeinsam ist, dass sie eine Störung im Lipid-, Kohlenhydrat- und Insulinstoffwechsel in Kombination mit einer Adipositas, einer arteriellen Hypertonie, Hyperurikämie und einer Gerinnungsstörung im Sinne einer Thrombophilie beschreiben. REAVEN verdeutlichte 2004, dass Insulinresistenz kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern einen pathophysiologischen Vorgang darstellt, der mit verschiedensten Krankheitsbildern wie zum Beispiel dem Typ 2-Diabetes,

der koronaren Herzkrankheit oder dem PCOS assoziiert ist (REAVEN 2004). Das metabolische Syndrom hingegen ist eine Diagnose, die gestellt werden darf, sobald drei von fünf Kriterien des adult treatment panel (ATP III) erfüllt sind. Das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Kriterien - abdominelle Adipositas, erhöhte Nüchtern-Serumglukose, arterielle Hypertonie, erhöhte Triglyzeride und erniedrigtes HDL-Cholesterin - kann wiederum eine Insulinresistenz begünstigen. Die Rolle der Adipositas in bezug auf die Insulinresistenz beschreibt REAVEN folgendermaßen:

„ ...obesity seems to be a lifestyle variable that, along with physical inactivity, has an adverse effect on insulin-mediated glucose disposal, which increases chances that the abnormalities and clinical syndromes associated with insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia will develop. (...) Obesity is not a consequence of insulin resistance/hyperinsulinemia but is a physiologic variable that decreases insulin-mediated glucose disposal.” (REAVEN 2004, S. 291-292).

1.1.2 PATHOPHYSIOLOGIE DES IRS

Die grundlegenden Veränderungen bei der Entstehung eines metabolischen Syndroms sind eine Glukoseintoleranz auf dem Boden einer Insulinresistenz mit einer konsekutiven Hyperinsulinämie und diversen metabolischen Veränderungen (HAFFNER ET AL. 1992, LEBOVITZ 2001).

Vergegenwärtigt man sich einzelne Funktionen des Insulins im (Intermediär-) Stoffwechsel, so scheint es einleuchtend zu sein, die aus derselben Ursache im Sinne einer Insulinresistenz heraus resultierenden metabolischen Veränderungen - in verschiedenen aber doch zusammenhängenden Stoffwechselkompartimenten - zu einem „metabolischen Syndrom“ zusammenzufassen.

Es seien nun einige Insulinwirkungen aufgelistet:

Kohlenhydratstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation des zellulären Glukosetransports • Stimulation der Glykogensynthese • Inhibition der Glykolyse
Lipidstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der Lipolyse • Stimulation der Lipogenese • Verstärkte Sekretion endogen synthetisierter VLDL-Triglyzeride • Wirkung auf die Lipoproteinlipase (Katabolismus von Triglyzeriden) • Aufnahme von Lipiden in Fettgewebe und Muskulatur
Proteinstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der Glukoneogenese aus glukogenen Aminosäuren • Anabole Wirkung • Direkte Wachstumsförderung glatter Muskelzellen
Nierenstoffwechsel	<ul style="list-style-type: none"> • Vermehrte NaCl-Retention
Gerinnungssystem	<ul style="list-style-type: none"> • Regulation der PAI-Synthese (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor)
Zellzyklus	<ul style="list-style-type: none"> • Steigerung der Zellproliferation

Tabelle 1: Physiologische Wirkungen von Insulin

Eine Insulinresistenz kann durch Rezeptordefekte bzw. Gendefekte, die für die Insulin-Signalübertragung verantwortlich sind - angeboren oder durch Rezeptormutationen -, bedingt sein. Zu nennende Krankheitsbilder wären hier zum Beispiel der Diabetes mellitus Typ 2, das Rabson-Mendenhall-Syndrom oder der Leprechaunismus.

Weitere potentielle Ursachen für eine Insulinresistenz sind Adipositas, physische Inaktivität, Nebenwirkungen von Arzneimitteln oder durch anti-insulinär wirkende (Stress-) Hormone wie Adrenalin oder Cortisol hervorgerufene Wirkungen, wie es zum Beispiel bei Intensivpatienten zu beobachten ist.

Um bei einer Insulinresistenz eine suffiziente Glukoseausschöpfung zu erreichen und den Blutglukosespiegel im Normbereich zu halten, kompensiert der Organismus durch eine erhöhte Insulinproduktion. Die über einen längeren Zeitraum bestehende Hyperinsulinämie führt zu einer Abnahme der membranständigen zellulären Insulinrezeptoren, was wiederum die Insulinresistenz verstärkt, sowie zu einer Zunahme der Lipogenese und somit zu einer Vermehrung des Fettgewebes, vor allem des viszeralen Fettes.

1.2 VISZERALES FETT UND DAS IRS

1.2.1 FETT IST NICHT FETT

Die Nomenklatur der unterschiedlichen Fettkompartimente im menschlichen Körper wird in der Literatur uneinheitlich verwendet. Die für diese Arbeit geltenden Bezeichnungen werden im folgenden erläutert.

In Abgrenzung zum subkutanen gibt es das tiefe Fettgewebe. Das tiefe Fettgewebe kann weiter unterteilt werden in das retroperitoneale und das viszerale Fett. Letzteres umhüllt in der intraabdominalen Höhle die Organe und befindet sich außerdem zwischen den peritonealen Duplikaturen, also im Omentum und den Mesenterien. Dieses viszerale Fettgewebe wird auch als portales Fettgewebe bezeichnet, da seine venöse Blutdrainage über die Pfortader in die Leber erfolgt. Im Unterschied dazu wird das venöse Blut des retroperitonealen sowie des subkutanen Fettgewebes nicht über die Leber drainiert.

1.2.2 FETTSTOFFWECHSEL BEIM IRS

Die metabolischen Veränderungen beim IRS sind ausgesprochen komplex. Deren Darstellung soll nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, und wurde auch schon anderenorts ausreichend beschrieben (vgl. TEN UND MCLAREN 2004, LEBOVITZ 2001). Deshalb beschränke ich mein Augenmerk in dieser Arbeit auf die Veränderungen im Fettstoffwechsel, hier im besonderen auf den Einfluss der viszeralen Adipozyten.

In den letzten ca. zehn Jahren beschäftigte man sich immer mehr mit dem Einfluss, den (vermehrtes) viszerales Fettgewebe als Konsequenz oder auch als Ursache einer Insulinresistenz besitzt (LEWIS ET AL. 2002, SAMARAS UND CAMPBELL 2000). Insbesondere funktionell unterscheidet sich das viszerale vom subkutanen Fett, indem das viszerale Fett über eine venöse Drainage in das Pfortaderblut verfügt. Die Adipozyten des viszeralen Fettgewebes verfügen im Gegensatz zu Fettzellen des subkutanen Fettes über eine hohe lipolytische Aktivität, respektive eine höhere Ansprechbarkeit auf katecholamin-induzierte Lipolyse, eine höhere Dichte an spezifischen Insulinrezeptoren, die eine geringere Affinität zu Insulin zeigen, sowie eine verminderte Insulinsensitivität, was einen herabgesetzten antilipolytischen Insulineffekt bedeutet (MONTAGUE UND O'RAHILLY 2000). Die von diesen metabolisch sehr aktiven Adipozyten stammenden freien Fettsäuren werden folglich direkt dem Leberstoffwechsel zugeführt. Mittels hyperinsulinämisch-euglykämischer Clamp-Technik konnte festgestellt werden, dass erhöhte Plasmakonzentrationen an freien Fettsäuren (FFS) zu einer Insulinresistenz führen (BODEN 1996). Der grundlegende Effekt hierfür liegt in dem nach seinem Entdecker benannten „Randle-Zyklus“ (RANDLE ET AL. 1963). Die im Portalblut erhöhte Konzentration an FFS schwächt die Insulinbindung und -aufnahme an den Hepatozyten ab, was zu einem portalen und peripheren Hyperinsulinismus führt. Hohe Konzentrationen an FFS steigern auch die hepatische Glukoneogenese. Die physiologische Reaktion auf eine hyperglykämisch-hyperinsulinämische Stoffwechsellage ist die Downregulation von Insulinrezeptoren, wodurch wiederum die Insulinresistenz begünstigt wird.

Dieses Schaubild verdeutlicht die Zusammenhänge beim metabolischen Syndrom:

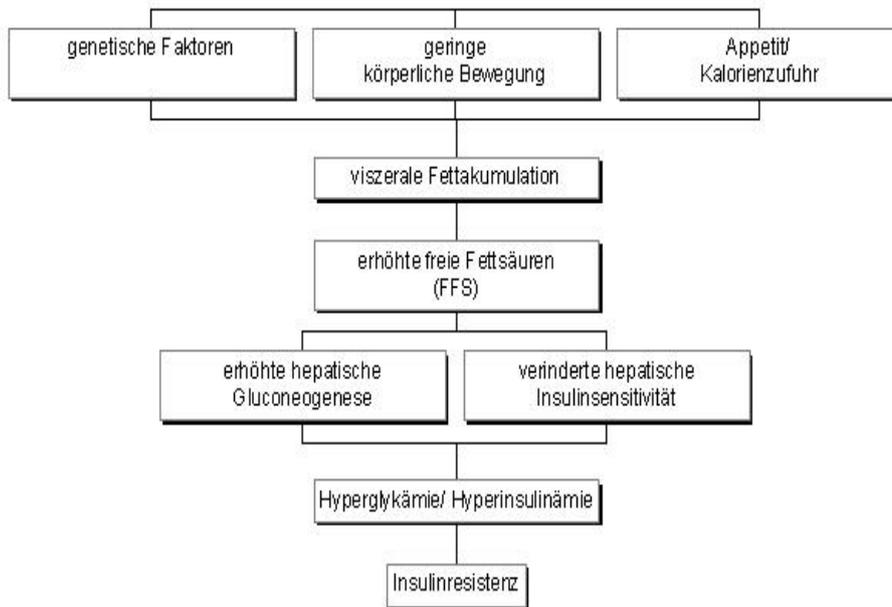


Abbildung 1: Pathophysiologie der Insulinresistenz

1.3 DAS IRS BEI KINDERN

1.3.1 LBW UND SGA: KINDER UNTERSCHIEDLICHEN REIFEGRADES

Neugeborene können entsprechend ihres Reifegrades respektive ihrer intrauterinen Entwicklung in verschiedene Gruppen eingeteilt werden.

Maßgebende Parameter sind hierfür entweder das Geburtsgewicht, das Gestationsalter oder die Beziehung von Geburtsgewicht zum Gestationsalter:

Einteilung nach Geburtsgewicht	Einteilung nach Gestationsalter	Einteilung nach Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter
< 2.500 g low birth weight (LBW)	> 42 Wochen übertragenes Neugeborenes	> 90. Perzentile hypertrophes Neugeborenes, large for gestational age (LGA)
< 1.500 g very low birth weight (VLBW)	37-42 Wochen Termingeborenes	10.-90. Perzentile eutrophes Neugeborenes, appropriate for gestational age, (AGA)
< 1.000 g extremely low birth weight (ELBW)	< 37 Wochen Frühgeborenes	< 10. Perzentile hypotrophes Neugeborenes, small for gestational age (SGA)

**Tabelle 2: Definitionen zur Einteilung von Neugeborenen
(entsprechend Speer, Gahr. Pädiatrie. Springer-Verlag)**

LBW-Kinder sind definitionsgemäß alle Kinder, die ein Geburtsgewicht unter 2.500g haben. Da die in dieser Arbeit verwandte Population jedoch analog oben genannter Subgruppen differenziert untersucht werden soll, beinhaltet im folgenden die Angabe LBW-Kinder alle diejenigen mit einem Geburtsgewicht ≥ 1.500 g und < 2.500 g. VLBW umfasst alle Kinder mit einem Geburtsgewicht < 1.500 g und ≥ 1.000 g und ELBW-Kinder liegen beim Geburtsgewicht unter 1.000 g.

1.3.2 ÜBERGEWICHTIGE KINDER

Übergewicht das vor allem durch einen hohen Fettanteil an der Körpermasse bedingt ist, stellt sich bei Kindern - vor allem der Industrienationen - als ein Problem dar, das für die spätere Entstehung von chronischen Krankheiten immer größere Bedeutung gewinnt. So haben Kinder mit einem hohen Body-Mass-Index (BMI) ein vielfach erhöhtes Risiko, ein metabolisches Syndrom (GARNETT 2005, KNIAZEWSKA ET AL. 2005) oder einen Diabetes mellitus Typ 2 (KAUR ET AL. 2003) zu entwickeln.

Das amerikanische Centers for Disease Control (CDC) veröffentlichte folgende Statistik der NHANES-Studien (national health and nutrition examination survey) über die Prävalenz der Adipositas bei Kindern:

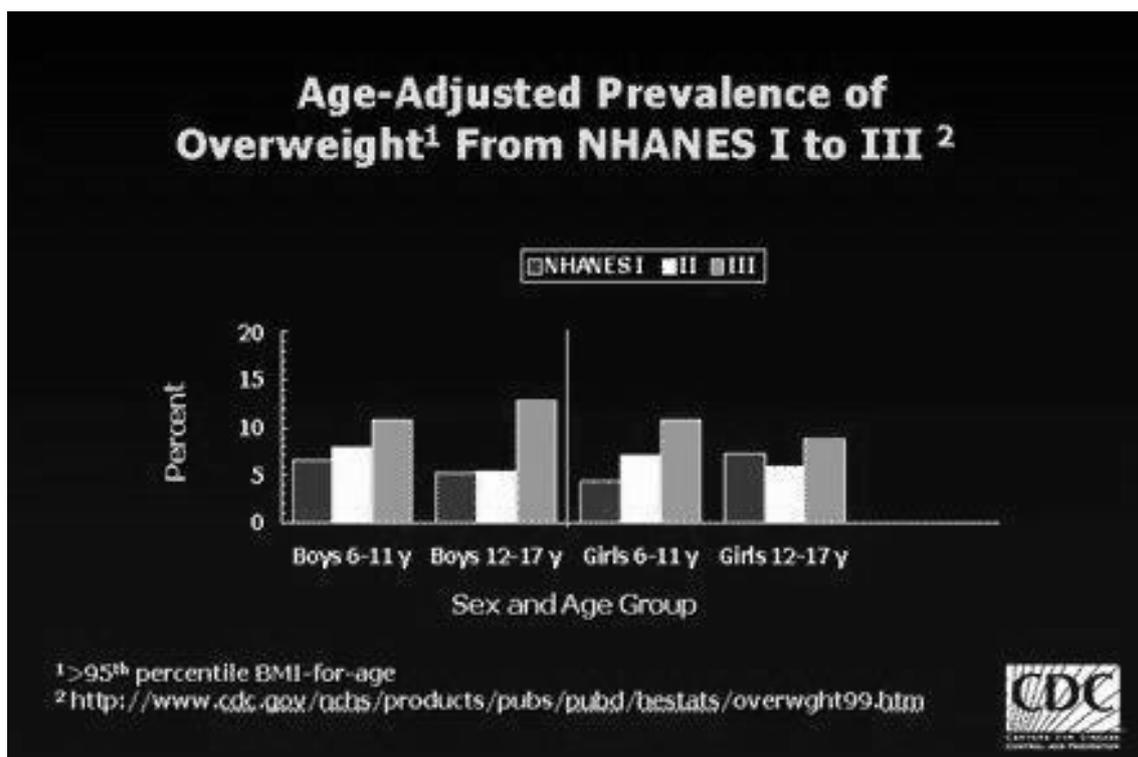


Abbildung 2: Age-adjusted prevalence of overweight from NHANES I to III

	<u>Jungen</u>		<u>Mädchen</u>	
	6–11 Jahre	12–17 Jahre	6–11 Jahre	12–17 Jahre
NHANES I (1971-74)	7%	5%	4%	7%
NHANES II (1976-80)	8%	5%	7%	6%
NHANES III (1988-94)	11%	13%	11%	9%
<u>Jungen und Mädchen</u>				
	6-11 Jahre		12-19 Jahre	
NHANES (1999-2002)	16%		16%	

Tabelle 3: Werte aus NHANES I bis III und NHANES (1999-2002)

Die stetige Zunahme des Anteils der übergewichtigen Kinder bzw. Jugendlichen in ihren Altersgruppen geht aus den obigen Zahlen klar hervor. Zwischen der zweiten und dritten Studie hat sich der Gesamtanteil der übergewichtigen Kinder/Adoleszenten fast verdoppelt. Dass der erhöhte Fettanteil an der Gesamtkörpermasse auch schon in jungen Jahren zu einer Insulinresistenz führen kann, wurde schon vielfach nachgewiesen (PONTIROLI 2004, HOPKINS ET AL. 1996).

Das Risiko der Entstehung einer Insulinresistenz ist ein multifaktorielles Geschehen. Adipositas oder ein Diabetes mellitus in der Familiengeschichte, eine fetale Malnutrition in utero, Rauchgewohnheiten der Mutter, ein Diabetes gestationes oder auch eine schlechte öko-soziale Umgebung begünstigen die Insulinresistenz (TEN UND MCLAREN 2004).

1.3.3 NIEDRIGES GEBURTSGEWICHT UND DAS IRS

In den 80er Jahren und Anfang der 90er stellten BARKER und seine Arbeitsgruppe die Hypothese auf, dass Personen, die als Neugeborene ein niedriges Geburtsgewicht hatten, eine hohe Mortalität aufgrund einer koronaren Herzkrankheit (KHK) aufwiesen (BARKER 1989 UND 1993a).

In einer weiteren Studie zeigten sie einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einer arteriellen Hypertonie bei Erwachsenen im Alter von 46 bis 54 Jahren auf (BARKER 1990). In nachfolgenden Untersuchungen belegten sie eine Assoziation zwischen niedrigem Geburtsgewicht, arterieller Hypertension und herabgesetzter Glukosetoleranz (HALES UND BARKER 1991) sowie eine negative Korrelation zwischen Geburtsgewicht und dem Auftreten eines metabolischen Syndroms (BARKER ET AL. 1993b, PHIPPS 1993).

Die ebenfalls von BARKER aufgestellten „fetal origins“- bzw. die „thrifty phenotype“-Hypothesen besagen, dass eine fetale Unterernährung während der Schwangerschaft Ursache für diverse Erkrankungen - wie koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie oder Diabetes Typ2 - ist. Eine vor allem im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel aufgetretene Unterernährung des Feten bedingt ein niedriges Geburtsgewicht, und die damit einhergehende verringerte Muskelmasse als zellulärer Hauptwirkort für Insulin kann eine Insulinresistenz verursachen (BARKER 1995, HALES UND BARKER 2001).

Den Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und dem späteren Auftreten eines Diabetes aufgrund einer Insulinresistenz konnten auch andere Studien bestätigen. LITHELL ET AL. sahen diesen Zusammenhang bei retrospektiven Untersuchungen an einem Kollektiv von 50- bzw.

60-jährigen Personen (LITHELL ET AL. 1996). BAVDEKAR konnte zeigen, dass diejenigen termingeborenen Kinder die größte Insulinresistenz zeigten, die bei Geburt leicht waren und zum Untersuchungszeitpunkt im Alter zwischen acht und neun Jahren eine große Fettmasse besaßen (BAVDEKAR ET AL. 1999). Auch die Assoziation zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms wird in zahlreichen Studien belegt (CURHAN ET AL. 1996, HUXLEY ET AL. 2000, MIURA ET AL. 2001).

Das Untersuchungskollektiv bei LI ET AL. bestand aus 4- bis 14-jährigen ehemaligen LBW-Kindern, das heißt alle Kinder wogen bei der Geburt weniger als 2500 g. Im Vergleich zu einer Gruppe Termingeborener besaßen afroamerikanische LBW-Kinder einen größeren Anteil viszeralen Fettes und eine verringerte Ansprechbarkeit auf Insulin (LI ET AL. 2001), wohingegen diese Assoziation bei kaukasischen Kindern nicht beobachtet werden konnte.

Auch ehemals Frühgeborene zeigen diesen Trend zu reduzierter Gesamtfettmasse. FEWTRELL ET AL. untersuchten die Körperzusammensetzung bei 8- bis 12-jährigen ehemaligen Frühgeborenen und fanden bei ihnen eine verminderte Gesamtfettmasse. Da diese Frühgeborenen alle ein Geburtsgewicht kleiner 1850 Gramm hatten, waren sie zu Geburt auch LBW-Kinder (FEWTRELL ET AL. 2004). Eine andere Untersuchungsgruppe SGA-Frühgeborener zeigte ebenso eine geringere Fettmasse bei der Messung der Körperzusammensetzung (ATKINSON UND RANDALL-SIMPSON 2000), wohingegen LBW-AGA-Kinder in dieser Studie einen höheren prozentualen Körperfettanteil aufwiesen. Magnetresonanztomographisch gemessene Fettanteile bei 38 Frühgeborenen vor der 32. Gestationswoche zeigten einen vermehrten viszeralen Fettanteil bei verringertem subkutanem Fett (UTHAYA ET AL. 2005).

1.3.4 WELCHES FETT BEEINFLUSST BEI KINDERN DIE INSULINRESISTENZ?

CRUZ ET AL. zeigten, dass Kinder im Alter zwischen 8 und 13 Jahren, die eine erhöhte viszerale Fettmasse sowie eine positive Familienanamnese für einen Diabetes mellitus Typ 2 hatten, eine schlechtere Insulinresistenz aufwiesen (CRUZ ET AL. 2002).

Nicht nur die ethnische Zugehörigkeit beeinflusst die Disposition für eine Insulinresistenz (GOWER 1999), auch die Verteilung des Fettes (subkutan oder viszeral) hat einen großen Einfluss auf die Insulinresistenz. So vertreten

M. GORAN und B. GOWER in ihrer Rezension über den Zusammenhang zwischen viszeralem Fett und Krankheitsrisiko bei Kindern und Jugendlichen, dass auch subkutanes abdominelles Fett mit einer Insulinresistenz bei Kindern und bei nicht-übergewichtigen Jugendlichen assoziiert ist (GORAN UND GOWER 1999), in einer Vielzahl von Studien ist jedoch eher das viszerale Fettkompartiment mit einer Glukoseintoleranz und Insulinresistenz assoziiert (LI ET AL. 2001, WEISS ET AL. 2003, LEBOVITZ UND BANERJI 2005, SALMENNIEMI ET AL. 2005, MORI ET AL. 2005).

1.4 FORMULIERUNG DER ARBEITSHYPOTHESE

Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht besitzen die Prädisposition zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms, welches mit einer vermehrten viszeralen Fettspeicherung assoziiert ist. Da in den allermeisten Fällen Frühgeborene zugleich LBW-Kinder sind und die Tendenz zu vermehrter viszeraler Fettspeicherung zeigen, vermute ich, dass die ehemaligen Frühgeborenen des untersuchten Kollektivs in dieser Arbeit - die allesamt Frühgeborene und LBW-Kinder sind - erhöhte Werte für mit DEXA gemessenem viszeralem Fett besitzen, wodurch sie zur Entwicklung einer Insulinresistenz neigen könnten.

1.5 PATIENTENKOLLEKTIV

Das Untersuchungskollektiv bestand aus 117 ehemaligen Frühgeborenen, die in den Jahren 1995 bis 1997 in der Universitätsfrauenklinik in Tübingen zur Welt kamen.

Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 6 und 10 Jahre alt.

Die Familien der Kinder wurden schriftlich eingeladen, die körperliche und geistige Entwicklung ihrer Kinder im Rahmen einer klinischen Studie untersuchen zu lassen (siehe Anlage 1).

Manche der Kinder waren in der entwicklungsneurologischen Sprechstunde der Universitätskinderklinik Tübingen bereits bekannt.

Bei Teilnahmebestätigung von Seiten der Familien erhielten diese eine umfassendere Beschreibung über die Art der anstehenden Untersuchungen und quittierten per Unterschrift ihr Einverständnis (siehe Anlage 2).

1.6 ETHIK-KOMMISSION

Die Ethikkommission hatte keine Einwände gegen die Untersuchungsmethoden, die bei dieser Studie zur Anwendung kamen.

MATERIAL UND METHODEN

1.7 ANTHROPOMETRIE

1.7.1 MESSPARAMETER

Anthropometrische Messungen dienen dazu, die Morphologie bzw. die Konstitution des Körpers zu beschreiben.

Zur Auswertung kommen in dieser Arbeit die Messung der Körpergröße und des Körpergewichts sowie der Hautfaltendicke an verschiedenen Körperstellen.

Fast alle anthropometrisch erfassten Parameter umfassen eine Vielzahl von verschiedenen Körpergeweben, so dass man allein durch diese Methoden nicht unterscheiden kann, ob ein erhöhtes Körpergewicht durch eine erhöhte Knochendichte, eine vermehrte extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung oder zum Beispiel durch eine erhöhte Fettmasse bedingt ist. Um sich darüber Klarheit zu

verschaffen, bedient man sich weiterer Untersuchungstechniken wie zum Beispiel der DEXA.

Das **Körpergewicht** maßen wir bei den bis auf leichte Kleidung bekleideten Kindern mit einer Personenwaage auf 100 Gramm genau.

Die **Körpergröße** ermittelten wir mit einem an der Wand befestigten Stadiometer auf einen Millimeter genau. Der fronto-occipitale **Kopfumfang** wurde mit einem Maßband auf einen Millimeter genau gemessen.

Zur Erfassung des **subkutanen Fettgewebes** benutzten wir einen Präzisionskaliper, der bei Hautfaldendicken zwischen 0 mm und 60 mm mit einem konstanten Druck von 10 g/mm^2 wirkt. Gemessen wurden die Hautfaldendicke der nicht dominanten Seite über dem medialen Trizepsmuskel zwischen Acromion und Olecranon, kranial der Spina iliaca superior, unterhalb der Scapulaspitze, an der Extensorenseite des Unterarms sowie am dorsomedialen Unterschenkel. Für meine Auswertungen verwandte ich jedoch nur die ersten drei genannten Hautfettfalten.

Durchschnittlich findet sich bei idealgewichtigen Personen ein Drittel des Gesamtkörperfetts subkutan, wohingegen es bei adipösen Personen zwei Drittel oder mehr sein können. Natürlich ist zu beachten, dass die Fettverteilung im menschlichen Körper keinesfalls homogen ist, da es interindividuelle Unterschiede - abhängig von zum Beispiel Alter und Hydrierungsgrad - gibt.

1.7.2 DER BODY-MASS-INDEX (BMI)

Eine Einschätzung des Ernährungsstatus einer Person erhält man durch Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) mit der Formel:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße [m}^2\text{]}.$$

Nach LEWELING weist der BMI eine hohe Korrelation zum Gesamtkörperfett, aber eine relativ geringe Abhängigkeit von der Körpergröße auf (LEWELING 1995). Jedoch ist die Spannweite des Fettanteils an der Gesamtkörpermasse bei einem untersuchten Kollektiv mit gleichem BMI und differierenden Körpergrößen trotzdem relativ hoch. Um nun das „Substrat“ für das erhöhte Körpergewicht zu identifizieren - sei es Fett, eine große Muskelmasse, eine erhöhte Knochendichte oder auch eine erhöhte Masse an extrazellulärer Substanz - muss man sich weiterer Untersuchungstechniken, wie z.B. der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) oder der dual-energy X-ray-absorptiometry (DEXA) bedienen.

1.8 DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA)

1.8.1 GESCHICHTE

Vor Einsatz der DEXA gab es Techniken, genannt single photon absorptiometry (SPA) bzw. dual photon absorptiometry (DPA), die radioaktive Materialien als Photonenquellen benutzten. Zuerst wurde die SPA-Technik entwickelt bei der Jod-125 zur Bestimmung von Fett- und Magermasse eingesetzt wurde. In den 70er Jahren entwickelte man an der Universität von Wisconsin die Technik der DPA bei der man das Jod-125 durch Gadolinium-153 ersetzte, welches bei einer Anodenspannung von 44 und 100 keV Gammastrahlung erzeugt, wodurch Ganzkörperscans möglich wurden, die ermöglichten, simultan die Körperzusammensetzung aus Knochen- und Weichteilgewebe zu messen. Der Nachteil

dieser Technik bestand in einem Verlust der Präzision der einzelnen Messungen aufgrund des allmählichen Verfalls der radioaktiven Quelle. Dies führte zur Entwicklung der dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Hierbei ersetzte man das radioaktive Material durch eine Röntgenröhre mit nachgeschaltetem K-Filter, der aus dem polychromatischen Röntgenstrahl zwei Energiepeaks herausfiltert. Bei dem von uns verwandten Gerät (DEXA Lunar) werden aus dem Röntgenstrahl zwei Energiemaxima bei 40 und 70 keV herausgefiltert. Deren unterschiedliche Absorption im Knochen-, Muskel- und Fettgewebe erlaubt eine Quantifizierung der Gewebekompartimente.

Im Gegensatz zu den indirekten oder pars-pro-toto-Techniken (wie z.B. die Computertomographie, Sonographie oder die Anthropometrie), bei denen nur ein umschriebenes Areal des gesamten Körpers gemessen wird, erhält man durch die DEXA eine Abbildung des gesamten Körpers und eine Aussage über die quantitative Zusammensetzung aus seinen einzelnen Geweben.

Die Strahlenbelastung bei dem von uns verwendeten Gerät Lunar DPX (Lunar Radiation, Madison; WI) beträgt je nach Scangeschwindigkeit 0,2 bis 0,6 μSv . Im Vergleich dazu beträgt die Strahlenbelastung bei einem Flug von Berlin nach New York ungefähr 100 μSv . Bei einer Untersuchung mit DPA wird man mit einer Äquivalentdosis von 100 bis 150 μSv bestrahlt, und jährlich sind wir einer natürlichen Strahlenbelastung von 2400 μSv ausgesetzt.

1.8.2 ANWENDUNG

DEXA wird häufig verwendet zur Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) z.B. bei Osteoporose. Weitere Anwendungen findet die DEXA zur Messung der Körperzusammensetzung bei Fragen nach dem Ernährungszustand, nach Wachstum und Entwicklung sowie in der Sportmedizin.

Bei einem Ganzkörperscan wird Röntgenstrahlung in postero-anteriorem Strahlengang durch den Körper geschickt. Es werden transversale Schnitte im Abstand von einem Zentimeter gescannt.

Die unterschiedliche Absorption des Röntgenstrahls in den verschiedenen Geweben des Körpers erlaubt es, quantitativ einzelne Gewebe zu differenzieren.

Die für unsere Studie wichtigen einzelnen Komponenten bei der Erfassung der Körperzusammensetzung (body composition) mittels DEXA sind folgende:

- Gesamt-Weichgewebegehalt in Gramm (soft tissue mass, STM = Fett- + Muskelmasse)
- Fettgewebegehalt (fat mass, FM) in Gramm
- Fett als Prozentanteil von ausschließlich Weichgewebe (STM%Fett)
- Fett als Prozentanteil der Körpermasse / des Körpergewichts (KG%Fett)
- Muskelmasse (MM) in Gramm

Aus der gemessenen Fettmasse und des ermittelten Körpergewichts lässt sich noch die fettfreie Masse (FFM) berechnen:

- $FFM = \text{Körpergewicht [g]} - FM [g]$

1.8.3 DEFINIERUNG VON ZUSÄTZLICHEN REGIONS OF INTEREST (ROI)

Mit der DEXA-Methode ist es nicht möglich, direkt viszerales Fett zu messen. Dazu muss man die Computertomographie oder die Kernspintomographie nutzen. Allerdings zeigten bei Erwachsenen Vergleiche zwischen Messungen von viszeralem Fett mittels CT und dessen „Messung“ durch Definierung von speziellen „regions of interest“ (ROI) im Bereich zwischen L1 und L4 (GLICKMAN ET AL. 2004) bzw. ab der Crista iliaca bis vier Zentimeter nach kranial definiert (SNIJDER ET AL. 2002) bei der DEXA, dass die durch DEXA erzielten Werte für FM, FFM und viszerales abdominelles Fett gut mit CT-Werten korrelieren, wobei DEXA generell niedrigere Werte für viszerales abdominelles Fett misst.

PARADISI konnte zeigen, dass „specifically, in lean men, fat mass at L1 - 4 is a strong predictor of insulin sensitivity, independent of other parameters of the metabolic syndrome.“ (PARADISI ET AL. 1999, S.1315). Bei seinen Berechnungen

ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen viszeralem Fett in L1-L4 und der Glukoseinfusionsrate ($r = 0.484$, $p = 0.0001$).

Im Vergleich mit der noch weichteilsensitiveren MRT fand PARK, dass vor allem zwei von ihm definierte DEXA-ROI's (ROI A: L2 bis L4 und ROI B: L2 bis zur Crista iliaca) für viszerales abdominelles Fett sehr gut assoziiert waren mit dem für die MRT definierten ROI L4-L5: Zwischen ROI A und mittels MRT gemessenem viszeralem Fett ergab sich eine Korrelation von 0.852 ($p < 0.01$) und mit ROI B eine Korrelation von 0.844 ($p < 0.01$) (PARK ET AL. 2002). Auch bei ihm bestand die untersuchte Population aus schlanken Erwachsenen.

Aufgrund oben genannter Untersuchungsergebnisse entschloss ich mich, bei meinen DEXA-Auswertungen zwei zusätzliche ROI's repräsentativ für abdominelles viszerales Fett zu definieren:

ROI A - von der Oberkante L2 bis zur Unterkante L4 und

ROI B - von der Oberkante L2 bis zur Crista iliaca.

1.8.4 ROI-INDICES

Die ROI's A und B liefern einen quantitativen Wert für den Gewebegehalt in dem entsprechend definierten ROI, welcher – wie oben bereits beschrieben - recht gut mit dem viszeralem abdominellen Fett korreliert. Um jedoch eine Aussage darüber machen zu können wie groß der Anteil dieses Fettkompartiments an der gesamten Fettmasse ist, muss man einen Quotienten aus dem ROI und der Fettmasse bilden. Dieser Quotient wird im Folgenden ROI-Index genannt. Der Wert des ROI-Index gibt somit den prozentualen Anteil der Fettmasse des ROI's an der Gesamtkörperfettmasse an.

GARNETT und seine Arbeitsgruppe untersuchten 255 gesunde sieben- und achtjährige Termingeborene mittels DEXA (Lunar DPX), wobei sie einen ROI definierten, der anatomisch unserem ROI B entspricht (GARNETT ET AL. 2001). Abdominelles Fett in diesem ROI wurde als prozentualer Anteil an der Gesamtkörperfettmasse angegeben. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kinder mit einem

Geburtsgewicht unter 3000 Gramm signifikant ($p < 0.001$) mehr abdominelles Fett hatten ($6.53 \pm 1.3\%$) als die mit einem Geburtsgewicht über 4000 Gramm ($4.14 \pm 0.5\%$). Außerdem korrelierte die Insulinkonzentration gut mit der prozentualen Gesamtkörperfettmasse ($r = 0.61$, $p < 0.001$), sowie mit der prozentualen abdominalen Fettmasse ($r = 0.52$, $p < 0.001$). Analog dieser prozentualen Angabe für abdominelles Fett berechnete ich bei den Kindern der untersuchten Population einen ROI A- sowie einen ROI B-Index.

1.8.5 VORBEREITUNG, POSITIONIERUNG UND VERMESSUNG DER PROBANDEN

Vor der Messung mussten alle metalltragenden Teile und Kleidungsstücke abgelegt werden.

Bei der Positionierung der zu Untersuchenden wurde darauf geachtet, dass der Körper in der Medianebene auf die Mittellinie der Scannerunterlage zu liegen kommt. Der Kopf liegt ca. 2,5 cm unterhalb der kranialen Horizontallinie. Die Arme lagen direkt neben dem Körper, mit den Handflächen auf dem Scannertisch.

Beine und Füße wurden zur ruhigeren Positionierung, in Absprache mit dem Probanden, mit Gurten befestigt.

Die DEXA-Messungen wurden geblindet durchgeführt, das heißt, dass die Untersuchungen von einer Fachperson durchgeführt wurden, die keine Informationen über die Eigenschaften der Probanden hatte. Die zusätzlichen ROI's zur Analyse des viszeralen Fettgehaltes wurden im Anschluss an die Messungen von mir gelegt, ebenso in Unkenntnis der Eigenschaften des einzelnen zu Analysierenden.

1.9 STATISTISCHE METHODEN

Die von mir zur Datenverarbeitung und für statistische Berechnungen verwendeten Programme waren Microsoft Excel 2000, sowie JMP 4.0.2 (SAS Institute Inc.). Die Abkürzung SD steht für „standard deviation“ (Standardabweichung). Als Standardabweichung wird ein Maß der Abstände der einzelnen Messwerte vom Mittelwert beschrieben. In dem Bereich zwischen -1 und $+1$ SD liegen 68% aller Messwerte. In dem Bereich zwischen -2 und $+2$ SD sind es 95%. Um die eigenen Werte mit Referenzwerten besser vergleichen und deren Abweichung davon besser darstellen zu können, wurde für die einzelnen Werte der SDS-Wert (standard deviation score) berechnet. Der SDS ergibt sich als Quotient aus der Differenz zwischen dem Mittelwert des eigenen Messwertes und des Messwertes der Referenzpopulation sowie der SD des Referenzwertes. Für den Zusammenhang zwischen zwei Parametern werden die lineare Regression und der Pearson'sche Korrelationskoeffizient „ r “ angegeben. Für die Überprüfung der Irrtumswahrscheinlichkeit zweier abhängiger Parameter wurde der t-Test verwendet. Der Wert für den α -Fehler wurde mit 0.05 festgelegt.

ERGEBNISSE

1.10 UNTERGRUPPEN DER GESAMTPOPULATION

In der untersuchten Population befanden sich 66 (56.4%) männliche und 51 (43.6%) weibliche Kinder.

Alle der 117 untersuchten Kinder waren zum Zeitpunkt der Geburt leichter als 2500 Gramm (Mittelwert \pm SD: 1193 \pm 408 g), also Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht (LBW). 88 (75.2%) davon waren Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (VLBW) und 41 (35%) besaßen ein extrem niedriges Geburtsgewicht (ELBW). 87 (74.4%) der 117 Kinder (33 weiblich und 54 männlich) waren eutroph (AGA), und 30 (25.6%, 18 weiblich und 12 männlich) waren hypotroph (SGA). Hypertrophe LGA-Kinder waren nicht dabei.

1.11 ALTERSVERTEILUNG

Die Altersverteilung getrennt nach eutroph (AGA) und hypotroph (SGA) Geborenen sah wie folgt aus:

	6 Jahre		7 Jahre		8 Jahre		9 Jahre		10 Jahre	
	AGA	SGA	AGA	SGA	AGA	SGA	AGA	SGA	AGA	SGA
Mädchen	-	-	9	6	15	7	9	5	-	-
Jungen	3	1	20	6	23	3	8	1	-	1

Tabelle 4: Altersverteilung der Population

Das mittlere Alter betrug 7.8 \pm 0.8 Jahre. Bei den Mädchen 8 \pm 0.8 Jahre, bei den Jungen 7.7 \pm 0,9 Jahre.

Einen Überblick über die Unterteilung in Gestationswochen gibt die nächste Tabelle („25+“ bedeutet „in der 26. Schwangerschaftswoche“, usw.).

Gestationswoche	n				Gestationswoche	n			
	AGA		SGA			AGA		SGA	
	w	m	w	m		w	m	w	m
23+	-	3	-	-	29+	6	5	-	-
24+	3	2	-	-	30+	5	10	1	1
25+	3	6	-	1	31+	1	7	2	1
26+	1	2	3	1	32+	4	3	1	2
27+	4	6	4	-	33+	-	-	2	1
28+	4	10	2	3	34+	2	-	3	2

Tabelle 5: Verteilung der Population auf Gestationswochen

1.12 ANTHROPOMETRISCHE MAßE BEI GEBURT

1.12.1 GEBURTSGEWICHT

Den Vergleich der Werte für Geburtsgewicht, Körpergröße und Kopfumfang bei Geburt zeigen die folgenden Schaubilder im Vergleich mit Referenzwerten von USHER und McLEAN für anthropometrische Maße für Kinder ab der 25. Gestationswoche, auf welche sich die folgenden Perzentilenkurven beziehen (USHER und McLEAN 1969).

Für die Kinder der 23+- und 24+-Schwangerschaftswoche gelten die Bezugswerte von VOIGT et al. (VOIGT et al. 1996). Letztgenannte Referenzwerte erlauben jedoch wegen fehlender Angabe von Standardabweichungen nicht die Berechnung von SD-Scores.

Geburtsgewicht für Gestationsalter

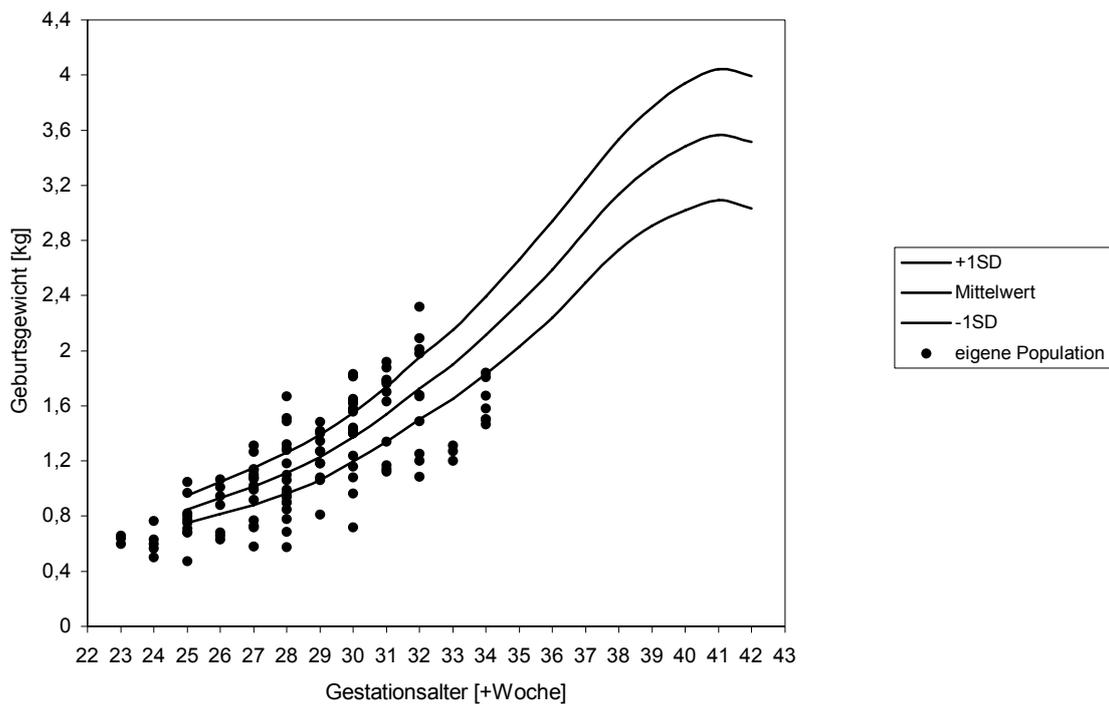


Abbildung 3: Geburtsgewicht für Gestationsalter

Von der gesamten Population liegen 28.4% über +1SD, 37.6% liegen unter -1SD. Aufgeteilt auf die einzelnen Gestationswochen liegen in chronologischer Reihenfolge von der 25+- bis zur 34+-Gestationswoche über +1SD 20%, 14.2%, 14.3%, 33.3%, 27.3%, 47%, 45.5%, 40%, 0%, 0%. Unterhalb -1SD liegen 40%, 42.9%, 28.6%, 42.1%, 18.2%, 23.5%, 27.3%, 40%, 100% und 85.7%. Die drei eutrophen Jungen aus der 23+-Woche liegen zwischen der 50. und der 75. Perzentile. Von den Kindern aus der 24+-Woche liegt ein eutropher Junge knapp über der 10. Perzentile der andere Eutrophe zwischen der 25. und der 50. Perzentile. Zwei der drei eutrophen Mädchen aus derselben Gestationswoche liegen nahe der 25. Perzentile, die dritte nahe der 75. Perzentile.

1.12.2 GEBURTSLÄNGE

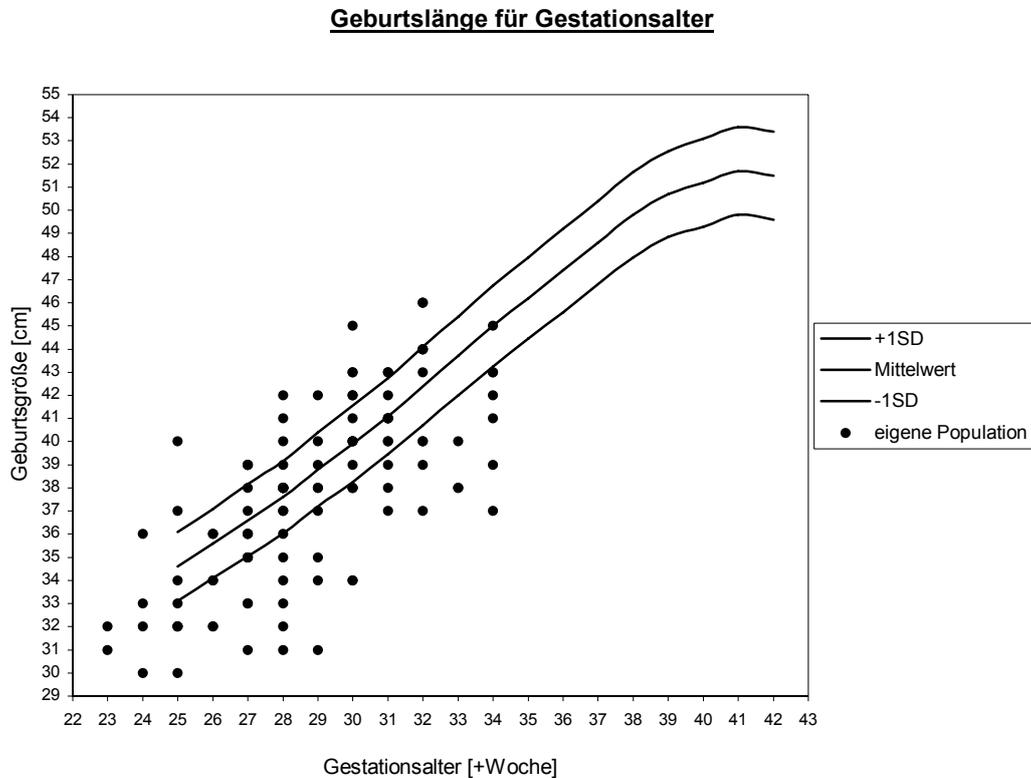


Abbildung 4: Geburtslänge für Gestationsalter

16.5% der gesamten Population liegen oberhalb +1SD bzgl. des Mittelwertes der altersentsprechenden Geburtsgröße, 49.5% liegen unterhalb -1SD. In den einzelnen Gestationswochen (25+ bis 34+) sind das oberhalb +1SD 20%, 0%, 21.4%, 15.8%, 9.1%, 29.4%, 18.2%, 20%, 0%, 0%. Unter -1SD liegen 70%, 71.4%, 42.9%, 31.6%, 45.5%, 41.2%, 27.3%, 60%, 100%, 85.6%. Alle Kinder aus der 23+- und 24+-Woche liegen unterhalb der fünften längenbezogenen Gewichtsperzentile.

1.12.3 KOPFUMFANG

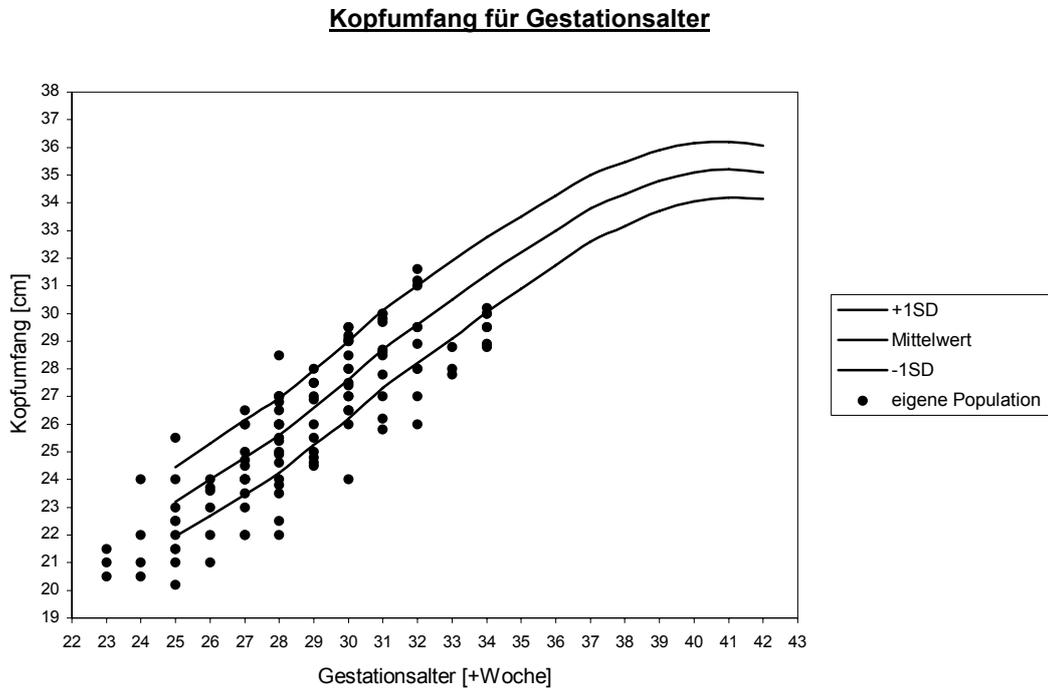


Abbildung 5: Kopfumfang für Gestationsalter

Beim Kopfumfang befinden sich 11.9% der gesamten Population über +1SD, 33.9% liegen unter -1SD. Wiederum auf die Gestationswochen verteilt, in chronologischer Reihenfolge von der 25+- bis zur 34+-Gestationswoche sind über +1SD 10%, 0%, 7.1%, 21.1%, 9.1%, 23.5%, 0%, 20%, 0%, 0%. Unter -1SD liegen 40%, 42.9%, 21.4%, 26.3%, 36.4%, 11.8%, 27.3%, 40%, 100% und 85.6%.

1.12.4 BMI

Die Mittelwerte für den BMI sind aus den Mittelwerten für oben angegebene Werte für Körpergröße und Körpergewicht berechnet.

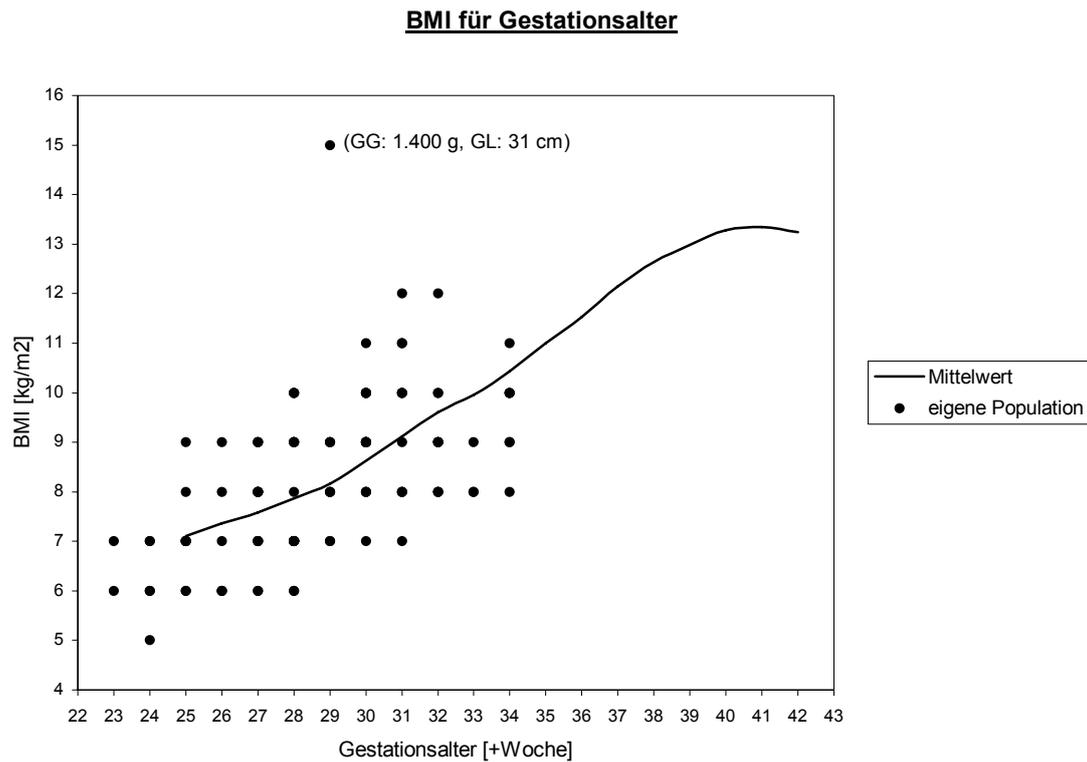


Abbildung 6: BMI für Gestationsalter

38.5% der gesamten Population haben einen BMI über dem Mittelwert, 60.6% liegen unterhalb des Mittelwertes für den altersentsprechenden BMI.

Aus den einzelnen Gruppen entsprechend den Gestationswochen in chronologischer Reihenfolge liegen über dem Mittelwert 40%, 42.9%, 28.6%, 36.8%, 54.5%, 47.1%, 63.6%, 20%, 0%, 14.3%. Unter dem Mittelwert liegen 60%, 42.9%, 71.4%, 63.2%, 45.5%, 52.9%, 36.4%, 80%, 100%, 85.7%.

1.12.5 ABSOLUTWERTE UND SD-SCORES

Die Werte der anthropometrischen Parameter sowie deren SDS-Werte betragen für die Kinder - differenziert in eutroph und hypotroph Geborene sowie nach Geschlecht - für das Geburtsgewicht (GG), die Geburtslänge (GL), den BMI und den Kopfumfang (KU) bei Geburt:

	AGA (n=87)		SGA (=30)		p	m (n=66)		w (n=51)		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
GG [kg]	1.3	0.4	1.0	0.4	0.004	1.2	0.4	1.1	0.4	0.3
GG SDS	0.08	1.56	-1.48	1.41	<0.0001	-0.16	1.54	-0.58	1.80	0.2
GL [cm]	38.1	0.4	35.8	0.4	0.01	37.7	4.1	37.3	4.3	0.6
GL SDS	-0.35	1.79	-1.73	1.92	0.0009	-0.63	1.75	-0.84	2.12	0.6
GBMI	8.5	1.6	7.7	1.4	0.01	8.5	1.7	8.0	1.5	0.2
GBMI SDS	-0.90	0.68	-0.85	0.86	0.7	-0.91	0.85	-0.86	0.56	0.7
GKU [cm]	26	3	25	3	0.3	26	3	26	3	0.5
GKU SDS	-0.1	1	-1.1	1.1	<0.0001	-0.3	0.9	-0.5	1.2	0.2

Tabelle 6: Geburtsmaße nach Reifegrad und Geschlecht

Während zwischen Mädchen und Jungen keine signifikanten Unterschiede bei den anthropometrischen Geburtsparametern vorliegen, sieht man deutliche Differenzen bezüglich Geburtsgewicht, -länge und Kopfumfang zwischen eutroph

und hypotroph Geborenen. Der Geburts-BMI-SDS wiederum ist bei eutroph und hypotroph Geborenen identisch.

Die Geburtsmaße der Population entsprechend der Einteilung nach den oben angegebenen Geburtsgewichtgruppen sehen wie folgt aus:

	LBW (n=29)		VLBW (n=47)		ELBW (n=41)		p (LBW/ELBW)
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
GG [kg]	1.7	0.2	1.2	0.1	0.8	0.1	<0.0001
GG SDS	0.07	1.65	-0.10	1.62	-1.06	1.57	0.0008
GL [cm]	42.1	2.2	38.0	2.3	33.5	2.9	<0.0001
GL SDS	-0.36	1.65	-0.48	2.00	-1.40	1.90	0.03
GBMI	9.8	1.0	8.5	1.3	6.9	0.9	<0.0001
GBMI SDS	-0.84	0.47	-0.93	0.76	-0.88	0.87	0.8
GKU [cm]	29	1	26	2	23	2	<0.0001
GKU SDS	-0.10	1.13	-0.34	1.07	-0.63	1.04	0.05

Tabelle 7: Geburtsmaße für LBW-, VLBW- und ELBW-Kinder

Je leichter die Kinder bei Geburt waren, desto größer war die negative SDS-Abweichung bezüglich des Geburtsgewichts, der Geburtslänge und des Kopfumfangs. Der SDS für den BMI differiert jedoch zwischen den drei Gruppen unwesentlich. Das bedeutet, dass die bei Geburt leichteren Kinder auch – annähernd - proportional kleiner waren.

1.13 ANTHROPOMETRISCHE MAßE BEI DER NACHUNTERSUCHUNG

1.13.1 ABSOLUTWERTE UND SD-SCORES

Die Maße des Körpergewichts (KG) sowie der Körperlänge (KL), des BMI und des Kopfumfangs (KU) der Kinder sowie deren SD-Scores zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sind in den folgenden Tabellen - basierend auf den Werten von PRADER (PRADER et al. 1989) – dargestellt.

	AGA (n=87)		SGA (n=30)		p	m (n=66)		w (n=51)		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
KG [kg]	25.3	4.5	24.0	4.9	0.2	24.9	4.4	25.0	5.0	0.9
KG SDS	-0.06	1.17	-0.39	1.18	0.2	-0.13	1.15	-0.16	1.23	0.8
KL [cm]	129.4	8.3	125.8	8.3	0.05	128.1	7.9	128.9	9.1	0.6
KL SDS	0.39	1.34	-0.29	1.28	0.02	0.18	1.18	0.24	1.55	0.9
BMI	15.0	1.8	15.1	2.1	0.8	15.1	2.0	15.0	1.8	0.8
BMI SDS	-0.90	0.67	-0.85	0.86	0.7	-0.89	0.83	-0.87	0.55	0.9
KU [cm]	52	2	51	2	0.008	52	2	51	2	0.03
KU SDS	-0.56	1.12	-1.15	1.47	0.03	-0.79	1.36	-0.63	1.10	0.5

Tabelle 8: anthropometrische Parameter bei der Nachuntersuchung (AGA/SGA, m/w)

Ebenso wie bei den anthropometrischen Parametern bei Geburt bestehen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine wesentlichen Differenzen zwischen Mädchen und Jungen. Die SGA-Geborenen haben im Vergleich mit den eutroph geborenen Kindern eine signifikant geringere Körpergröße sowie einen geringeren Kopfumfang.

Für die Subgruppen „Geburtsgewicht für Gestationsalter“ sind die Werte für Körpergewicht und –größe, Kopfumfang und BMI in der folgenden Tabelle aufgeführt.

	LBW (n=29)		VLBW (n=47)		ELBW (n=41)		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
KG [kg]	26.5	4.5	24.9	4.80	23.9	4.3	0.04
KGewicht SDS	0.24	0.84	-0.15	1.36	-0.41	1.12	0.07
KGröße [cm]	131.5	9.8	129.1	8.7	125.5	6.1	0.03
KGröße SDS	0.82	1.24	0.29	1.52	-0.32	1.02	0.002
BMI	15.2	1.4	14.9	2.1	15.1	2.1	0.6
BMI SDS	-0.84	0.47	-0.93	0.76	-0.88	0.80	0.9
KU [cm]	52	1	51	2	50	2	0.0003
KU SDS	-0.03	0.91	-0.63	1.15	-1.34	1.30	<0.0001

Tabelle 9: anthropometrische Parameter für LBW-, VLBW- und ELBW-Geborene

Je geringer das Geburtsgewicht war, desto niedriger sind die SDS-Werte in allen Parametern außer dem BMI, der sich in allen drei Gruppen im Vergleich zum Geburts-BMI nicht verändert hat.

1.13.2 HAUTFETTFALTEN

In den Tabellen 10 und 11 sind Werte für Trizeps- (TR), subskapulare (SS) und suprailiakale (SI) Hautfettfaldendicke für SGA- und AGA-Geborene sowie nach Geschlechtern und Geburtsgewichtsgruppen getrennt dargestellt.

	AGA (n=87)		SGA (n=30)		p	m (n=66)		w (n=51)		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
TR [cm]	7.5	2.9	8.2	2.8	0.3	7.0	2.6	8.6	2.9	0.005
TR SDS	-0.84	0.89	-0.70	0.87	0.4	-0.83	0.89	-0.77	0.9	0.7
SS [cm]	4.9	1.7	5.8	3.3	0.07	4.9	2.4	5.6	2.1	0.1
SS SDS	-0.41	0.71	-0.14	1.37	0.2	-0.30	1.08	-0.37	0.74	0.7
SI [cm]	4.9	2.6	6.2	4.1	0.1	4.6	2.7	6.1	3.4	0.007
SI SDS	0.05	1.25	0.61	2.26	0.1	0.13	1.76	0.28	1.38	0.6

Tabelle 10: SDS für Hautfettfaldendicken (AGA/SGA, m/w)

Subkutane Fettdepots über dem Trizeps sowie subskapular sind bei der gesamten Population unterdurchschnittlich repräsentiert.

In Unterscheidung der Kinder nach dem Reifegrad bei Geburt sowie nach dem Geschlecht zeigen alle Kinder ein nahezu gleiches subkutanes Fettverteilungsmuster. Mädchen und die hypotroph geborenen Kinder weisen suprailiakal etwas mehr Fett auf als die Jungen bzw. eutroph Geborenen.

	LBW (n=29)		VLBW (n=47)		ELBW (n=41)		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
TR [cm]	7.0	2.2	7.9	2.8	8.0	3.3	0.1
Trizeps SDS	-1.02	0.60	-0.73	0.91	-0.74	1.01	0.2
SS [cm]	4.7	1.6	5.3	2.1	5.4	2.9	0.2
Subskapula r SDS	-0.51	0.53	-0.29	0.88	-0.26	1.21	0.3
SI [cm]	4.7	2.8	5.2	2.4	5.8	3.9	0.3
Suprailiaka l SDS	-0.07	1.08	0.21	1.39	0.39	2.07	0.3

Tabelle 11: Hautfettfalten in den Geburtsgewichtgruppen

Aus Tabelle 11 geht hervor, dass die Kinder mit abnehmendem Geburtsgewicht mehr subkutanes Fett suprailiaka l speichern.

1.14 DEXA-PARAMETER

1.14.1 GESAMTE POPULATION, AGA'S UND SGA'S

In der folgenden Tabelle sind die body composition-Parameter der bei Geburt eutrophen sowie hypotrophen Kinder gegenübergestellt:

	AGA (n=87)		SGA (n=30)		p	m (n=66)		w (n=51)		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
STM%Fett	20.1	6.1	22.4	7.5	0.1	18.8	6.0	23.2	6.4	0.0002
KG%Fett	19.4	5.9	21.3	7.3	0.2	18.2	5.9	22.1	6.3	0.0008
STM [kg]	24.8	4.1	23.4	4.5	0.1	24.4	3.9	24.4	4.6	1
FM [kg]	5.1	2.1	5.3	2.4	0.6	4.7	1.9	5.8	2.3	0.006
FFM [kg]	20.9	3.3	19.0	3.5	0.01	20.8	3.3	19.8	3.6	0.1
MM [kg]	19.7	3.2	18.1	3.4	0.02	19.8	3.2	18.7	3.4	0.1

Tabelle 12: DEXA-Parameter (AGA/SGA, m/w)

Die bei Geburt hypotrophen Kinder, die im Vergleich zu den Eutrophen kleiner und leichter sind, besitzen mehr absolutes Fett sowie weniger Weichteilmasse und dadurch höhere prozentuale Fettgehalte am Gesamtkörpergewicht und an der Weichteilmasse. Der Gehalt an fettfreier Masse und Muskelmasse ist bei den hypotroph Geborenen signifikant geringer. Bei den Mädchen wurden deutlich höhere „Fettparameter“ (FM, KG%Fett und STM%Fett) gemessen als bei den Jungen.

1.14.2 LBW, VLBW UND ELBW

	LBW (n=29)		VLBW (n=47)		ELBW (n=41)		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
STM%Fett	18.2	5.4	20.7	6.2	22.6	7.2	0.02
KG%Fett	17.7	5.3	19.8	6.0	21.6	7.0	0.05
STM [kg]	25.7	4.0	24.4	4.3	23.5	4.0	0.09
FM [kg]	4.7	1.8	5.1	2.1	5.5	2.5	0.3
FFM [kg]	22.4	3.7	20.5	3.4	19.0	2.7	0.0003
MM [kg]	21.1	3.5	19.4	3.3	18.0	2.6	0.0005

Tabelle 13: DEXA-Werte für LBW-, VLBW- und ELBW-Kinder

Wie aus Tabelle 13 zu entnehmen ist, sind die prozentualen Fettanteile am Weichteilgewebe wie auch am Gesamtkörperfett bei den Kindern größer, die bei Geburt leichter waren. Die bei Geburt leichtesten Kinder haben zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auch die geringste Muskelmasse sowie die geringste fettfreie Masse.

1.14.3 ROI'S UND ROI-INDICES

	AGA (n=85)		SGA (n=29)		p	m (n=65)		w (n=51)		p
	MW	SD	MW	SD		MW	SD	MW	SD	
ROI A [g]	231	197	299	269	0.2	226	183	277	254	0.2
ROI B [g]	292	243	370	311	0.2	262	205	376	312	0.02
ROI A- Index	4.2	2.1	4.6	2.4	0.3	4.4	2.2	4.2	2.2	0.7
ROI B- Index	5.3	2.4	5.8	2.6	0.3	5.1	2.4	5.8	2.5	0.2

Tabelle 14: ROI's und ROI-Indices

Hypotroph geborene Kinder haben in den ROI's sowohl einen höheren absoluten Fettgehalt als auch größere ROI-Indices wie die eutroph Geborenen. Die Mädchen besitzen in ROI A und mehr noch in ROI B einen höheren Fettgehalt als die Jungen. Die größere Gesamtfettmasse der Mädchen spiegelt sich jedoch in annähernd gleichen ROI A-Indices wieder. Eine größere Differenz zwischen den Geschlechtern zeigt sich beim ROI B-Index. Vermutlich spielt hier das vermehrte suprailiakale subkutane Fett bei den Mädchen eine Rolle.

Die Abbildung 7 zeigt, dass die leichter geborenen ELBW-Kinder, wie auch die VLBW-Kinder trotz ihrer geringeren Gesamtkörpermasse signifikant ($p=0.01$ bzw. $p=0.03$) mehr absolutes viszerales Fett ($285\pm 249\text{g}$ bzw. $240\pm 178\text{g}$) besitzen als die LBW-Kinder ($165\pm 93\text{g}$). Die in Abbildung 7 dargestellten Verhältnisse für den Fettgehalt in ROI A gelten auch für den ROI B.

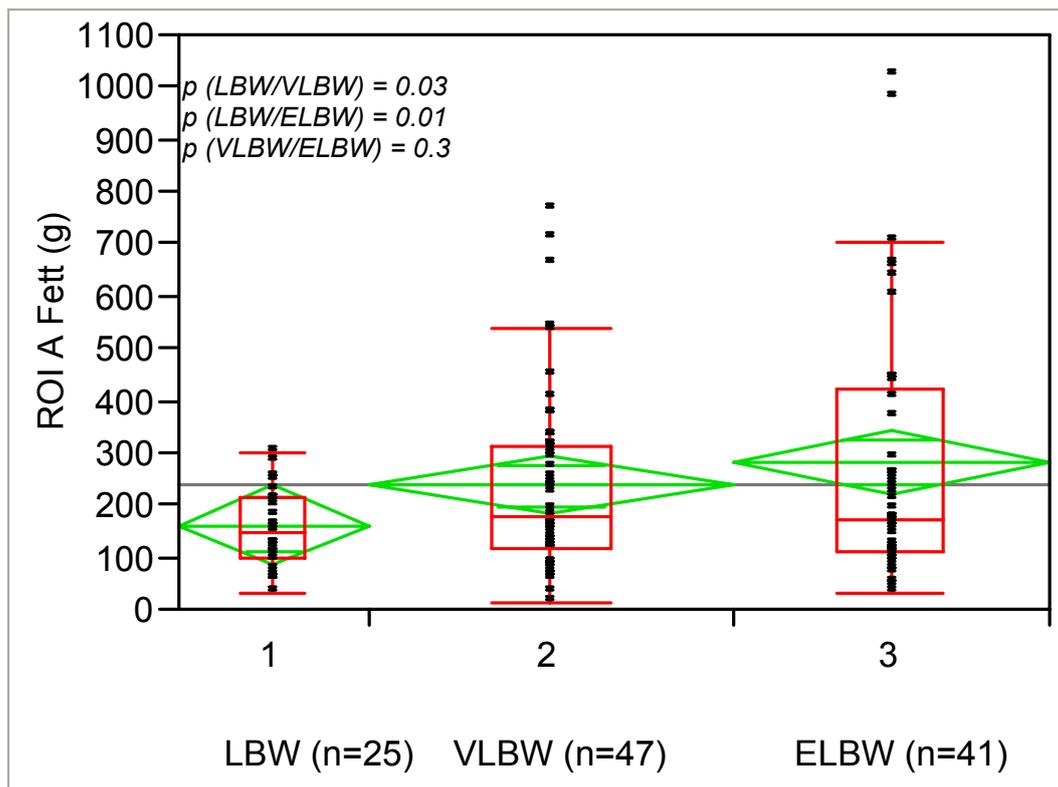


Abbildung 7: Viszerales Fett bei LBW-, VLBW- und ELBW-Kindern

Abbildung 8 zeigt Mittelwerte der ROI-Indices für die Kinder aus den einzelnen Gestationswochen. Dargestellt sind die Verbindungslinien der einzelnen Mittelwerte für eutroph und hypotroph Geborene sowie die Regressionslinien für diese Subpopulationen mit der dazugehörigen Geradengleichung.

SDS-Mittelwerte der ROI-Indices nach Gestationsdauer

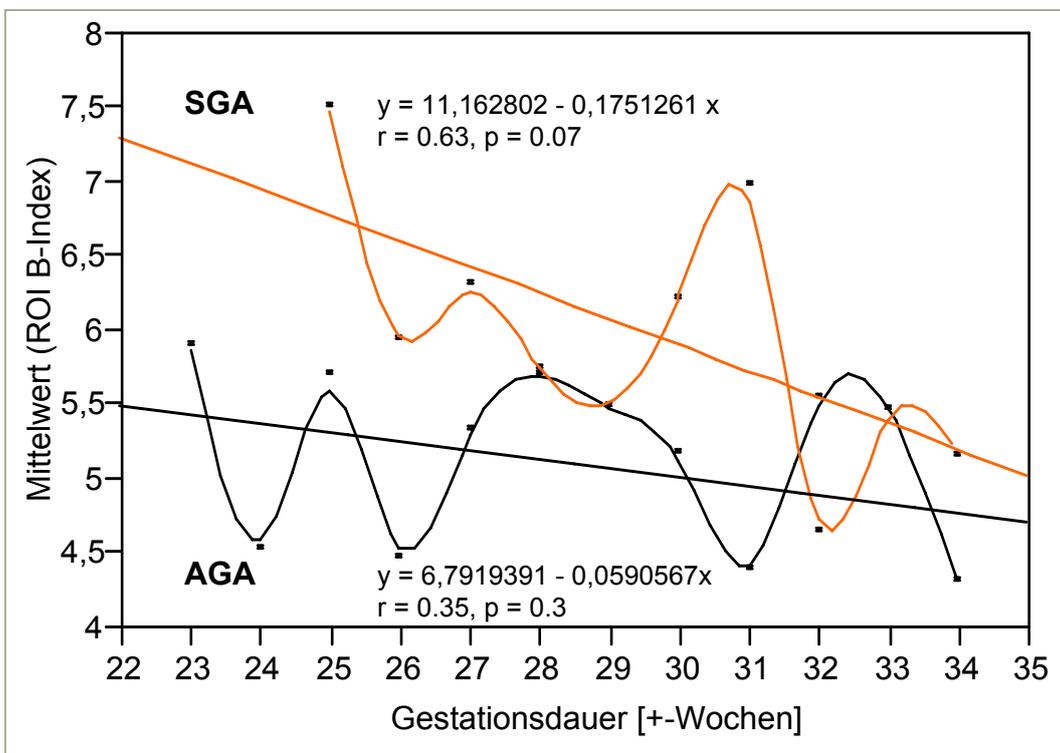
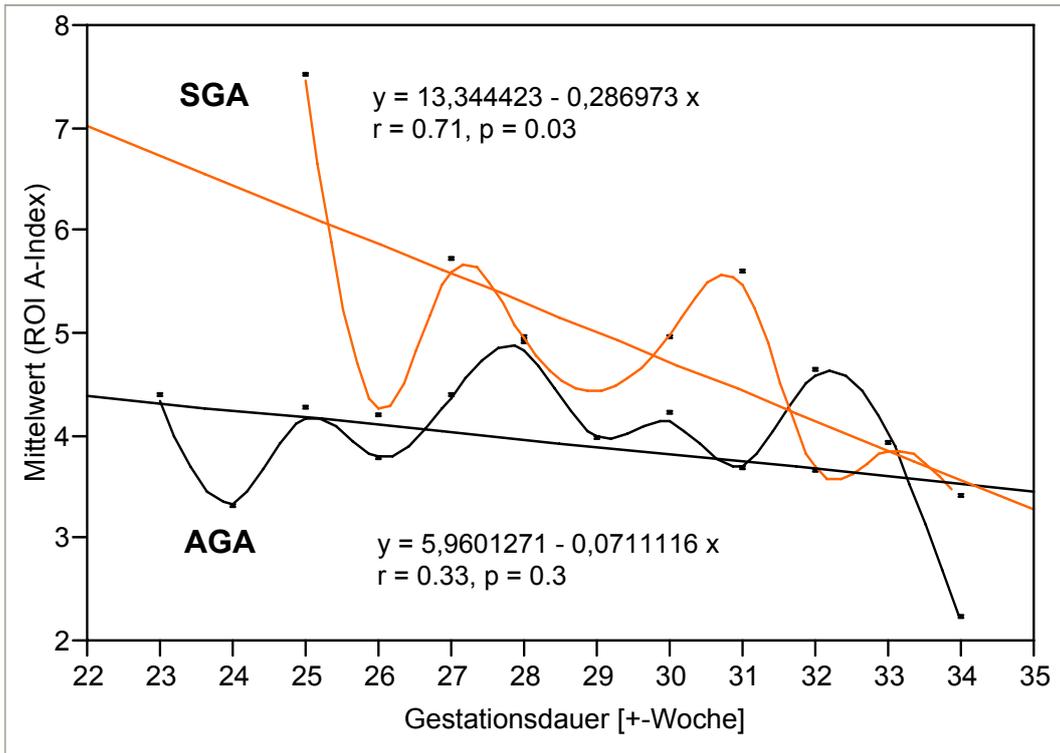


Abbildung 8: Mittelwerte für ROI-Indices nach Gestationsdauer

Bei den hypotroph Geborenen nehmen die ROI-Indices mit zunehmendem Gestationsalter stärker ab als bei den eutroph Geborenen.

Der hypotroph Geborene aus der 25+-Woche zeigt den größten ROI A- und ROI B-Index mit jeweils 7.5. Den niedrigsten ROI A-Index haben mit 2.2 die eutroph Geborenen aus der 34+-Woche. Eutroph und hypotroph Geborene aus der 28+-Woche haben sowohl in ROI A als auch in ROI B dieselben Werte.

Die höchsten Korrelationen zwischen dem Gestationsalter und den ROI-Indices bestehen bei den hypotroph Geborenen sowohl mit dem ROI A-Index ($r = 0.71$), als auch mit dem ROI B-Index ($r = 0.61$).

	LBW (n=25)		VLBW (n=47)		ELBW (n=41)		p (LBW/ELBW+VLBW)
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	
ROI A- Index	3.3	1.3	4.3	1.7	4.4	2.0	0.01
ROI B- Index	4.4	1.6	5.5	2.1	5.6	2.4	0.009

Tabelle 15: ROI-Indices für LBW-, VLBW, und ELBW-Kinder

Wie aus Tabelle 14 sowie Abbildung 10 hervorgeht, haben die Kinder mit dem niedrigeren Geburtsgewicht die höheren ROI-Indices, wobei die Unterschiede - wie auch beim absoluten ROI-Wert - zwischen VLBW- und ELBW-Kindern gering sind. Aufgrund dessen sind in Abbildung 10 die Gruppen VLBW und ELBW zusammengefasst. Analog zum absoluten Fettgehalt in den ROI's bestehen beim ROI A-Index ebenso signifikante Unterschiede zwischen den Kindern der LBW-Gruppe und der VLBW-Gruppe ($3.3 \pm 1.3\%$ vs. $4.3 \pm 1.7\%$, $p=0.02$) sowie der ELBW Gruppe ($4.4 \pm 2.0\%$, $p=0.02$). Die Differenz zwischen den Gruppen VLBW und ELBW ist nur noch gering ($p=0.4$). Ebenso gelten die für den ROI A-Index dargestellten Unterschiede zwischen den einzelnen Geburtsgewichtsgruppen in der Tendenz auch für den ROI B.

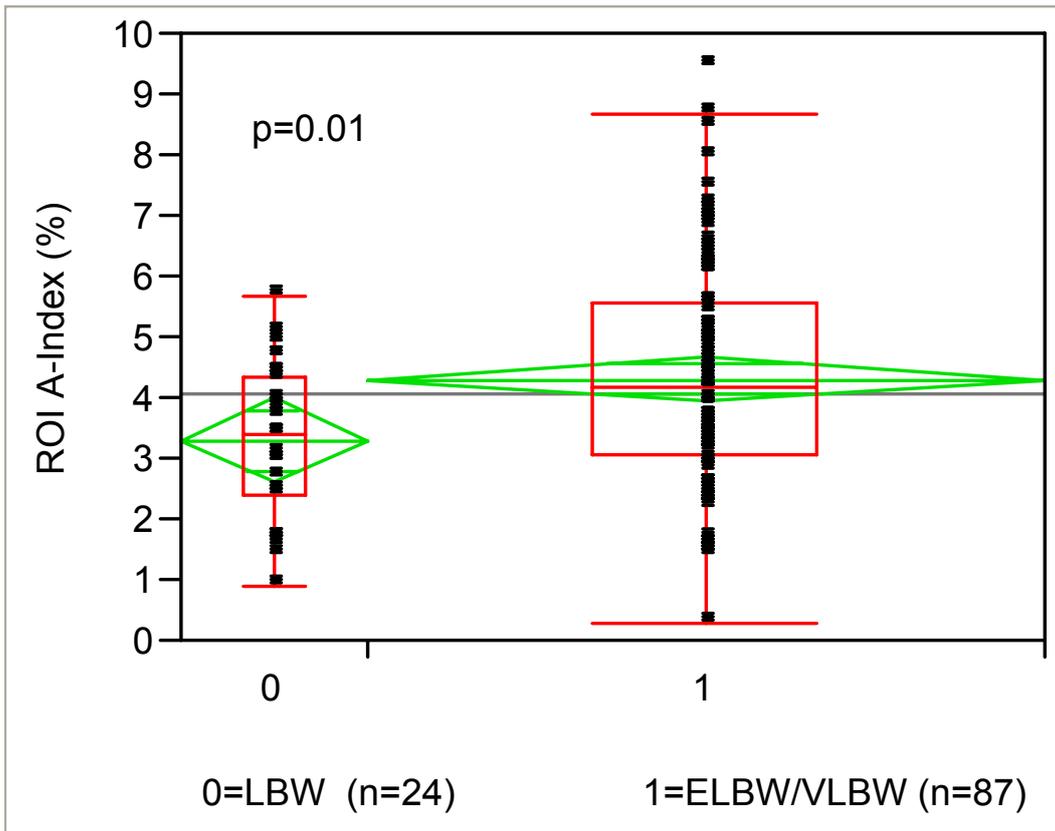


Abbildung 9: ROI A-Index für LBW- und VLBW/ELBW-Kinder

ANALYSE

1.15 VERGLEICH MIT KONTROLLGRUPPEN

Da keine Kontrollgruppe zum Vergleich mit unseren ehemaligen Frühgeborenen untersucht wurde, sollen nun einige der body composition-Parameter mit einem vergleichbaren Untersuchungskollektiv verglichen werden. VAN DER SLUIS et al. hatten eine Arbeit veröffentlicht (VAN DER SLUIS et al. 2002), in der DEXA-Referenzwerte für Kinder im Alter zwischen vier und zwanzig Jahren für die Parameter fettfreie Masse und den prozentualen Fettanteil an der Gesamtkörpermasse angegeben sind.

Die auf diesen Referenzwerten basierenden SDS-Werte für die Parameter FFM und KG%Fett sind aus der nächsten Tabelle ersichtlich. Die Werte sind für die gesamte Gruppenpopulation, die eutroph und hypotroph Geborenen der einzelnen Gestationswochen angegeben.

<u>Gestations-</u> <u>woche</u>	<u>SDS-MW_{FFM}</u>			<u>SDS-MW_{KG%Fett}</u>		
	<u>ges</u>	<u>AGA</u>	<u>SGA</u>	<u>ges</u>	<u>AGA</u>	<u>SGA</u>
23+	-0.9	-0.8	-	3.2	3.2	-
24+	-2.2	-2.2	-	0.3	0.3	-
25+	-1.7	-1.6	-3	4	3	12
26+	-1.8	-2	-1.7	-0.9	-1.0	-0.8
27+	-1.1	-0.9	-1.7	1.7	2.9	-1.1
28+	-1	-0.8	-1.6	2.3	2.1	2.8
29+	-1	-1	-	-2	-2	-
30+	-1.5	-1.4	-2.3	3.4	3.4	3
31+	-1.1	-0.6	-1.8	2.8	3.6	1.6
32+	-1.1	-0.7	-1.9	0.3	-0.8	2.9
33+	-1.1	-	-1.1	-4.8	-	-4.8
34+	-0.5	0.3	-0.8	-5.2	-11.2	-2.8
<u>Mittelwert</u>	-1.2	-1	-1.8	0.4	0.3	1.4

Tabelle 16: SDS-Mittelwerte für FFM und KG%Fett

Die Kinder aus allen Gestationswochen zeigen für fettfreie Masse negative SDS-Mittelwerte, außer den eutroph Geborenen aus der 34+-SSW. Unterhalb einer SDS liegen - insgesamt betrachtet - die Kinder aus den Gestationswochen 24+ bis 27+ und 30+ bis 33+, wobei alle hypotroph Geborenen, außer den 34+-Kindern, zwischen -1 und -2 SDS liegen. Der Hypotrophe aus der 25+-SSW hat einen SDS-Mittelwert für FFM von -3 .

Beim prozentualen Körperfettanteil hat die gesamte Population einen positiven SDS-Mittelwert von 0.4 . Als Ausreißer imponieren bei den eutroph Geborenen die Mädchen aus der 34+-Woche, wobei beide Mädchen sehr negative SDS-Werte für KG%Fett besitzen. Unter Einschluss dieser beiden Mädchen beträgt der SDS-Mittelwert der eutroph Geborenen für KG%Fett $+0.3$, unter Ausschluss $+1.5$. Bei den hypotroph Geborenen fällt der Junge aus der 25+Woche auf. Unter Einschluss beträgt der SDS-Mittelwert für KG%Fett bei der Gruppe der hypotroph Geborenen $+1.4$, unter Ausschluss nur $+0.1$.

GARNETT untersuchte eine Gruppe von 255 termingeborenen Kindern im Alter von sieben und acht Jahren (GARNETT 2001). Das Durchschnittsalter entspricht mit 7.8 ± 0.6 Jahren dem der von mir untersuchten Population (7.8 ± 0.8 Jahre). Die zu vergleichenden Mittelwerte einiger Parameter sind in der nächsten Tabelle dargestellt.

Populati on	n	Alter (MW) [y]	KG [kg]	KG- SDS	KL [cm]	KL- SDS	KG %Fett	ROI A[%]	ROI B [%]
Garnett et al.	255	7.8	27.6	0.56	127.8	0.39	20.7	-	5.15
Eigene Pop. Gesamt	117	7.8	25.0	-0.15	128.5	0.21	19.9	4.30	5.41
Eigene Pop. AGA	87	7.8	25.3	-0.06	129.4	0.39	19.5	4.18	5.28
Eigene Pop. SGA	30	7.8	24.0	-0.40	125.8	-0.31	21.2	4.65	5.80

Tabelle 17: Vergleich einiger Parameter mit Kontrollgruppe

Die eutroph Geborenen der von mir untersuchten Population haben im Vergleich mit der Kontrollgruppe einen leicht erhöhten ROI B-Index ($5.28 \pm 2.39\%$ vs. $5.15 \pm 1.13\%$) bei durchschnittlich niedrigerem Körpergewicht (25.3 ± 4.5 kg vs. 27.6 ± 6.6 kg), sowie absolut größerer Körperlänge (129.4 ± 8.3 cm vs. 127.8 ± 6.5 cm) bei jedoch gleicher Körperlängen-SDS. Die hypotroph Geborenen dagegen besitzen einen noch größeren ROI B-Index ($5.8 \pm 2.7\%$) bei deutlich geringerem Körpergewicht (23.99 ± 4.92 kg) und geringerer Körpergröße (125.8 ± 8.3 cm), sowie im Gegensatz zur Kontrollgruppe negative SDS-Werte von Körpergröße (-0.31 ± 1.29 vs. 0.39 ± 0.14) und Körpergewicht (-0.40 ± 1.18 vs. 0.56 ± 1.20). Das prozentuale Körperfett der hypotroph Geborenen ist mit $21.1 \pm 7.4\%$ gegenüber der Kontrollgruppe ($20.7 \pm 9.0\%$) leicht erhöht, das der eutroph Geborenen mit $19.5 \pm 6\%$ erniedrigt.

1.16 ANTHROPOMETRISCHE PARAMETER BEI GEBURT

Ein Viertel der Kinder (25.6%) wurde hypotroph geboren, das heißt, dass sie bezüglich des Geburtsgewichtes unterhalb der 10. Perzentile lagen. Verglichen mit den Werten von USHER UND MCLEAN befanden sich noch 37.6% der Kinder unterhalb $-1SD$ (entspricht ungefähr der 15. Perzentile) bzgl. des Geburtsgewichtes, wohingegen es bei der Geburtsgröße sogar 49.5% waren.

Alle drei Kinder die in der 33+-Woche als Hypotrophe geboren wurden, lagen sowohl beim Geburtsgewicht, bei der Geburtsgröße als auch beim Kopfumfang und beim BMI unterhalb $-1SD$. Bei den Kindern aus der 34+-Woche lagen noch 85.7% beim Geburtsgewicht und beim BMI, 85.6% bei der Geburtsgröße und beim Kopfumfang unterhalb $-1SD$. Bei den SDS-Mittelwerten wichen die allermeisten Werte in den negativen Bereich ab. Die größten negativen SD-Scores zeigten die Kinder aus der 33+-Woche gefolgt von denen aus der 34+-Woche. Die höchsten SDS-Mittelwerte waren bei den eutrophen Kindern aus der 30+- und 31+-Woche zu finden mit einem SDS von +0.6 für das Geburtsgewicht und einem SDS von +0.3 bzw. +0.1 für den Kopfumfang.

Betrachtet man die Werte der anthropometrischen Parameter von eutroph und hypotroph Geborenen, so ist es per definitionem zu erwarten, dass die hypotroph Geborenen bezüglich aller drei untersuchten Parameter größere negative SDS-Mittelwerte, in einzelnen Gestationswochen auch gleiche, aufzeigen. Ebenso zu erwarten ist es, dass die ELBW-Kinder signifikant leichter aber auch kleiner geboren wurden als die LBW-Kinder. Zwischen Mädchen und Jungen gab es keine marginalen Differenzen bezüglich der anthropometrischen Geburtsparameter.

1.17 ANTHROPOMETRISCHE PARAMETER BEI DER NACHUNTERSUCHUNG

Verglichen mit den neuest veröffentlichten Werten der CDC (MCDOWELL ET AL. 2005) können über die Population folgende Aussagen getroffen werden:

Bei der Nachuntersuchung sind 31.6% der Kinder als hypotroph (unter der 10. Perzentile) für ihr chronologisches Alter einzustufen, sechs Prozent mehr als bei Geburt. Die Abnahme von 49.5% auf 26.5% aller Kinder unter der 15. Perzentile für Körpergröße (bzw. $<-1SD$ bei Geburt) zeigt ein beachtliches Aufholwachstum der Population. Dies ist auch an der generellen und vom Geburtsgewicht unabhängigen Zunahme der Körperlängen-SDS zu erkennen. Trotz dieses Aufholwachstums bedingen die sich jedoch im überwiegend niedrigen Perzentilenbereich befindlichen Werte beim Körpergewicht niedrige BMI-Werte. Der BMI-SDS bei Geburt ist jedoch sowohl bei den eutroph als auch bei den hypotroph Geborenen mit dem BMI-SDS der Nachuntersuchung identisch, wodurch man auf ein proportionales Wachstum der gesamten Population bezüglich Körpergewicht im Verhältnis zum Längenwachstum schließen kann. Mädchen und Jungen weisen dasselbe Verhalten bei der Entwicklung ihrer anthropometrischen Parameter auf.

Die drei folgenden Diagramme zeigen an, um welchen Betrag und in welche Richtung sich die Kinder der Population, differenziert in eutroph und hypotroph Geborene, bezüglich Körpergewicht, Körpergröße und Kopfumfang entwickelt haben.

SDS-Entwicklung des Körpergewichts

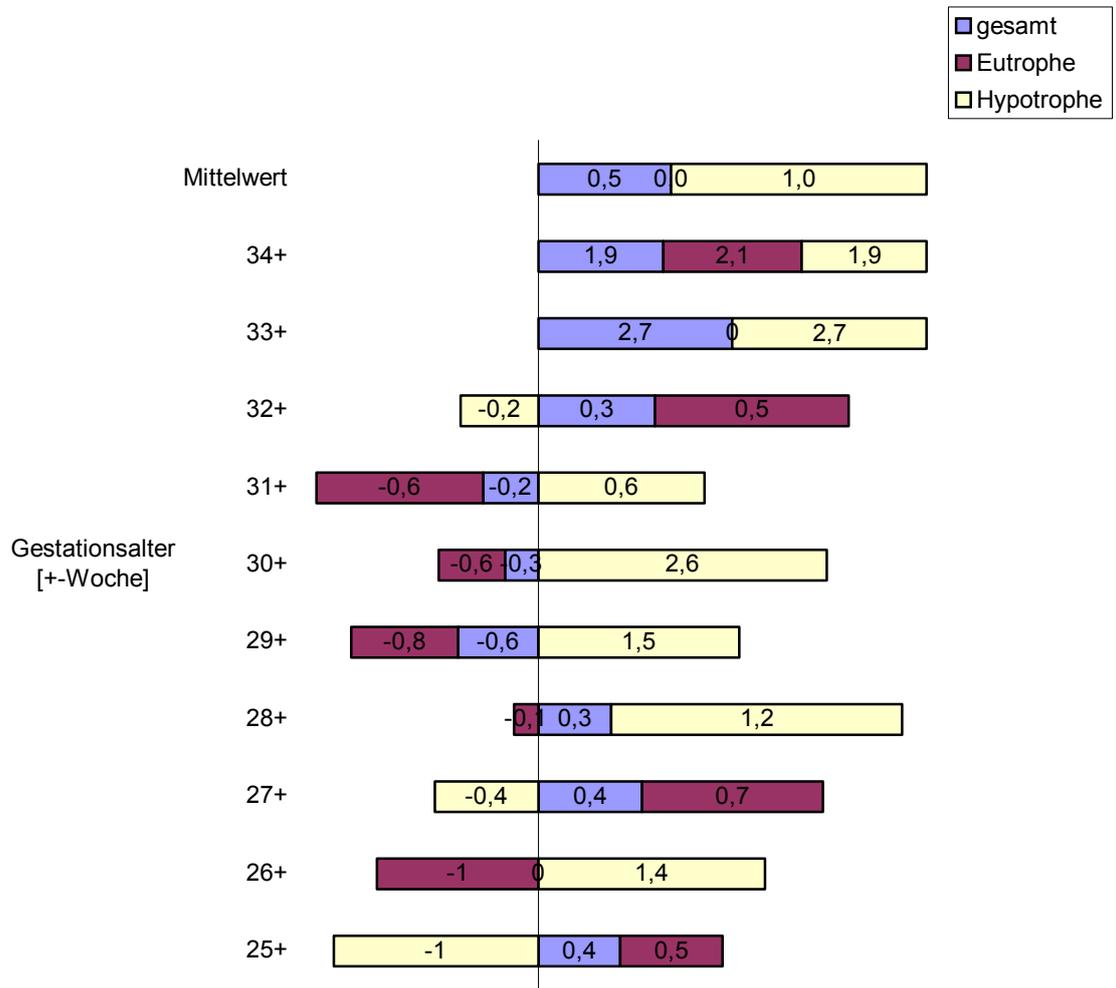


Abbildung 10: SDS-Entwicklung des Körpergewichts

SDS-Entwicklung der Körpergröße

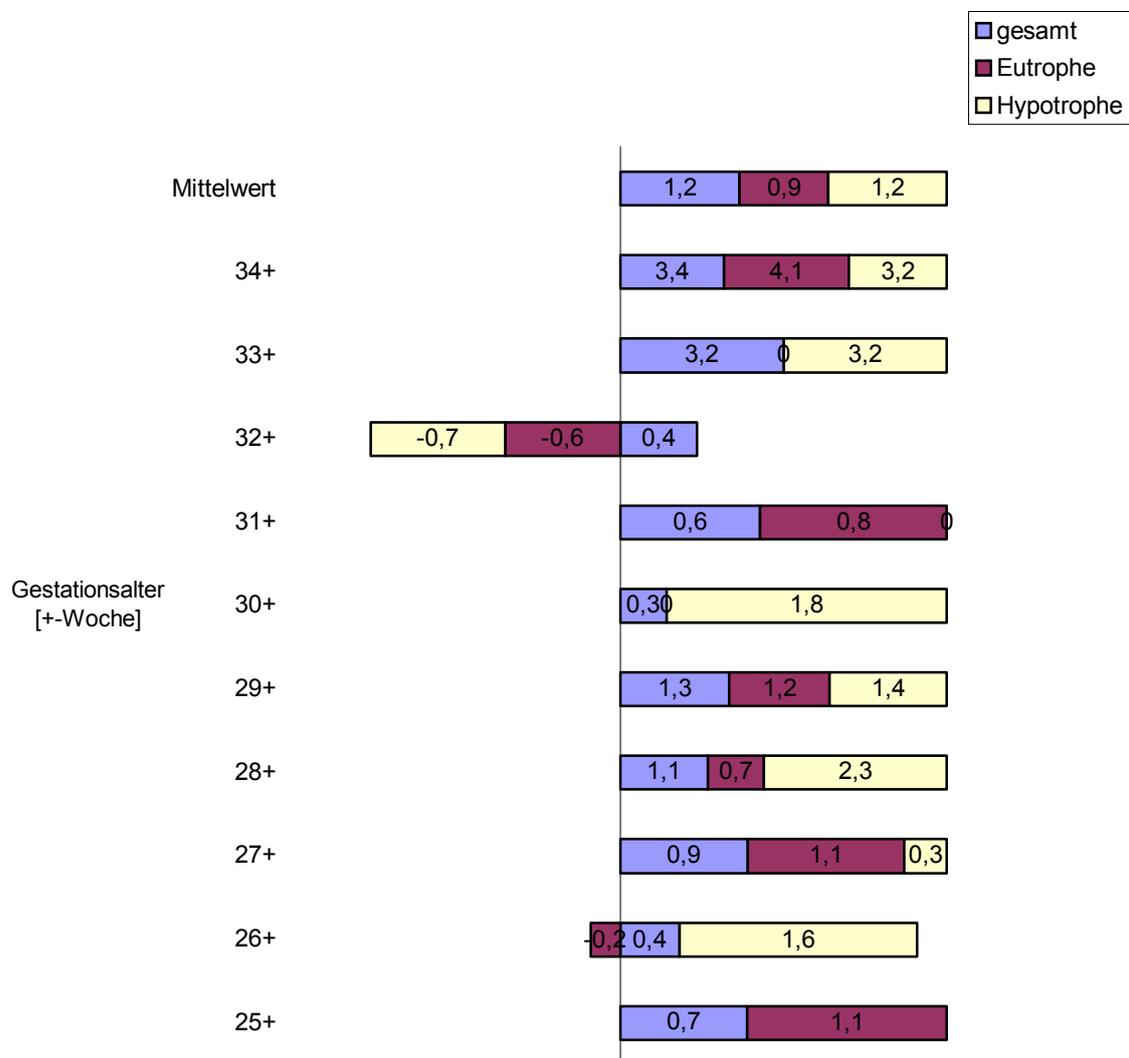


Abbildung 11: SDS-Entwicklung der Körpergröße

SDS-Entwicklung des Kopfumfangs

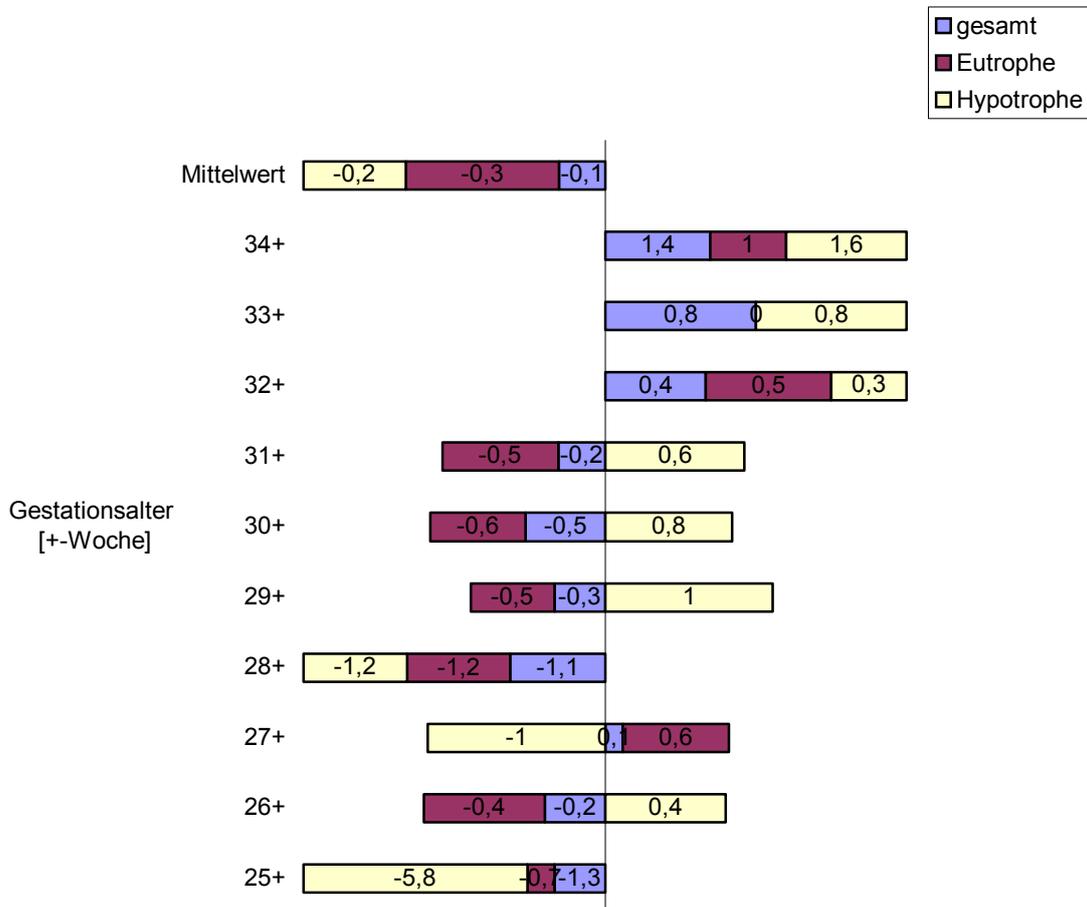


Abbildung 12: SDS-Entwicklung des Kopfumfangs

Die Betrachtung der Kinder entsprechend den Geburtsgewichtsrgruppen LBW, VLBW und ELBW zeigt in allen drei Gruppen ein Aufholwachstum – bei der Körpergröße etwas mehr als beim Körpergewicht - im Sinne eines Zugewinns an SDS-Punkten. Trotz der allgemeinen Aufholentwicklung ist bei den ELBW-Frühgeborenen bei der Körpergröße, beim Körpergewicht sowie beim Kopfumfang ein immer noch negativer SDS-Werte zu verzeichnen. Während beim Kopfumfang die Kinder aus der LBW-Gruppe noch SDS-Punkte von Geburt bis zur Nachuntersuchung gut machen können, verlieren die VLBW- und ELBW-Kinder in diesem Zeitraum SDS-Punkte.

Subkutane Fettspeicher über dem Trizeps sowie subskapular sind bei allen untersuchten ehemaligen Frühgeborenen gering. Für die suprailiakale Region dagegen bestehen bei der gesamten Population positive SDS-Werte, bei den SGA-Kinder signifikant mehr als bei den AGA's. Auch die Mädchen weisen suprailiakal etwas größere subkutane Fettdepots auf als die Jungen. Die subkutanen Fettspeicher über dem Trizeps sind bei den Kindern aus frühen Gestationswochen gegenüber den später Geborenen erhöht. Dieser Unterschied in Abhängigkeit vom Gestationsalter ist auch abgeschwächt bei der suprailiakalen Fettspeicherung und fast gar nicht beim subskapularen subkutanen Fett zu sehen.

1.18 DEXA-PARAMETER BEI DER NACHUNTERSUCHUNG

Die DEXA-Messungen bestätigen bei der Nachuntersuchung, dass die hypotroph geborenen Kinder der Population kleiner und leichter sind als die eutroph Geborenen. Beim prozentualen Körperfettanteil sowie der absoluten Fettmasse bestehen zwischen eutroph und hypotroph Geborenen keine signifikanten Unterschiede, im Gegensatz zur fettfreien Masse und zur Muskelmasse, die bei den Eutrophen höher sind, wohingegen die hypotroph Geborenen einen höheren Gewebegehalt in beiden ROI's besitzen.

Alle DEXA-Parameter steigen mit zunehmendem Alter an. In Unterscheidung der Geschlechter fallen folgende Differenzen auf: Mädchen haben einen größeren prozentualen Fettanteil an der Gesamtkörpermasse wie auch am Weichgewebe als die Jungen, unabhängig vom Reifegrad bei Geburt. Ebenso sind bei ihnen die Fettmasse und der Gewebegehalt in ROI A und ROI B größer. Jungen haben mehr Muskel- und fettfreie Masse.

Bei den eutroph Geborenen liegt - unabhängig von der Gestationswoche - im Mittel ein nahezu konstanter ROI-Index vor, mit leichter Tendenz zur Abnahme bei zunehmendem Gestationsalter. Schaut man sich die ROI-Indices bei den

hypotroph Geborenen aus den unterschiedlichen Gestationswochen an, so erkennt man, dass sehr frühe Frühgeborene hohe ROI-Indices aufweisen, die mit höherem Gestationsalter abfallen. Die bei Geburt leichtesten Kinder (ELBW) haben bei der Nachuntersuchung die größte Fettmasse, sowie die geringste Muskel- und fettfreie Masse. Dementsprechend sind die prozentualen Fettanteile sowohl am Weichgewebe als auch an der Gesamtkörpermasse bei ihnen am größten. Dass dieses Fett zu einem großen Teil abdominell gespeichert wird, sieht man daran, dass in allen Geburtsgewichtsgruppen SDS-Werte für die supriliakale Hautfettdicke am wenigsten negativ bzw. bei den VLBW- und ELBW-Kindern positiv sind. Die Masse an abdomino-viszeral gespeichertem Fett nimmt mit abnehmendem Geburtsgewicht zu: bei den Kindern, die bei Geburt am leichtesten waren, sind bei der Nachuntersuchung die FM, das viszerale Fett im ROI sowie der ROI-Index am größten. Da sämtliche DEXA-Parameter, wie auch die Werte für die ROI's und ROI-Indices, bei der Betrachtung unter dem Geburtsgewichtsaspekt nahezu linear abfallen bzw. zunehmen konnte ich keinen Trennpunkt feststellen, ab der das Potential für „Gewebemassenzunahme“ abnehmen würde.

1.19 KORRELATIONSANALYSEN

1.19.1 QUALITÄTSKONTROLLE DER DEXA-MESSUNGEN

Als Kontrolle für die Genauigkeit der DEXA-Messungen dient die Korrelation des Körpergewichts bei der Nachuntersuchung mit der durch DEXA ermittelten totalen Körpermasse, die aus der Summe von FM und FFM hervorgeht.

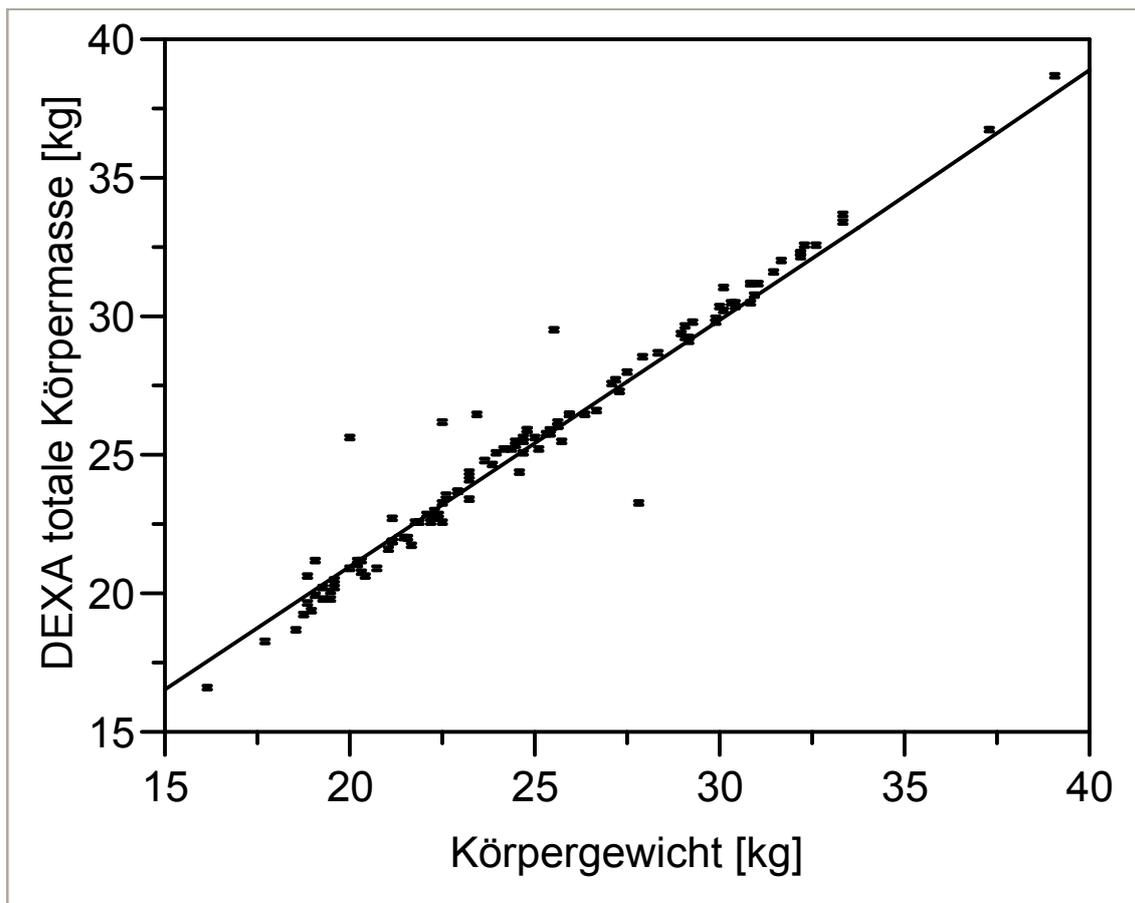


Abbildung 13: Qualitätskontrolle der DEXA-Messungen

Der Korrelationskoeffizient beträgt $r=0.95$ ($p<0.0001$), so dass man davon ausgehen kann, dass die weiteren DEXA- Werte mit ausreichender Präzision gemessen wurden.

1.19.2 BEZIEHUNGEN ZWISCHEN SUBKUTANEM UND VISZERALEM FETT

Korrelationen (r-Werte) zwischen ROI-Indices und Hautfettfalten bestehen wie folgt ($p < 0.0001$):

		ROIA-Index	ROIB-Index
Trizeps	AGA	0.47	0.52
	SGA	0.73	0.7
Subskapular	AGA	0.66	0.64
	SGA	0.65	0.69
Suprailiakal	AGA	0.65	0.66
	SGA	0.71	0.71
Σ Hautfettfalten	AGA	0.63	0.65
	SGA	0.74	0.74

Tabelle 18: Korrelationen von ROI-Indices und Hautfettfalten

Die Summe aus allen drei gemessenen Hautfettfalten sowie über dem Trizeps und dem suprailiakalen Bereich haben vor allem bei den SGA-Kindern sehr gute Korrelationen (>0.7) mit ROI A und ROI B.

In Abbildung 14 sind die Korrelationen zwischen dem ROI A-Index und den gemessenen Hautfettfaltendicken bzw. der Summe aus den drei Hautfettfaltendicken (HFF total) dargestellt. Die durchgehenden Regressionsgeraden – mit zugehöriger Geradengleichung - sind die der AGA-Kinder, die gestrichelten Linien gehören zu den SGA-Kindern. Korrelationen mit dem ROI B-Index sind nicht graphisch dargestellt, entsprechen aber in den Tendenzen denen des ROI A-Index.

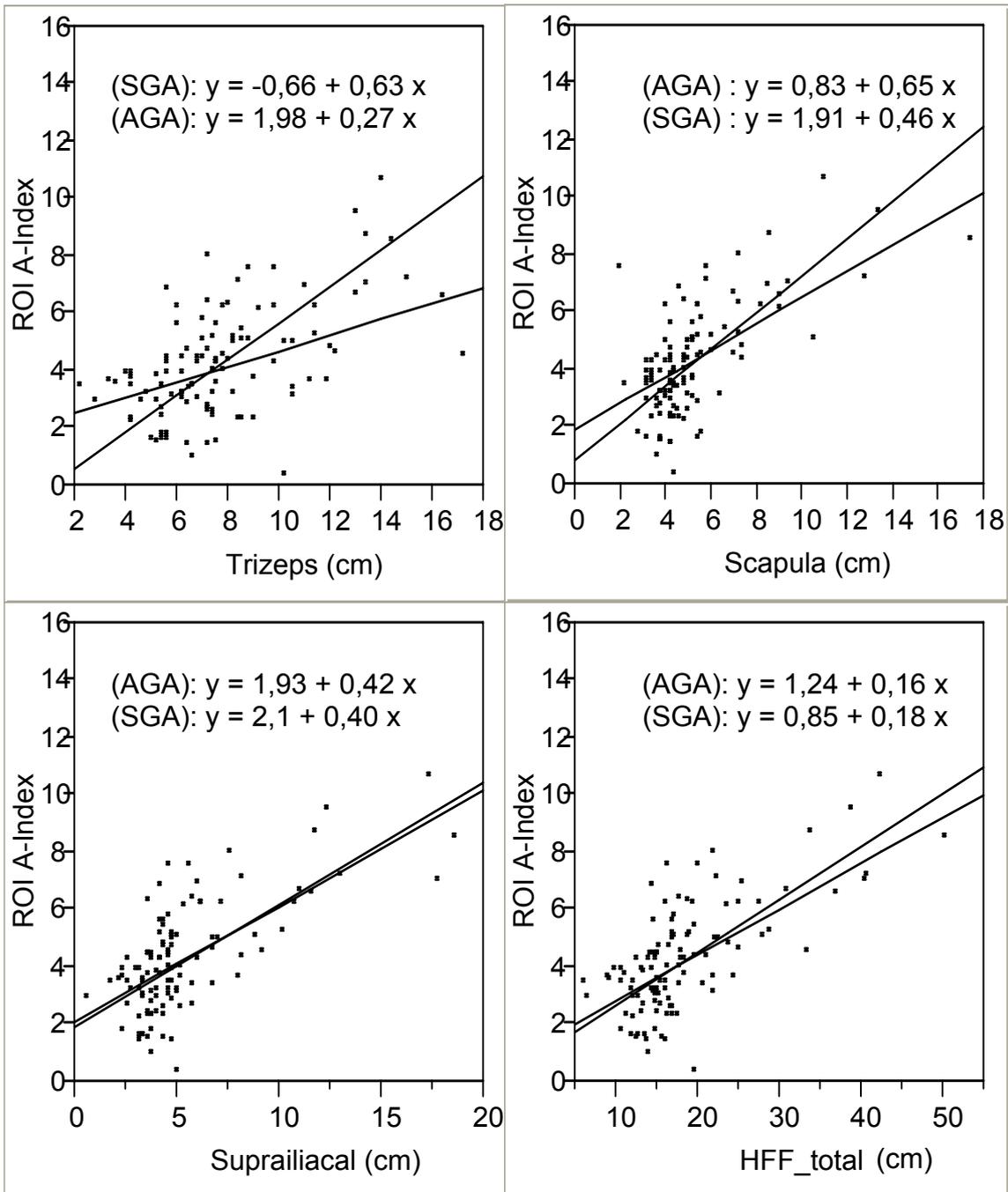


Abbildung 14: Korrelationen zwischen ROI A-Index und Hautfettfaldendicken

1.19.3 KORRELATIONEN MIT DEN ROI'S UND DEN ROI-INDICES

Aus den in Tabelle 19 ersichtlichen geringen Korrelationskoeffizienten zwischen den ROI's und der Körpergröße lässt sich schließen, dass die SGA-Kinder nicht aufgrund ihrer geringeren Körpergröße höhere viszerale Fettmengen bzw. größere ROI-Indices besitzen wie die AGA-Kinder. Korrelationen für die gesamte Population zwischen den ROI-Indices und Körperlänge (KL), Körpergewicht (KG) und BMI zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sind in der folgenden Tabelle dargestellt. Die Korrelationswerte betragen differenziert zwischen eutroph und hypotroph Geborenen:

	Körpergröße		Körpergewicht		BMI	
	AGA	SGA	AGA	SGA	AGA	SGA
ROI A-Index	0.03 (p=0.78)	0.05 (p=0.8)	0.26 (p=0.03)	0.44 (p=0.01)	0.35 (p=0.001)	0.6 (p=0.0001)
ROI B-Index	0.13 (p=0.55)	0.22 (p=0.26)	0.32 (p=0.02)	0.57 (p=0.001)	0.34 (p=0.003)	0.6 (p<0.0001)

Tabelle 19: Korrelationen von ROI-Indices mit KG, KL und BMI

1.19.4 KORRELATIONEN EINIGER PARAMETER MIT DEM ROI A-INDEX FÜR VIER UNTERGRUPPEN UNSERER POPULATION

In der folgenden Übersicht sind Korrelationen berechnet zwischen dem ROI A-Index und einigen anthropometrischen sowie DEXA-Parametern für die in vier Untergruppen unterteilte Population. Dabei entsprechen der Gruppe 0 (n=30) die eutroph geborenen Kinder unter der 28+-SSW, der Gruppe 1 (n=9) die hypotroph Geborenen vor der 28+-SSW. Eutroph Geborene aus der 28+-Woche und später repräsentieren die Gruppe 2 (n=57), die aus demselben Gestationszeitraum hypotroph Geborenen befinden sich in der Gruppe 3 (n=21). Die Korrelationen für ROI B entsprechen den Tendenzen des ROI A.

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten, sowie in Klammern der p-Wert (* p<0.05).

Die Abkürzungen stehen für: GBMI= BMI bei Geburt, SI= suprailiakal.

	Gruppe 0	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
GBMI SDS	0.56 *	0.49 (0.18)	0.14 (0.35)	0.67 *
BMI	0.64 *	0.5 (0.17)	0.24 (0.07)	0.71 *
BMI SDS	0.63 *	0.49 (0.18)	0.14 (0.35)	0.67 *
Trizeps	0.47 *	0.65 *	0.48 *	0.76 *
Trizeps SDS	0.51 *	0.68 *	0.51 *	0.75 *
Scapula	0.69 *	0.45 (0.23)	0.66 *	0.75 *
Scapula SDS	0.66 *	0.41 (0.27)	0.64 *	0.72 *
SI	0.65 *	0.6 *	0.65 *	0.73 *
SI SDS	0.63 *	0.57 (0.11)	0.66 *	0.66 *
STM%Fett	0.53 *	0.68 *	0.28 *	0.83 *
KG%Fett	0.54 *	0.66 *	0.26 (0.06)	0.84 *
FM	0.57 *	0.73 *	0.37 *	0.87 *
Σ Hautfett-falten	0.64 *	0.61 (0.08)	0.64 *	0.78 *

Tabelle 20: Korrelationen einiger Parameter mit ROI A-Index für vier Untergruppen

Die suprailiakale Hautfettfaldendicke ist der einzige Wert, der in allen vier Gruppen mindestens 60% der erhöhten ROI A-Indices auf Signifikanzniveau erklärt. Mit Ausnahme der hypotroph Geborenen unter der 28+-Woche gilt dies auch für die Summe aus den drei Hautfettfaldendicken.

Bei den DEXA-Werten FM, KG%Fett und STM%Fett korrelieren bei den hypotroph Geborenen 66% und mehr mit dem ROI A-Index. Kinder, die früher als in der 28+-Woche geboren wurden, besitzen keinen Parameter, für den sowohl eutroph als auch hypotroph Geborene gleichermaßen über 60% mit dem ROI A-Index korrelieren. Aus den Gestationswochen 28+ und später gibt es für eutroph sowie hypotroph Geborene gute Korrelationen (0.64 bis 0.75) bei der subskapularen und der suprailiakalen Hautfettfaldendicke und deren SDS-Werten, mit den besseren Korrelationen für die hypotroph Geborenen.

Signifikante Korrelationen zwischen dem BMI bzw. dem BMI-SDS mit dem ROI A-Index zeigen die eutrophen Kinder unter der 28+-Woche, sowie die hypotroph Geborenen aus der 28+-Woche und später.

SYNTHESE

Die Aufgabe dieser Studie ist es, anthropometrische sowie DEXA-Parameter einer Population Frühgeborener mit Werten - von Termingeborenen - aus der Literatur zu vergleichen, sowie festzustellen, ob Unterschiede zwischen Subgruppen – bzgl. des Körpergewichts und dem Reifegrad bei Geburt - bestehen.

Es wurden in dieser Studie 117 Kinder im Alter von sechs bis zehn Jahren untersucht, die alle als Frühgeborene zur Welt kamen. Ebenso war allen gemeinsam, dass sie ein Geburtsgewicht unter 2.500g hatten. Unsere Untersuchungen zeigen, dass die gesamte Population in ihrer Entwicklung an Körpergröße und Körpergewicht überdurchschnittlich zugenommen hat, obwohl zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 6% mehr Kinder als bei Geburt als hypotroph einzustufen sind und immer noch 45% der gesamten Population beim BMI unter der 15.Perzentile liegen. Trotzdem scheint die Entwicklung dieser Kinder in bezug auf Körpergröße und Körpergewicht proportional vorangeschritten zu sein, da der BMI bei Geburt dem zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gleicht. Lediglich beim Kopfumfang zeigen die Kinder die bei Geburt leicht waren ein deutlicheres Defizit als die Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1.500 g und 2.500 g. Möglicherweise liegt das daran, dass die bei Geburt leichteren Kinder auch aus früheren Gestationswochen und somit anfälliger für eine PVL oder zerebrale Hämorrhagien waren, die zu einem verzögerten Schädelwachstum geführt haben.

Bezüglich einiger DEXA-Parameter konnte ich im Vergleich mit der Kontrollgruppe eutroph geborener Kinder aus der Studie von VAN DER SLUIS keine wesentlichen Differenzen beim prozentualen Fettgehalt feststellen.

Unter Ausschluss von Extremwerten haben unsere eutrophen Frühgeborenen einen kaum höheren prozentualen Fettanteil als die hypotroph Geborenen und mehr fettfreie Masse, wobei berücksichtigt werden muss, dass die hypotroph Geborenen signifikant kleiner sind.

Der Vergleich mit den Termingeborenen aus der Untersuchungsgruppe von GARNETT zeigt folgende Ergebnisse: Unsere allesamt leichteren und größeren Frühgeborenen haben einen höheren ROI-Index, bei gleichzeitig geringerem prozentualen Fettanteil. Insbesondere die Differenzen beim ROI-Index wie auch beim Körpergewicht sind – in bezug auf die Vergleichsgruppe - bei den hypotroph Geborenen größer als bei den Eutrophen.

Hohe ROI-Indices korrelieren gut mit der Summe aus den gemessenen Hautfettfalten als auch mit den Einzelwerten von suprailiakaler- und Trizepshautfettfaldendicke. Diese Korrelationen sind bei den SGA-Kindern noch besser als bei den AGA-Kindern. Es konnte gezeigt werden, dass Mädchen sowohl subkutan als auch viszeral mehr Fett anlegen als Jungen. Dies äußert sich in höheren DEXA-Werten für KG%Fett, STM%Fett, absoluter Fettmasse sowie höheren Werten in den ROI's und den Hautfettfalten. Im Gegensatz zu eutroph Geborenen lagern hypotroph Geborene vor allem im suprailiakalen Bereich subkutanes Fett an: Je früher geboren, desto mehr. Denselben gestationsaltersabhängigen Effekt sahen wir auch beim subkutanen Fett über dem Trizeps. Die hypotroph Geborenen zeigen jedoch nicht nur subkutan eine vermehrte Fettanreicherung wie die eutroph Geborenen, sondern auch vermehrtes viszerales Fett, repräsentiert durch höhere ROI-Indices. Absolute Fettmasse sowie prozentualer Fettgehalt unterscheiden sich zwischen eutroph und hypotroph Geborenen jedoch nicht signifikant.

Ein weiterer beobachteter Effekt ist, dass die ROI-Indices bei den hypotroph Geborenen mit abnehmendem Gestationsalter sehr viel steiler ansteigen als bei den eutroph Geborenen. Nimmt man die 28+-Woche als Trennmarke, ab der sich die Mittelwerte der ROI-Indices mit abnehmendem Gestationsalter nicht mehr überschneiden, so findet man unterschiedlich gute Korrelationen zu weiteren einfach zu messenden Parametern. Bei Vorliegen erhöhter Werte für diese

jeweiligen Parameter könnte man demnach das Vorliegen erhöhter ROI-Indices und damit von viszeralem Fett vermuten.

Die Betrachtung der Subgruppen muss natürlich folgenden Zusammenhang berücksichtigen: Je frühgeborener ein Kind ist, desto geringer wird auch sein Geburtsgewicht sein. Das bedeutet, dass die Unterteilung nach dem Geburtsgewicht (LBW, VLBW und ELBW) sowie nach den Gestationswochen (Termingeborene, Frühgeborene) erstens stark voneinander abhängig, zweitens eher akademischer Art ist und was die Kindesentwicklung anbelangt, fließende Grenzen aufzeigt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen dies. So besitzen die Kinder mit zunehmend niedrigerem Geburtsgewicht – ebenso wie die Kinder aus frühen Gestationswochen – höhere prozentuale Fettanteile, weniger Muskel- sowie fettfreie Masse, aber auch mehr viszerales Fett. Die Ergebnisse zahlreicher Studie bestätigend, dass LBW-Kinder vermehrt viszerales Fett akkumulieren, konnte darüber hinaus diese Studie zeigen, dass der Effekt der abdomino-viszeralen Fettakkumulation vor allem bei den ehemaligen VLBW/ELBW-Kindern noch ausgeprägter ist.

Der mit dem ROI-Index am besten korrelierende Parameter ist für alle Gruppen die suprailiakale Hautfettfaldendicke, gefolgt von der Summe der drei gemessenen Hautfettfalten. Bei hypotroph geborenen Kindern aller Gestationswochen liegen bei erhöhten ROI-Indices auch erhöhte DEXA-Werte für FM, KG%Fett und STM%Fett vor, was bei eutroph Geborenen nicht so gut korreliert. Ein Grund dafür könnte sein, dass hypotroph Geborene vor allem viszerale Fettspeicher anlegen, während eutroph Geborene Fettgewebe eher homogen und nicht zentral abdominell anlegen. Für eutroph geborene Kinder vor der 28+-Woche liegen bei erhöhten ROI-Indices ebenso ein erhöhter BMI bzw. BMI-SDS sowie höhere Werte für subskapulare Hautfettfaldendicke vor. Hypotroph Geborene vor der 28+-Woche haben zusätzlich vermehrtes subkutanes Fett über dem Trizeps. Eutrophe Kinder, die in der 28+-Woche oder später geboren wurden, zeigen eine gute Korrelation des ROI-Index mit der subskapularen Hautfettfaldendicke, die hypotroph Geborenen aus diesem Gestationszeitraum haben eine gute Korrelation zwischen ROI-Index und dem aktuellen BMI sowie dem Geburts-BMI.

Die DEXA-Untersuchungen haben gezeigt, dass in der Tendenz die Werte für den ROI B denen des ROI A gleichen.

Bei der Betrachtung der ROI-Indices fällt jedoch auf, dass die Jungen höhere Werte für den ROI A-Index aufweisen, während die Mädchen höhere Werte beim ROI B-Index zeigen. Der Grund hierfür könnte in der Größe des ROI B liegen, der das subkutane Fett des suprailiakalen Bereiches mit erfasst, welches bei der gynoiden Fettverteilung in dieser Region vermehrt gespeichert wird, wie es unsere Hautfettfaltenmessungen belegt haben. Zur weiteren Klärung wäre es hilfreich, die waist-to-hip-ratio zu bestimmen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Frühgeborene kommen früher auf die Welt als es die Natur vorgesehen hat. In ihrer Entwicklung haben sie deshalb einiges aufzuholen. Sind sie dann bei Geburt zudem hypotroph oder haben ein sehr niedriges Geburtsgewicht, ist ihr Defizit und der dadurch bedingte Energieaufwand für eine Aufhol-Entwicklung noch größer. Wo wird diese Energie generiert? Fett ist ein hervorragender Energielieferant und vor allem das viszerale Fettkompartiment beweist sich als sehr stoffwechselaktiv.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass vor allem die bei Geburt hypotrophen Kinder unserer Population eine „Aufhol-Entwicklung“ zeigen, verbunden mit erhöhten Fettspeichern und insbesondere viszeralem Fett. Je jünger das frühgeborene Kind bzw. je niedriger sein Geburtsgewicht bei Geburt war, desto größer ist der viszerale Fettspeicher.

Viszerales Fett kann mit der Technik der dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) nicht direkt gemessen werden. Wie Untersuchungen zeigten, kann man jedoch durch das Legen geeigneter ROI's das viszerale Fett indirekt bestimmen. In dieser Studie habe ich zwei in der Literatur vorbeschriebene ROI's bei den DEXA-Messungen definiert, wobei sich der ROI A - meines Erachtens und den Ergebnissen nach - besser für eine routinemäßige ROI-Bestimmung eignet,

da er das subkutane Fettkompartiment des suprailiakalen Bereiches im Gegensatz zum ROI B ausschließt, was intersexuelle Vergleiche über das abdominale viszerale Fett, bzw. dessen prozentualen Anteil am Gesamtkörperfett aussagekräftiger macht.

Der Vergleich mit termingeborenen Kindern erbrachte, dass die frühgeborenen Kinder dieser Studienpopulation mehr viszerales Fett besitzen, wobei die hypotroph Geborenen die eutroph Geborenen übertreffen. Nicht wesentlich erhöht ist jedoch im Vergleich mit einer anderen Gruppe eutroph Geborener der prozentuale Fettanteil am Körpergewicht.

Erhöhte Werte für einige anthropometrische Parameter, insbesondere den BMI, und Hautfettfaldendicken an bestimmten Körperregionen sowie einigen serienmäßig bestimmter DEXA-Werte lassen - je nach Gestationsalter und Reifegrad bei Geburt - Vermutungen auf das Vorliegen von vermehrtem viszeralem Fett zu.

Eine gesteigerte Akkumulation von viszeralem Fett ist nur ein diagnostischer Baustein des metabolischen Syndroms und ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Insulinresistenz. Weitere Untersuchungen müssen angestellt werden, um mögliche zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie, eine Hyperinsulinämie oder erhöhte Blutfettwerte und freie Fettsäuren im Serum aufzudecken.

ABBILDUNGEN

Abbildung 1: Pathophysiologie der Insulinresistenz	8
Abbildung 2: Age-adjusted prevalence of overweight from NHANES I to III... 10 Quelle: www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/overwght99.htm	
Abbildung 3: Geburtsgewicht für Gestationsalter	25
Abbildung 4: Geburtslänge für Gestationsalter	26
Abbildung 5: Kopfumfang für Gestationsalter	27
Abbildung 6: BMI für Gestationsalter	28
Abbildung 7: Viszerales Fett bei LBW-, VLBW- und ELBW-Kindern	37
Abbildung 8: Mittelwerte für ROI-Indices nach Gestationsdauer	38
Abbildung 9: ROI A-Index für LBW- und VLBW/ELBW-Kinder	40
Abbildung 10: SDS-Entwicklung des Körpergewichts	46
Abbildung 11: SDS-Entwicklung der Körpergröße.....	47
Abbildung 12: SDS-Entwicklung des Kopfumfangs	48
Abbildung 13: Qualitätskontrolle der DEXA-Messungen	51
Abbildung 14: Korrelationen zwischen ROI A-Index und Hautfettfaldendicken .	53

TABELLEN

Tabelle 1: Physiologische Wirkungen von Insulin.....	5
Tabelle 2: Definitionen zur Einteilung von Neugeborenen.....	9
Tabelle 3: Werte aus NHANES I bis III und NHANES (1999-2002)..... 11 Quelle: www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/Powerpt.htm	
Tabelle 4: Altersverteilung der Population	23
Tabelle 5: Verteilung der Population auf Gestationswochen	24
Tabelle 6: Geburtsmaße nach Reifegrad und Geschlecht.....	29
Tabelle 7: Geburtsmaße für LBW-, VLBW- und ELBW-Kinder.....	30
Tabelle 8: anthropometrische Parameter bei der Nachuntersuchung (AGA/SGA, m/w)	31
Tabelle 9: anthropometrische Parameter für LBW-, VLBW- und ELBW-Geborene	32
Tabelle 10: SDS für Hautfettfaldendicken (AGA/SGA, m/w)	33
Tabelle 11: Hautfettfalten in den Geburtsgewichtgruppen.....	34
Tabelle 12: DEXA-Parameter (AGA/SGA, m/w)	35
Tabelle 13: DEXA-Werte für LBW-, VLBW- und ELBW-Kinder	35
Tabelle 14: ROI's und ROI-Indices	36
Tabelle 15: ROI-Indices für LBW-, VLBW, und ELBW-Kinder	39
Tabelle 16: SDS-Mittelwerte für FFM und KG%Fett.....	41
Tabelle 17: Vergleich einiger Parameter mit Kontrollgruppe	43
Tabelle 18: Korrelationen von ROI-Indices und Hautfettfalten	52
Tabelle 19: Korrelationen von ROI-Indices mit KG, KL und BMI	54
Tabelle 20: Korrelationen einiger Parameter mit ROI A-Index für vier Untergruppen.....	55

LITERATURVERZEICHNIS

Atkinson SA, Randall-Simpson J. 2000. Factors Influencing Body Composition of Premature Infants at Term-Adjusted Age. *Ann NY Acad Sci* 904(1):393-399.

Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. 1989. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2(8663):577-580.

Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. 1990. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 301(6746):259-262.

Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. 1993a. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 306(6875):422-426.

Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. 1993b. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36(1):62-67.

Barker DJP. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311(6998):171-174.

Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CH, Bapat S, Pandit AN, Deshpande V, Bhave S, Kellingray SD, Joglekar C. 1999. Insulin resistance syndrome in 8-year-old Indian children: small at birth, big at 8 years, or both? *Diabetes* 48(12):2422-2429.

Boden G. 1996. Die Rolle freier Fettsäuren in der Pathogenese von Insulinresistenz und TypII-Diabetes. In: Hanefeld M und Leonhardt W (Hrsg.): *Das metabolische Syndrom: Ein integriertes Konzept zur Diagnostik und Therapie eines Clusters von Zivilisationskrankheiten*: Jena, Stuttgart. 113-116.

Cruz ML, Bergman RN, Goran MI. 2002. Unique Effect of Visceral Fat on Insulin Sensitivity in Obese Hispanic Children With a Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25(9):1631-1636.

Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. 1996. Birth Weight and Adult Hypertension, Diabetes Mellitus, and Obesity in US Men. *Circulation* 1996 94(12):3246-3250.

Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JC. 2004. Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age. *Am J Clin Nutr* 80(2):436-440.

Garnett SP, Cowell CT, Baur LA, Fay RA, Lee J, Coakley J, Peat JK, Boulton TJ. 2001. Abdominal fat and birth size in healthy prepubertal children. *Int J Obes* 25:1667-1673.

Garnett SP, Baur LA, Srinivasan S, Lee J, Cowell CT. 2005. BMI and waist circumference at 7/8 yr and metabolic profile in adolescence. *Asia Pac J Clin Nutr* 14(Supplement):47.

Glickman SG, Marn CS, Supiano MA, Dengel DR. 2004. Validity and reliability of dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. *J Appl Physiol* 97(2):509-514.

Goran MI, Driscoll P, Johnson R, Nagy TR, Hunter G. 1996. Cross-calibration of body-composition techniques against dual-energy X-ray absorptiometry in young children. *Am J Clin Nutr* 63(3):299-305.

Goran MI, Gower BA. 1999. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 70(1):149-156.

Gower BA. 1999. Syndrome X in children: Influence of ethnicity and visceral fat. *Am J Hum Biol* 11(2):249-257.

Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. 1992. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 41(6):715-722.

Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. 1991. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303(6809):1019-1022.

Hales CN, Barker DJ. 2001. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60:5-20.

Hanefeld M, Leonhardt W. 1996. Das metabolische Syndrom: Ein integriertes Konzept zur Diagnostik und Therapie eines Clusters von Zivilisationskrankheiten. Jena, Stuttgart: Georg Fischer Verlag.

Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, Williams GH, Williams RR. 1996. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance: links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol* 7(4):241-253.

Huxley RR, Shiell AW, Law CM. 2000. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 18(7):815-831.

Kaur H, Hyder ML, Poston WS. 2003. Childhood overweight: an expanding problem. *Treat Endocrinol* 2(6):375-388.

Kniazewska MH, Zmudzinska-Kitczak J, Urban K, Obuchowicz AK, Niwinska-Faryna B, Pietrzak JA, Swietochowska-Chechlinska AA, Glowacki JG. 2005.

Characteristics of metabolic syndrome in children and adolescents with arterial hypertension. *Wiad Lek* 58 Suppl 1:25-28.

Lebovitz HE. 2001. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 Suppl 2:135-148.

Lebovitz HE, Banerji MA. 2005. Point: Visceral Adiposity Is Causally Related to Insulin Resistance. *Diabetes Care* 28(9):2322-2325.

Leweling H. Zusammensetzung des Körpers. 1995. In: *Ernährungsmedizin*. Stuttgart, New York. Georg Thieme Verlag. 3-9.

Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. 2002. Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Endocr Rev* 23(2):201-229.

Li C, Johnson MS, Goran MI. 2001. Effects of Low Birth Weight on Insulin Resistance Syndrome in Caucasian and African-American Children. *Diabetes Care* 24(12):2035-2042.

Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. 1996. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 312(7028):406-410.

McDowell MA, Fryar CD, Hirsch R, Ogden CL. 2005. Anthropometric reference data for children and adults: U.S. population, 1999-2002. *Adv Data* (361):1-5.

Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. 2001. Birth Weight, Childhood Growth, and Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Aged 20 Years. *Am J Epidemiol* 153(8):783-789.

Montague CT, O'Rahilly S. 2000. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49(6):883-888.

Mori Y, Hoshino K, Yokota K, Yokose T, Tajima N. 2005. Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113(6):334-339.

Paradisi G, Smith L, Burtner C, Leaming R, Garvey WT, Hook G, Johnson A, Cronin J, Steinberg HO, Baron AD. 1999. Dual energy X-ray absorptiometry assessment of fat mass distribution and its association with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 22(8):1310-1317.

Park YW, Heymsfield SB, Gallagher D. 2002. Are dual-energy X-ray absorptiometry regional estimates associated with visceral adipose tissue mass? *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(7):978-983.

Phipps K, Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Clark PM. 1993. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 36(3):225-228.

Pontiroli AE. 2004. Type 2 diabetes mellitus is becoming the most common type of diabetes in school children. *Acta Diabetol* 41(3):85-90.

Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. 1989. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl* 52:1-125.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. 1963. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:785-789.

Reaven G. Syndrome X: 6 years later. 1994. *J Intern Med Suppl* 736:13-22.

Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. 2004. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33(2):283-303.

Salmenniemi U, Ruotsalainen E, Vanttinen M, Vauhkonen I, Pihlajamaki J, Kainulainen S, Punnonen K, Laakso M. 2005. High amount of visceral fat mass is associated with multiple metabolic changes in offspring of type 2 diabetic patients. 2005 Jul 26 online;29(12):1464-1470.

Samaras K, Campbell LV. 2000. Increasing incidence of type 2 diabetes in the third millennium: is abdominal fat the central issue?. *Diabetes Care* 23(4):441-442.

Sluis van der IM, Ridder de MAJ, Boot AM, Krenning EP, Muinck Keizer-Schrama de SMPF, Mughal Z. 2002. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 87(4):341-347.

Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Fuerst T, Tylavsky F, Cauley J, Lang T, Nevitt M, Harris TB. 2002. The prediction of visceral fat by dual-energy X-ray absorptiometry in the elderly: a comparison with computed tomography and anthropometry. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(7):984-993.

Ten S, Maclaren N. 2004. Insulin Resistance Syndrome in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 89(6):2526-2539.

Usher R, McLean F. 1969. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 74(6):901-910.

Uthaya S, Thomas E, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. 2005. Altered Adiposity after Extremely Preterm Birth. *Pediatr Res* 57(2):211-215.

Voigt M, Schneider KT, Jahrig K. 1996. Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56(10):550-558.

Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, Boselli L, Barbetta G, Allen K, Rife F, Savoye M, Dziura J, Sherwin R, Shulman GI, Caprio S. 2003. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 362 (9388):951-957.

ANLAGEN

Anlage1

Klinik f. Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Anschrift

Ärztliche Direktorin Abteilung III
Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann

Leiter Sektion Endokrinologie
Prof. Dr. med. MB. Ranke

Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Tel. 07071/2981441
christa.wittig@med.uni-tuebingen.de

Sehr geehrte Familie ...,

Sie und ihr Kind wurden nach der Geburt in der neonatologischen Abteilung unserer Kinderklinik betreut.

Bis heute stehen wir Ihnen bei Fragen zur Entwicklung gerne zur Verfügung.

Die gute Entwicklung der früh geborenen Kinder in allen Aspekten ist uns ein besonderes Anliegen. Wir möchten deshalb im Rahmen einer klinischen Studie eine umfassende Entwicklungsbeurteilung ihres Kindes anbieten.

Wir würden die körperliche und geistige Entwicklung ihrer Tochter/ihrer Sohnes untersuchen. Der motorische und geistige Entwicklungsstand kann mit Hilfe von motorischen und psychologischen Testverfahren beurteilt werden. Die Untersuchungen sind etwas ausführlicher als die, die Sie wahrscheinlich schon aus der entwicklungsneurologischen Sprechstunde kennen. Wenn Sie möchten, kann eine Teilnahme hier den diesjährigen Termin in der entwicklungsneurologischen Sprechstunde ersetzen.

Bei der körperlichen Entwicklung ändert sich nicht nur die Körpergröße, sondern auch die Gewebe des Körpers wie die Muskulatur und das Fettgewebe. Um diese Veränderungen zu erfassen, muss man allerdings die Hilfe von Messgeräten in Anspruch nehmen.

Veränderungen im Stoffwechsel können nur durch Blutuntersuchungen erkannt werden. Wir möchten Ihnen anbieten, sowohl die Größenentwicklung als auch die Entwicklung der unterschiedlichen Körpergewebe und des Stoffwechsels bei Ihrer Tochter/ Ihrem Sohn zu untersuchen.

Falls Sie sich zur Teilnahme entschließen, müssten Sie einen ganzen Tag einplanen. Wir werden Ihnen bei Terminvereinbarung weitere Informationen über Ablauf und Inhalte der Untersuchungen geben und Ihre Fragen beantworten.

Die Teilnahme an diesen Untersuchungen ist freiwillig. Es entstehen Ihnen keinerlei Nachteile, wenn Sie nicht teilnehmen.

Mit bestem Dank für Ihre Mühe

Prof. Dr. I. Krägeloh-Mann

Prof. Dr. MB Ranke

Anlage 2

Klinik f. Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Ärztliche Direktorin Abteilung III
Prof. Dr. med. I. Krägeloh-Mann

Leiter Sektion Endokrinologie
Prof. Dr. med. MB. Ranke

Hoppe-Seyler-Str. 1
72076 Tübingen
Tel. 07071/29-81441

Sehr geehrte Familie ...,
liebe/r ...,

das Heranwachsen eines Kindes ist deutlich an der Größenzunahme zu erkennen. Von außen weniger deutlich zu sehen ist die Veränderung der einzelnen Gewebe des Körpers wie Muskulatur und Fettgewebe. Es gibt neben dem Fettgewebe der Unterhaut auch ein spezielles Fettgewebe das die inneren Organe umgibt. Bei Kindern mit einem gestörten Zuckerstoffwechsel hat man eine Vermehrung von diesem Fettgewebe festgestellt. Leider kann man ohne spezielle Untersuchungsgeräte nicht feststellen, wie ausgeprägt dieses Fettgewebe ist.

Wir möchten nun die Körperzusammensetzung bei Ihrem Kind messen. Es kann dann eine Aussage zu diesen Fettgeweben, zum Knochen und zur Muskulatur gemacht werden.

Dual-energy X-ray Absorptionmetry (kurz DEXA) ist ein Verfahren, welches mit sehr wenig Röntgenstrahlung zwischen Fettgewebe, Muskelgewebe und Knochen unterscheiden kann. Die Strahlenbelastung bei dieser Untersuchung ist viel geringer als bei einer normalen Röntgenaufnahme des Brustkorbes oder der Lunge. Sie ist auch deutlich geringer als bei einem Aufenthalt auf dem Feldberg im Schwarzwald oder einem Überseeflug. Nach heutigem Wissensstand entstehen daraus auch bei wiederholter Anwendung keine gesundheitlichen Risiken. Mit dieser Methode wird vom gesamten Körper von Kopf bis Fuß durch einen Scan (wie bei einem Computerscanner) die

Fettmasse, Muskelmasse und Knochenmasse ermittelt. Die Dauer eines Scans schwankt je nach Körpergröße zwischen 10 und 20 Minuten.

Das periphere quantitative CT (pQCT) kann durch eine Messung an Arm und Bein die Knochenstruktur und Knochendichte ermitteln. Die Strahlenbelastung ist noch geringer als bei der DEXA, weshalb auch hier bei heutigem Wissen keine gesundheitlichen Risiken zu befürchten sind. Die Messung dauert ca. 10 Minuten.

Ein kurzes Beispiel soll verdeutlichen wie die Strahlenmenge einzuschätzen ist. Die jährliche natürliche Strahlenbelastung beträgt $2400\mu\text{Sv}$. Diese Strahlenmenge kommt immer in der Natur vor. Bei einem Flug von Berlin nach New York wird man einer Strahlenbelastung von $100\mu\text{Sv}$ ausgesetzt. Bei einer DEXA-Messung beträgt die Strahlenbelastung $10\mu\text{Sv}$, bei einer pQCT-Messung nur 1 bis $2\mu\text{Sv}$. Sv ist ein Maß für die Strahlenmenge die den Körper durchstrahlt.

Neben der Erfassung der Körperzusammensetzung möchten wir auch untersuchen, ob es Veränderungen im Stoffwechsel gibt, die ein Risiko für eine spätere Erkrankung wie Bluthochdruck oder Zuckerkrankheit des Alters (Typ 2 Diabetes mellitus) sind. Falls wir eine solche Stoffwechseleränderung feststellen müssen, könnte dann mit gezielter Ernährung und Sport evtl. das Auftreten einer solchen Erkrankung verhindert werden. Zur Beurteilung des Stoffwechsels müssen wir im Blut unterschiedliche Hormone, Fette und andere Stoffe untersuchen. Zudem möchten wir den Energieverbrauch ermitteln.

Die indirekte Kalometrie misst den Energieverbrauch durch Bestimmung der Sauerstoffkonzentration und Kohlendioxidkonzentration in der Ein- und Ausatemluft. Diese Untersuchung sollte nüchtern durchgeführt werden. Sie hat keinerlei Nachteile für die Gesundheit. Sie erlaubt Rückschlüsse auf den Eiweißstoffwechsel und die Muskelmasse. Sie wird gleichzeitig mit der Messung der Körperzusammensetzung durch DEXA durchgeführt und bedeutet also keinen zusätzlichen Zeitaufwand.

Mittels eines Handdynamometers möchten wir noch die Handkraft erfassen. Dabei muss das Gerät bzw. eine Feder zusammengedrückt werden.

Mit Hilfe einer Sprungplatte kann die Kraft in den Beinen ermittelt werden. Dabei muss auf der Platte ein Sprung in die Höhe gemacht werden. Beide Methoden bergen keinerlei gesundheitliche Risiken.

Die Daten, die bei diesen Untersuchungen gewonnen werden, sollen anonym und unter Wahrung der ärztlichen Schweigepflicht ausgewertet und gespeichert werden. Ihnen werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen mitgeteilt werden.

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Ranke, der mir das Thema für diese Arbeit überlassen hat.

Des weiteren danke ich Herrn Dr. Martin, der mir zu jeder Zeit mit gutem Rat und Ideen zur Seite stand, sowie Frau Margarete Kaipf und Frau Christa Wittig, die immer ein offenes Ohr für meine Fragen und Bitten hatten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Frau für viele Wochen und Monate tatkräftiger Unterstützung bei dieser Arbeit sowie meinen Eltern für ihre Hilfe.

LEBENS LAUF

Name: Carsten Rudi Raiser
Geburtsdatum, -ort: 17. März 1973, Tübingen
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Schule, Beruf und Studium

09/79 - 08/83	Grund- und Hauptschule in Wannweil
09/83 - 08/92	Friedrich-List-Gymnasium in Reutlingen
10/94 - 09/97	Krankenpflegeausbildung am Kreiskrankenhaus Reutlingen
10/97 - 09/99	Krankenpfleger im Kreiskrankenhaus Reutlingen
WS 99/00 - SS 00	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
WS 00/01 - WS 05/06	Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen

Famulaturen

08/02 - 09/02	Innere Medizin, Bad Urach
03/03 - 04/03	Pädiatrische Praxis, Reutlingen
09/03 - 10/03	Kinderklinik des Klinikums am Steinenberg Reutlingen
02/04 - 03/04	Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen (UKT)

Praktisches Jahr und Staatsexamen

04/05 - 03/06 am UKT	1. Tertial: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
	2. Tertial: Medizinische Klinik, hämatologisch-onkologische sowie gastroenterologische Abteilung
	3. Tertial: Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (Neonatologie und Allgemeine Pädiatrie)
03.05.2006	3. Staatsexamen

Tätigkeiten in medizinischen Bereichen

10/92 – 12/93	Zivildienst im Kreiskrankenhaus Reutlingen, chirurgische Pflegergruppe
01/94 – 09/94	Aushilfstätigkeit im Kreiskrankenhaus Reutlingen, chirurgische Abteilung
10/99 – 12/02	Aushilfstätigkeit im Kreiskrankenhaus Reutlingen, chirurgische Abteilung
01/03 – 11/04	Nachwachtätigkeit im Schlaflabor der Klinik Schillerhöhe in Gerlingen