Universität Ulm

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie

Institutsdirektor: Univ. Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher, MPH

Zusammenhang von Nierenfunktion und Serumharnsäure der Mutter mit dem Geburtsgewicht beim Neugeborenen - Ergebnisse einer epidemiologischen Geburtskohortenstudie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Miriam Müller

Geboren in Stuttgart

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dietrich Rothenbacher

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Koenig

Tag der Promotion: 17.11.2016

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis ..... **IV**

1. Einleitung **1**

1.1. Schwangerschaft und kardiometabolisches Risiko 2

1.2. Nierenfunktion in der Schwangerschaft 4

1.3. Kardiometabolische Risikofaktoren in der Schwangerschaft 7

1.3.1. Präeklampsie 7

1.3.2. Gestationsdiabetes und mütterliches Übergewicht 8

1.3.3. Harnsäure 10

1.4. Bestimmung der Nierenfunktion in der Schwangerschaft 13

1.4.1. Kreatinin 13

1.4.2. Cystatin C 14

1.5. Gesundheitsrelevante Kenngrößen und Entwicklung beim Neugeborenen 16

1.5.1. Geburtsgewicht 16

1.5.2. Ponderal-Index 17

1.6. Fragestellung der Studie 17

2. Material und Methoden **19**

2.1. Studiendesign und Studienpopulation 19

2.2. Durchführung der Studie 20

2.3. Datenerhebung 21

2.3.1. Fragebogen 21

2.3.2. Mutterpass 22

2.3.3. Klinisches Informations Management „KIM“ 22

2.3.4. Laboruntersuchung 22

2.4. Statistische Analyse 25

3. Ergebnisse **28**

3.1. Studienpopulation 28

3.1.1. Soziodemografische Merkmale der Mütter 30

3.1.2. Biomaterialien der Mutter 35

3.1.3. Korrelationen der mütterlichen Biomarker 42

3.1.4. Zusammenhänge zwischen epidemiologischen Kenngrößen der Mutter und den gemessenen Biomarkern 46

3.2. Merkmale der eingeschlossenen Neugeborenen 51

3.2.1. Soziodemografische Merkmale und Geburtsgewicht der Neugeborenen 52

3.2.2. Laborparameter bei den neugeborenen Säuglingen 53

3.2.3. Geburtsgewicht des Neugeborenen - Small for gestational age (SGA) 53

3.2.4. Ponderal-Index 54

3.3. Zusammenhang zwischen mütterlichen Einflussgrößen und kindlichen Zielgrößen 55
3.3.1. Zusammenhang zwischen Biomarkern von Müttern und Neugeborenen 55
3.3.2. Korrelation zwischen Nierenfunktion der Mutter und Geburtsgewicht des Neugeborenen 57
3.3.3. Zusammenhang zwischen Biomarkern der Mutter und SGA-Kategorien des Neugeborenen nach multivariabler Adjustierung 62
4. Diskussion 75
4.1. Serumharnsäure der Mutter und kardiometabolisches Risiko 76
4.2. Serumharnsäure der Mutter und kardiometabolisches Risiko bzw. Geburtsgewicht beim Neugeborenen 79
4.3. Cystatin C der Mutter und kardiometabolisches Risiko 82
4.4. Cystatin C der Mutter und kardiometabolisches Risiko bzw. Geburtsgewicht beim Neugeborenen 85
4.5. Nierenfunktion in der Schwangerschaft 86
4.6. Nierenfunktion in der Schwangerschaft und kardiometabolisches Risiko beziehungsweise Geburtsgewicht beim Neugeborenen 90
4.7. Stärken und Schwächen der Studie 93
4.8. Implikationen der Studie 96
4.9. Schlussfolgerungen 96
5. Zusammenfassung 99
6. Literaturverzeichnis 101
7. Tabellenverzeichnis 110
8. Abbildungsverzeichnis 113
9. Anhang 115
10. Danksagung 128
11. Lebenslauf 129

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
µmol	Mikromol
ACR	albumin-creatinine-ratio (Albumin-Kreatinin-Quotient)
ADH	antidiuretisches Hormon
AGA	appropriate for gestational age
BMI	body-mass-index
cm^3	Kubikzentimeter
CKD	chronic kidney disease
CKD-Epi	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C-reaktives Protein
Cys C	Cystatin C
Da	Dalton
dl	Deziliter
dt.	deutsch
eGFR	geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FRS	Framingham Risk Score
g	Gramm
GC	Cockroft-Gault-Formel
GDM	Gestationsdiabetes mellitus
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HDL	high density lipoprotein
HELLP	haemolysis, elevated liver enzymes levels, low platelet count
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ID/MS	Isotope Dilution Mass Spectrometry
IL-6	Interleukin-6
kDa	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
KIM	Klinisches Informations Management
Krea	Kreatinin

l	Liter
LGA	large for gestational age
LRBW	length-related birth weight (dt. längenassoziiertes Geburtsgewicht)
m^2	Quadratmeter
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MPH	Master of Public Health
n	Anzahl
N	Anzahl
NASH	nicht-alkoholische Steatohepatitis
NC	North Carolina
NO-Synthase	Stickstoffmonoxid-Synthase
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
p25	25. Perzentil
p75	75. Perzentil
PDGF	platelet derived growth factor
PI	Ponderal-Index
PRAQ-R	Pregnancy Related Anxiety Questionnaire
p-Wert	Signifikanz
Q1	erstes Quartil
Q2	Median
Q3	drittes Quartil
Q4	viertes Quartil
r	Korrelationskoeffizient
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBP-4	retinol binding protein 4
RPF	renaler Plasmafluss
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SSCS_TICS	Trierer Fragebogen für chronischen Stress

SSW	Schwangerschaftswoche
SAS	Statistical Analysis System
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
USA	United States of America

1. Einleitung

Die steigende Inzidenz chronischer Erkrankungen, die sich vermehrt bereits im Kindesalter manifestieren, ist bereits seit längerem Inhalt epidemiologischer Forschung. Ausgehend vom britischen Epidemiologen David Barker wurde erstmals unter der Begrifflichkeit der „fetalen Programmierung“ untersucht, inwiefern pränatale Faktoren und das intrauterine Milieu mit der Entwicklung von chronischen Erkrankungen zusammenhängen können [9,47].

Diese von David Barker begründete Theorie schreibt dem Einfluss des intrauterinen Milieus eine große Bedeutung für Erkrankungen zu, die sich oft erst im Erwachsenenalter manifestieren [10]. Bereits 1989 veröffentlichte Barker erste Studien zum Zusammenhang zwischen geringerem Geburtsgewicht und erhöhter kardiovaskulärer Sterblichkeit im Erwachsenenalter in der Bevölkerung. Zudem hatten die an der Studie teilnehmenden Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht im Alter von 10 Jahren eine geringere Körpergröße sowie einen erhöhten Ruhepuls im Vergleich zu ihren normalgewichtig zur Welt gekommenen Altersgenossen. Die Mütter der betroffenen Kinder waren zudem im Durchschnitt deutlich kleiner und wiesen zusätzlich einen erhöhten diastolischen Blutdruck auf im Vergleich zu Frauen, deren Kinder, was die Größe betraf, im Normalbereich lagen [9].

In weiteren Untersuchungen wurde entdeckt, dass nicht nur Endgrößen wie Geburtsgewicht und Größenentwicklung mit intrauterinen Milieuveränderungen zusammenhängen können, sondern auch ein erhöhtes Risiko für Hypertonie und für andere kardiometabolischen Erkrankungen wie zum Beispiel dem Risiko eines Diabetes im späteren Erwachsenenalter. In diesem Zusammenhang führte Barker zum ersten Mal die Begrifflichkeit des „fetal programming“ (Fetale Programmierung) während des intrauterinen sowie späteren kindlichen Wachstums ein. Besonders hoch fiel die Prävalenz von erhöhtem Blutdruck dann aus, wenn eine Diskordanz zwischen Gewicht der Plazenta und tatsächlichem Geburtsgewicht des Kindes vorlag [8].

Mit der Fragestellung der intrauterinen Programmierung beschäftigte sich auch eine große norwegische Kohortenstudie, die den Zusammenhang zwischen Nierenfunktion der Mutter und Geburtsgröße des Kindes untersuchte. Dabei wurden Mütter mit und ohne Präeklampsie einander gegenübergestellt und als Zielgröße das Geburtsgewicht der Kinder verglichen, wobei eine negative Assoziation mit der mütterlichen glomerulären Filtrationsrate (GFR) nachgewiesen werden konnte. Ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Einflusses auf das Geburtsgewicht zwischen den Vergleichsgruppen mit und ohne Präeklampsie und deren Einfluss auf das Geburtsgewicht konnte jedoch nicht belegt werden [76,77]

Nach wie vor bleiben allerdings sehr viele Einflüsse und Zusammenhänge unklar. Welchen Einfluss haben mütterliche Faktoren beziehungsweise ihre Erkrankungen auf das intrauterine Milieu und dadurch prädeterminierte Erkrankungen des ungeborenen Kindes? Anhand einer genaueren Untersuchung wird auf die oben beschriebene Beeinflussung von kindlichen Geburtsmaßen wie Gewicht, Körperlänge, Kopfumfang sowie deren Verhältnis zueinander durch die mütterliche Nierenfunktion genauer eingegangen.

1.1. Schwangerschaft und kardiometabolisches Risiko

Das kindliche Risiko für Übergewicht, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen hängt nicht nur von der genetischen Prädisposition ab, sondern auch von intrauterinen Einflüssen (Umweltfaktoren) während der Embryo- und Fetogenese, wie mittlerweile in mehreren Studien gezeigt wurde [82,98]. Begründet wurde diese Forschung von der bereits erwähnten Barker-Hypothese, die besagt, dass sich epigenetische Veränderungen bereits im Mutterleib manifestieren und dann postnatal lebenslang den Hormonstoffwechsel, andere maßgebliche Signalwege und damit auch den Energiestoffwechsel des Kindes maßgeblich mitbestimmen [12].

Die Betrachtung und Analyse des holländischen Hungerwinters von 1944/1945 untermauert diese Schlussfolgerung. Hier folgte der Mangelernährung der schwangeren Frauen eine spätere erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus der Kinder, die auf intrauterine Milieuveränderungen zurückgeführt wurde. Bei Kindern von Schwangeren

mit adäquater Nahrungszufuhr wurde im Vergleich dazu keine derartig verringerte Glukosetoleranz festgestellt [88] . Allerdings muss angefügt werden, dass in erweiterten Studien die maßgebliche Beeinflussung der verminderten Glukosetoleranz durch postnatale „Auffütterung“ nachgewiesen werden konnte. Auf Grund dieser Beobachtungen wurden bestimmte fetale Adaptationsmechanismen mit der intrauterinen Mangelversorgung an Nährstoffen in Zusammenhang gesetzt [10].

Kinder, die bei Geburt zu klein und zu leicht für ihr Gestationsalter waren (sogenannte „small for gestational age“ (SGA)-Kinder) entwickelten häufiger eine manifeste Hypertension, einen Diabetes mellitus oder Übergewicht [80]. Diese können Folge der intrauterinen Fehlprogrammierung verschiedener Organsysteme sein. In der Niere kommt es beispielsweise durch Unterentwicklung der Nephronenzahl im späteren Leben zu Kompensationsmechanismen wie einer glomerulären Hypertrophie, um den Volumenmangel an Gesamtglomeruli auszugleichen [84]. Dies hat wiederum zur Folge, dass es durch die erhöhte Arbeitsbelastung pro Glomerulus, durch Proteinurie mit einhergehender Glomerulosklerose, tubulointerstitielle Entzündung sowie Fibrose zu einer späteren Beeinträchtigung der Nierenfunktion kommen kann. Kompensatorisch wird zudem dauerhaft der Blutdruck erhöht, um die glomeruläre Filtrationsrate gleichmäßig zu gewährleisten [84].

Sowohl in Bezug auf die Nierenentwicklung als auch die Entstehung von renalen Erkrankungen scheint im Bereich der Epigenetik besonders der DNA-Methylierung eine besondere Rolle zuzufallen [84]. Ein Zusammenhang mit dem mütterlichen Ernährungszustand wurde ebenfalls festgestellt; durch mütterliches Übergewicht oder die überdurchschnittliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft erhöhte sich das Risiko für ein large for gestational age (LGA)-Kind. Dies beinhaltet Geburtsmaße jenseits des 90. Perzentils nach Gestationsalter und Geschlecht. Damit verbunden war eine höhere Wahrscheinlichkeit, im späteren Leben Übergewicht oder Diabetes zu entwickeln [20,59].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass, unabhängig von postnatalen Einflussfaktoren wie beispielsweise sozioökonomischem Status, Kinder, die bei Geburt jenseits der

Normalperzentilen waren (SGA oder LGA) und deren Mütter an Hypertonie, Diabetes oder Übergewicht litten, vermehrt zum metabolischen Syndrom bzw. kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter neigen [59].

1.2. Nierenfunktion in der Schwangerschaft

Wie nahezu alle Organe des Menschen passt sich die menschliche Niere an die veränderten Umstände einer Schwangerschaft an. Durch vermehrte Vaskularisation der Plazenta nimmt der insgesamt zu versorgende Gefäßquerschnitt zu, was zu einer Abnahme des Blutdrucks führt. Da die Mutter sowohl sich als auch den Fetus mit Blut versorgen muss, nehmen kompensatorisch das Blutvolumen, die mütterliche Herzfrequenz und somit auch das Herzminutenvolumen zu. Damit einhergehend steigen ebenfalls der renale Plasmafluss (RPF) um 60-80% sowie die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) um etwa 50% bei gleichbleibendem intraglomerulärem Druck [25,41].

Als Folge davon nimmt die Konzentration der über die Niere eliminierten Metaboliten im mütterlichen Serum ab; dazu gehören unter anderem Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff [79]. Normalbefunde der Serumkreatininwerte außerhalb der Schwangerschaft würden in der Schwangerschaft damit schon als erhöht gelten und Hinweis auf eine Nierenschädigung geben. Zwar wird die tubuläre Rückresorption gesteigert, dennoch kommt es teilweise zum Verlust von Substanzen über die Niere, was zum Auftreten dieser im mütterlichen Urin führt [41].

Zusätzlich dazu verändert sich die Durchlässigkeit des glomerulären Filters: eine Proteinurie bis zu maximal 300 mg pro Tag (im 24-Stunden-Sammelurin) wird daher in der Schwangerschaft als physiologisch betrachtet (siehe auch Kriterien der Präeklampsie unter 1.4.1.). Zu den weiteren Stoffen, die vermehrt ausgeschieden werden, gehören Glukose, Aminosäuren sowie Bicarbonat. Durch die damit im Urin erhöhte Konzentration werden während der Schwangerschaft Harnwegsinfekte begünstigt [41,99].

Trotz des oben beschriebenen gesteigerten intravaskulären Volumens sinkt der mütterliche Blutdruck systolisch um etwa 10 mmHg und diastolisch um circa 20 mmHg

ab [41]. Der durch vasoaktive Substanzen verursachte verminderte Gefäßwiderstand wiederum führt zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Die Niere gewinnt an Volumen und Länge, was bei bis zu 80% der Schwangerschaften zu einer physiologischen Hydronephrose führt [25]. Die dadurch bedingte Dilatation des Nierenbeckens und des Harntraktes haben ein häufigeres Auftreten von vesikoureteralem Reflux, eine Stase in den Ureteren durch Kompression des Blasenostiums und eine damit einhergehende Begünstigung aufsteigender Infektionen bis hin zur Pyelonephritis zur Folge [41].

Im Tubulussystem wird weiterhin durch den veränderten Hormonhaushalt und die damit verbundene Hochregulation des RAAS das Plasmavolumen durch vermehrte Natriumretention erhöht. Der ADH (Antidiuretisches Hormon)-Spiegel ist ebenfalls erhöht, was zu einer veränderten Osmoregulation führt und so eine erniedrigte Plasmaosmolalität zur Folge hat [99].

Da die Nierenfunktion der Schwangeren in der Gesamtbetrachtung stark von der einer gesunden nicht-schwangeren Frau abweicht, ist es schwierig, die GFR in der Schwangerschaft durch normalerweise übliche Formeln und Verfahren abzuschätzen. Am genauesten ist die Inulin-Clearance, die jedoch zeitaufwändig, teuer und invasiv und damit für den klinischen Alltag nicht durchführbar ist. Deswegen wurde sie durch die Kreatinin-Clearance über den 24-Stunden-Sammelurin ersetzt [100].

In der klinischen Routine und im Rahmen von epidemiologischen Studien werden anhand der Messung des Serumkreatinins über verschiedene Formeln relativ genaue Abschätzungen der GFR gemacht. Allerdings haben Studien gezeigt, dass die Berechnung mit Hilfe der Kreatinin-Clearance-Messung im 24h-Sammelurin, der MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) oder der Cockroft-Gault-Formel die tatsächliche GFR meist über- oder unterschätzen [61,68,102]. Daher wurden zur Einteilung der renalen Funktion mehrere Formeln zur näherungsweisen Abschätzung der glomerulären Filtrationsleistung (die eGFR) eingeführt. Vor allem das „Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium“ veröffentliche mehrere Validierungsstudien, in denen hauptsächlich der CKD-Epi (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-Formel

eine höhere Genauigkeit als der lange verwendeten MDRD-Formel attestiert wurde [71]. Inzwischen wurde belegt, dass die tatsächliche Nierenfunktion durch die CKD-Epi Schätzformel mit Cystatin C als Berechnungsgrundlage noch genauer bestimmt werden kann als mit Kreatinin [38]. In Zukunft könnte deshalb Cystatin C vermehrt als Routinemarker für die Nierenfunktion schwangerer Frauen in Betracht gezogen werden [5,39].

Tritt eine Schwangerschaft ein, bedarf es einer besonderen Berücksichtigung und Beobachtung mütterlicher Vorerkrankungen der Niere wie Glomerulonephritiden (proliferativ/nicht-proliferativ), adulte polyzystische Nierendegeneration sowie chronische Pyelonephritiden. Im gegebenen Fall sollte eine antihypertensive und antiproteinurische Behandlung erfolgen. Eine Glomerulonephritis sollte frühzeitig antibiotisch therapiert werden, um die Gefahr einer akuten Exazerbation so gering wie möglich zu halten [99].

Eine weitere relevante Vorerkrankung, die negative Einflüsse auf die Gesundheit von Mutter und Kind haben kann, ist ein systemischer Lupus erythematodes mit bestehender Nierenfunktionsstörung. Die Erkrankung allein stellt bereits einen manifesten Risikofaktor für das Entstehen einer Präeklampsie (beschrieben im Kapitel 1.3.1.), einer intrauterinen Wachstumsretardierung sowie für Frühgeburtlichkeit dar. Kommt es zu einer schwerwiegenden Verlaufsform wie einer höhergradigen Niereninsuffizienz, ist eine Schwangerschaft kontraindiziert [99].

Außerdem stellt die verminderte Nierenfunktion selbst einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität dar. Eine Übersicht von 21 Studien zeigt ab einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von unter 60 ml/min/1,73 m^2 eine signifikante Zunahme der Mortalität in der Allgemeinbevölkerung. Gleichzeitig kann belegt werden, dass eine Zunahme der Albuminurie und damit der albumin-creatinine-ratio (dt. Albumin-Kreatinin-Quotient, ACR) größer oder gleich 10 mg/g ebenfalls eine erhöhte Mortalität zur Folge hat [27].

1.3. Kardiometabolische Risikofaktoren in der Schwangerschaft

1.3.1. Präeklampsie

Eine Präeklampsie ist *per definitionem* ein während der Schwangerschaft neu aufgetretener Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher, eine selektive Erhöhung von 30 mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch und eine Proteinurie von mehr als 300 mg/Tag ab der 20. Schwangerschaftswoche [6,95,101,111]. Bei einer schwerwiegenden Form können zudem noch weitere Organe betroffen sein, was sich dann zum Beispiel durch eine Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 100.000 per µl), ein Lungenödem oder eine Oligurie (Tagesausscheidung von weniger als 500ml) äußert [6].

Mütterliche Risikofaktoren, an einer Präeklampsie zu erkranken sind Übergewicht, Diabetes, eine genetische Prädisposition, vorbestehende Nierenerkrankungen sowie vorangegangene Schwangerschaften, in denen eine Präeklampsie auftrat. Die Häufigkeit in unseren Breitengraden beträgt 2-8% aller Schwangerschaften [101].

Mögliche Folgen einer Präeklampsie für das ungeborene Kind sind eine Wachstumsretardierung und eine verminderte Fruchtwassermenge, meist ausgelöst durch eine Plazentainsuffizienz. Auch das Risiko sowohl einer Frühgeburt (für 25% aller Fälle verantwortlich) als auch einer Totgeburt steigt an [95]. In einem Kollektiv konnte bei 30% der totgeborenen Kinder eine vorangegangene Präeklampsie der Mütter nachgewiesen werden [35].

Eine gefährliche Folge für die Mutter stellt die Entwicklung der Präeklampsie zum HELLP-Syndrom dar. Es beinhaltet Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und Thrombozytopenie. Unmittelbare Komplikationen des Syndroms können Plazentaablösung, disseminierte intravaskuläre Gerinnung sowie akutes Nierenversagen sein. Auch das Auftreten einer Eklampsie, definiert als tonisch-klonische Krämpfe auf dem Boden einer Präeklampsie, stellt eine mögliche Folge und damit Gefahr für die Mutter und das ungeborene Kind dar [101].

Die Ätiologie der Präeklampsie wird weiterhin diskutiert, als vorrangige Ursachen sind jedoch die immunologische Fehlanpassung zwischen Mutter und Kind sowie eine daraus resultierende veränderte Angiogenese der den Fetus versorgenden Gefäße zu nennen [95]. Zusätzlich wird eine genetische Prädisposition beschrieben [28].

Hypothesen zur Entstehung einer Präeklampsie sind die fehlgesteuerte Invasion spezieller Trophoblasten in die Spiralarterien sowie die Dezidua. Die Plazenta wird nicht ausreichend vaskularisiert. Dadurch kommt es zu einem Ungleichgewicht an bestimmten Wachstums- und Angiogenesefaktoren. Der vaskuläre Widerstand ist erhöht und es folgt eine Dysfunktion der versorgenden Gefäße [95]. Daraus resultiert phasenweise eine Sauerstoffunterversorgung des Feten, die sich mit Reoxygenierungsphasen abwechselt [101].

Während dieser Reoxygenierungsphasen bilden sich reaktive Sauerstoffspezies in den Gefäßen der Plazenta. Diese verursachen oxidativen Stress, welcher wiederum apoptotische und nekrotisierende Prozesse in Gang setzt und dadurch eine inflammatorische Reaktion begünstigt. Die Freisetzung von Zytokinen verstärkt entzündliche Prozesse der Gefäßwand weiter [101]. Die Erweiterung dieser Hypothese besagt, dass die oben beschriebene fehlerhafte Trophoblasteninvasion durch mangelnde Adaptation des mütterlichen Immunsystems auf das ungeborene Kind verursacht werden kann [86].

1.3.2. Gestationsdiabetes und mütterliches Übergewicht

Der Gestationsdiabetes mellitus (GDM) wird definitionsgemäß erstmals während der Schwangerschaft diagnostiziert, d.h. ohne bereits bekannte Diabetes-Anamnese. Eine Nüchternplasmaglukose über 126mg/dl, ein Gelegenheitsblutzucker über 200mg/dl oder ein glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) über 6,5% vor der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) gelten als Kriterien für einen manifesten Diabetes in der Frühschwangerschaft [56]. Auf Basis der „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome“ (HAPO)-Studie liegt ein GDM dann vor, wenn entweder eine Nüchternplasmaglukose von 5,1 mmol/l (92mg/dl) und/oder bei der Durchführung eines 75 g-oralen Glukosetoleranztestes (oGTT) die 1-h (-Stunden)-Plasmaglukose bei

10,0mmol/l (180mg/dl) und/oder die 2-h-Plasmaglukose bei 8,5 mmol/l (153mg/dl) gemessen wird [23]. Die aktuelle Prävalenz wird mit 3,4% angegeben [59].

Bestimmte Faktoren sprechen für ein erhöhtes Risiko der Mutter, in einer vorliegenden oder kommenden Schwangerschaft eine mangelhafte Glukosetoleranz zu entwickeln. Dazu zählen Gestationsdiabetes in einer vorangegangenen Gravidität, ein Prädiabetes in der Anamnese (gestörte Glukosetoleranz und/oder Nüchternglukose ≥ 100mg/dl), vorhandene kongenitale Fehlbildungen bei vorangegangenen Schwangerschaften, die Geburt eines Kindes mit einem Gewicht von ≥4500g, eine stattgehabte Totgeburt, der habituelle Abort sowie drei oder mehr Fehlgeburten hintereinander [56].

Oft geht ein Typ 2 Diabetes mellitus mit Risikofaktoren wie zum Beispiel einem mütterlichen Übergewicht oder Bewegungsmangel einher. Auch soziodemografische Einflüsse können hier eine Rolle spielen: beispielsweise bekommt eine werdende Mutter mit geringerer Schulbildung, einem Migrationshintergrund oder auch geringerem Einkommen häufiger einen Gestationsdiabetes [60].

Die Risiken für die Mutter bestehen in rezidivierenden Harnwegsinfekten durch pH-Veränderung des Urins. Zudem treten häufiger Präeklampsie, erhöhte Sectioraten, geburtshilflich bedingte Traumata sowie eine höhere Adipositasprävalenz auf. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Glukoseintoleranz beziehungsweise der manifeste Diabetes nach Entbindung weiterhin bestehen bleibt, liegt bei circa 50% [60].

Folgen für das ungeborene Kind sind der intrauterine Hyperinsulinismus und daraus folgend eine Makrosomie, ein Polyhydramnion sowie Stoffwechselstörungen in der Neonatalperiode. Eine Fetopathia diabetica mit komplexer Organunreife sowie neonatalen Anpassungsstörungen, die rezidivierende Hypoglykämien, Atemnotsyndrom durch Lungenunreife sowie einen Ikterus neonatorum beinhalten können, ist eine weitere gefürchtete Folge [22]. Auch steigt die Gefahr eines Plazenta-Insultes, was wiederum zu einer gestörten Trophoblasteninvasion führt und dadurch negative Einflüsse auf das fetale Wachstum hat. Das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes ist

durch unzureichende Blutzuckereinstellung sowohl während der Schwangerschaft als auch schon zum Zeitpunkt der Konzeption deutlich erhöht [60].

Die enge Verflechtung von mütterlichem Übergewicht mit einem begleitenden Diabetes macht sich beim Vergleich der Risiken bemerkbar. Bei einem mütterlichen BMI >30 kg/m^2 ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Gestationsdiabetes, eines Schwangerschaftshypertonus oder einer Präeklampsie gegenüber normalgewichtigen Schwangeren erhöht. Mütterliche Thromboembolien und Sectiones kommen häufiger vor [13].

Kinder übergewichtiger Mütter haben ein erhöhtes Risiko für Makrosomie, Geburtstraumata, Totgeburt und perinatale Sterblichkeit. Das erschwerte Ultraschallmonitoring während Schwangerschaft und Geburt durch den erhöhten BMI hat eine 3,5fach höhere Verlegungsrate auf die neonatale Intensivstation zur Folge aufgrund des schwieriger zu beurteilenden Allgemeinzustandes und nicht vorzeitig detektierter Fehlbildungen des Kindes [45]. Rezidivierende Hypoglykämien, Hypokalziämien, Polyglobulien und phototherapiepflichtige Hyperbilirubinämien stellen postpartale Probleme der Kinder dar. Zusätzlich leiden die Neugeborenen häufiger unter einem fetalen Atemnotsyndrom und neigen zu transienten Tachypnoen [22].

1.3.3. Harnsäure

Harnsäure ist ein weiterer, kardiometabolischer Risikofaktor, der näher beleuchtet werden soll. Isoliert wurde die Harnsäure zum ersten Mal 1776 aus Nierensteinen. Harnsäure ist ein Endprodukt des Purinbasenstoffwechsels. Es kommt zu einem vermehrten Anfall und damit häufig zum Anstieg des Serumwertes bei gesteigerter Biosynthese, verminderter renaler Ausscheidung, gesteigertem Nukleotidabbau, Sauerstoffmangel, Alkoholkonsum sowie erhöhter Zufuhr von Proteinen und Fruktose mit der Nahrung [7].

Die Harnsäure ist folglich ein Abfallprodukt, welches entsteht, wenn Purinbasen nicht im Purinkreislauf reutilisiert werden und sie wird dann über die Nieren ausgeschieden [4]. Bei ausgeschöpfter Eliminationskapazität der Niere steigt die Plasmakonzentration an.

Harnsäure ist schlecht wasserlöslich und kann daher bei Überschreitung des Löslichkeitsproduktes leicht ausfallen [7,90].

Die normale Tagesausscheidung über den Urin bei purinarmer Kost beträgt 0,2-0,6 g, bei purinreicher Kost bis zu 2 g. Die Harnsäure wird glomerulär filtriert, proximal nahezu vollständig reabsorbiert und distal wiederum in den Urin sezerniert. Die renale Ausscheidung der Harnsäure kann durch Insulin verringert werden [36,85]. Im Normalfall liegt die Serumharnsäurekonzentration bei der gesunden Frau im Bereich von 137 – 363 µmol/l, bei Männern im Bereich von 214 - 488 µmol/l [44].

Während der Schwangerschaft gelten ab der 38. Gestationswoche Serumharnsäurewerte über 332,0 µmol/l als erhöht [72]. Der Mittelwert zeigt sich bei Schwangeren mit Hypertension signifikant erhöht: 262 µmol/l bei normotensiven Frauen im Vergleich zu 313 µmol/l bei vorliegender Hypertension. Bereits ab einer Serumharnsäure von 327 µmol/l und während der Schwangerschaft erstmalig diagnostizierter arterieller Hypertonie beträgt die diagnostische Sensitivität für das Vorliegen einer Präeklampsie 69% [108].

In den letzten Jahren wird vermehrt deutlich, dass Harnsäure nicht nur für die Pathogenese der Gicht eine bedeutende Rolle spielt, sondern ihr zusätzlich eine starke Assoziation zu erhöhtem Blutdruck und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden kann [92]. Deswegen wird vorgeschlagen, sie als unabhängigen Prädiktor für Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hirninfarkt beziehungsweise -blutung und andere kardiovaskuläre Endpunkte heranzuziehen [55].

In einer Kohortenstudie zeigte sich, dass bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung der Serumharnsäurespiegel mit dem Risiko für kardiovaskuläre Zweitereignisse zusammenhing. Dieser Zusammenhang war auch nach Einbeziehung von potentiellen Störgrößen deutlich [93].

Ebenfalls kann der Harnsäure eine Mediatorfunktion zugeschrieben werden, die zu einer Veränderung bestimmter kardiovaskulärer Faktoren sowie zu Entzündung führt. Damit

wiederum könnte belegt werden, dass die Harnsäure als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen im Allgemeinen betrachtet werden muss [54].

Die auf Tiermodellen basierende Hypothese, dass Harnsäure zu einer erhöhten Reninbereitstellung sowie zu einer Reduktion der Stickstoffmonoxid-(NO)-Synthase-Aktivität in der Macula densa führt, stützt die Theorie einer Beeinflussung des Blutdrucks. Durch das Einsetzen eines Xanthinoxidaseinhibitors oder eines Urikosurikums wurde im Gegenzug im Tierversuch der Blutdruck gesenkt [36,75]. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte auch gezeigt werden, dass durch Senken der Serumharnsäure renale Schäden zurückgehen, nicht aber durch alleiniges Senken des Blutdrucks [75].

Desweiteren zeigen Versuche an Gewebekulturen, dass Harnsäure über einen spezifischen Transporter eine intrazelluläre Signalkaskade in Gang setzt und damit die Produktion von platelet derived growth factor (PDGF) sowie monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) fördert. Diese wiederum sorgen vor allem in der Niere für die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen der afferenten Arteriolen. Durch verminderte Compliance der Nierengefäße und einer resultierenden Verschiebung der Druck-Natriurese-Kurve wird in diesem Modell der Blutdruck wiederum hochreguliert, wie in mehreren Review-Artikeln gezeigt werden konnte [106,113].

Weiterhin wird der Harnsäure eine sowohl anti- als auch pro-oxidative Wirkung zugeschrieben: beispielsweise reguliert sie die Aktivität der Superoxid-Dismutase und reduziert dadurch oxidativen Stress durch Superoxidanionen. Zwei Drittel der antioxidativen Kapazität des Plasmas werden durch die Harnsäure abgedeckt [4]. Andererseits wird durch die Xanthinoxidase neben Harnsäure auch die Produktion freier Superoxidradikale katalysiert. Bei Mangel an Antioxidantien kann Harnsäure zum Urat-Radikal verstoffwechselt werden [7].

Mehrere Studien haben zudem gezeigt, dass ein erhöhter Harnsäurespiegel (Mittelwert 2-3 mg/dl in SSW 24 bis 28) während der ersten Schwangerschaftsmonate (erstes Trimenon bis zur ersten Hälfte) mit einer höheren Prävalenz von Präeklampsie und

Gestationsdiabetes einhergeht [42,65]. Die Erhöhung lässt sich auch mit der gesteigerten Reabsorption von Stoffen wie unter anderem der Harnsäure erklären. Diese folgt kompensatorisch der initialen Hypovolämie zu Beginn einer Präeklampsie. Zusätzlich hemmt Harnsäure die Proliferation und Migration von Endothelzellen der Umbilikalvene und greift damit ebenfalls in die Pathogenese der Präeklampsie ein (siehe oben) [7].

Die Harnsäure passiert die Plazenta, so dass der mütterliche Harnsäurespiegel während der Schwangerschaft auch den kindlichen Kreislauf erreicht. Üblicherweise geht aber die kindliche Harnsäure durch plazentare Austauschvorgänge in den mütterlichen Kreislauf über und wird von der Mutter dann über die Niere ausgeschieden. Dies ist auch bei weiteren fetalen Abfallstoffen wie zum Beispiel Kreatinin und Harnstoff der Fall, die durch den fetalen Metabolismus anfallen [25,46].

1.4. Bestimmung der Nierenfunktion in der Schwangerschaft

1.4.1. Kreatinin

Kreatinin ist ein 113 Da großes Molekül und Ausscheidungsprodukt des Kreatins, das beim Muskelstoffwechsel anfällt und zu den niedermolekularen Proteinen zählt. Als harnpflichtige Substanz wird es in den Glomeruli der Niere frei filtriert und tubulär nicht rückresorbiert. Abhängig von der Plasmakonzentration wird es zusätzlich von Tubuluszellen sezerniert. Renal bedingt kann ein Anstieg des Serumkreatinins durch akutes Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Herz-Kreislauf-Insuffizienz und daraus resultierende Mangeldurchblutung der Nieren oder durch eine postrenale Harnwegsobstruktion zustande kommen. Prärenal können erhöhte Werte mit Bodybuilding, Muskeltraumata, Verbrennungen, Muskeldystrophie, schwerer Niereninsuffizienz, der Durchführung von Extremdiäten oder bestimmten Medikamenten zusammenhängen [64]. Während des letzten Trimenons beträgt die mittlere Serumkreatininkonzentration 47 µmol/l [108].

Der Serumkreatininwert ist erst erhöht, wenn die Nierenfunktion unter 50% fällt (über 50% befindet sich der sogenannte kreatininblinde Bereich). Serumkonzentrationen im

Normalbereich schließen daher nicht per se aus, dass eine Nierenschädigung vorliegt [64]. Wenn ein Patient bettlägerig ist oder nur einen geringen Muskulaturanteil besitzt, dann sind Werte im oberen Referenzbereich bereits ein Alarmzeichen.

Wie schon unter Abschnitt 1.2. beschrieben sinkt die Serumkreatininkonzentration in der Schwangerschaft aufgrund der erhöhten GFR und der Hämodilution [79]. Die als Normwerte der Serumkonzentration vorgegebenen Konzentrationen müssen daher nach unten korrigiert werden, da ansonsten fälschlicherweise auf eine Nierenschädigung geschlossen werden könnte [41].

Für Neugeborene wiederum entsprechen die Referenzwerte nicht der tatsächlichen Nierenfunktion. Da unmittelbar nach Abnabelung die Werte im Nabelschnurblut noch denen des mütterlichen Serums entsprechen (als niedermolekulares Protein wird Kreatinin frei über die Plazenta transportiert), würden die Werte fälschlicherweise auf eine massive Nierenfehlfunktion schließen lassen. Tatsächlich ist die Niere zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht vollständig ausgereift, die GFR steigt erst nach und nach an. Der Kreatininspiegel fällt dementsprechend während der ersten beiden Lebensmonate ab, um sich dann bis zum siebten Monat zu stabilisieren. Deswegen gehen aktuelle Studien davon aus, dass während dieser Zeit ein Gleichgewicht zwischen glomerulärer Filtration und tubulärer Rückresorption von Kreatinin besteht. Im Laufe des renalen Reifungsprozesses während des ersten Lebensjahres nimmt die tubuläre Rückresorption wieder ab und verschwindet [19,46].

Es lassen sich im Kindesalter keine Zusammenhänge zwischen GFR einerseits und Körpergröße, Gewicht sowie Geschlecht andererseits nachweisen. Die bekannten Formeln zur Berechnung der GFR wie die MDRD-Formel oder auch Cockroft-Gault-Formel berücksichtigen unter anderem Alter und Gewicht der zu untersuchten Person und können nur bedingt zur Berechnung der Nierenfunktion herangezogen werden [19].

1.4.2. Cystatin C

Cystatin C als Proteinasen-Inhibitor wird den niedermolekularen Proteinen zugeordnet (13 kDa) [3]. Die Cystatin C-Konzentration im Plasma wird weder von Größe, noch von

Gewicht, Alter, Geschlecht oder Muskelmasse der untersuchten Person beeinflusst. Es wird relativ konstant von kernhaltigen Zellen produziert, Entzündungen beeinflussen die Produktion nicht. Das Molekül ist positiv geladen und kann so frei über die negativ geladene glomeruläre Membran filtriert werden, um dann im proximalen Tubulus nahezu vollständig rückresorbiert zu werden. Im Normalfall beträgt die Serumkonzentration 0,61 bis 1,21 mg/l und zeigt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [24].

Die glomeruläre Diffusionsbarriere verschiebt sich während der Gravidität vermehrt Richtung positiv. Es wird insgesamt weniger Cystatin C ausgeschieden. Die Serumlevel sind damit ab dem dritten Trimenon erhöht [5]. Als mögliche weitere Gründe für die Erhöhung der Serum-Cystatin-C-Konzentration in der Schwangerschaft kommen eine Endothelzellproliferation in den Glomeruli, eine erhöhte Produktion an Cystatin C sowie hormonelle Veränderungen zum Ende der Schwangerschaft in Frage; besonders der Östrogenspiegel scheint Einfluss auf den Serumwert des Cystatin C Einfluss zu haben [24]. Auch belegten Studien einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cystatin C-Spiegel und Hyperthyreoidismus sowie erhöhten Steroidwerten im Blut [3,38].

Für Cystatin C gab es bisher keine Hinweise, dass die Plazentaschranke passiert werden kann. Das Protein kann also nicht von der mütterlichen in die kindliche Zirkulation gelangen, sondern spiegelt die aktuellen Konzentrationen des einzelnen Organismus wider [24]. Die Cystatin C-Werte können deshalb auch zur Bestimmung der eGFR beim Neugeborenen herangezogen werden [109].

Bisher gibt es kaum aussagekräftige epidemiologische Studien, die den Zusammenhang zwischen mütterlichen, kardiometabolischen Risikofaktoren wie der Nierenfunktion und der Harnsäure und gesundheitlichen Zielgrößen wie den Geburtsgrößen des Neugeborenen an einer bevölkerungsbezogenen Geburtskohorte untersuchen. Daten zur Bestimmung der Nierenfunktion mit Cystatin C aus großen, epidemiologischen Studien an Schwangeren, für das mittlerweile auch ein global verfügbarer WHO-Standard verfügbar ist, sind bei Abfassung dieser Arbeit noch gar keine vorhanden.

1.5. Gesundheitsrelevante Kenngrößen und Entwicklung beim Neugeborenen

1.5.1. Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht des Neugeborenen ist ein wichtiger Indikator für dessen Gesundheitszustand und intrauterine Versorgung und spiegelt zu einem gewissen Maße die gesundheitsrelevanten Bedingungen der Schwangerschaft wider. Einflüsse darauf finden sich in genetischen Faktoren, Ethnizität, mütterlicher Diät, Adipositas, mütterlichem Rauchen sowie Diabetes. Das Gewicht bei Geburt wird maßgeblich durch die intrauterine Ernährung des Kindes beeinflusst [26,73,74].

Eine Unterversorgung des Fetus mit Nährstoffen und Vitaminen durch die Mutter, geht folglich mit einem zu geringen Geburtsgewicht einher. Faktoren, welche die Plazentapassage negativ beeinflussen, sind zum Beispiel mütterliche Hypertonie oder Rauchen während der Schwangerschaft [84]. Zudem ist festzuhalten, dass Umweltfaktoren einen größeren Einfluss auf das Geburtsgewicht haben als genetische Faktoren. Beispielsweise sind ein vermindertes intrauterines Platzangebot wie bei kleinen Frauen, Erstgravidität und Mütter, deren Geburtsmaße ebenfalls im SGA-Bereich lagen, Prädispositionen für zu geringes Geburtsgewicht [43,84].

Im weiteren Leben entwickeln sich bei Kindern mit einem zu geringen Geburtsgewicht häufiger eine Adipositas, eine Hypertonie und kardiale Erkrankungen [12] [9]. Die Pathogenese der Hypertonie zum Beispiel könnte über die verringerte Anzahl an Nephronen bei gleichzeitiger Erhöhung der einzelnen glomerulären Volumina erklärt werden, die bei einer intrauterinen Mangelversorgung des ungeborenen Kindes vorliegt [21,57].

In einer weiteren Untersuchung wurden von 327 Männern im Alter zwischen 46 und 54 Jahren die Geburtsparameter Gewicht, Größe, Kopfumfang, Ponderal-Index (dieser wird unter 1.5.2. eingeführt) sowie plazentares Gewicht erhoben. Rückblickend konnte dabei gezeigt werden, dass diejenigen Studienteilnehmer einen signifikant höheren Blutdruck aufwiesen, welche mit niedrigerem Geburtsgewicht, erhöhtem plazentarem Gewicht,

geringerer Größe und größerem Kopfumfang zur Welt kamen. Besonders der unten angeführte Ponderal-Index zeigte hier einen bedeutenden Einfluss, auf welchen nach Einführung der Einteilung eingegangen wird [11].

Aber auch ein zu hohes Geburtsgewicht ist mit späteren Risiken verbunden, von einem Diabetes mellitus Typ 2 oder einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen zu sein [17,20,26].

1.5.2. Ponderal-Index

Der Ponderal-Index (PI) kann als eine Weiterentwicklung des body-mass-index (BMI) angesehen werden, der auch für sehr kleine sowie sehr große Patienten zur Vermeidung einer verzerrten Darstellung angewendet wird. Dieser wurde bereits 1908 von Rohrer entwickelt und empfohlen, weshalb der Index auch als Rohrer-Index bekannt ist. Definiert wird er durch die Formel PI = 100 x Körpergewicht (g) / Körpergröße^3 (cm) und kann besonders bei asymmetrischen Wachstumsverhältnissen zum Beispiel durch intrauterine Wachstumsverzögerung valide Aussagen treffen [58].

Ein erniedrigter Ponderal-Index, welcher zum Beispiel bei sehr dünnen Neugeborenen mit deutlich vermindertem Anteil an Weichgewebe auftritt, auch wenn die Maße für Gewicht und/oder Größe noch in den Perzentilenkurven für das jeweilige Gestationsalter liegen, impliziert eine intrauterine Mangelversorgung des Feten. Damit verbunden ist ein vermindertes Geburtsgewicht im Vergleich zur Geburtslänge [112]. Die Gründe und Ursachen dafür sind vielfältig und werden im weiteren Verlauf genauer aufgegriffen und erläutert, beispielsweise die Präeklampsie [30].

1.6. Fragestellung der Studie

Da der bisherige Stand der Forschung Hinweise darauf liefert, dass das intrauterine Milieu maßgeblich durch Parameter wie mütterliche Harnsäure beziehungsweise Organfunktionen der Mutter beeinflusst wird, soll im Folgenden näher auf bestimmte gesundheitsrelevante Zielgrößen von Neugeborenen wie das Geburtsgewicht eingegangen werden. So erscheint zum Beispiel plausibel, dass höhere mütterliche

Harnsäurespiegel mit einer Abnahme des kindlichen Geburtsgewichts beziehungsweise einer höheren Rate an SGA-Geburten einhergehen [2,89,91]. Hierbei wurde auch mehrfach der starke Zusammenhang von Serumharnsäurespiegel und Präeklampsie und deren ungewollte Folgen auf das ungeborene Kind beschrieben [7,42,65].

Ähnliches gilt für eine mütterliche Nierenfunktionsstörung in der Schwangerschaft und das kindliche intrauterine Wachstum, welches tendenziell negativ beeinflusst wird [34,42,77,76]. Insgesamt betrachtet gibt es jedoch nur sehr wenige Studien, die den Zusammenhang von kardiometabolischen Risikomarkern und dem Geburtsgewicht des Neugeborenen untersuchen. Eine Studie, die auf den Einfluss von mütterlichem Cystatin C auf kindliche Geburtsmaße einging, konnte in den bisherigen Veröffentlichungen nicht gefunden werden. Das Augenmerk der vorliegenden Studie galt daher insbesondere dem Einfluss von mütterlichen Cystatin C-Serumwerten als Surrogatmarker der Nierenfunktion auf gesundheitlich relevante Kenngrößen des Neugeborenen.

Im Folgenden untersucht die vorgelegte Studie im Rahmen einer großen Geburtskohortenstudie den Zusammenhang zwischen anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie mütterlichen Nierenfunktionsparametern und dem Harnsäurespiegel im Serum kurz nach der Geburt mit verschiedenen gesundheitsrelevanten Endpunkten des Neugeborenen. Im Einzelnen sind die Zielgrößen Geburtsgewicht und - größe, der daraus errechnete Ponderal-Index (PI) sowie der Kopfumfang. In den Analysen wird auch der mögliche Einfluss von Störgrößen mitberücksichtigt. Zudem wird die Korrelation dieser mütterlichen Serumparameter mit den Konzentrationen im Nabelschnurblut verglichen.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign und Studienpopulation

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie schloss als Teilnehmer zum ersten Erhebungszeitpunkt alle schwangeren Frauen über 18 Jahren ein, die innerhalb des Zeitraums 16. April 2012 bis 06. Mai 2013 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Wolfgang Janni) des Universitätsklinikums Ulm stationär entbunden haben. Sie wurde vom Institut für Epidemiologie und Med. Biometrie (Direktor Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher, MPH) konzipiert und in Kooperation mit der dortigen Sektion Geburtshilfe (Leiter Oberarzt PD Dr. Frank Reister) organisiert und durchgeführt.

Die Studie stellt eine prospektive Kohortenstudie dar. Die Teilnehmer werden vom Zeitpunkt der Geburt langfristig über mehrere Jahre begleitet, um so die langfristige gesundheitliche Entwicklung der Kinder nachzubeobachten. Der Ethikantrag wurde mit der Antragsnummer 311/11 angenommen und die Studie am 15.02.2012 genehmigt.

Die Rekrutierung der Teilnehmerinnen erfolgte sieben Tage die Woche im oben genannten Zeitraum von einem Jahr monozentrisch auf den beiden Wochenstationen der Universitätsfrauenklinik Ulm. Im Anschluss an die Basisrekrutierung wurden die teilnehmenden Familien weiter in regelmäßigen Abständen beobachtet und Informationen und Daten anhand verschiedener Fragebögen und weiterer Materialien erhoben. Das allgemeine Ziel der Studie ist herauszufinden, ob und welche präpartalen und frühkindlichen Faktoren Einfluss auf die gesundheitliche Entwicklung und das Entstehen von chronischen Erkrankungen beim Kind nehmen können. Beispiele dafür sind metabolische Erkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Allergien oder auch Neurodermitis.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Frauen, die im besagten Zeitraum in der Frauenklinik stationär entbunden haben, deren Kinder sowie eventuelle Mehrlingsgeschwister. Dabei waren sowohl Kinder gemeint, die auf der Wochenstation bei ihren Müttern versorgt wurden, als auch Kinder, die auf die Neugeborenenstation (KK 4) verlegt wurden. Zudem waren ausreichende Deutschkenntnisse Voraussetzung,

um die Fragebögen zu verstehen und beantworten zu können. Väter bzw. Partner und Geschwisterkinder (eingeschlossen Halb- und Stiefgeschwister) wurden ebenfalls in die Studie aufgenommen, wenn dazu Bereitschaft bestand.

Nicht in die Studie aufgenommen wurden Mütter, die ambulant entbunden haben, die über keine ausreichenden Deutschkenntnisse verfügten oder jünger als 18 Jahre alt waren. Mütter, die nach der Entbindung entweder selbst auf die Intensivstation verlegt wurden oder aber deren Kinder nach der Geburt auf der Neugeborenenintensivstation (KK5) behandelt werden mussten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

2.2. Durchführung der Studie

Die Mütter wurden circa 12 Stunden nach Geburt von einem Doktoranden des Rekrutierungsteams, die Autorin dieser Arbeit inklusive, angesprochen. Über eine im Intranet der Frauenklinik verfügbare Geburtenliste wurden auf Station die aktuellen Geburtsdaten eingesehen und geprüft, welche Mütter bereits angesprochen und über die Studie informiert werden konnten. In der Liste waren Name der Mutter, Name des Kindes, Geburtsdatum und -zeitpunkt sowie Verlegungsdatum aufgeführt.

Auf einem Laufzettel mit der Auflistung aller als Teilnehmerinnen in Frage kommenden Mütter des letzten Rekrutierungszeitpunktes wurden zusätzlich diejenigen Mütter aufgenommen, welche seit der letzten Rekrutierung entbunden hatten. Anschließend erfolgte ein Abgleich mit der Belegungstafel im Stationszimmer. Auf dieser wurde vom Pflegeteam notiert, wenn Mütter wegen unzureichender Sprachkenntnisse von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden. Zudem wurde vermerkt, wenn das Neugeborene auf der Kinderintensivstation lag. In diesem Fall bekam die Mutter ebenfalls eine Ausschlussmarkierung und wurde nicht angesprochen.

Im Aufklärungsgespräch wurde die Mutter über die Studie und deren Ablauf informiert und zur Teilnahme eingeladen. Wenn immer möglich erhielt die potentielle Teilnehmerin schon im Kreißsaal ein Infoschreiben von ihrer Hebamme und wurde auf die Studie hingewiesen. Bei Interesse wurden ihr Fragebogen, Einverständniserklärung und Übereignungsvertrag zur Ansicht gegeben und ein weiterer Termin vereinbart. Bei sofortiger Einwilligung wurde die Mutter direkt in die Studie aufgenommen.

Die unterschriebene Einverständniserklärung war Voraussetzung für die freiwillige Teilnahme. Damit stimmte die Teilnehmerin zu, dass sie bis auf Widerruf an der längsschnittlichen Studie teilnimmt, die erhobenen Daten pseudonymisiert gespeichert werden und ihre behandelnden Ärzte teilweise für die für das Projekt relevanten Informationen von der ärztlichen Schweigepflicht entbunden wurden sowie die Daten des Mutterpasses aufgenommen wurden. Außerdem wurde im separaten Übereignungsvertrag durch Unterschrift bestätigt, dass die vom Studienteam abgenommenen Blut-, Urin-, Muttermilch- und Haarproben für die Zwecke der Studie verwendet und untersucht werden durften.

2.3. Datenerhebung

2.3.1. Fragebogen

Der anonymisierte Fragebogen umfasste zwölf Seiten mit insgesamt 59 Fragen und war mit einer Kennung versehen (**siehe Anhang Nr. 1**). Unter dieser wurden auch die Ergebnisse der weiteren, unten genannten Erhebungen gespeichert und konnten pseudonymisiert miteinander abgeglichen werden. Der Bogen erfasste zunächst die Schulbildung und den Abschluss (Fragen 1 und 2), Nationalität und Geburtsland (Fragen 3 und 4). Zusätzlich wurden Beschäftigung und Beruf abgefragt (Fragen 5 bis 9). Mit Vorerkrankungen, Erkrankungen während der Schwangerschaft und Medikamenteneinnahme befassten sich die Fragen 10 bis 14. Der Genussmittelkonsum während und vor der Schwangerschaft wurde in Frage 15 bis 19 ermittelt. Die Fragen 20 bis 23 beschäftigten sich mit der Wohnsituation der teilnehmenden Familie. Ab Frage 24 wurden Sorgen und Ängste der Mutter während ihrer Schwangerschaft erfragt. Mit dem aktuellen Befinden der Mutter befassten sich die Fragen 34 bis 47. Die Erfahrungen der letzten drei Monate wurden in Frage 48 bis 59 gesammelt. Auf der letzten Seite hatte die Mutter mehrere Zeilen zur Verfügung, um eventuelle Kritik und Anmerkungen zu notieren.

Die Fragen 24 bis 59 entstammten standardisierten psychologischen Abfrageinstrumenten, die international anerkannt und validiert sind und verschiedene Aspekte von chronischem Stress erfassen. Verwendet wurden der Trierer Fragebogen für chronischen Stress (SSCS_TICS) [96], das „Pregnancy Related Anxiety Questionnaire

(PRAQ-R) [51] sowie die deutsche Version des „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS) [49].

2.3.2. Mutterpass

Der anschließend an die Studienaufnahme von Mutter und Kind fotografierte Mutterpass gab Informationen über vorangegangene Schwangerschaften, aktuelle Risiken und Risikofaktoren, körperliche Statur, Schwangerschaftsverlauf (Größe und Gewicht des Feten), Ultraschalluntersuchung sowie die abschließende Untersuchung der Mutter nach der Entbindung, wobei das Augenmerk auch auf Geburtsgewicht und -größe des Kindes gelegt wurde.

2.3.3. Klinisches Informations Management „KIM“

Das Studienteam war befugt, über die elektronischen Patientenakten der Universitätsfrauenklinik Ulm, das Klinische Informations Management (KIM), Informationen über Schwangerschaftsverlauf, soziodemografische Faktoren, Vitalparameter, Verläufe vorangegangener Schwangerschaften und unmittelbare präpartale Komplikationen sowie Details zur Entbindung abzurufen und in pseudonymisierter Weise den übrigen Studiendaten zuzuführen.

2.3.4. Laboruntersuchung

2.3.4.1. Blutprobe

Im Rahmen der Studie wurden Blutproben sowohl aus der Nabelschnur als auch von der Mutter untersucht. Die Blutentnahme aus der Nabelschnur erfolgte unmittelbar nach Geburt (sogenannte „Rückstellprobe“). Dabei wurden aus den Gefäßen der Nabelschnur eine Serum-Gel-Monovette (10ml) unter anderem zur Bestimmung von Kreatinin und Harnsäure, zwei EDTA (Ethylendiamintetraessigsäure)-Monovetten (5ml und 7,5ml) zur Bestimmung von Blutbild und anderen Routineparametern sowie eine Vacuette (RNA-Tube), die zunächst eingefroren wurde, abgenommen. Anschließend wurde das Serumröhrchen zentrifugiert.

Bis zur Abholung von einem Mitglied des Rekrutierungsteams, dem auch die Autorin dieser Arbeit angehörte, wurden die Proben im Kühlschrank des Kreißsaals aufbewahrt um präanalytische Fehlerursachen möglichst zu vermeiden. Diese Proben wurden zweimal täglich im Rahmen des Rekrutierungszeitraums dem Kühlschrank entnommen und zur Analyse mit dem hauseigenen Transportdienst an das Zentrallabor am Oberen Eselsberg gesendet. Die Unterbrechung der Kühlkette betrug dabei circa 30 Minuten.

Die mütterliche Blutprobe wurde im Rahmen der Routineuntersuchung am Morgen nach der Entbindung entnommen. Auch hier wurden Serum- und EDTA-Monovetten, sowie ein RNA-Tube abgenommen. Sie wurde anschließend im Normalfall innerhalb einer Stunde in der Abteilung der Klinischen Chemie auf Harnsäure, Kreatinin und weitere Parameter analysiert. Cystatin C wurde im Forschungslabor von Prof. Wolfgang Koenig, Innere Medizin II, Universitätsklinik Ulm aus einer bei -80 Grad asservierten Serumprobe bestimmt.

Die Analyse der Standardparameter wurde in der Abteilung der Klinischen Chemie, Universität Ulm, in geblindeter Manier durchgeführt. Das Kreatinin im Serum wurde mit einem Roche Cobas 8000 enzymatisch über die Jaffé-Reaktion bestimmt und über einen optischen Test quantifiziert. Die Analyse besteht aus der Umwandlung des Kreatins durch die Kreatinase zu Glycin, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid. Letzteres bildet zusammen mit 4-Aminophenazon und 2,4,6-Trijod-3-Hydroxybenzoesäure einen Farbstoff, dessen Intensität proportional zur Kreatininkonzentration ist. Die Haltbarkeit von Kreatinin im Plasma beträgt bei 15-25°C sieben Tage. Durch den unmittelbaren Probentransport sowie anschließende Analyse wurden diese Bedingungen gewährleistet. Die Referenzwerte für Frauen liegen bei 45 - 84µmol/l. Für reife Neugeborene liegen die Werte bei 27 - 77µmol/l, für Frühgeborene vor der vollendeten 37. SSW sind es 29 - 87µmol/l.

Die Serumharnsäure wird über eine photometrische Messung mit dem Cobas 6000 der Firma Roche nachgewiesen. Das Analyseprinzip ist auch hier ein enzymatischer Farbtest. Die Harnsäure der Probe wird durch die Uricase in Allantoin und Wasserstoffperoxid gespalten. Auch hier wird letzteres durch Reaktion mit 4-Aminophenazon mit Hilfe einer

Peroxidase in einen Farbstoff umgewandelt, die Intensität entspricht wiederum direkt der Harnsäurekonzentration. Die Bestimmung erfolgte über die Messung der Extinktionszunahme. Diese Methode wurde gegen die Isotope Dilution Mass Spectrometry (ID/MS) standardisiert. Die festgelegten Referenzwerte betragen bei Frauen 142,8 - 339,2 µmol/l.

Die Bestimmung des Cystatin C erfolgte mittels Immunonephelometrie an einem Dade Behring Nephelometer II. Der Varianzkoeffizient für Cystatin C lag bei 3,8%. Außerdem wurde im Rahmen der Studie das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) bestimmt. Dies erfolgte ebenfalls mittels Immunonephelometrie an einem Dade Behring Nephelometer II (Dade Behring; N Latex CRP mono assay). Zusätzlich wurde aus den Serumwerten von Kreatinin und Cystatin C anhand dreier verschiedener Formeln die mütterliche GFR errechnet.

Zur Bestimmung der GFR mittels MDRD wurde der Wert des Serumkreatinins herangezogen und mit folgender Formel bestimmt:

eGFR (MDRD) = 175 x $[Kreatinin_{Serum}]^{-1,154}$ x $(Alter)^{-0,203}$ x (0,742 falls weiblich) x (1,21 falls schwarze Hautfarbe) [68].

Mit Hilfe der CKD-Epi-Formel konnte die GFR sowohl mit Serumwerten des Kreatinins, als auch mit jenen des Cystatin C bestimmt werden. Für Kreatinin wurde folgende Formel verwendet:

eGFR (CKD-Epi) = 141 x **min**([Kreatinin]/ **k**, 1)^{a} x **max** ([Kreatinin] /**k**, 1) $^{-1,209}$ x $(0,993)^{Alter}$ x (1,018 falls weiblich) x (1,159 falls schwarze Hautfarbe) [71].

Zur Erklärung: **k** wird für Frauen durch 0,7 und für Männer durch 0,9 ersetzt, **a** bei Frauen für -0,329, bei Männern für -0,411, **min** steht für das Minimum des Serumkreatinins/k oder 1 und **max** steht für das Maximum des Serumkreatinins/k oder 1.

Durch Einsetzen der Cystatin C-Konzentrationen wurde mit folgender Formel die GFR berechnet:

Cystatin C-eGFR (CKD-Epi) = 127,7 x [Cystatin C]$^{-1,17}$ x Alter$^{-0,13}$ x (0,91 falls weiblich) x (1,06 falls schwarze Hautfarbe) [31,52].

Die Einheiten der jeweiligen Konzentrationen waren für Kreatinin mg/dl, für Cystatin C mg/l, das Alter wurde in Jahren angegeben, das Gewicht in Kilogramm (kg) und die eGFR in ml/min/1,73 m^2.

Die chronische Niereninsuffizienz in den Stadien drei bis fünf wird üblicherweise definiert als eine GFR von weniger als 60 ml/min/1,73 m^2 unabhängig von der Ursache [70] . Eine Nierenschädigung kann im Rahmen vieler renaler Erkrankungen durch eine vorhandene Albuminurie detektiert werden, die als eine ACR (albumin-creatinine-ratio) >30 mg/g in zwei von drei Urinproben definiert wird [70].

2.3.4.2. Urinprobe

Vom morgendlichen Spontanurin der Mutter wurde am Tag nach der Geburt ein Standard-Probenentnahmeröhrchen abgezogen und gemeinsam mit der mütterlichen Blutprobe in die Klinische Chemie transportiert und auf Kreatinin sowie Albumin untersucht. Dabei wurde Kreatinin aus dem Urin über die gleiche Methode analysiert wie aus dem oben beschriebenen Serum. Referenzwerte lagen bei 29 - 226mg/dl. Albumin wurde ebenfalls mit dem Roche Cobas 8000 nachgewiesen. Das Messprinzip beruhte auf Anti-Albumin-Antikörpern, die mit dem Antigen der Probe reagieren. Die entstandenen Antigen-Antikörper-Komplexe konnten turbimetrisch gemessen werden. Referenzwerte lagen bei <20mg/l, allerdings gelten in der Schwangerschaft auch hier andere Werte von <300mg/Tag.

2.4. Statistische Analyse

Die Merkmale und Charakteristika der Studienpopulation wurden zuerst in deskriptiver Weise dargestellt. Dabei wurden die relativen Häufigkeiten von einzelnen Merkmalen

der Gesamtpopulation mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) und die relative Häufigkeit in der Analysepopulation gezeigt, um die Ähnlichkeit der Populationen abschätzen zu können. Die weitere deskriptive Analyse umfasste absolute und relative Häufigkeiten der kategorisierten Variablen sowie Maße der zentralen Tendenz. Ferner wurden das 25ste und das 75ste Perzentil (Q1 und Q3, sogenannter interquartiler Range), die Standardabweichung sowie Minimum und Maximum der kontinuierlichen Variablen dargestellt. Die Verteilung der Harnsäurewerte, des Cystatin C, anderer Laborparameter im Serum und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate der Mutter wurden zudem graphisch als Histogramm und in Form von Boxplots dargestellt. Die Korrelation der verschiedenen Biomarker wurde ebenfalls graphisch dargestellt und mittels des Spearman-Partial-Korrelationskoeffizienten nach Adjustierung für das Alter der Mutter quantifiziert. Mittels Bland-Altman-Plot wurden Unterschiede in der Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate zwischen Kreatinin- und Cystatin C-basierten Formeln dargestellt. Zur Quantifizierung des Zusammenhangs zwischen den kontinuierlichen Einflussgrößen wurden auch Pearsonsche Korrelationskoeffizienten berechnet.

Der Zusammenhang zwischen Merkmalen der Mutter und der Serumharnsäure beziehungsweise des Cystatin C wurde anhand des nicht-parametrischen Kruskall-Wallis Chi-Square Test gezeigt.

Die kindlichen Parameter wurden ebenfalls in deskriptiver Weise dargestellt. Der Zusammenhang der mütterlichen Serumparameter und den kindlichen Zielparametern wurde zuerst mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten gezeigt. Darauf aufbauend wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Zusammenhang der mütterlichen Serumparameter auf die kindlichen Zielgrößen darzustellen. Dabei wurde neben einem für das Alter der Mutter korrigierten Modell auch ein volladjustiertes Modell berechnet, in welches in der Literatur genannte mögliche Störgrößen einbezogen wurden, um den unabhängigen Einfluss der Zielgrößen auf die gesundheitsrelevanten Kenngrößen des Kindes zu ermitteln. Die Serumparameter wurden dabei in Quartilen eingeteilt. Dabei wurde auch ein Trendtest gerechnet, der prüft, ob eine Dosis-Wirkungs-Beziehung vorliegt. Um einen möglichen Effekt in den extremen Enden der oberen Verteilung der Serumharnsäure

beziehungsweise Cystatin C-Werte nicht zu übersehen, wurde das oberste Quartil nochmals in das 75ste bis 90ste Perzentil und in das > 90ste Perzentil unterteilt. Alle Analysen wurden mit dem SAS (Statistical Analysis System)-Software Paket durchgeführt (The SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

Während des Zeitraums zwischen dem 16. April 2012 und dem 6. Mai 2013, in dem die Ersterhebung an der Universitätsfrauenklinik Ulm stattfand, haben dort insgesamt 2610 Mütter ihr Kind entbunden. Davon erfüllten 1999 die Einschlusskriterien, es wurden 611 Familien wegen oben genannter Kriterien ausgeschlossen. Von den eingeschlossenen Müttern haben wiederum 970 an der Basiserhebung der Studie teilgenommen, was einer Teilnehmerrate von 48,5% entspricht. Aufgrund von Mehrlingsschwangerschaften betrug die Zahl der in die Studie aufgenommen Kinder n=1006.

Die im Folgenden untersuchte Subpopulation erfasst die Merkmale und Werte von Frauen, die Einlinge zur Welt gebracht haben, sowie deren Kinder. Mehrlingskinder wurden aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, da die für eine statistische Auswertung angenommene Unabhängigkeit der Merkmale sonst nicht gegeben wäre. Dies entspricht einer Studienpopulation von n=934 (96,3% der Gesamtpopulation), von welcher bei n=885 (91,2%) auch Biomaterialien untersucht und in die Bewertung einbezogen werden konnten. Die verbliebenen 885 Teilnehmerinnen entsprachen der im Folgenden genauer untersuchten Analysepopulation, deren Zusammensetzung in Abbildung 1 noch einmal grafisch zusammengefasst wird.

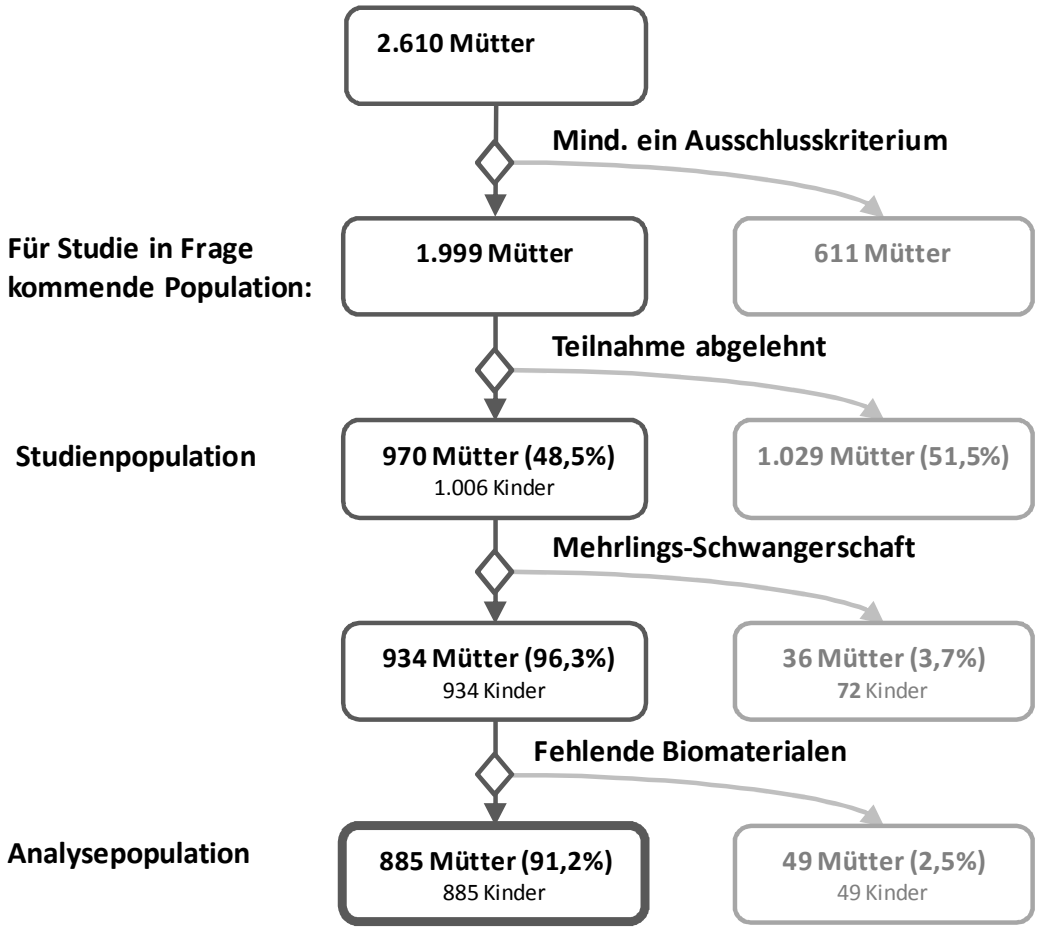

Abbildung 1: Flussdiagramm bezüglich der Zusammensetzung der untersuchten Studienpopulation mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes

Eine Teilnahme an der Studie lehnten 1029 Mütter ab (entsprechend 51,5% der möglichen Teilnehmerinnen). Als Gründe für die Nichtteilnahme wurden zu etwa jeweils einem Drittel „zu viel Aufwand“ sowie „keine Lust“ angegeben. Die folgende Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Motive für eine Nichtteilnahme.

Tabelle 1: Gründe für Nichtteilnahme an der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, n = 1029 Mütter
N = Anzahl

Gründe für die Nichtteilnahme	N	Häufigkeit %
Zu viel Aufwand	383	36,9
Keine Lust	342	32,9
Sonstiges	206	19,8
Vater möchte nicht teilnehmen	74	7,1
Kind ist zu krank	21	2,0
Keine Angaben	12	1,2

3.1.1. Soziodemografische Merkmale der Mütter

Die wichtigsten soziodemografischen Merkmale der in die Studie eingeschlossenen Mütter gibt nachfolgende Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2: Soziodemografische Analyse der teilnehmenden Mütter in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, erhoben anhand des Fragebogens bei Aufnahme in die Studie

KI=Konfidenzintervall, n/N = Anzahl

Soziodemographische Merkmale der Mütter	Gesamtpopulation n=934			Analysepopulation n=885	
	N	%	95%-KI	N	%
Alter in Jahren					
18 – 25	60	6,4	(4,9; 8,0)	58	6,6
26 – 35	643	68,8	(65,9; 71,8)	609	68,8
≥ 36	231	24,7	(22,0; 27,5)	218	24,6
Nationalität					
deutsch	788	85,3	(83,0; 87,6)	751	85,6
andere	136	14,7	(12,4; 17,0)	126	14,4
Bildungsstand in Schuljahren					
≤ 9 Jahre	90	9,8	(7,9; 11,8)	82	9,6
10 – 11 Jahre	280	30,6	(27,6; 33,6)	267	30,8
≥ 11 Jahre	545	59,6	(56,4; 62,7)	518	59,7
Beschäftigungsverhältnis					
eine Beschäftigung/selbstständig	667	72,5	(69,6; 75,4)	636	72,9
mehrfach beschäftigt	84	9,1	(7,3; 11,0)	79	9,1
keine bezahlte Beschäftigung	169	18,4	(15,9; 20,9)	157	18,0
Anzahl der im Haushalt lebenden Personen (einschließlich Neugeborenem)					
2	25	2,7	(1,7; 3,8)	23	2,6
3-4	783	85,0	(82,7; 87,3)	744	85,2
>4	113	12,3	(10,2; 14,4)	106	12,1
Raucherstatus während der Schwangerschaft					
Nichtraucherinnen	844	92,3	(90,6; 94,1)	801	92,4
Raucherinnen	70	7,7	(5,9; 9,4)	66	7,6
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft					
Kein Alkoholkonsum	281	30,4	(27,5; 33,4)	260	29,7
Alkoholkonsum angegeben	642	69,6	(66,6; 72,5)	615	70,3

Die Gruppe der in diese Analyse eingeschlossenen Mütter unterschied sich kaum von der Gesamtpopulation. Die teilnehmenden Mütter waren im Durchschnitt 32,6 ± 4,8 Jahre alt, der Median betrug 32,7 Jahre. Zwischen 26 und 35 Jahren alt waren etwas mehr als zwei Drittel der Mütter (609 Mütter beziehungsweise 68,8%), 25 Jahre alt und jünger waren 6,6% (n=58), und 36 Jahre und älter waren 24,6% (n=218).

751 Mütter (85,6% der Population) besaßen die deutsche Staatsbürgerschaft, 126 Mütter (14,4%) waren anderer Nationalität.

Die Erhebung der Schulbildung ergab, dass 82 Mütter die Schule neun Jahre oder kürzer besuchten, also entweder mit Hauptschulabschluss oder ohne Abschluss die Schule verlassen haben (entsprechend 9,6% der untersuchten Population). 267 Teilnehmerinnen (30,8%) waren 10 bis 11 Jahre auf der Schule, entsprechend einer Mittleren Reife bzw. einer Fachhochschulreife. 11 oder mehr Jahre Schulbesuch gaben 518 Mütter (59,7%) an. Die Studienteilnehmerinnen gingen in 636 der Fälle einer Beschäftigung nach oder waren selbstständig (72,9%), 79 Mütter gaben an, mehrfach beschäftigt zu sein (9,1%) und 157 Mütter hatten derzeit keine bezahlte Beschäftigung (18,0%).

Die an der Studie teilnehmenden Haushalte zählten einschließlich des Neugeborenen in 23 Fällen zwei Personen (2,6%), 744 Haushalte umfassten drei oder vier Personen (85,2%) und mehr als vier Personen 106 Haushalte (12,1%).

Während der Schwangerschaft rauchten 66 Frauen (7,6%), 801 (92,4%) Teilnehmerinnen gaben an, nicht geraucht zu haben. Alkoholkonsum während der Schwangerschaft wurde von 260 Müttern verneint (29,7%), 615 Frauen führten an, Alkohol während der Schwangerschaft getrunken zu haben (70,3%).

Tabelle 3: Geburtshilfliche Parameter der teilnehmenden Mütter in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, erhoben anhand des Mutterpasses und KIM (Klinisches Informations Management)

BMI=body mass index, KI=Konfidenzintervall, n/N = Anzahl

Geburtshilfliche Parameter der Mutter	Gesamtpopulation n=934			Analysepopulation n=885	
	N	%	95%-KI	N	%
Entbindungsmodus					
Vaginal (spontan oder assistiert)	697	74,7	(71,9; 77,5)	661	74,8
Sectio (elektiv oder Notfall)	236	25,3	(22,5; 28,1)	223	25,2
Anzahl vorangegangener Geburten					
Keine Geburt	497	53,3	(50,1; 56,5)	474	53,6
Eine oder mehr Geburten	436	46,7	(43,5; 49,9)	410	46,4
Geschlecht des Neugeborenen					
männlich	494	52,9	(49,7; 56,1)	470	53,1
weiblich	444	47,1	(43,9; 50,3)	415	46,9
Mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft (BMI in kg/m^2)					
Untergewicht (BMI <18,5)	22	2,4	(1,4; 3,4)	20	2,3
Normalgewicht (18,5 ≤ BMI < 25)	552	61,1	(58,0; 64,3)	529	61,6
Übergewicht (25 ≤ BMI <30)	209	23,1	(20,4; 25,9)	197	22,9
Adipositas (BMI ≥ 30)	120	13,3	(11,1; 15,5)	113	13,2
Hochrisikoschwangerschaft					
Nein	623	66,8	(63,8; 69,8)	592	66,9
Ja	310	33,2	(9,5; 13,6)	293	33,1

Die Abfrage der geburtshilflichen Parameter zeigt Tabelle 3. 661 Mütter brachten ihr Kind auf natürlichem Weg zur Welt (74,8%), 223 Mütter (25,2%) planten einen Kaiserschnitt oder wurden notfallmäßig operativ entbunden.

Zum ersten Mal entbanden 474 Frauen (53,6%), 410 Teilnehmerinnen (46,4%) hatten bereits ein- oder mehrmalig ein Kind zur Welt gebracht. Von den in die Studie eingeschlossenen Kindern waren 470 männlichen und 415 weiblichen Geschlechts (53,1% sowie 46,9%).

Untergewichtig (body mass index (BMI) unter 18,5 kg/m^2) waren vor Geburt 20 Mütter (2,3%), normalgewichtig 529 Teilnehmerinnen (61,6%), übergewichtig 197 Mütter (22,9%) und adipös 113 Studienteilnehmerinnen (13,2%). Eine Hochrisikoschwangerschaft lag in 33,1% der untersuchten Fälle vor (n=293). Entsprechend lag bei 592 Müttern keine Hochrisikoschwangerschaft vor (66,9%).

Tabelle 4: Erkrankungen der teilnehmenden Mütter in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie vor und während der Schwangerschaft, erhoben anhand des Fragebogens
KI=Konfidenzintervall, n/N = Anzahl

Erkrankungen der Mutter (vor und während der Schwangerschaft)	**Gesamtpopulation n=934**			**Analysepopulation n=885**	
	N	**%**	**95%-KI**	**N**	**%**
Fieber in der Schwangerschaft					
Nein	840	91,1	(89,3; 92,9)	795	90,9
Ja	82	8,9	(7,1; 10,7)	80	9,1
Erkältung während der Schwangerschaft					
Nein	423	46,1	(42,9; 49,3)	405	46,6
Ja	495	5,9	(50,7; 57,1)	465	53,4
Diabetes vor Beginn der Schwangerschaft diagnostiziert oder Antidiabetika-Einnahme während der Schwangerschaft					
Nein	826	88,4	(86,4; 90,5)	781	88,2
Ja	108	11,6	(9,5; 13,6)	104	11,8
Hypertonie vor der Schwangerschaft					
Nein	895	97,1	(96,0; 98,2)	848	97,0
Ja	27	2,9	(1,8; 4,0)	26	3,0
Medikamente während der Schwangerschaft					
Nein	351	38,4	(35,2; 41,5)	334	38,5
Ja	564	61,6	(58,5; 64,8)	533	61,5
Medikamente vor der Schwangerschaft					
Nein	648	70,5	(67,6; 73,5)	616	70,7
Ja	271	29,5	(26,5; 32,4)	255	29,3

Die Ergebnisse der Abfrage mütterlicher Vorerkrankungen und Erkrankungen während der Schwangerschaft zeigt Tabelle 4. Demnach gaben 80 Mütter an, während der Schwangerschaft Fieber gehabt zu haben (9,1%), die übrigen 795 Mütter (90,9%) gaben kein Fieber an. 465 Mütter hatten während der Schwangerschaft eine Erkältung, also etwas mehr als die Hälfte der Analysepopulation (53,4%).

Vor der Schwangerschaft war bei 104 Müttern ein Diabetes diagnostiziert oder aber sie nahmen während der Schwangerschaft Antidiabetika ein (11,8% der Analysepopulation), 781 Mütter hatten weder eine mangelhafte Glukosetoleranz noch einen bereits

diagnostizierten Diabetes (88,2%). 26 Mütter waren vor der Schwangerschaft Hypertonikerinnen (3,0%).

Medikamente nahmen 533 Mütter während der Schwangerschaft ein (61,5%), wobei diese in der hier vorliegenden Untersuchung nicht mehr näher differenziert wurden. 334 Teilnehmerinnen nahmen keine Medikamente ein (38,5%). Vor der Schwangerschaft nahmen 255 Mütter Medikamente ein (29,3%), 616 Frauen gaben keine Medikamenteneinnahme vor der Schwangerschaft an (70,7%).

3.1.2. Biomaterialien der Mutter

3.1.2.1. Blutproben

Die Blutproben der Mutter wurden mit den oben genannten Methoden auf Harnsäure, Kreatinin und Cystatin C sowie weitere Parameter untersucht und ausgewertet. Die Ergebnisse der Laboranalysen sind in den Abbildungen 2 bis 5 zusammengefasst.

Die Harnsäure im Serum lag im Mittelwert bei 300,28 ± 66,90 µmol/l, der Median bei 293,0 µmol/l, das Minimum bei 116,0 µmol/l, das Maximum bei 577,0 µmol/l. Über dem oft in der Literatur angegeben Cut-off-Wert von 327 µmol/l, der zusammen mit dem Blutdruck als Risikowert für eine Präeklampsie herangezogen wird [97], lagen insgesamt 275 Mütter, entsprechend 31,1% der Analyse-Population. Für drei Mütter lagen keine Messwerte vor. Abbildung 2 zeigt die grafische Verteilung der Werte.

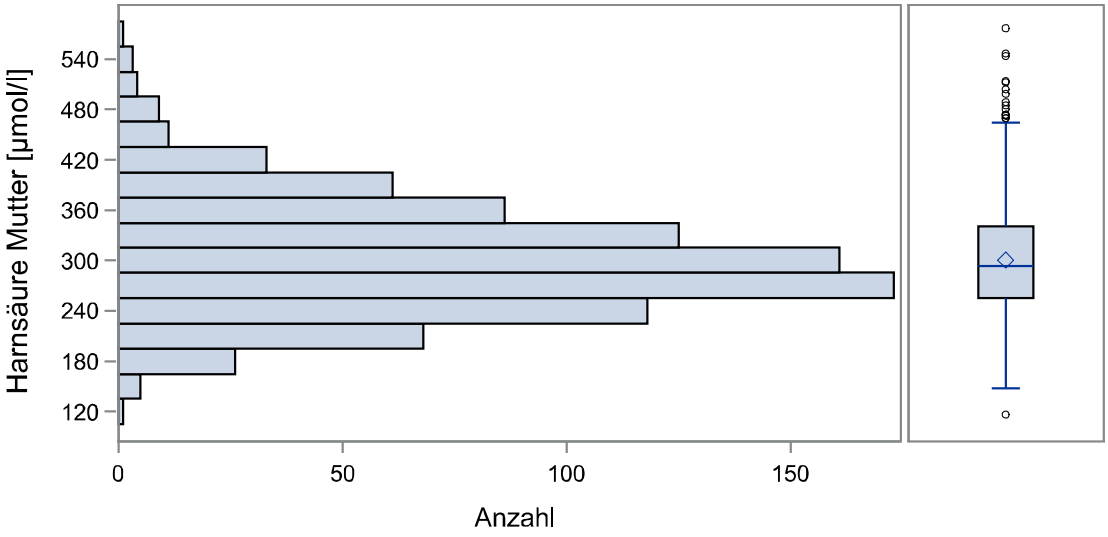

Abbildung 2: Univariable Analyse der Harnsäurewerte im mütterlichen Serum, n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

µmol = Mikromol, l = Liter, n = Anzahl

Die Serumwerte von Cystatin C lagen im Durchschnitt bei 0,90 ± 0,18 mg/l (n=884), der Median lag bei 0,87 mg/l. Das erste Quartil lag bei 0,77 mg/l, das dritte Quartil bei 1,00 mg/l. Das Minimum wurde bei 0,32 mg/l gemessen, das Maximum betrug 2,08 mg/l (Darstellung der Verteilung in Abbildung 3).

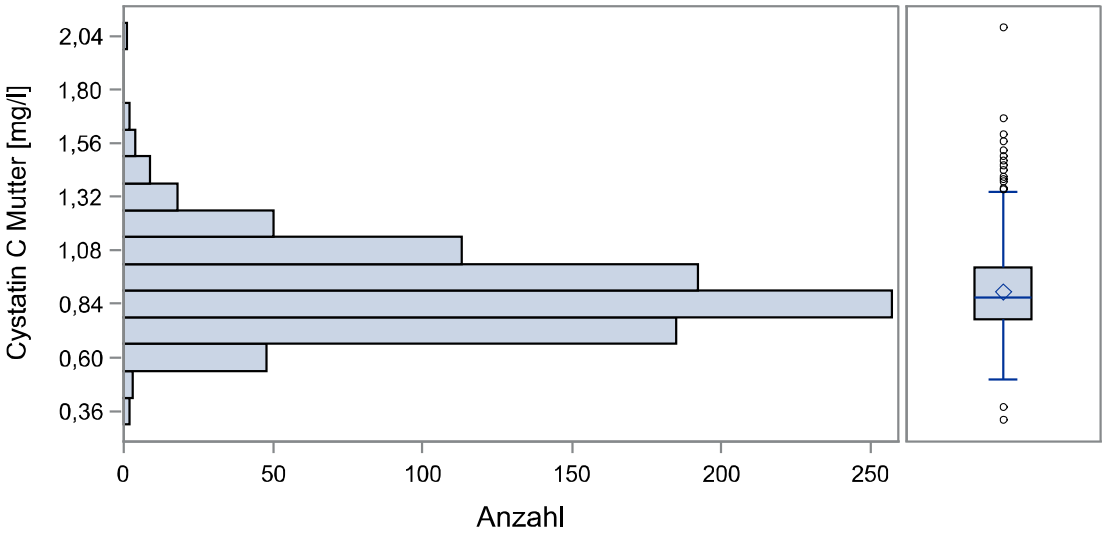

Abbildung 3: Univariable Analyse der Cystatin C-Werte im mütterlichen Serum, n=884, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

mg = Milligramm, l = Liter, n= Anzahl

Die Serumwerte des Kreatinins lagen im Mittel bei 63,24 ± 10,86 µmol/l, der Median lag bei 62,0 µmol/l, das Minimum bei 37,0 µmol/l und das Maximum bei 122,0 µmol/l. Der Grenzwert von einem Serumkreatinin >75µmol/l als Indikator für eine beginnende Nierenfunktionsstörung bei schwangeren Frauen wurde von 97 Müttern überschritten (11,0%) [105].

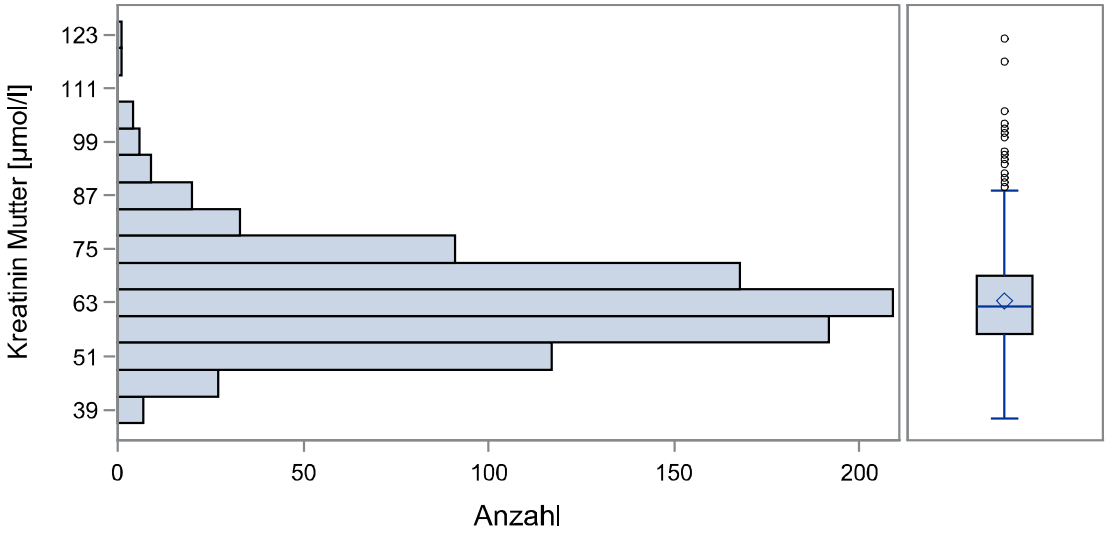

Abbildung 4: Univariable Analyse der Kreatininwerte im mütterlichen Serum, n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

µmol = Mikromol, l = Liter, n= Anzahl

Die Bestimmung des mütterlichen HbA1c ergab einen Mittelwert von 5,49 ± 0,36%, der Median lag bei 5,5%, der Minimalwert bei 4,2% und das Maximum bei 7,4%. Den kritischen Wert von 5,7% als Hinweis auf einen Gestationsdiabetes bei Schwangeren [32] überschritten 260 Mütter, entsprechend 29,5% der Analysepopulation.

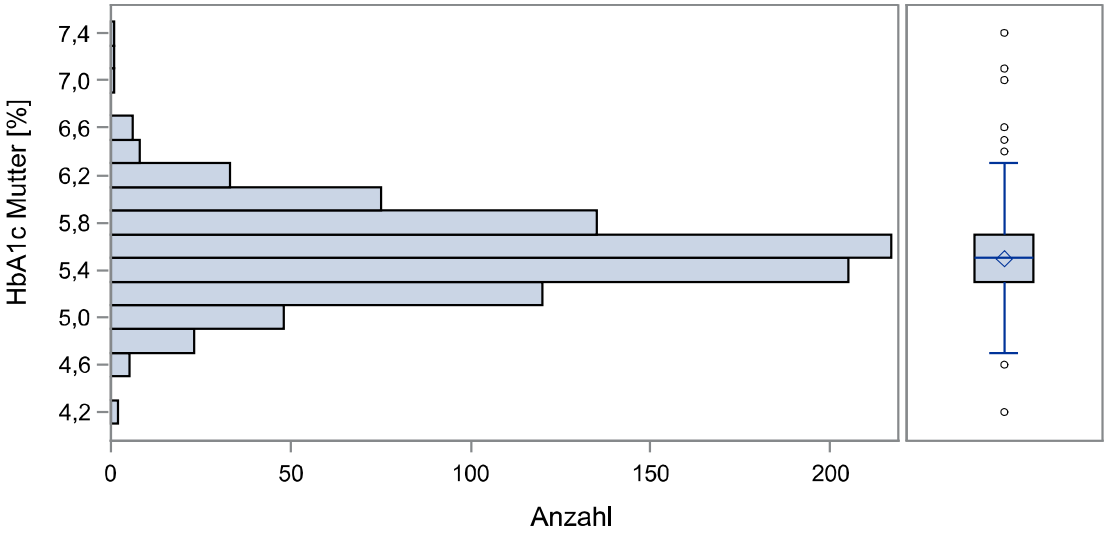

Abbildung 5: Univariable Analyse HbA1c im mütterlichem Serum, n=880, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, n= Anzahl

Mit Hilfe der „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) sowie der „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD-Epi)-Formel und den Serumkonzentrationen von Kreatinin sowie Cystatin C konnte die jeweilige GFR bestimmt werden, anhand derer die Einteilung der Nierenfunktion der teilnehmenden Mütter erfolgte. Die Ergebnisse der verschiedenen Berechnungen und die Verteilung der eGFR basierend auf der jeweiligen Formel zeigen Abbildung 6 bis 8.

Die MDRD-Formel ergab einen Mittelwert der GFR von 97,84 ± 19,0 ml/min/1,73m^2, einen Median von 96,30 ml/min/1,73m^2, das erste Quartil von 84,95 ml/min/1,73m^2 sowie das dritte Quartil von 109,33 ml/min/1,73m^2. Die minimale GFR betrug 44,97 ml/min/1,73m^2, die maximale GFR wurde mit 175,92 ml/min/1,73m^2 gemessen.

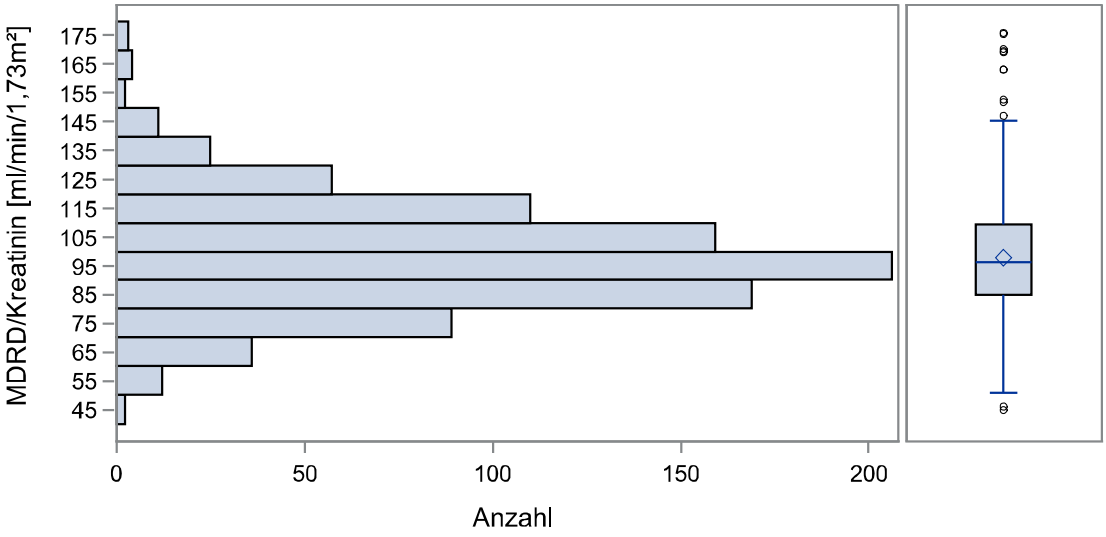

Abbildung 6: Univariable Analyse der geschätzten mütterlichen GFR mittels MDRD, n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

m^2 = Quadratmeter, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease, min = Minute, ml = Milliliter, n = Anzahl

Unter Verwendung der CKD-Epi-Formel mit Serumkreatinin als Berechnungsgrundlage wurde ein Mittelwert von 108,29 ± 14,50 ml/min/1,73m^2 bestimmt, ein Median von 112,06 ml/min/1,73m^2, ein erstes Quartil von 99,43 ml/min/1,73m^2, ein drittes Quartil von 118,64 ml/min/1,73m^2 sowie ein Minimalwert bei 51,27 ml/min/1,73m^2 und ein Maximalwert bei 141,49 ml/min/1,73m^2.

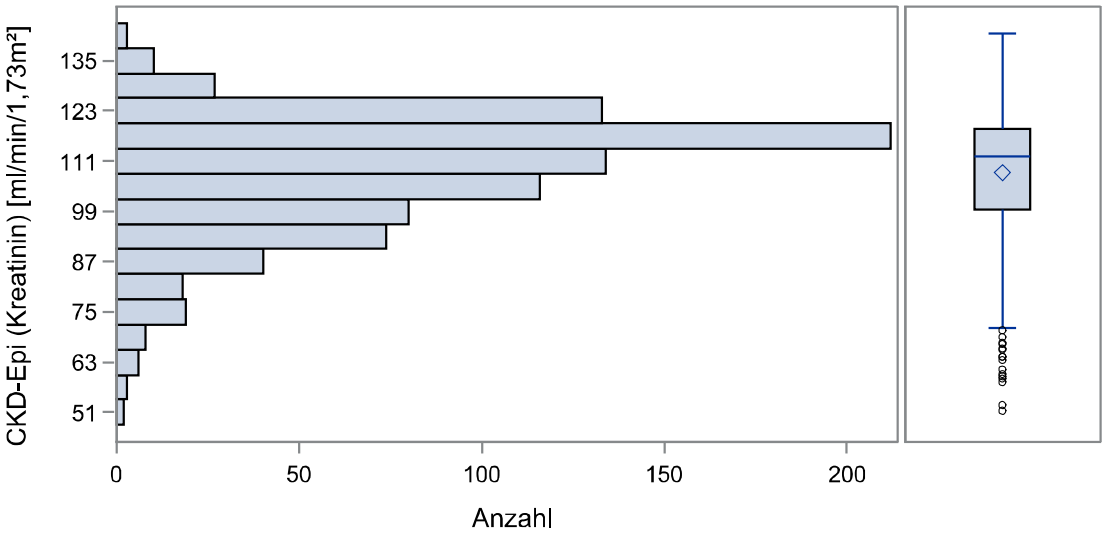

Abbildung 7: Univariable Analyse der geschätzten mütterlichen GFR mittels CKD-Epi (Kreatinin), n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, m^2 = Quadratmeter, min = Minute, ml = Milliliter, n= Anzahl

Bei n=884 Serumproben ergab sich mit der CKD-Epi (Cystatin C) für die mütterliche GFR ein Mittelwert von 95,30 ± 19,30 ml/min/1,73m^2, der Median lag bei 97,50 ml/min/1,73m^2, das erste Quartil bei 81,10ml/min/1,73m^2, das dritte Quartil bei 110,70 ml/min/1,73m^2, das Maximum wurde bei 170,50 ml/min/1,73m^2 und das Minimum mit 30,40 ml/min/1,73m^2 detektiert.

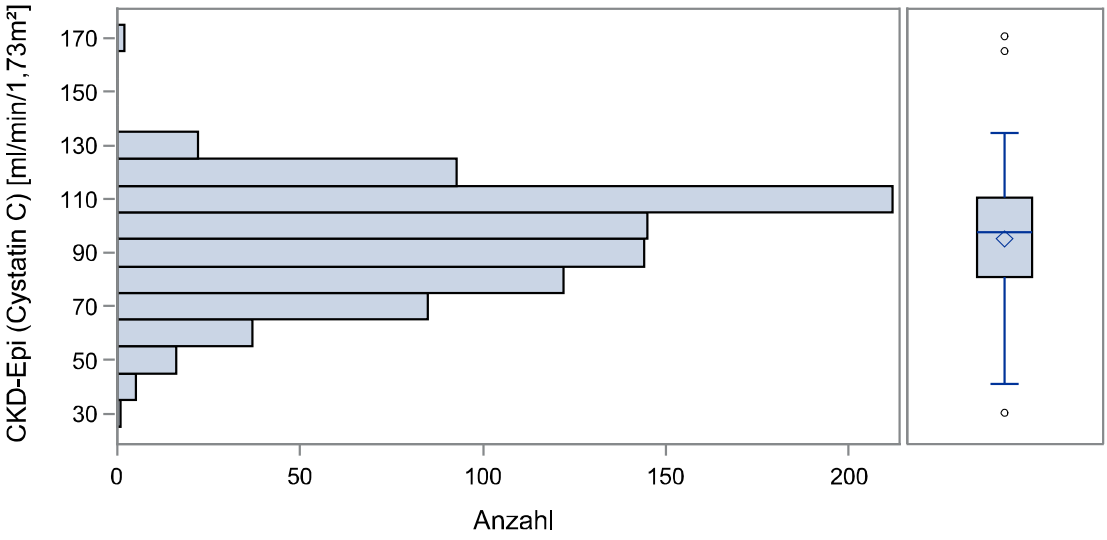

Abbildung 8: Univariable Analyse der geschätzten mütterlichen GFR mittels CKD-Epi (Cystatin C), n=884, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, m^2 = Quadratmeter, min = Minute, ml = Milliliter, n= Anzahl

Nierenfunktionsstörungen wurden anhand der berechneten GFR eingeteilt und anschließend vier Teilgruppen zugewiesen, welche in Tabelle 5 dargestellt sind.

Tabelle 5: Einteilung Nierenfunktionsstörung der Mütter anhand der verschiedenen Berechnungsformeln MDRD, CKD-Epi (Kreatinin), CKD-Epi (Cystatin C), erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, l = Liter, m^2 = Quadratmeter, MDRD= Modification of Diet in Renal Disease, mg = Milligramm, min = Minute, ml = Milliliter, n/N = Anzahl

Formel zur Bestimmung	**MDRD n=885**		**CKD-Epi (Kreatinin) n=885**		**CKD-Epi (Cystatin C) n=884**	
Stadium Nierenfunktionsstörung GFR in [ml/min/1,73m²]	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
0 (GFR > 90)	192	24,6	276	37,2	192	24,3
1 (GFR > 90 + Albuminurie >20mg/l)	281	36,0	370	49,9	267	33,8
2 (GFR 60 - 89)	294	37,6	91	12,3	295	37,3
3 (GFR < 60)	14	1,8	5	0,7	36	4,6
Fehlende Werte	104		143		95	

Feststellbar war hier die deutlich größere Gesamtanzahl von Müttern mit intakter Nierenfunktion bei Berechnung mit der CKD-Epi (Kreatinin). Hier hatten 276 Teilnehmerinnen eine GFR über 90 ml/min/1,73m^2 im Vergleich zu jeweils 192 Müttern bei Berechnung mit Hilfe der MDRD oder CKD-Epi (Cystatin C)-Formel. Insgesamt wurden über die CKD-Epi (Cystatin C) die höchste Anzahl von Müttern in eine Kategorie mit einer höhergradigen Nierenfunktionsstörung eingeteilt (n=36 Mütter, 4,6%).

3.1.2.2. Kreatinin-Albumin-Quotient im Urin der Mutter

Aus 654 Urinproben konnte der Kreatinin-Albumin-Quotient (ACR) bestimmt werden (73,9% der Analysepopulation). Der Mittelwert des Albumin-Kreatinin-Quotienten (ACR) wurde bei 9,21 ± 20,88 mg/g ermittelt, der Median lag bei 4,10 mg/g, das erste Quartil bei 2,10 mg/g und das dritte Quartil bei 9,40 mg/g. Tabelle 10 zeigt die grafische Verteilung der Werte.

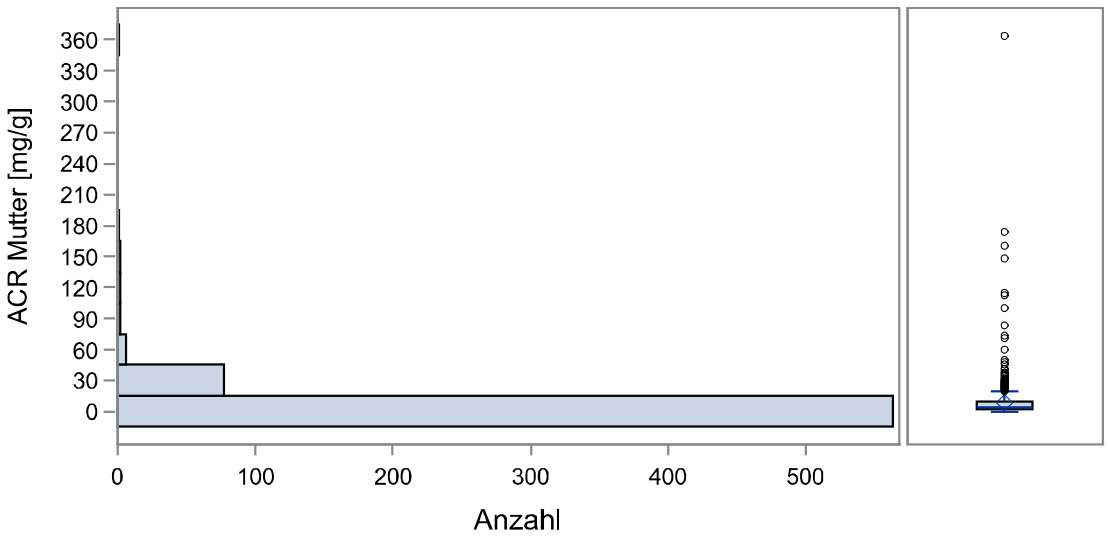

Abbildung 9: Univariable Analyse der mütterlichen ACR, n=654, berechnet aus den mütterlichen Urinproben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

ACR = albumin-creatinine-ratio, g = Gramm, mg = Milligramm, n= Anzahl

Die genauere Unterteilung der Ergebnisse ergab eine Mikroalbuminurie bei 26 der Teilnehmerinnen (4,0%), definiert wurde diese als ein Albumin-Kreatinin-Quotient von größer 30 mg/g und kleiner 300 mg/g. Bei nur einer Mutter (0,2%) konnte eine Makroalbuminurie mit einem Quotienten von >300mg/g nachgewiesen werden. Insgesamt fehlten hier von 231 Teilnehmerinnen die Proben (26,1% der Subpopulation, von der Serumproben analysiert werden konnten).

3.1.3. Korrelationen der mütterlichen Biomarker

Die bivariate Analyse zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter ergab eine Korrelation von 0,418. Diese Korrelation war auch statistisch signifikant (p <0,0001). In Abbildung 10 wird dieser Zusammenhang grafisch dargestellt.

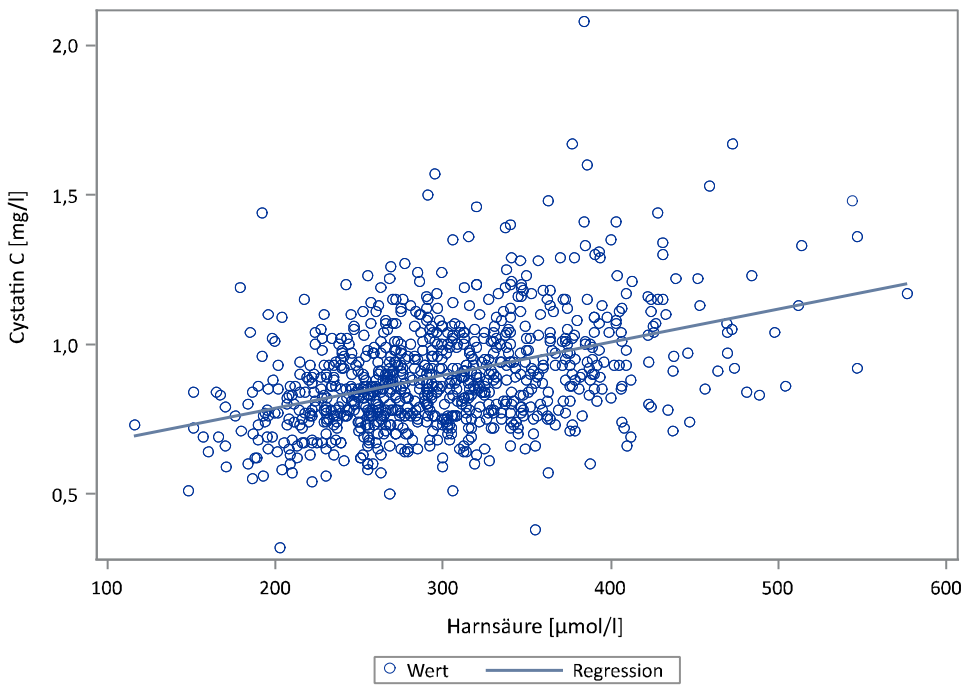

Abbildung 10: Zusammenhang zwischen mütterlicher Serumharnsäure und mütterlichem Serum-Cystatin C, n=884

µmol = Mikroliter, l = Liter, mg = Milligramm, n= Anzahl

Die Tabellen 6 bis 8 zeigen im Folgenden die Zusammenhänge von mütterlicher Serumharnsäure sowie Cystatin C mit verschiedenen Inflammationsparametern, kardiometabolischen Risikomarkern und weiteren gesundheitsrelevanten Parametern der Mutter.

Tabelle 6: Zusammenhang von mütterlichem Cystatin C und Serumharnsäure mit Inflammationsparametern der Mutter (hs-CRP, Adiponektin, Leptin), Spearman-Partial-Korrelationskoeffizient nach Adjustierung für Alter der Mutter (r), n=558

hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein, p-Wert = Signifikanz, n= Anzahl

		hs-CRP	Adiponektin	Leptin
Serumharnsäure	**Korrelation (r)**	0,097	-0,0004	0,132
	p-Wert	0,0214	0,99	0,0018
Cystatin C	**Korrelation (r)**	0,078	0,054	0,032
	p-Wert	0,07	0,21	0,45

Bei Betrachtung des Einflusses von Serumharnsäure und Cystatin C auf Inflammations-parameter wie das hs-CRP, Adiponektin und Leptin der Mutter (dargestellt in Tabelle 6) konnte eine schwache Korrelation zwischen Serumharnsäure und hs-CRP (r=0,097,

p=0,0214) wie auch Leptin (r=0,132, p=0,0018) gezeigt werden. Weitere statistisch signifikante Korrelationen von Serumharnsäure mit Adiponektin und Cystatin C mit dem hs-CRP, Leptin oder Adiponektin konnten nicht gezeigt werden.

Tabelle 7: Zusammenhang von mütterlichem Cystatin C und Serumharnsäure mit kardiometabolischen Risikomarkern sowie der Eiweißausscheidung der Niere, Spearman Partial Korrelationskoeffizient nach Adjustierung für Alter der Mutter (r), n=558

ACR = albumin-creatinine-ratio, HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, p-Wert = Signifikanz, RBP-4 = retinol binding protein 4, n= Anzahl

		HbA1c	RBP-4	Insulin	ACR
Serumharnsäure	**Korrelation (r)**	0,148	0,092	0,104	0,059
	p-Wert	0,0005	0,0307	0,0139	0,16
Cystatin C	**Korrelation (r)**	0,194	0,097	-0,015	0,010
	p-Wert	<0,0001	0,0214	0,72	0,81

Die in Tabelle 7 dargestellten Zusammenhänge zwischen Serumharnsäure und Cystatin C einerseits sowie kardiometabolischen Risikomarkern und der Eiweißausscheidung der Niere andererseits zeigte eine leichte positive Korrelation von Harnsäure mit dem HbA1c (r=0,148, p=0,0005), dem RBP-4 (retinol binding protein 4) (r=0,092, p=0,0307) sowie mit Insulin (r=0,104; p=0,0139) nach Adjustierung für das Alter der Mutter. Eine statistisch signifikante Korrelation mit der ACR konnte nicht nachgewiesen werden. Cystatin C korrelierte statistisch signifikant lediglich mit dem HbA1c (r=0,194; p=<0,0001) sowie leicht mit RBP-4 (r=0,097; p=0,0214).

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C mit mütterlichen Blutfettwerten sowie dem Haarcortisol der Mutter, Spearman Partial Korrelationskoeffizient nach Adjustierung für Alter der Mutter (r), n=558

HDL = high density lipoprotein , p-Wert = Signifikanz

		Triglyceride	HDL	Cortisol
Serumharnsäure	**Korrelation (r)**	0,137	-0,034	0,073
	p-Wert	0,0012	0,43	0,08
Cystatin C	**Korrelation (r)**	0,045	-0,063	0,070
	p-Wert	0,29	0,14	0,10

Von den untersuchten mütterlichen Blutfettwerten (dargestellt in Tabelle 8) korrelierte die Harnsäure lediglich mit den Triglyceriden (r=0,137, p=0,0012). Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und HDL (high density lipoprotein) oder Cystatin C mit Triglyceriden oder HDL. Cortisol, als kumulativer

Stressbeanspruchungsparameter der letzten drei Monate, gemessen im Haupthaar der Mutter, zeigte weder mit Serumharnsäure noch mit Cystatin C eine statistisch signifikante Korrelation.

Die Korrelation zwischen den verschiedenen Formeln zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate ergab bei den n=884 Müttern mit entsprechend gemessenen Laborparametern eine Korrelation von r= 0,542 bei p=<0,0001 zwischen der CKD-Epi (Kreatinin) einerseits und der CKD-Epi (Cystatin C) andererseits als Grundlage der Berechnung. In Abbildung 11 wird das Verhältnis grafisch wiedergegeben.

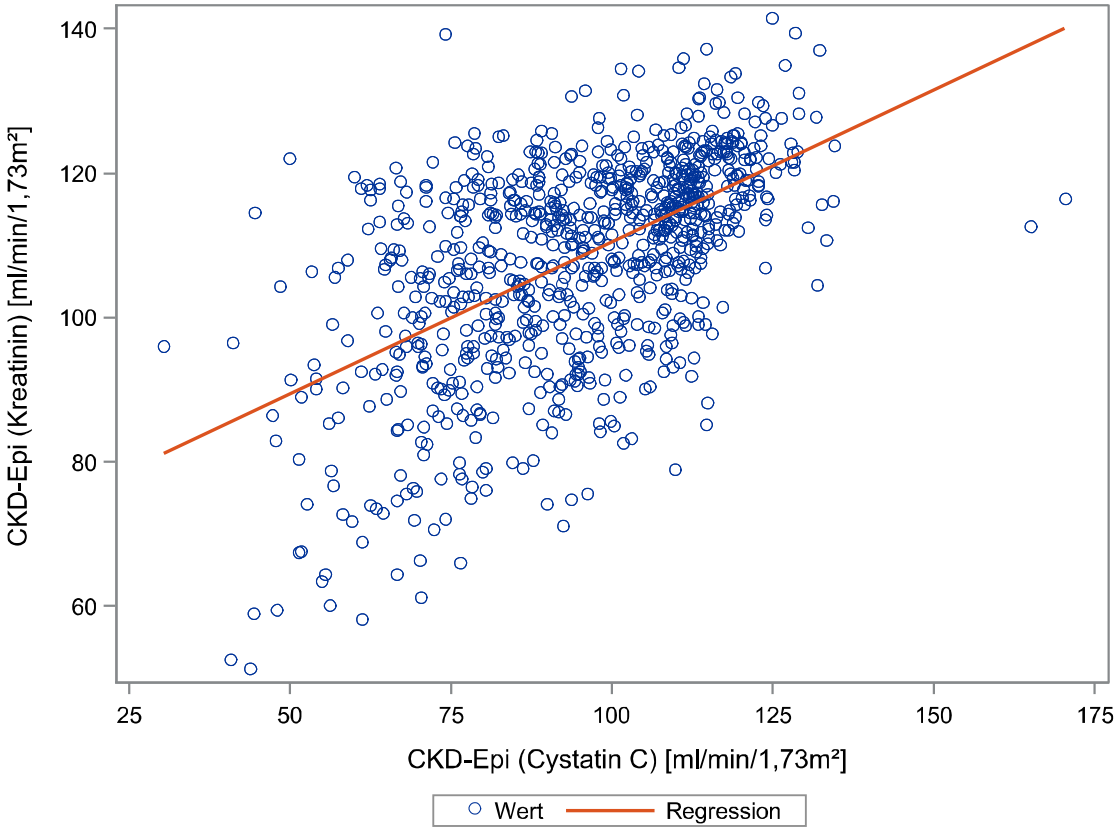

Abbildung 11: Zusammenhang zwischen den errechneten mütterlichen GFR-Werten mittels CKD-Epi (Cystatin C) und die CKD-Epi (Kreatinin), n=884

CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, m^2 = Quadratmeter, ml = Milliliter, min = Minute, n= Anzahl

In Abbildung 12 wird durch einen Bland-Altman-Plot der Vergleich zwischen beiden Messmethoden dargestellt, in dem deren Differenz und deren Mittelwerte gegeneinander aufgetragen werden. Hier wird eine relativ gleichmäßige Verteilung der

Werte ersichtlich. Es fällt aber dabei auf, dass die Kreatinin-basierte CKD-Epi insgesamt betrachtet höhere eGFR Werte ergibt als die Cystatin C basierte CKD-Epi.

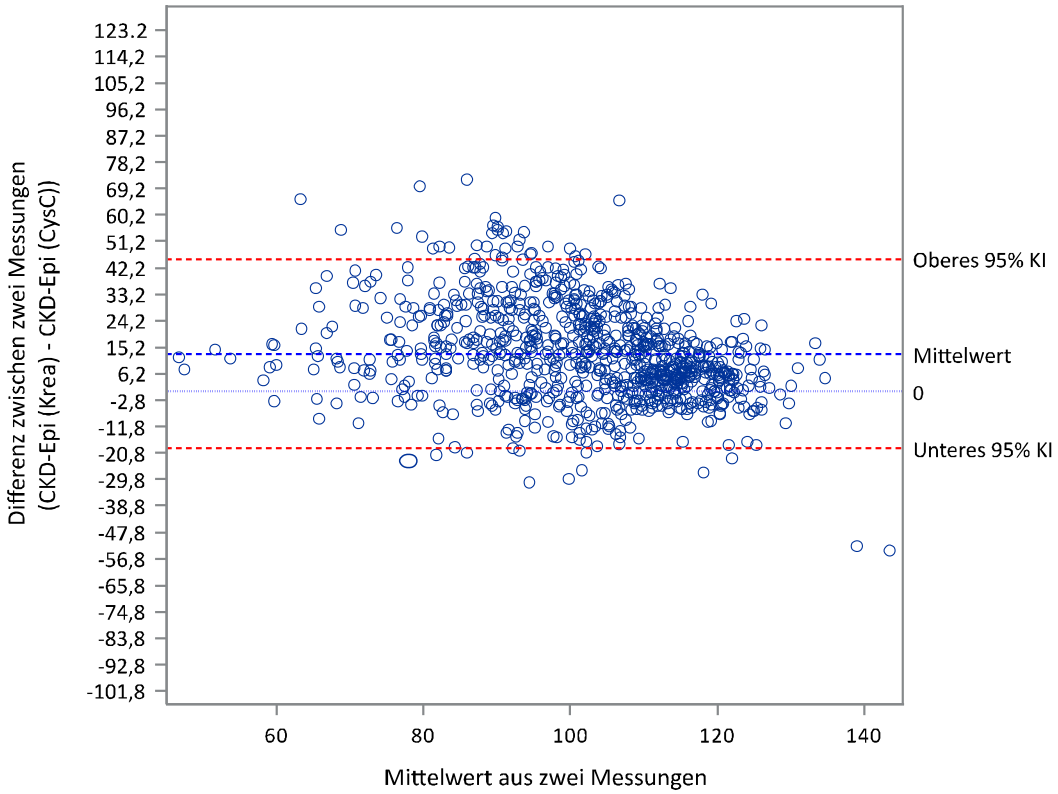

Abbildung 12: Bland-Altman-Plot, Differenz aus GFR-Bestimmungen über CKD-Epi mit Kreatinin und Cystatin C, aufgetragen gegenüber dem Mittelwert beider Messungen; Pearson Korrelationskoeffizient r = -0,328, p= <0,0001, Einheit GFR [ml/min/m^2]

CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Cys C = Cystatin C, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, KI = Konfidenzintervall, Krea = Kreatinin, m^2 = Quadratmeter, min = Minute, ml = Milliliter, p = Signifikanz

3.1.4. Zusammenhänge zwischen epidemiologischen Kenngrößen der Mutter und den gemessenen Biomarkern

Ein möglicher bivariater Zusammenhang von verschiedenen Merkmalen mit der mütterlichen Serumharnsäure wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests dargestellt. Tabelle 9 zeigt den Median in den verschiedenen Kategorien der untersuchten Merkmale und fasst quantifiziert den bivariaten Zusammenhang mit Hilfe des dargestellten p-Wertes zusammen.

Tabelle 9: Serumharnsäure der Mutter in Abhängigkeit von verschiedenen soziodemografischen Merkmalen und Vorerkrankungen, p-Werte (= Signifikanz) anhand des Kruskall-Wallis Chi-Square Test

µmol = Mikromol, BMI = body mass index, l = Liter, N = Anzahl, p25 = 1. Quartil, p75 = 3. Quartil

Merkmale der Mutter	**Serumharnsäure** [µmol/l]		
	N	**Median (p25, p75)**	**p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt der Entbindung			**0,0213**
≤ 25 Jahre	58	322 (261, 364)	
26-35 Jahre	609	294 (254, 343)	
≥ 36 Jahre	218	290 (254, 325)	
Nationalität			**0,0380**
Deutsch	751	294 (255, 345)	
Andere	126	289 (249, 330)	
Dauer der Schulbildung			0,07
≤ 9 Jahre	82	289 (255, 335)	
10-11 Jahre	267	303 (262, 347)	
> 11Jahre	518	291 (251, 340)	
Nikotinkonsum während der Schwangerschaft			0,54
Nein	801	293 (255, 341)	
Ja	66	305 (259, 337)	
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft			**0,0204**
Nein	260	290 (243, 340)	
Ja	615	296 (257, 343)	
Entbindungsmodus			**0,0043**
Vaginal (spontan oder assistiert)	661	297 (256, 343)	
Sectio (elektiv oder Notfall)	223	281 (250, 332)	
Anzahl vorangegangener Geburten			**<0,0001**
Keine Geburt	474	305 (262, 355)	
≥ eine Geburt	410	279 (247, 325)	
Geschlecht des Neugeborenen			0,61
männlich	470	293 (255, 341)	
weiblich	415	293 (254, 340)	
BMI zu Beginn der Schwangerschaft			**<0,0001**
Untergewicht (BMI < 18,50)	20	259 (238, 326)	
Normalgewicht (18,50 ≤ BMI < 25,00)	529	287 (248, 327)	
Übergewicht (25,00 ≤ BMI < 30,00)	197	304 (265, 350)	
Adipositas (BMI ≥ 30,00)	113	325 (273, 377)	
Diagnostizierter Diabetes oder antidiabetische Medikation			**0,0254**
Nein	781	291 (254, 340)	
Ja	104	313 (266, 352)	
Hypertonie vor der Schwangerschaft			**0,0250**
Nein	848	292 (255, 340)	
Ja	26	327 (286, 388)	

Mit zunehmenden Alter zum Zeitpunkt der Entbindung konnte ein Abfallen des Serumharnsäurespiegels beobachtet werden: waren die Mütter 25 Jahre oder jünger, konnten Werte von 322 µmol/l (Median) gemessen werden, wohingegen die Werte bei Müttern ab dem Alter von 26 Jahren niedriger ausfielen (Median = 294 µmol/l unter den 26- bis 35-Jährigen, Median = 290 µmol/l in der Gruppe der über 35-Jährigen) (p-Wert = 0,0213).

Kam die Mutter ursprünglich aus Deutschland, beziehungsweise hatte sie die deutsche Staatsbürgerschaft, betrug die mediane Serumharnsäurekonzentration 294 µmol/l und war damit signifikant höher als der Median der nicht aus Deutschland stammenden Frauen (289 µmol/l) (p=0,0380).

Auch der abgefragte Alkoholkonsum während der Schwangerschaft war mit der Höhe der Serumharnsäure assoziiert. So lag der mediane Wert bei Müttern, die keinen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft angaben, bei 290 µmol/l, wohingegen Mütter mit Alkoholkonsum einen medianen Wert von 296 µmol/l und damit eine statistisch signifikant höhere mediane Konzentration aufwiesen.

Wurde das Neugeborene vaginal entbunden, konnten höhere Serumharnsäurewerte detektiert werden als wenn die Mutter per Sectio entbunden hatte (297 µmol/l vs 281 µmol/l). Hatte die Mutter zuvor noch nie entbunden, lag der Median in der Vergleichsgruppe bei 305 µmol/l, wohingegen er in der Gruppe der Frauen, die bereits ein Kind zur Welt gebracht hatten, bei 279 µmol/l lag.

Der mütterliche BMI zu Beginn der Schwangerschaft hing positiv mit einem höheren Serumharnsäurespiegel zusammen; wurde bei untergewichtigen Frauen ein Median von 259 µmol/l gemessen, stieg dieser bei Normalgewichtigen auf 287µmol/l, bei übergewichtigen Müttern auf 304 µmol/l und bei Müttern mit Adipositas auf 325 µmol/l.

War vor der Schwangerschaft ein Diabetes diagnostiziert oder nahm die Mutter während der Schwangerschaft antidiabetische Medikamente ein, so betrug die mediane Serumharnsäure 313 µmol/l im Vergleich zu 291 µmol/l bei Müttern ohne diagnostizierte oder behandelte Glukoseintoleranz. Gleiches galt für die Serumharnsäure bei Hypertonikerinnen. Hatte die Mutter eine vor der Schwangerschaft diagnostizierte Hypertonie, so lag ihr medianer Serumharnsäurewert bei 327 µmol/l im Vergleich zu Müttern ohne Hypertonie (Median 292 µmol/l).

Zwischen Dauer der Schulbildung, Nikotinkonsum während der Schwangerschaft und Geschlecht des Neugeborenen wurden keine statistisch signifikanten Assoziationen zu unterschiedlichen Serumharnsäurewerten festgestellt.

Ein möglicher bivariater Zusammenhang von verschiedenen Merkmalen mit der mütterlichen Cystatin C Serumkonzentration mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ist in der nachfolgenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Serumwerte Cystatin C der Mutter in Abhängigkeit von verschiedenen soziodemografischen Merkmalen und Vorerkrankungen, p-Werte (=Signifikanz) anhand des Kruskall-Wallis Chi-Square Test

BMI = body mass index, l = Liter, mg = Milligramm, N = Anzahl, p25 = 1. Quartil, p75 = 3. Quartil

Merkmale der Mutter	**Cystatin C** [mg/l]		
	N	**Median (p25,p75)**	**p-Wert**
Alter zum Zeitpunkt der Entbindung			0,82
≤25 Jahre	58	0,89 (0,79, 0,97)	
26-35 Jahre	608	0,86 (0,76, 1,00)	
≥36 Jahre	218	0,87 (0,78, 0,99)	
Nationalität			0,16
deutsch	750	0,87 (0,77, 1,00)	
andere	126	0,86 (0,73, 0,98)	
Dauer der Schulbildung			0,94
≤9 Jahre	82	0,86 (0,78, 1,00)	
10-11 Jahre	266	0,87 (0,77, 1,00)	
>11Jahre	518	0,87 (0,77, 1,00)	
Rauchen während der Schwangerschaft			0,65
Nein	800	0,87 (0,77, 1,00)	
Ja	66	0,88 (0,78, 1,03)	
Alkoholkonsum während der Schwangerschaft			0,08
Nein	259	0,86 (0,76, 0,97)	
Ja	615	0,88 (0,77, 1,01)	
Entbindungsmodus			0,14
Vaginal (spontan oder assistiert)	660	0,87 (0,77, 1,00)	
Sectio (elektiv oder Notfall)	223	0,85 (0,76, 0,99)	
Anzahl vorangegangener Geburten			**0,0011**
Keine Geburt	473	0,88 (0,78, 1,02)	
≥ eine Geburt	410	0,85 (0,76, 0,97)	
Geschlecht des Neugeborenen			**0,0541**
männlich	469	0,88 (0,77; 1,02)	
weiblich	415	0,85 (0,77; 0,97)	
BMI vor der Schwangerschaft			0,65
Untergewicht (BMI < 18,50)	20	0,87 (0,73, 1,02)	
Normalgewicht (18,50 ≤ BMI < 25,00)	528	0,86 (0,76, 1,00)	
Übergewicht (25,00 ≤ BMI < 30,00)	197	0,88 (0,79, 0,98)	
Adipositas (BMI ≥ 30,00)	113	0,87 (0,78, 1,00)	
Diagnostizierter Diabetes oder antidiabetische Medikation währen der Schwangerschaft			0,38
Nein	780	0,87 (0,77, 1,00)	
Ja	104	0,89 (0,78, 1,02)	
Hypertonie vor der Schwangerschaft			0,60
Nein	847	0,87 (0,77, 1,00)	
Ja	26	0,84 (0,76, 0,99)	

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Serumkonzentrationen von Cystatin C und soziodemografischen Merkmalen konnte für die Parität der Mutter und das Geschlecht des Neugeborenen gezeigt werden. War das Neugeborene das erste Kind, welches die Mutter zur Welt gebracht hat, lag der mütterliche Cystatin C-Wert im Median bei 0,88 mg/l, wohingegen der Wert der Multipara bei 0,85 mg/l lag. Bei der Geburt eines Jungen betrug die Cystatin C-Serumkonzentration der Mutter 0,88 mg/l (Median), war das Neugeborene ein Mädchen, wurde ein Median von 0,85 mg/l gemessen.

Die weiteren untersuchten soziodemografischen Merkmale wie Alter zum Zeitpunkt der Entbindung, Nationalität, Dauer der Schulbildung, Rauchen während der Schwangerschaft, Alkoholkonsum während der Schwangerschaft, Entbindungsmodus, BMI zu Beginn der Schwangerschaft, diagnostizierter Diabetes oder antidiabetische Medikation sowie Hypertonie vor der Schwangerschaft ergaben keinen Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds der Cystatin C-Serumkonzentrationen.

3.2. Merkmale der eingeschlossenen Neugeborenen

Die Anzahl der in die Studie aufgenommenen neugeborenen Kinder betrug 1006. Davon waren 934 Einlinge und 72 Zwillinge. Männliche Neugeborene konnten 519 gezählt werden, weibliche Studienkinder waren 487, was prozentuale Werte von 51,6% beziehungsweise 48,4% ergab. Um eine zusätzliche Einflussvariable herauszurechnen wurden in der hier aufgeführten Studienpopulation nur Einlinge berücksichtigt.

Von den teilnehmenden Kindern wurden 639 spontan geboren (63,52%), 85 wurden operativ vaginal entbunden (8,45%), durch eine Sectio kamen 281 Kinder zur Welt (27,94%), bei einem Kind (0,1%) fehlte die Angabe.

3.2.1. Soziodemografische Merkmale und Geburtsgewicht der Neugeborenen

Die soziodemografischen Merkmale der in die Gesamt- sowie Analysepopulation eingeschlossenen Neugeborenen zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: Soziodemografische Merkmale der aufgenommenen Neugeborenen in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie , dargestellt sind Gesamt- sowie Analysepopulation
g = Gramm, n/N = Anzahl

Soziodemographische Merkmale der Neugeborenen	Gesamtpopulation n=1006		Analysepopulation n=885	
	N	%	N	%
Anzahl Schwangerschaft				
Einlinge	934	92,8	885	100
Zwillinge	72	7,2	0	0
Geschlecht				
Männlich	519	51,6	470	53,1
Weiblich	487	48,4	415	46,9
Geburtsmodus				
Vaginal (spontan oder assistiert)	724	72,0	661	74,8
Sectio (elektiv oder Notfall)	281	28,0	223	25,2
Jahreszeit der Geburt				
Winter (Dezember- Februar)	210	20,9	199	22,5
Frühling (März – Mai)	287	28,5	246	27,8
Sommer (Juni – August)	281	27,9	232	26,2
Herbst (September – November)	228	22,6	208	23,5
Geburtsgewicht				
≤2500g	91	9,1	45	9,1
2500g – 2999g	176	17,5	152	17,5
3000g – 3499g	397	39,5	358	39,5
3500g – 3999g	277	27,5	267	27,5
≥ 4000g	65	6,5	62	6,5

Von den in die Analysepopulation eingeschlossenen Neugeborenen (n=885) waren 415 weiblichen und 470 männlichen Geschlechts, entsprechend 46,9% und 53,1%. 661 Neugeborene wurden spontan oder operativ-vaginal geboren (74,8%), 223 kamen per Kaiserschnitt zur Welt (sowohl elektiv als auch notfallmäßig), entsprechend 25,2%.

Im Winter kamen 199 Neugeborene der Analysepopulation zur Welt (22,5%), im Frühling waren es 246 (27,8%), im Sommer 232 (26,2%) und im Herbst 208 Neugeborene (23,5%).

Bezüglich des kindlichen Geburtsgewichtes wurden verschiedene Kategorien festgelegt: <2500g mit einer Teilpopulation von n=45 Neugeborenen, von 2500g-2999g (n=152), 3000g-3499g (n=358), 3500g-3999g (n=267) sowie Neugeborene über 4000g (n=62). Im Durchschnitt wogen die Kinder 3278,6g ± 534,5.

3.2.2. Laborparameter bei den neugeborenen Säuglingen

Im untersuchten Nabelschnurblut, das aus dem kindlichen Blutkreislauf stammt, wurde auch das Kreatinin und die Harnsäure gemessen. Für die Harnsäure wurde ein Mittelwert von 302,69 ± 63,48 µmol/l und ein Median von 298,0 µmol/l gemessen. Das erste Quartil lag bei 257,0 µmol/l, das dritte Quartil bei 344,0 µmol/l, das Minimum bei 137,0 µmol/l und das Maximum bei 567,0 µmol/l.

Der Mittelwert des Kreatinins betrug 65,25 ± 10,79 µmol/l und der Median 65,25± 10,79 µmol/l. Das Minimum lag bei 41,0 µmol/l, das Maximum bei 127,0 µmol/l.

Folgende Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die erhobenen Daten.

Tabelle 12: Serumkonzentrationen Blutproben Nabelschnur, n=798, erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

µmol = Mikromol, l = Liter, Max = Maximum, Min = Minimum, n = Anzahl, Q1 = 1. Quartil, Q3 = 3. Quartil, SD = Standardabweichung

Biomarker	**Mittelwert ± SD**	**Median**	**Q1**	**Q3**	**Min**	**Max**
Harnsäure Serum [µmol/l]	302,69± 63,48	298,0	257,0	344,0	137,0	567,0
Kreatinin Serum [µmol/l]	65,25± 10,79	64,0	58,0	71,0	41,0	127,0

3.2.3. Geburtsgewicht des Neugeborenen - Small for gestational age (SGA)

Die Untersuchung erfolgte hier anhand einer Einteilung in SGA bezüglich Gewicht, Größe sowie Kopfumfang und entspricht wie unter 1.5.1.Geburtsgewicht beschrieben Kindern, die unter dem zehnten Perzentil ihrer Altersgruppe kategorisiert wurden.

In der untersuchten Population der Kinder waren 87 (9,8%) leichter als das altersentsprechende zehnte Perzentil. 90 Neugeborene waren kleiner (12,2%) und 92 hatten einen geringeren Kopfumfang (10,5%). Das längenassoziierte Geburtsgewicht lag bei 81 Kindern unter dem zehnten Perzentil (9,2%).

Tabelle 13 gibt eine zusammenfassende Übersicht der erhobenen Größen.

Tabelle 13: Verteilung der Geburtsmaße der Neugeborenen in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie (SGA = <10.Perzentil), n=884
n/N = Anzahl, SGA = small for gestational age

Kategorie	Geburtsgewicht N (%)	Geburtsgröße N (%)	Kopfumfang N (%)	längenassoziiertes Geburtsgewicht N (%)
≥ 10.Perzentil	797 (90,2)	790 (89,8)	788 (89,6)	799 (90,8)
< 10.Perzentil	87 (9,8)	90 (10,2)	92 (10,5)	81 (9,2)

3.2.4. Ponderal-Index

Der Ponderal-Index (PI), eine Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße, konnte insgesamt von 880 Kindern bestimmt werden. Hier betrug der Mittelwert 2,5 ± 0,22 g/cm^3, der Median ebenfalls 2,5 g/cm^3. Das erste Quartil betrug 2,4 g/cm^3 und das dritte Quartil 2,6 g/cm^3.

Die Kinder unter dem zehnten Perzentil hatten einen PI von kleiner oder gleich 2,2 g/cm^3. Die Spitzengruppe im zehnten Dezil wies einen Ponderal-Index von größer oder gleich 2,8 g/cm^3 auf. Tabelle 14 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Daten.

Tabelle 14: Deskriptive Merkmale des Ponderal-Index der teilnehmenden Neugeborenen in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, n=880

cm^3 = Kubikzentimeter, g = Gramm, Max = Maximum, Min = Minimum, n/N = Anzahl, PI = Ponderal-Index, Q1 = 1. Quartil, Q3 = 3. Quartil

	N	Mittel-wert ± SD	Median	Q1	Q3	Min	Max
PI [g/cm^3]	880	2,5 ± 0,22	2,5	2,4	2,6	1,8	3,3

3.3. Zusammenhang zwischen mütterlichen Einflussgrößen und kindlichen Zielgrößen

3.3.1. Zusammenhang zwischen Biomarkern von Müttern und Neugeborenen

Der genauere Vergleich zwischen den mütterlichen Serumparametern Kreatinin und Harnsäure und den Werten der im Nabelschnurblut erhobenen Parameter ergab mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizienten für beide eine stark positive Korrelation. Die Abbildungen 13 und 14 zeigen deren grafische Aufarbeitung.

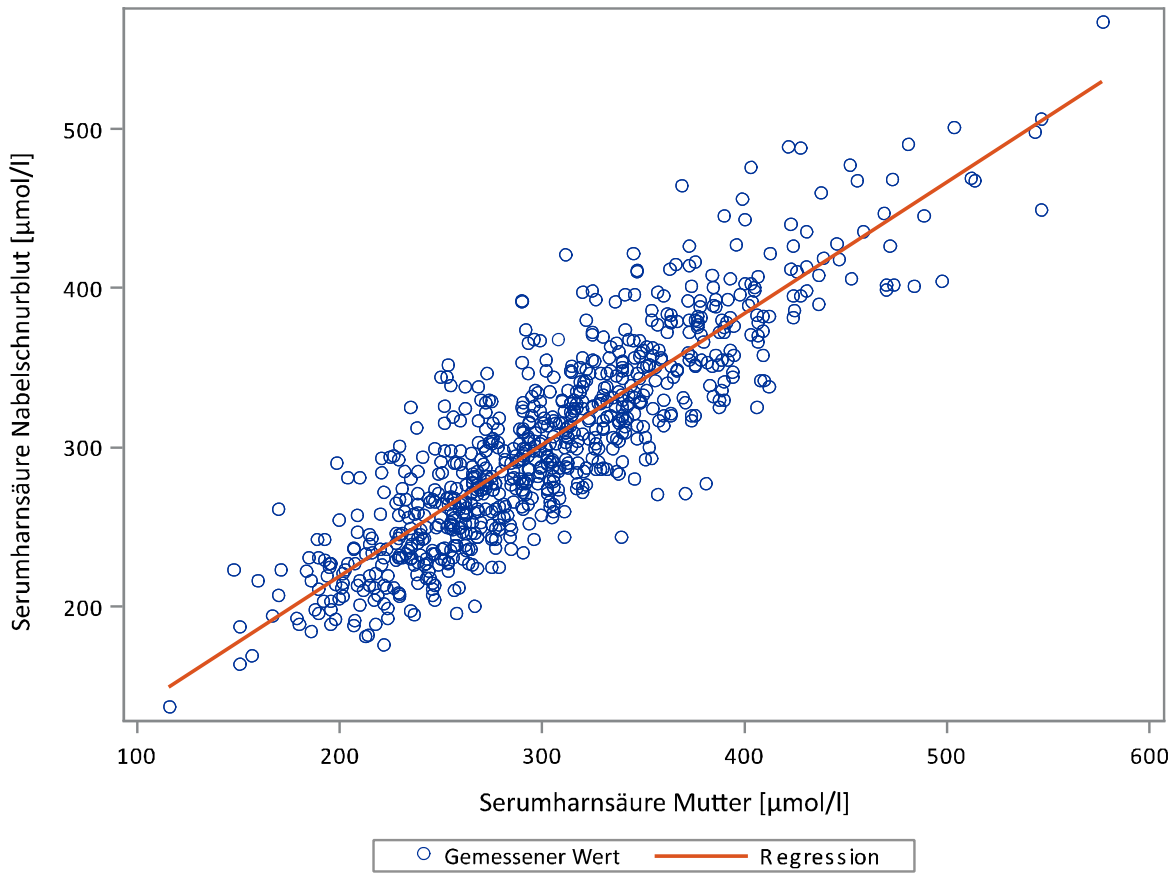

Abbildung 13: Korrelation zwischen Serumharnsäure der Mutter und der Serumharnsäure im Nabelschnurblut, n=798, erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie
µmol = Mikromol, l = Liter

Der Korrelation zwischen Serumharnsäure von Mutter und den gemessenen Werten im Nabelschnurblut des Neugeborenen zeigte bei einer Probenanzahl von 798 eine Korrelation von r=0,862 (p=<0,001). Der Mittelwert der mütterlichen Proben (n=885) betrug 300,28 ± 66,90 µmol/l, jener der Kinder 302,69 ± 63,48 µmol/l (n=798). Auch die Harnsäure ist plazentagängig und wird üblicherweise über den mütterlichen Kreislauf über die Nieren der Mütter ausgeschieden.

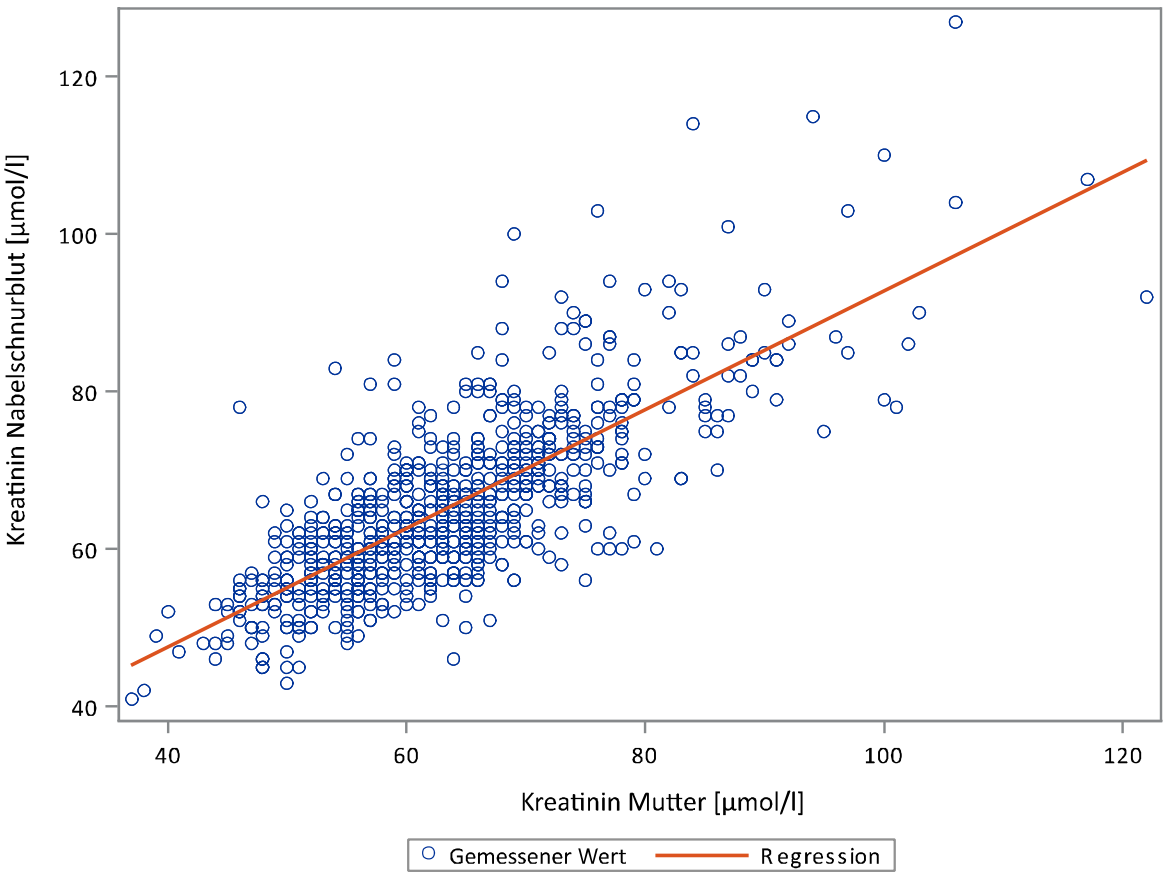

Abbildung 14: Korrelation zwischen Serumkreatinin der Mutter und Serumkreatinin im Nabelschnurblut, n=798, erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie.
µmol = Mikromol, l = Liter

Die miteinander in Zusammenhang gebrachten Messwerte für das frei plazentagängige Kreatinin waren von 885 Müttern vorhanden mit einem Mittelwert von 63,24 ± 10,86 µmol/l, Kreatinin aus dem Nabelschnurblut konnte aus 798 Proben ausgewertet werden mit dem Mittelwert von 65,25 ± 10,79 µmol/l. Einander gegenübergestellt ergab sich eine signifikante Korrelation von r=0,748 (p=<0,0001).

3.3.2. Korrelation zwischen Nierenfunktion der Mutter und Geburtsgewicht des Neugeborenen

Die bivariate Analyse des Einflusses verschiedener nierenrelevanter Kenngrößen auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen ergab insgesamt schwache positive Korrelationen mit maximalen Korrelationskoeffizienten von r=0,189 für Cystatin C und dem Geburtsgewicht sowie r=-0,190 für die eGFR mit CKD-Epi (basierend auf den Cystatin C-Messwerten). Abgesehen von der Serumharnsäure als Einflussgröße auf das

Geburtsgewicht waren die Korrelationen auch statistisch signifikant. Die Abbildungen 15 bis 19 zeigen die grafische Darstellung der Werte.

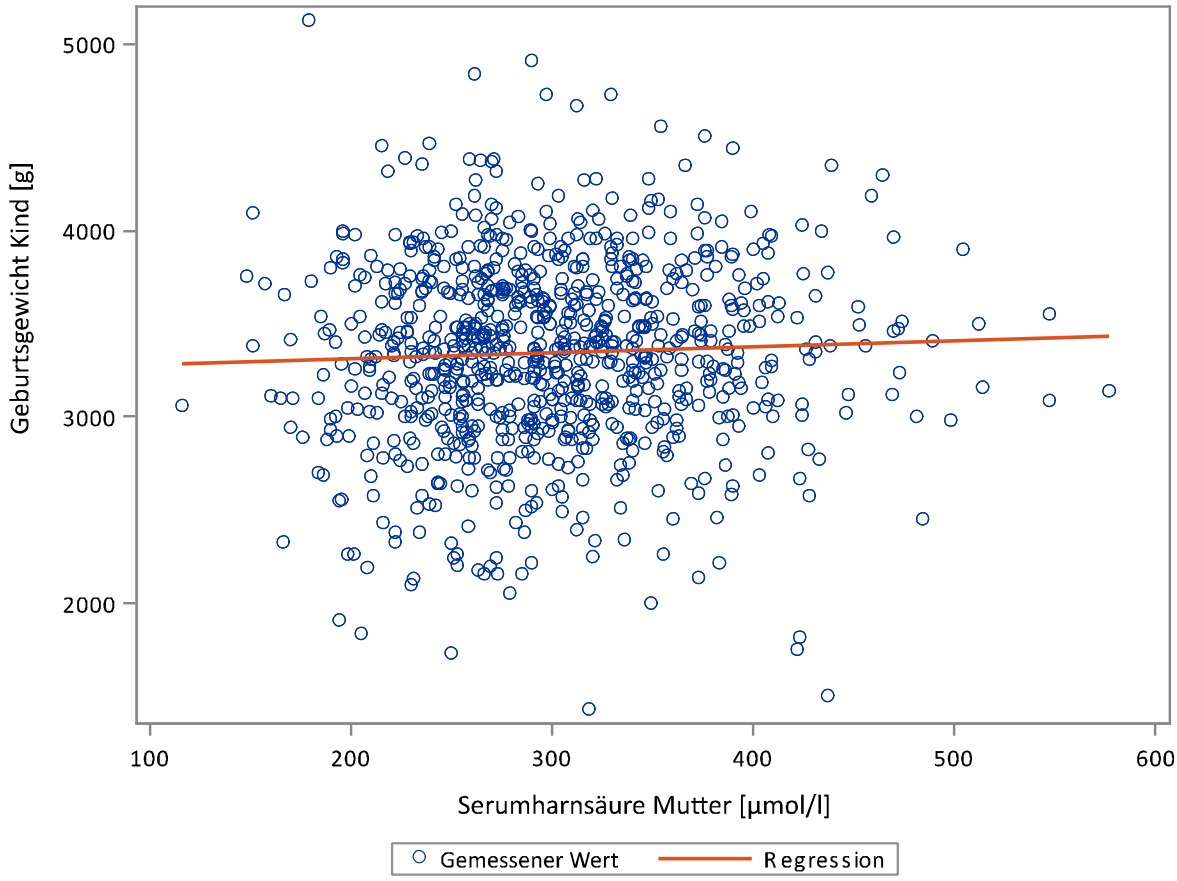

Abbildung 15: Korrelation zwischen mütterlicher Serumharnsäure und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=0,056, p=0,10
g = Gramm, µmol = Mikromol, l = Liter

In Abbildung 15 wird eine sehr schwache, positive Korrelation zwischen Serumharnsäure der Mutter und Geburtsgewicht deutlich, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

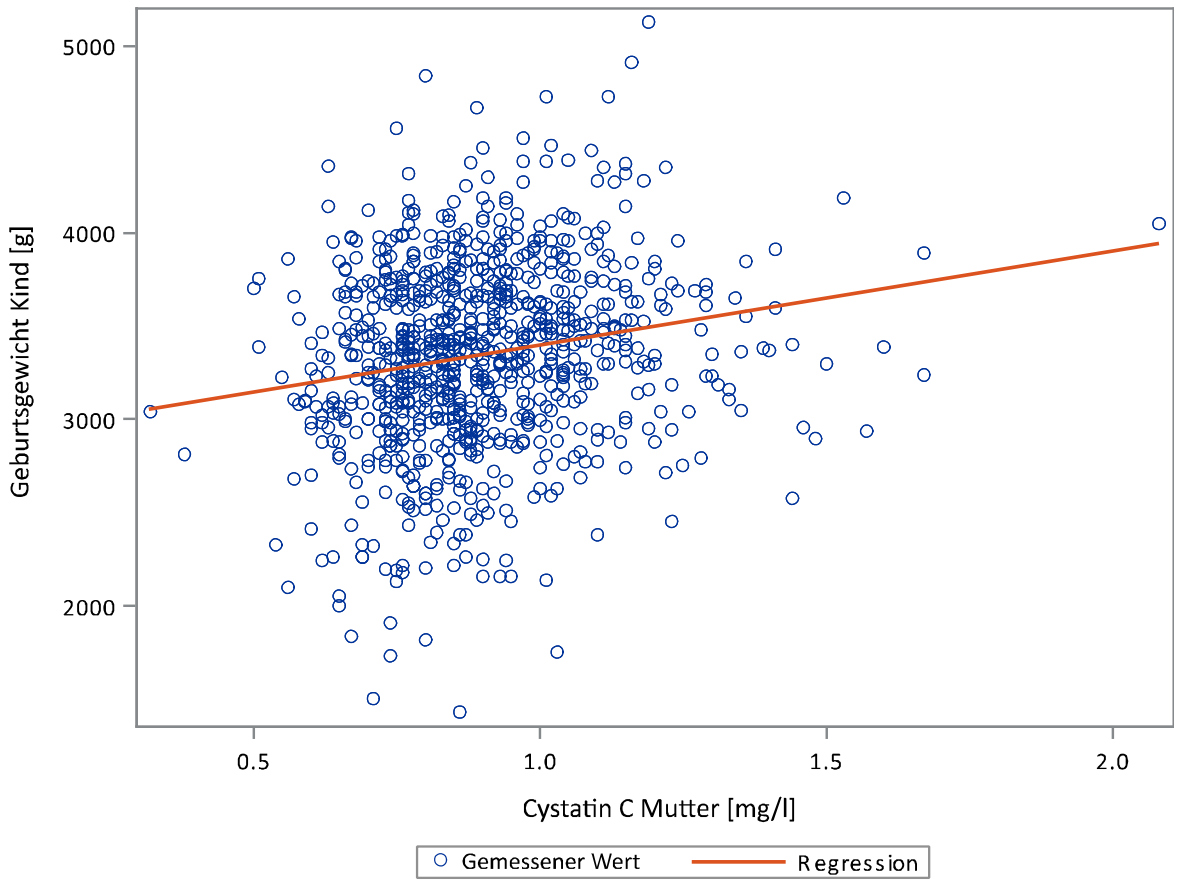

Abbildung 16: Korrelation zwischen mütterlicher Cystatin C und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=0,189, p=<0,0001

g = Gramm, l = Liter, mg = Milligramm, p-Wert = Signifikanz, r = Korrelationskoeffizient

Mit dem mütterlichen Cystatin C korrelierte das Geburtsgewicht schwach positiv, steigende Werte waren demnach mit einem höheren Geburtsgewicht assoziiert.

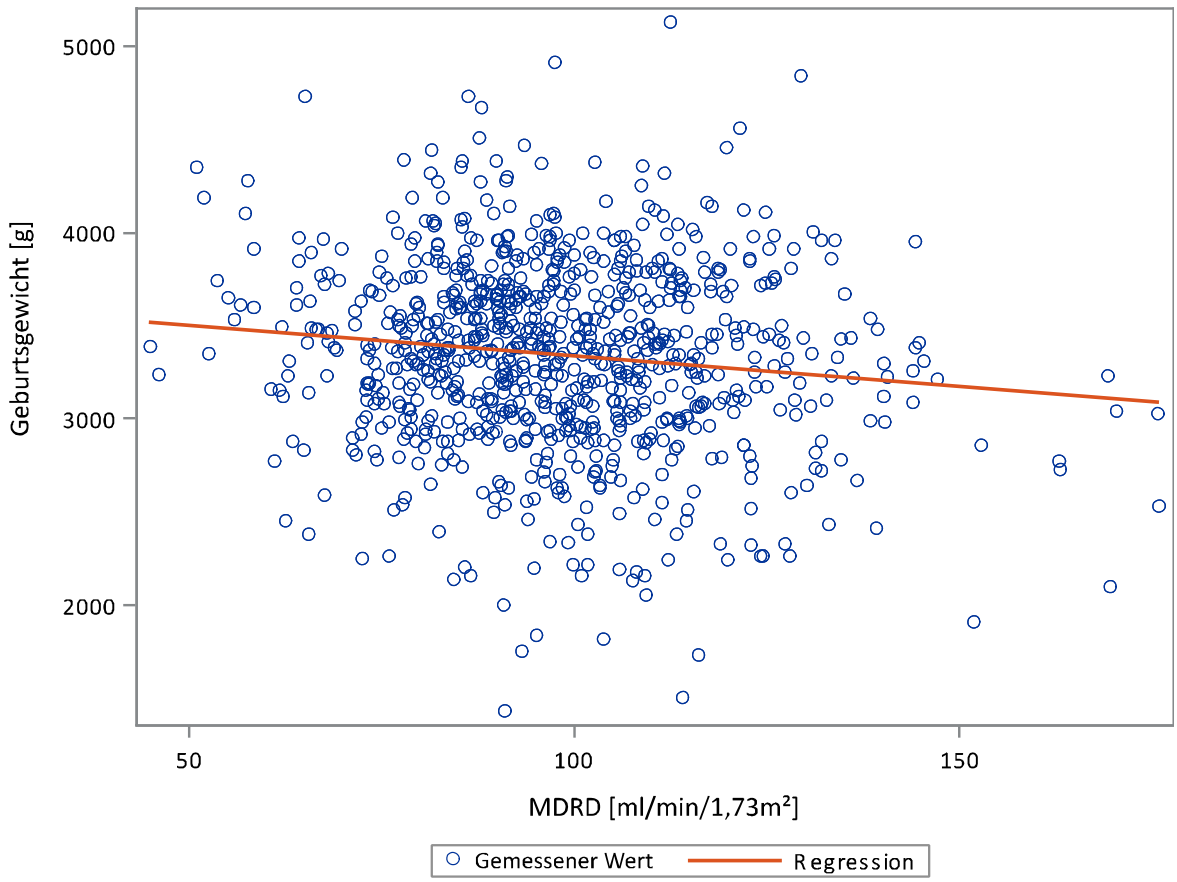

Abbildung 17: Korrelation zwischen mütterlicher GFR anhand der MDRD und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=-0,096, p=0,0042

g = Gramm, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, m^2 = Quadratmeter, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease, min = Minute, ml = Milliliter, p = Signifikanz, r = Korrelationskoeffizient

Das Auftragen der Nierenfunktion der Mutter anhand ihrer GFR (berechnet mit der MDRD) ergab eine schwach negative Korrelation; je höher die Nierenfunktion mittels MDRD eingeschätzt wurde, desto niedriger erwies sich das Geburtsgewicht.

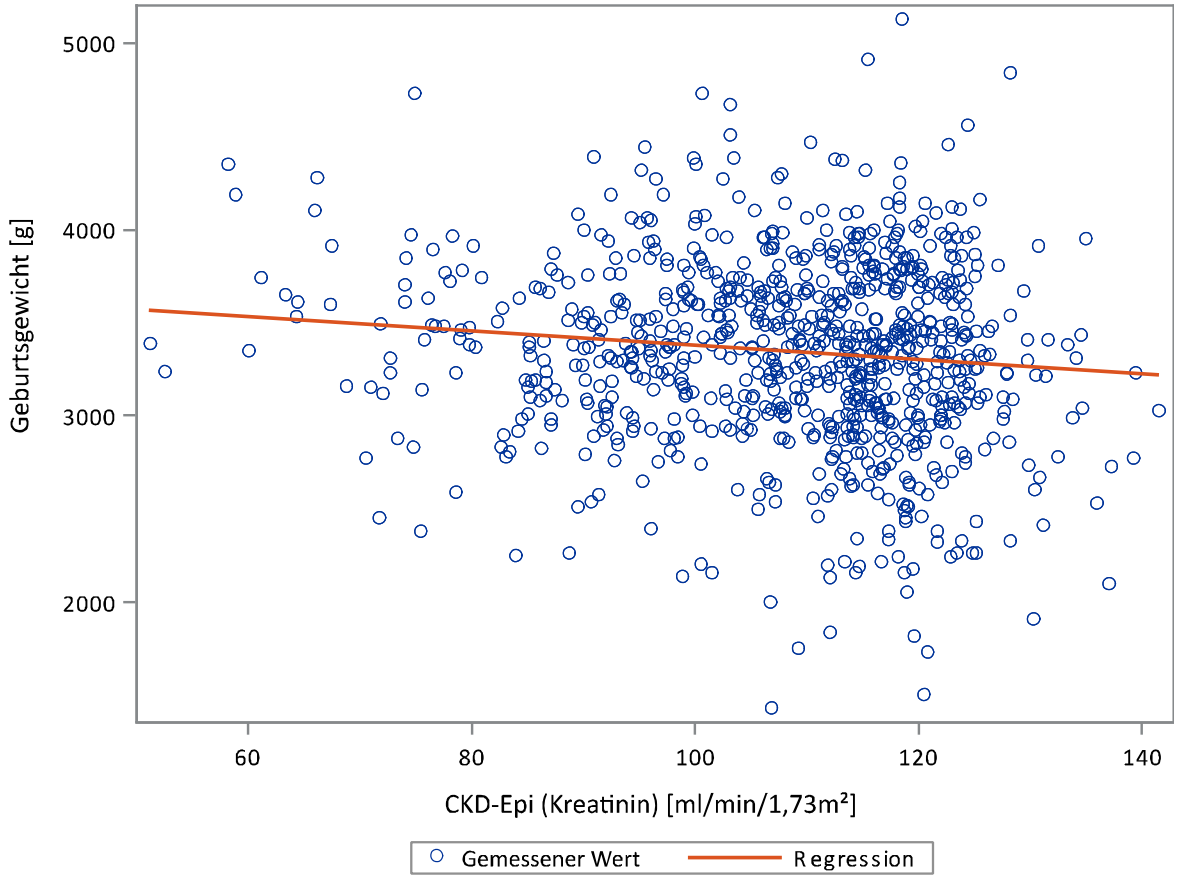

Abbildung 18: Korrelation zwischen mütterlicher GFR anhand der CKD-Epi (Kreatinin) und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=-0,098, p=0,0035

CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, g = Gramm, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, m^2 = Quadratmeter, min = Minute, ml = Milliliter, p = Signifikanz, r = Korrelationskoeffizient

Ein ähnlicher Trend war beim Überprüfen des Zusammenhangs zwischen GFR anhand der CKD-Epi (Kreatinin) sowie Geburtsgewicht erkennbar; hier war die Korrelation ebenfalls schwach negativ (r=-0,098, p=0,0035).

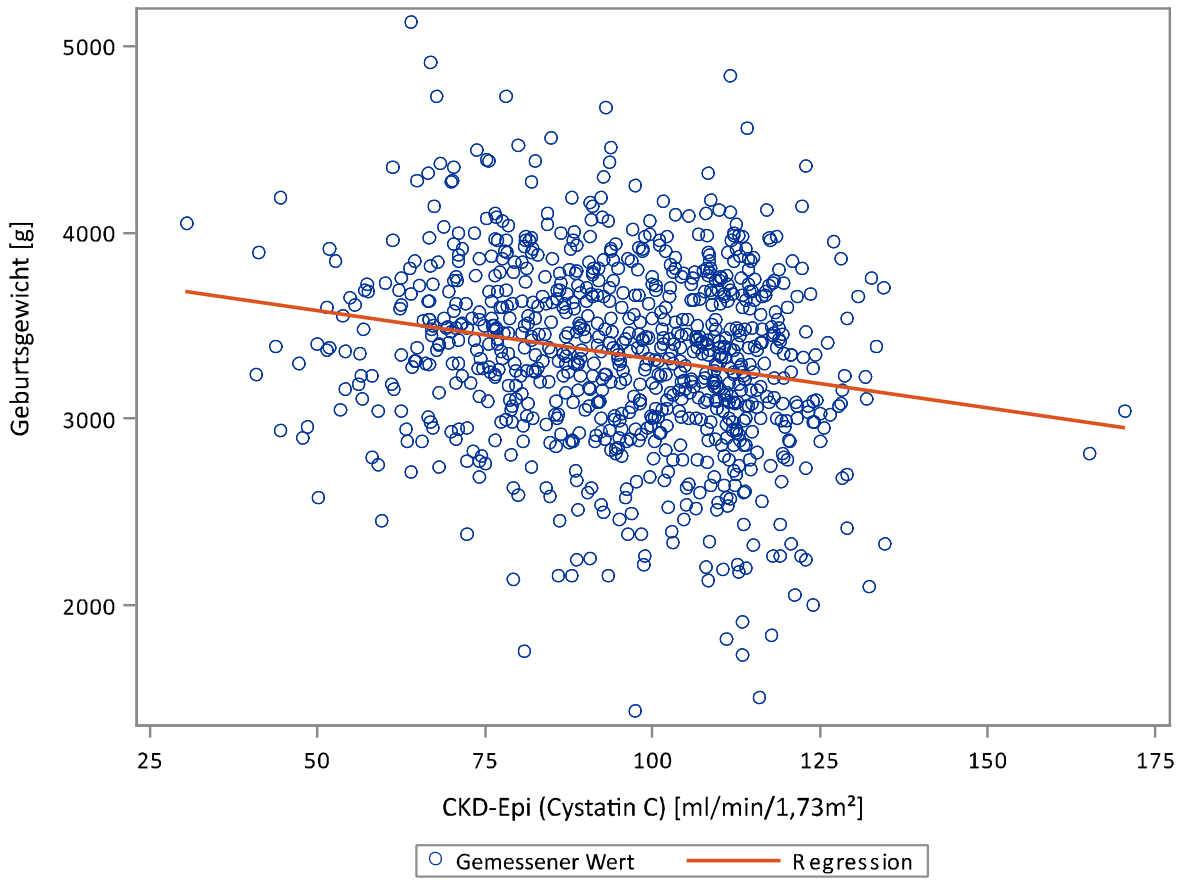

Abbildung 19: Korrelation zwischen mütterlicher GFR anhand der CKD-Epi (Cystatin C) und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=-0,190, p=<0,0001

CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, g = Gramm, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, m^2 = Quadratmeter, min = Minute, ml = Milliliter, p = Signifikanz, r = Korrelationskoeffizient

Eine solche negative Beziehung konnte auch durch Korrelieren von mütterlicher Nierenfunktion anhand der CKD-Epi (Cystatin C) mit dem Geburtsgewicht gezeigt werden. Hier wurde eine Korrelation von r=-0,190 (p=<0,0001) errechnet, wobei der Zusammenhang etwas stärker ausfiel, als bei Berechnung der Nierenfunktion mit Serumkreatinin als Grundlage. Obige Abbildung 19 zeigt diese Korrelation.

3.3.3. Zusammenhang zwischen Biomarkern der Mutter und SGA-Kategorien des Neugeborenen nach multivariabler Adjustierung

Im Anschluss an die bivariaten Analysen und Darstellungen wurden die Zusammenhänge zwischen Harnsäure und Nierenfunktionsparameter der Mutter und dem Geburtsgewicht des Neugeborenen auch mittels multivariabler Analysestrategien durchgeführt, um so für mögliche Verzerrungsfaktoren (sog. confounding) adjustieren zu

können. Die Risikozusammenhänge (Odds ratios) mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall in der multivariablen Analyse zwischen den untersuchten Parametern der Mutter (kategorisiert in Quartile und dann zusätzlich noch nach Aufsplittung des obersten Quartils) und den kindlichen Endgrößen sind in Tabelle 15 bis 21 dargestellt.

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure sowie Cystatin C der Mutter und kindlichem Geburtsgewicht (SGA < 10.Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)

*****volladjustiert für Nationalität, Bildungsstand, Alter bei Entbindung, mütterlicher BMI, Rauchen während der Schwangerschaft, Parität, Geschlecht des Neugeborenen, mütterlicher Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertension vor der Schwangerschaft, KI = Konfidenzintervall, p (Trend) = Signifikanz für Trend, Q1 = Erstes Quartil, Q2 = Median, Q3 = Drittes Quartil, Q4 = viertes Quartil, SGA = small for gestational age,

Mütterlicher Biomarker (unterteilt in Quartilen, oberstes Quartil zusätzlich unterteilt)	**Multivariable Analyse für niedriges, kindliches Geburtsgewicht** (SGA <10.Perzentil)	
	OR (KI) adjustiert für Alter der Mutter	**OR (KI) volladjustiert***
Serumharnsäure		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	1,20 (0,65; 2,21)	1,34 (0,70; 2,57)
Q3	1,07 (0,57; 1,99)	1,15 (0,59; 2,26)
Q4	0,83 (0,43; 1,61)	0,97 (0,47; 2,01)
p(Trend)	0,53	0,84
Q4.1 (75%-90%)	*0,76 (0,34; 1,67)*	*0,89 (0,38; 2,06)*
Q4.2 (>90%)	*0,93 (0,40; 2,19)*	*1,11 (0,43; 2,90)*
Cystatin C		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	0,77 (0,43; 1,39)	0,73 (0,39; 1,37)
Q3	0,75 (0,41; 1,37)	0,78 (0,41; 1,46)
Q4	**0,44 (0,22; 0,86)**	**0,40 (0,19; 0,81)**
p(Trend)	**0,0212**	**0,0178**
Q4.1 (75%-90%)	***0,42 (0,18; 0,94)***	***0,36 (0,15; 0,87)***
Q4.2 (>90%)	*0,48 (0,19; 1,20)*	*0,45 (0,17; 1,15)*

Höhere Serumharnsäurewerte bei den Müttern waren nach Adjustierung für das Alter der Mutter nicht eindeutig mit dem höheren Risiko eines niedrigen Geburtsgewichts (konkret im untersten Dezil) verbunden, wenn sie mit dem Vergleichs- oder Basisquartil Q1 verglichen wurden. Die Odds ratio (OR) lag bei 1,20 für Q2, beziehungsweise 1,07 für Q3. Die jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle (KI) waren aber relativ breit und schlossen den Null-Effekt-Wert deutlich mit ein. Für das oberste Quartil konnte insgesamt ein tendenziell geringeres Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht festgestellt werden (OR 0,83). Aber auch hier war das 95%-KI breit und schloss den Null-Effekt-Wert deutlich

mit ein. Nach Volladjustierung der Modelle zeigte sich ein ähnliches Bild, allerdings wurde der Punktschätzer insgesamt etwas höher. Bei der Aufsplittung des obersten Quartils ergab sich insgesamt ebenfalls kein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Risikozusammenhang in der Extremgruppe der Harnsäurekonzentration, das heißt in der Gruppe des obersten zehnten Perzentils im Vergleich zu der Referenzkategorie. Diese tendenzielle Risikoabnahme konnte jedoch in beiden Modellen nicht durch einen statistisch signifikanten p-Wert für den Trend belegt werden.

Erhöhte Cystatin C-Serumwerte bei der Mutter waren nicht mit einem erhöhten Risiko für ein niedriges Geburtsgewicht verbunden. Vielmehr ist die Odds ratio mit zunehmenden Serumwerten abnehmend, sowohl bei Teil- als auch bei Volladjustierung. Die OR war beispielweise 0,44 (95% KI 0,22-0,86), wenn das oberste Quartil mit dem untersten bei Teiladjustierung verglichen wurde. Nach Adjustierung für weitere mögliche Störgrößen wurde dieser Zusammenhang noch stärker (OR = 0,40, 95% KI 0,19-0,81) und war auch statistisch signifikant. Die p-Werte für den Trend waren in beiden Modellen statistisch signifikant, im teiladjustieren Modell betrug der p (Trend) = 0,0212, im volladjustieren Modell war der p (Trend) = 0,0178.

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und kindlicher Geburtsgröße (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)

*volladjustiert für Nationalität, Bildungsstand, Alter bei Entbindung, mütterlicher BMI, Rauchen während der Schwangerschaft, Parität, Geschlecht des Neugeborenen, mütterlicher Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertension vor der Schwangerschaft, KI = Konfidenzintervall, p (Trend) = Signifikanz für die Tendenz, Q1 = Erstes Quartil, Q2 = Median, Q3 = Drittes Quartil, Q4 = viertes Quartil, SGA = small for gestational age

Mütterlicher Biomarker (unterteilt in Quartilen, oberstes Quartil zusätzlich unterteilt)	**Multivariable Analyse für kindliche Geburtsgröße** (SGA <10. Perzentil)	
	OR (KI) adjustiert für Alter der Mutter	**OR (KI) volladjustiert***
Serumharnsäure		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	1,36 (0,73-2,50)	1,47 (0,77-2,81)
Q3	1,22 (0,66-2,28)	1,20 (0,62- 2,33)
Q4	0,85 (0,43-1,66)	1,02 (0,50-2,09)
p(Trend)	0,58	0,92
Q4.1 (75%-90%)	*0,77 (0,35-1,72)*	*0,89 (0,39-2,06)*
Q4.2 (>90%)	*0,96 (0,40-2,27)*	*1,25 (0,50-3,13)*
Cystatin C		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	1,05 (0,59-1,86)	0,94 (0,51-1,72)
Q3	0,82 (0,45-1,50)	0,84 (0,45-1,57)
Q4	**0,48 (0,24-0,94)**	**0,45 (0,22-0,90)**
p(Trend)	**0,0247**	**0,0254**
Q4.1 (75%-90%)	*0,51 (0,23-1,12)*	*0,49 (0,22-1,12)*
Q4.2 (>90%)	*0,43 (0,16-1,15)*	*0,38 (0,14-1,04)*

Ähnlich dem Verhalten bei vergleichendem Gegenüberstellen des Geburtsgewichtes und dessen Beeinflussung fiel die genauere Untersuchung der Risikostratifizierung von mütterlichem Einfluss auf die Geburtsgröße des Neugeborenen aus (Tabelle 16). Hier wurde ebenfalls keine Risikoerhöhung für eine geringe Geburtsgröße bei erhöhten Serumharnsäurewerten beobachtet. Nach Adjustierung für das Alter der Mutter betrug die OR für Q2 1,36 beziehungsweise 1,22 für die Q3-Kategorie im Vergleich zum ersten Quartil. Das 95%-KI war hier ebenfalls breit und enthielt jeweils den Null-Effekt-Wert.

Im Bereich des obersten Quartils wurde hingegen mit einer OR von 0,85 ein niedrigeres Risiko als das der Vergleichsgruppe Q1 festgestellt. Auch die Unterteilung dieses Spitzenquartils ergab eine tendenzielle Risikoabnahme für eine Geburtsgröße im Bereich des untersten zehnten Perzentils mit im Vergleich zum untersten Quartil höheren

Serumharnsäurewerten. Auch hier war der Null-Effekt in das ausgedehnte 95%-KI mit eingeschlossen. Ein ähnliches Bild zeichnete sich nach Volladjustierung des Models ab; jedoch waren die jeweiligen Konfidenzintervalle größer als bei Teiladjustierung. Ein Unterschied zum teiladjustierten Modell war hingegen im Spitzenperzentil (>90%) feststellbar, bei sehr großem KI ergab sich hier ein vergleichbares Risiko für eine zu geringe Geburtsgröße wie für die Q1-Vergleichsgruppe. Die Trendtestung ergab für beide Modelle keine statistisch signifikante Tendenz.

Auch erhöhte Cystatin C-Werte im mütterlichen Serum hatten keine Risikozunahme für eine Geburtsgröße unter dem zehnten altersspezifischen Perzentil zu Folge. Die Odds ratio war insgesamt mit zunehmender Quartilen-Kategorie im Bezug zum Vergleichsquartil abnehmend. Diese Tendenz konnte sowohl bei Teil- als auch bei Volladjustierung beobachtet werden. Während die Konfidenzintervalle in beiden Modellen sowohl in der Q2- als auch der Q3-Kategorie den Null-Effekt-Wert mit einschlossen, war dieser im obersten Quartil nicht mit eingeschlossen. Hier konnte im teiladjustierten Modell eine OR von 0,48 (95%-KI 0,24-0,94) und analog des Effektes auf das Geburtsgewichts eine Verstärkung desselben bei Volladjustierung eine OR von 0,45 (95%-KI 0,22-0,90) errechnet werden. De facto war damit ein geringeres Risiko für eine zu geringe Geburtsgröße in der obersten Kategorie der mütterlichen Cystatin C-Serumkonzentration im Vergleich zur untersten Kategorie statistisch signifikant nachweisbar. Diese Tendenz zeigte auch der p (Trend)-Test: im teiladjustieren Modell konnte ein p (Trend) von 0,0247 errechnet werden, im volladjustieren Modell ein p (Trend) von 0,0254. Beide wiesen damit eine statistisch signifikante Risikoabnahme für geringe kindliche Geburtsgröße bei erhöhten mütterlichen Cystatin C auf.

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und kindlichem Kopfumfang (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)

*volladjustiert für Nationalität, Bildungsstand, Alter bei Entbindung, mütterlicher BMI, Rauchen während der Schwangerschaft, Parität, Geschlecht des Neugeborenen, mütterlicher Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertension vor der Schwangerschaft, KI = Konfidenzintervall, p (Trend) = Signifikanz für die Tendenz, Q1 = Erstes Quartil, Q2 = Median, Q3 = Drittes Quartil, Q4 = viertes Quartil, SGA = small for gestational age

Mütterlicher Biomarker (unterteilt in Quartilen, oberstes Quartil zusätzliche unterteilt)	**Multivariable Analyse für kindlichen Kopfumfang** (SGA <10. Perzentil)	
	Odds ratio (KI) adjustiert für Alter der Mutter	**Odds ratio (KI) volladjustiert***
Serumharnsäure		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	0,80 (0,43-1,47)	0,72 (0,37-1,38)
Q3	0,70 (0,38-1,32)	0,65 (0,33-1,26)
Q4	1,03 (0,57-1,85)	1,13 (0,60-2,13)
P (Trend)	1,00	0,80
Q4.1 (75%-90%)	*0,86 (0,43-1,74)*	*0,99 (0,47-2,05)*
Q4.2 (>90%)	*1,29 (0,63-2,66)*	*1,38 (0,62; 3,05)*
Cystatin C		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	1,11 (0,61-2,02)	0,90 (0,48-1,70)
Q3	1,08 (0,59-1,98)	1,14 (0,61-2,12)
Q4	0,72 (0,39-1,37)	0,62 (0,31-1,22)
p(Trend)	0,34	0,30
Q4.1 (75%-90%)	*0,87 (0,43-1,79)*	*0,74 (0,34-1,59)*
Q4.2 (>90%)	*0,49 (0,18-1,33)*	*0,46 (0,17-1,26)*

Das Risiko eines geringen kindlichen Kopfumfangs unter Einfluss von mütterlichen Serumharnsäure- sowie Serum-Cystatin C-Werten zeigt Tabelle 17. Hier wurde in der Q2- sowie der Q3-Kategorie für Serumharnsäure der Mutter ein jeweils geringeres Risiko für einen erniedrigten kindlichen Kopfumfang festgestellt als in der Q1-Vergleichsgruppe. Dies galt für teil- wie volladjustiertes Modell, wobei der Effekt nach Herausrechnen mehrerer Störgrößen noch deutlicher wurde (für die Q3-Kategorie beispielsweise 0,70 (95%-KI 0,38-1,32) bei Teiladjustierung für mütterliches Alter im Gegensatz zu 0,65 (95%-KI 0,33-1,26) bei Volladjustierung). Allerdings war hier stets der Null-Effekt-Wert im KI miteinbezogen.

Bei Unterteilung des obersten Quartils konnte beobachtet werden, dass die Gruppe mit den mütterlichen Höchstwerten für Serumharnsäure (>90%-Perzentile) ein ähnliches

Risiko für einen verminderten Kopfumfang aufwiesen wie das unterste Quartil (OR 1,29 mit 95%-KI 0,63-2,66 bei Adjustierung für Alter beziehungsweise 1,38 mit 95%KI 0,62-3,05 für Volladjustierung). Der p (Trend)- Test ergab für beide Modelle keine statistisch signifikanten Werte.

Ein ähnliches Verhalten konnte bei der Risikobestimmung mit Cystatin C als Einflussvariable beobachtet werden; hier war ebenfalls keine Zunahme des Risikos für den kindlichen Kopfumfang im untersten zehnten Perzentil mit im Vergleich zum untersten Quartil höheren Serum-Cystatin C-Werten der Mutter verbunden. Im Gegenteil ließen die jeweiligen OR-Schätzungen in den verschiedenen Kategorien auf eine kontinuierliche Abnahme des Risikos schließen. Beispielsweise die teiladjustierte OR der Mediankategorie, die 1,11 (95%-KI 0,61-2,02) betrug und damit den Nulleffekt-Wert einschloss, im Vergleich zur Spitzengruppe Q4.2, in der eine OR von 0,49 (95%-KI 0,18-1,33) errechnet wurde. Auch hier ergab der p (Trend)- Test für beide Modelle keine statistisch signifikanten Werte.

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und längenassoziiertes Geburtsgewicht (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)

*volladjustiert für Nationalität, Bildungsstand, Alter bei Entbindung, mütterlicher BMI, Rauchen während der Schwangerschaft, Parität, Geschlecht des Neugeborenen, mütterlicher Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertension vor der Schwangerschaft, KI = Konfidenzintervall, p (Trend) = Signifikanz für die Tendenz, Q1 = Erstes Quartil, Q2 = Median, Q3 = Drittes Quartil, Q4 = viertes Quartil, SGA = small for gestational age

Mütterlicher Biomarker (unterteilt in Quartilen, oberstes Quartil zusätzlich unterteilt)	**Längenassoziiertes Geburtsgewicht** (SGA < 10. Perzentil)	
	Odds ratio (KI) adjustiert für Alter der Mutter	**Odds ratio (KI) volladjustiert***
Serumharnsäure		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	0,65 (0,35-1,20)	0,70 (0,37-1,35)
Q3	0,65 (0,35-1,19)	0,69 (0,36-1,34)
Q4	**0,40 (0,20-0,80)**	0,48 (0,23-1,02)
p (Trend)	**0,0116**	0,06
Q4.1 (75%-90%)	***0,41 (0,18-0,93)***	*0,47 (0,20-1,13)*
Q4.2 (>90%)	*0,39 (0,14-1,04)*	*0,49 (0,17; 1,40)*
Cystatin C		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	0,55 (0,30-1,03)	0,56 (0,28-1,09)
Q3	0,77 (0,43-1,38)	0,84 (0,45;1,57)
Q4	**0,29 (0,14-0,62)**	**0,29 (0,13-0,63)**
p (Trend)	**0,0046**	**0,0087**
Q4.1 (75%-90%)	***0,24 (0,09-0,64)***	***0,25 (0,09-0,68)***
Q4.2 (>90%)	***0,37 (0,14-0,99)***	***0,35 (0,13-0,97)***

Erhöhte mütterliche Serumharnsäurewerte waren ebenfalls nicht mit dem Risiko eines längenassoziierten Geburtsgewichtes im untersten zehnten Perzentil verbunden, dargestellt in Tabelle 18. Hier konnte ebenfalls eine Abnahme der OR mit zunehmender Kategorie der Serumharnsäurekonzentration festgestellt werden. Diese Tendenz war bei Teiladjustierung deutlicher als bei Volladjustierung, die OR des obersten Quartils Q4 verglichen mit dem untersten Quartil lag beispielsweise bei 0,40 (95%-KI 0,20-0,80) im für das mütterliche Alter adjustierten Modell. Hingegen betrug sie bei Volladjustierung 0,48 (95%-KI 0,23-1,02), wobei hier im Gegensatz zum teiladjustieren Modell der Nulleffekt-Wert mit einbezogen war. Auch das Errechnen der Irrtumswahrscheinlichkeit für die beobachtete Tendenz zeigte im altersadjustierten Konstrukt einen Wert von p=0,00116, wohingegen kein statistisch signifikanter Trend bei Adjustierung weiterer Störgrößen gezeigt werden konnte (p=0,06).

Die Analyse des Einflusses von steigenden mütterlichen Serum-Cystatin C-Werten verglichen mit dem Basisquartil auf das Risiko, dass das Neugeborene bezüglich des längenassoziierten Geburtsgewichts (LRBW - length-related birth weight) im untersten zehnten Perzentil lag, ergab eine signifikante Abnahme. Besonders deutlich wurde dieser Effekt im Bereich der obersten Kategorie, der Punktschätzer konnte hier gegenübergestellt mit der untersten Kategorie im teil- wie auch im volladjustierten Modell bei 0,29 ermittelt werden. Der Vertrauensbereich schloss in beiden Modellen den Null-Effekt aus (95%-$KI_{altersadjustiert}$ 0,14-0,62, 95%-$KI_{volladjustiert}$ 0,13-0,63). Dies zeigte sich auch bei Aufteilung der Spitzengruppe, die Signifikanz des Trends einer Risikoabnahme für ein LRBW im SGA-Bereich bei höheren Cystatin C-Serumwerten wurde mit p=0,0046 für das altersadjustierte Modell und mit p=0,0087 für das volladjustierte Modell angegeben.

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und PI (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)

*volladjustiert für Nationalität, Bildungsstand, Alter bei Entbindung, mütterlicher BMI, Rauchen während der Schwangerschaft, Parität, Geschlecht des Neugeborenen, mütterlicher Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertension vor der Schwangerschaft, KI = Konfidenzintervall, p (Trend) = Signifikanz für die Tendenz, Q1 = Erstes Quartil, Q2 = Median, Q3 = Drittes Quartil, Q4 = viertes Quartil, SGA = small for gestational age

Mütterlicher Biomarker (unterteilt in Quartilen, oberstes Quartil zusätzlich unterteilt)	**Ponderal-Index** (SGA < 10. Perzentil)	
	Odds ratio (KI) adjustiert für Alter der Mutter	**Odds ratio (KI) volladjustiert**
Serumharnsäure		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	0,61 (0,33-1,12)	0,57 (0,30-1,09)
Q3	**0,46 (0,24-0,88)**	0,50 (0,25-1,00)
Q4	0,83 (0,47-1,48)	0,88 (0,46-1,67)
p (Trend)	0,37	0,57
Q4.1 (75%-90%)	*1,03 (0,54-1,95)*	*1,14 (0,57-2,26)*
Q4.2 (>90%)	*0,56 (0,23-1,33)*	*0,47 (0,17-1,33)*
Cystatin C		
Q1	1 Referenzwert	1 Referenzwert
Q2	**0,43 (0,22-0,84)**	**0,39 (0,19-0,80)**
Q3	0,66 (0,36-1,21)	0,71 (0,38-1,34)
Q4	0,79 (0,45-1,40)	0,68 (0,37-1,25)
p (Trend)	0,65	0,44
Q4.1 (75%-90%)	*0,96 (0,51-1,81)*	*0,81(0,41-1,60)*
Q4.2 (>90%)	*0,54 (0,23-1,28)*	*0,51 (0,21-1,23)*

Auch die Zielgröße eines kindlichen Ponderal-Index im SGA-Bereich war insgesamt mit steigenden mütterlichen Serumwerten von Harnsäure mit keinem erhöhten Risiko verbunden. Im Bereich der Q3-Kategorie im altersadjustieren Modell wurde eine OR von 0,46 (95%-KI 0,24-0,88) im Vergleich zum untersten Quartil errechnet, bei Unterteilung des obersten Quartils konnte in der 75-90%-Kategorie eine OR von 1,03 (95%-KI 0,54-1,95) und damit eine OR-Abnahme bezogen auf die Q1-Gruppe in diesen Bereichen der Serumharnsäurewerte beobachtet werden. Die Risikoabschätzungen der Mediangruppe sowie der Extremgruppe (dem obersten zehnten Perzentil) beinhalteten im Vertrauensbereich jeweils den Nulleffekt. Insgesamt konnte keine signifikante Tendenz der Risikoabnahme für einen kindlichen SGA-Ponderal-Index mit im Vergleich zum Basisquartil steigenden Serumharnsäurewerten der Mutter berechnet werden (p=0,37).

Ein ähnliches Bild zeigt sich nach Adjustierung mehrerer Störvariablen; bei einem breiten Vertrauensbereich zeigte sich beispielsweise im gesplitteten obersten Quartil im 75-90%-Bereich kein Risikounterschied zum untersten Quartil (OR=1,14, 95%-KI 0,57-2,26). Auch hier konnte kein signifikanter p-Wert für die Tendenz der Risikoabnahme für SGA-PI mit höheren Serumharnsäurewerten bestimmt werden (p=0,57).

Die Berechnung der OR für den Einfluss des mütterlichen Serum-Cystatin C auf den Ponderal-Index im untersten zehnten altersspezifischen Perzentil ergab ebenfalls kein erhöhtes Risiko bei Zunahme der mütterlichen Werte gegenübergestellt mit dem untersten Quartil. Im Bereich des Medians konnte im altersadjustierten Modell eine OR von 0,43 (95%-KI 0,22-0,84) im Vergleich zum untersten Quartil errechnet werden. Stellt man den Wert nach Volladjustierung diesem gegenüber, so zeigte sich eine Verstärkung des Zusammenhangs des geringeren Risikos für einen SGA-PI bei höherem Serum-Cystatin C der Mutter verglichen mit der Referenzgruppe Q1 (OR 0,39, 95%-KI 0,19-0,80). Allerdings konnte ebenfalls für keines der beiden Modelle ein signifikanter Trend errechnet werden, sämtliche höheren Vergleichskategorien zeigten zwar ebenfalls verringerte Punktschätzer im Vergleich zur Referenzgruppe, jedoch schlossen deren Konfidenzintervalle stets den Nulleffekt mit ein (als Beispiel das volladjustierte oberste Quartil mit einer OR von 0,68 und einem 95%-KI 0,37-1,25).

Tabelle 20 und 21 zeigen den Risikozusammenhang anhand der OR-Berechnung bei Gegenüberstellen der mütterlichen Nierenfunktion anhand der GFR-Berechnung über die CKD-Epi (Cystatin C) mit kindlichem längenassoziierten Geburtsgewicht sowie PI im untersten zehnten Perzentil des entsprechenden Alters. Die Analyse wurde anhand der Werte von 735 Kindern durchgeführt. Davon waren 67 Neugeborene im SGA-Bereich für Größenassoziiertes Geburtsgewicht und 75 Neugeborene im SGA-Bereich des Ponderal-Indexes. 150 Proben wurden ausgeschlossen wegen fehlender Einfluss- oder Zielgrößen.

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen eGFR (CKD-Epi Cys C) der Mutter und längenassoziiertes Geburtsgewicht (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit teiladjustierter sowie volladjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)

*volladjustiert für Nationalität, Bildungsstand, Alter bei Entbindung, mütterlicher BMI, Rauchen während der Schwangerschaft, Parität, Geschlecht des Neugeborenen, mütterlicher Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertension vor der Schwangerschaft, CKD = chronic kidney disease, CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Cys C = Cystatin C, eGFR = geschätze glomeruläre Filtrationsrate, KI = Konfidenzintervall, p (Trend) = Signifikanz für die Tendenz, SGA = small for gestational age

Nierenfunktion der Mutter anhand eGFR (ermittelt über CKD-Epi/Cys C)	**Längenassoziiertes Geburtsgewicht** (SGA < 10. Perzentil)	
	Odds ratio (KI) adjustiert für Alter der Mutter	**Odds ratio (KI) volladjustiert***
Keine Nierenfunktionsstörung	1 Referenzwert	1 Referenzwert
CKD Stadium 1	0,75 (0,42-1,34)	0,80 (0,43-1,51)
CKD Stadium 2	**0,40 (0,21-0,76)**	**0,39 (0,19-0,77)**
CKD Stadium 3	0,42 (0,10-1,86)	0,41 (0,09-1,85)
p (Trend)	**0,0043**	**0,0057**

Das Risiko für ein längenassoziiertes Geburtsgewicht im SGA-Bereich zeigte sich bei Müttern mit Nierenfunktionseinschränkungen tendenziell erniedrigt im Vergleich zur Referenzgruppe ohne Funktionseinschränkungen. Im Bereich einer Funktionseinschränkung zweiten Grades (GFR = 60-89 ml/min/1,73m^2) konnte, verglichen mit der Referenzgruppe, eine OR von 0,40 (0,21-0,76) gemessen werden. Dieses Ergebnis war für das mütterliche Alter adjustiert. Nach Berücksichtigung weiterer Störgrößen wurde in der CKD-Stadium 2-Kategorie eine OR von 0,39 (95%-KI 0,19-0,77) gemessen. Die OR im Vergleich war auch in CKD Stadium 1 wie 3 jeweils bei Nicht- sowie Volladjustierung geringer, allerdings trat hier wieder ein relativ großes Vertrauensintervall auf, welches in beiden beschriebenen Kategorien und Modellen den Nulleffekt miteinschloss. Der p(Trend) für eine Risikoabnahme eines längenassoziiertes Geburtsgewichts im SGA-Bereich bei zunehmender Nierenfunktionsstörung zeigte für beide Kategorien eine Wert im statistisch signifikanten Bereich (p=0,0043 teiladjustiert beziehungsweise 0,057 volladjustiert).

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen eGFR (CKD-Epi Cys C) der Mutter und PI (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit teiladjustierter sowie volladjustierter Odds ratio (OR) und 95% KI

*volladjustiert für Nationalität, Bildungsstand, Alter bei Entbindung, mütterlicher BMI, Rauchen während der Schwangerschaft, Parität, Geschlecht des Neugeborenen, mütterlicher Alkoholkonsum, Diabetes, Hypertension vor der Schwangerschaft, CKD = chronic kidney disease, CKD-Epi = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Cys C = Cystatin C, eGFR = geschätze glomeruläre Filtrationsrate, KI = Konfidenzintervall, p (Trend) = Signifikanz für die Tendenz, SGA = small for gestational age

Nierenfunktion der Mutter anhand eGFR (ermittelt über CKD-Epi/Cys C)	**Ponderal-Index** (SGA < 10. Perzentil)	
	Odds ratio (KI) adjustiert für Alter der Mutter	**Odds ratio (KI) volladjustiert***
Keine Nierenfunktionsstörung	1 Referenzwert	1 Referenzwert
CKD St 1	0,64 (0,35-1,17)	0,71 (0,37-1,35)
CKD St.2	0,75 (0,42-1,34)	0,74 (0,40-1,36)
CKD St.3	0,65 (0,18-2,30)	0,67 (0,19-2,42)
p (Trend)	0,37	0,34

Eine zunehmende Nierenfunktionsstörung der Mutter war nicht mit einem erhöhten Risiko für die Geburt eines Kindes mit einem PI unterhalb des zehnten Perzentils verbunden. Hingegen ließ sich anhand der einzelnen Kategorien eher eine tendenzielle Abnahme der jeweiligen OR beobachten. Die galt für das altersadjustierte wie das volladjustierte Modell. Als Beispiel in der CKD St. 3-Kategorie war die OR 0,65 (95%-KI 0,18-2,30) für die altersadjustierte Untersuchung und bei Volladjustierung 0,67 (95%-KI 0,19-2,42). Anhand dieser Beispielwerte wurde ersichtlich, dass die OR im Vergleich zur Referenzgruppe ohne Nierenfunktionseinschränkung zwar geringer ausfiel, jedoch die dazugehörigen Vertrauensintervalle jeweils den Nulleffekt miteinschlossen.

4. Diskussion

Die Ulmer Spatz Gesundheitsstudie, deren Ersterhebung von April 2012 bis Mai 2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm durchgeführt wurde, ist eine prospektive Geburtskohortenstudie. Insgesamt wurden 970 Mütter und 1006 Kinder in die Studie aufgenommen. In dieser Untersuchung bestand die Analysepopulation aus 885 Müttern und 885 Kindern. Auf Basis der bisher vorhandenen Studien wurde untersucht, inwiefern verschiedene mütterliche Merkmale und Laboranalysen der Nierenfunktion und der Harnsäure, eines anerkannten kardiometabolischen Risikofaktors, Einfluss auf fetales Wachstum und damit verbundene Geburtsmaße unterhalb des zehnten altersspezifischen Perzentils hatten. Zu diesem Forschungsthema gibt es bisher nur wenige Studien. Die meisten davon bestanden aus einem relativ kleinen Studienkollektiv. Sie wiesen in der Gesamtschau auf eine Korrelation zwischen eingeschränkter mütterlicher Nierenfunktion beziehungsweise erhöhter Serumparameter wie zum Beispiel der Harnsäure der Mutter und eher geringeren Geburtsmaßen des Neugeborenen hin.

Dieser Zusammenhang konnte in der hier untersuchten Population nicht bestätigt werden. Im Gegensatz dazu wurde zwar ein Zusammenhang von Serumharnsäure mit verschiedenen kardiometabolischen Risikomarkern der Mutter gefunden, jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu verminderten Geburtsmaßen beim Neugeborenen. Tendenziell verringerte sich das Risiko für ein SGA-Kind sogar.

Die Cystatin C-Serumwerte der Mütter zeigten darüber hinaus einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang mit den verschiedenen kardiometabolischen Risikomarkern der Mutter. Noch deutlicher wurde dieses Assoziation bei der Betrachtung der Harnsäure und kardiometabolischen Risikomarkern. Ein positiver Zusammenhang war auch bei weiteren Untersuchungen des Cystatin C und der Nierenfunktion der Mutter im Zusammenhang mit kindlichem Geburtsgewicht deutlich erkennbar. Nach Adjustierung für verschiedene Einflüsse blieb diese positive Beziehung bestehen.

Dies stellte insofern eine neue Erkenntnis dar, als dass zu Beginn der Untersuchung auf Basis von bereits publizierten Studien eher gegenteilige (sprich eine negative Assoziation) Zusammenhänge vermutet wurden. Die Gründe und die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Gesundheit des Neugeborenen sind aktuell noch unklar und es bedarf weiterer Untersuchungen.

4.1. Serumharnsäure der Mutter und kardiometabolisches Risiko

Die Gegenüberstellung von mütterlichen Harnsäurewerten und mütterlichen Inflammationsparametern wie Leptin, kardiometabolischen Risikofaktoren (HbA1c, RBP-4, Insulin) und Blutfettwerten (Triglyceride) ergab in der hier untersuchten Analysepopulation einen statistisch signifikanten positiven Zusammenhang. Dies impliziert eine Bestätigung bisheriger Untersuchungen, die auf die Bedeutung von Serumharnsäure als einem Risikomarker für kardiometabolische Erkrankungen sowie inflammatorische Prozesse eingegangen sind [54,55,75,93].

Ergebnisse aus anderen größeren Studien mit relativ jungen Probanden bzw. Müttern sind bisher nach unserer Kenntnis nicht vorhanden. Die Ergebnisse der Studie stehen aber im Einklang mit Ergebnissen aus anderen Kohorten, zum Beispiel aus einer Patientengruppe mit bereits bestehender stabiler koronarer Herzerkrankung, in denen ein Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und CRP und weiteren Inflammationsparametern aufgezeigt wurde. Es wurde sichtbar, dass die Serumharnsäure sogar im erhöhten Normalbereich als Risikomarker für ein späteres Auftreten eines kardiovaskulären Zweitereignis auch nach Adjustierung für Kovariablen wie Geschlecht, Alter, Zustand nach Myokardinfarkt und weitere Störgrößen einen signifikanten Zusammenhang zeigte, während dies bei CRP und IL-6 (Interleukin-6) nach Adjustierung nicht der Fall war [93].

Feig und Kollegen beschrieben anhand verschiedener Studien Folgeerkrankungen, welche erhöhten Serumharnsäurespiegeln folgen können. Im Einzelnen waren dies arterielle Hypertension, Adipositas, Nierenerkrankung und Diabetes [36]. Dieser

Zusammenhang spiegelte sich auch in der vorliegenden Untersuchung wider; so konnten statistisch signifikante Unterschiede des mütterlichen Harnsäurespiegels in Abhängigkeit von mütterlichen Vorerkrankungen detektiert werden. War der mütterliche BMI im Bereich des Übergewichtes, so war die Serumharnsäure statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu unter- oder normalgewichtigen Müttern (p=<0,0001). Höhere Serumharnsäurewerte als die gesunde Vergleichsgruppe hatten ebenfalls Mütter, die in die Ja-Kategorie für einen vorliegenden mütterlichen Diabetes oder Hypertonus (p=0,0254 beziehungsweise p=0,0250) eingeteilt wurden.

Ein Zusammenhang zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls zwischen bestimmten soziodemografischen Merkmalen und weiteren Vorerkrankungen der Mutter. Beispielsweise wurden bei Müttern, die vor der Schwangerschaft eine Hypertonie aufwiesen insgesamt höhere Harnsäurewerte gefunden verglichen mit Müttern ohne erhöhten Blutdruck (Median 327 vs 292µmol/l, p= 0,0250). Der Zusammenhang zwischen erhöhten Serumharnsäurekonzentrationen und damit einhergehendem Hypertonus konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden. Nach wie vor wird jedoch diskutiert, ob ein kausaler Zusammenhang oder schlicht eine Koinzidenz besteht [33,106,114].

In einer longitudinalen Beobachtungsstudie zweier Kohorten mit einer Population von 1028 beziehungsweise 1316 Teilnehmern stand eine erhöhte Serumharnsäure häufiger in Zusammenhang mit männlichem Geschlecht, Übergewicht, erniedrigter eGFR und niedrigem HDL [33]. Auch nach Adjustierung für Raucherstatus, systolischen Blutdruck, Diabetes mellitus, BMI, Cholesterin und HDL war die Mortalität in Abhängigkeit vom Serumharnsäurespiegel immer noch deutlich erhöht. Es konnte also ein von den traditionellen Risikomarkern unabhängiger Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und kardiovaskulärer Mortalität gezeigt werden. Die Korrelation zum Übergewicht wurde in unserer Analyse ebenfalls deutlich, obgleich sich das Alter der Teilnehmer deutlich unterschied (Medianes Alter der gegenübergestellten Analyse 78 bzw. 77 Jahre) [33].

Ein gegenläufiger Zusammenhang von Serumharnsäurewerten und HDL-Konzentration konnte in unserer Untersuchung jedoch nicht gefunden werden. Die Korrelation war äußerst gering (r=-0,034) und dabei mit p=0,43 auch nicht statistisch signifikant. Die Wichtigkeit von Serumharnsäure in der Diagnostik und Vorsorge kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch obige Beobachtungsstudie noch einmal unterstrichen.

Besonders deutlich wurde in der vorliegenden Untersuchung gezeigt, dass erhöhte Werte von Serumharnsäure mit einem erhöhten mütterlichen BMI zum Zeitpunkt der Schwangerschaftsdiagnose einhergingen. In der Adipositas-Kategorie mit einem BMI ≥30kg/m^2 lag der Median bei 325 µmol/l und nahm damit signifikant höhere Werte ein, als in Vergleichsgruppen mit einem BMI in den untergewichtigen, normalgewichtigen oder lediglich übergewichtigen Bereichen (p=<0,0001).

Auch die Verbindung von Serumharnsäure mit veränderter mütterlicher Nierenfunktion war und ist ein ständiger Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. In der vorliegenden Studie wurde ein stark positiver Zusammenhang zwischen mütterlicher Serumharnsäure und Cystatin C-Serumwerten gefunden (r=0,418, p=<0,0001). Als Marker für die mütterliche Nierenfunktion zeigte sich hier mit einer Verschlechterung der Nierenwerte beziehungsweise höherem Cystatin C-Spiegel zugleich eine Zunahme der Serumharnsäure.

In diesem Kontext wurde in mehreren Studien auf die Koinzidenz von Präeklampsie und damit einhergehender beeinträchtigter Nierenfunktion und erhöhter Serumharnsäure eingegangen. Powers und Kollegen zeigten, dass eine Hyperurikämie bei Frauen mit Präeklampsie bereits in der Frühschwangerschaft auftritt. Die Autoren sahen hier Veränderungen der Nierenfunktion als eine der wahrscheinlichsten Ursachen für die Erhöhung der Serumharnsäure an [83].

4.2. Serumharnsäure der Mutter und kardiometabolisches Risiko bzw. Geburtsgewicht beim Neugeborenen

Die in der vorliegenden Studie gezeigten Zusammenhänge zwischen steigenden Serumharnsäurewerte und höherem Geburtsgewicht unterschieden sich deutlich von bisherigen Untersuchungen. Vorangegangene Studien beschrieben, dass eine Erhöhung der Serumharnsäure mütterlicherseits beim Kind zu geringeren Geburtsmaßen führt [89,91]. Besonders das Gewicht lag zum Beispiel in der Studie von Akahori und Kollegen unter den altersspezifischen Perzentilen [2]. Allerdings konnte beim genaueren Vergleichen festgestellt werden, dass die Bedingungen, unter denen Proben erhoben wurden, nicht zwingend denen der SPATZ-Studie entsprachen. Beispielsweise wurde in einer Studie die mütterliche Serumharnsäure im Zusammenhang mit einer gleichzeitig vorliegenden Hypertension der Mutter untersucht [48]. in der SPATZ-Studie wurde die Serumharnsäure unabhängig eines vorliegenden mütterlichen Hypertonus untersucht.

Die Gegenüberstellung von Serumharnsäure der Mutter und Geburtsgewicht des Neugeborenen wies in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie eine schwach positive Korrelation nach, allerdings war diese nicht statistisch signifikant (r=0,056, p=0,10). Zusätzlich konnte bei der Risikobetrachtung für ein SGA-Kind in den verschiedenen Kategorien Geburtsgewicht, Geburtsgröße, kindlicher Kopfumfang, längenassoziiertes Geburtsgewicht sowie Ponderal-Index eine tendenzielle Abnahme des Risikos für SGA bei zunehmendem Serumharnsäurelevel festgestellt werden (beispielsweise eine OR von 0,76 (0,34-1,67) in der Q4.1-Kategorie für mütterliche Harnsäure im Bezug auf Geburtsgewicht, adjustiert für mütterliches Alter).

Ein ähnlicher Zusammenhang konnte in einer Studie mit 58 Frauen gefunden werden. Alle Teilnehmerinnen waren hypertensiv. Die Kombination mit erhöhter Serumharnsäure ≥357µmol/l hatte eine Proteinurie sowie einen separat erhöhten diastolischen Blutdruck mütterlicherseits zur Folge, nicht aber ein geringeres Geburtsgewicht oder Frühgeburtlichkeit [81]. Das Ergebnis war insofern bemerkenswert, da, wie oben bereits beschrieben, die meisten bisherigen Studien eher Hinweise auf einen gegenteiligen Effekt lieferten. Trotz des relativ kleinen

Studienkollektivs und des koexistierenden Bluthochdrucks zeigte die Studie doch die Möglichkeit auf, dass erhöhte mütterliche Serumharnsäure nicht zwingend mit einem niedrigeren Geburtsgewicht einhergehen musste [81].

Dennoch wiesen einige Untersuchungen von der hier vorliegenden Studie abweichende Ergebnisse zum Einfluss der mütterlichen Harnsäure auf Geburtsgewicht und andere neonatale Merkmale auf. So zeigten beispielsweise Amini und Kollegen, dass die mütterliche Serumharnsäure im Bereich von einer Standardabweichung oberhalb des Referenzbereichs für das Gestationsalter zu einer Risikoerhöhung von SGA-Geburtlichkeit führte (OR= 1,28; 95%-KI= 1,04 – 2,57) [4]. Zusätzlich wurden Zusammenhänge zu erhöhtem Risiko von Frühgeburtlichkeit, intraventrikulärer Blutung sowie Verlegung auf die neonatale Intensivstation gefunden. Die genannten Risiken wurden in der hier vorliegenden Analysepopulation der Ulmer SPATZ Studie nicht näher untersucht beziehungsweise erhoben.

Hawkins und Kollegen beobachteten retrospektiv, dass eine mütterliche benigne Hypertension ohne Proteinurie oder andere Präeklampsie-typische Veränderungen mit einer auf mütterlicher Seite erhöhten Serumharnsäure verbunden waren. Auf kindlicher Seite stieg das Risiko für ein Kind im SGA-Bereich. Mütterliche negative Endpunkte wie schwere maternale Hypertonie, renale Insuffizienz, Leberschädigung, zentralnervöse Symptomatik sowie Thrombozytopenie wurden nicht beobachtet. Wurden jedoch die Kriterien der Präeklampsie zu den Einflussfaktoren hinzugefügt, veränderte sich dieser Zusammenhang. Mütter hatten dann ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für gesundheitliche Beeinträchtigungen [48].

Eine mögliche Ursache, die die negative Korrelation von erhöhter Serumharnsäure der Mutter mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung erklärt, war die Analyse des verminderten Transports an Aminosäuren über die Plazenta. Dies konnte sowohl bei Müttern mit, als auch bei solchen ohne Präeklampsie festgestellt werden, wie Bainbridge und Kollegen zeigten [8].

Bezüglich des kindlichen kardiometabolischen Risikos zeigte sich in einer weiteren Untersuchung von Feig und Kollegen, dass erhöhte Serumharnsäurespiegel beim Kind mit einer Frühmanifestation der essentiellen Hypertonie im Kindesalter in Zusammenhang stehen. Es konnte sogar gezeigt werden, dass eine Senkung des Harnsäureniveaus mit Allopurinol in einer Untersuchung an fünf Kindern zu einer Verbesserung des systolischen Blutdrucks führte [37]. Interessant war im Rahmen der beschriebenen Studie weiterhin, dass der Zusammenhang zwischen erhöhten Serumharnsäurekonzentrationen nur für eine essentielle Hypertension der untersuchten Kinder gezeigt werden konnte, nicht aber wenn eine sekundäre oder sognannte „Weißkittel-Hypertension“ vorlag. Zusätzlich wurde bei den Kindern mit erhöhter Serumharnsäure eine Endothelzellschädigung in den Glomeruli nachgewiesen [37]. Die Tatsache, dass Harnsäure die Plazenta frei passiert, hat vor allem im dritten Trimenon Auswirkungen auf die kindliche Niere. In dieser Phase findet die Nephronentwicklung statt und durch erhöhte Serumharnsäurelevel kommt es zur Ausbildung einer verminderten Anzahl an Nephronen [37]. Diese bei Geburt verringerte Anzahl an Nephronen korrelierte wiederum mit geringem Geburtsgewicht und erhöhtem Risiko für spätere Hypertonie sowie terminale Niereninsuffizienz [50].

Mehrere Studien gingen auf die Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind ein, wenn eine Hyperurikämie bei gleichzeitiger mütterlicher Hypertonie beziehungsweise einer Präeklampsie vorlag [7,48,62,75,89]. Roberts und Kollegen untersuchten von 972 Mutter-Kind-Paaren verschiedene kindliche Outcomes wie Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht und SGA. Dabei wurde eine Kategorisierung der teilnehmenden Mütter in Proteinurie, Hypertension sowie Hyperurikämie und unterschiedlicher Kombinationen der Symptome vorgenommen. Eine Hyperurikämie als solche sorgte ohne weitere Komorbiditäten für eine Erhöhung des Risikos für Frühgeburtlichkeit und ein SGA-Baby (unter dem zehnten sowie unter dem fünften Perzentil) [91].

Die Studienlage zeigt zusammenfassend bisher, dass geringes Geburtsgewicht sowie SGA häufig mit einem erhöhten Harnsäurespiegel auf mütterlicher Seite einhergehen. In der Ulmer SPATZ Studie konnten wie oben beschrieben diese Erkenntnisse nicht bestätigt werden, was das Risiko für geringeres Geburtsgewicht und das Risiko für SGA

betrifft. Insgesamt 275 Mütter (31,1% der Studienpopulation) lagen über dem Serumharnsäure-Cut-off-Wert von 327µmol/l [97] und Mütter, die nach der Entbindung auf der Intensivstation betreut werden mussten, wurden ausgeschlossen. Die Studienpopulation der Mütter wies gesundheitlich wenige Vorbelastungen auf. Kinder, die auf die neonatale Intensivstation verlegt werden mussten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Dieser Zusammensetzung der Population könnte darauf hinweisen, dass eventuell auch noch weitere Faktoren Einfluss auf kindliche Geburtsmaße nehmen könnten, wozu es allerdings weiterer Untersuchungen bedarf.

4.3. Cystatin C der Mutter und kardiometabolisches Risiko

Cystatin C als relativ neuartiger Laborparameter rückte in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus der Forschung als möglicher Faktor zur Erfassung des kardiometabolischen Risikos und als besserer Marker zur Erfassung der Nierenfunktion.

Die Zusammenhänge von Cystatin C und dem kardiometabolischen Risikoprofil der Mutter wurden anhand verschiedener Korrelationen mit mütterlichen Laborparametern sowie gesundheitlicher Merkmale aus Fragebogen und Mutterpass erhoben.

Die Gegenüberstellung mit verschiedenen kardiometabolisch relevanten Laborparametern der Mutter ergab unterschiedliche Aussagen. So wurde ein positiver Zusammenhang von Serum-Cystatin C-Werten mit Serumharnsäure ($r=0,418$, $p=<0,0001$), HbA1c ($r=0.194$, $p=<0,0001$) sowie RBP-4 ($r=0,097$, $p=0,0214$) festgestellt. Statistisch signifikante Zusammenhänge mit anderen kardiometabolischen Risikomarkern, Blutfettwerten oder Inflammationsparametern wie zum Beispiel hs-CRP oder Adiponektin konnten nicht gezeigt werden.

Vergleiche mit Studien, die gerade auf den Zusammenhang von Cystatin C mit Inflammationsparametern eingingen, zeigten zum Beispiel, dass bei systemischem Lupus erythematodes eine Assoziation zwischen Blutsenkung, TNF-α (Tumornekrosefaktor alpha) und IL-6 und dem gemessenen Cystatin C bestand [67]. Die relativ kleine

Population (n=118, Kontrollpopulation n=83) nebst sehr speziellem Krankheitsbild lässt sich allerdings nur schlecht mit unserer Analysepopulation vergleichen.

Eine Analyse von Cystatin C als besserem Risikomarker als Kreatinin oder die Kreatininclearance für das Auftreten einer Erstmanifestatione einer kardiovaskulären Erkrankung bestätigte sich in einer Untersuchung an einer Population, die 60 Jahre alt oder älter war, nicht. Im Rahmen der Studie wurde die Korrelation auf verschiedene Komorbiditäten wie zum Beispiel Diabetes oder auch Nierenfunktionsstörungen adjustiert [16]. Eine klare Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen und koronarer Herzerkrankung konnte gezeigt werden. Allerdings entsprach auch in dieser Studie die Population nicht jener, die in der SPATZ-Studie untersuchte wurde.

Eine Studie mit 6653 adulten Teilnehmern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen untersuchte den prädiktiven Wert von Cystatin C und Kreatinin als Erweiterung des Framingham Risk Score (FRS), der das Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses abschätzt [29]. Endpunkte für die Studie waren koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfall sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit. Zusätzlich erfolgte eine Unterteilung in zwei Gruppen mit und ohne diagnostizierten Diabetes. Hierbei konnte keine Verbesserung der Risikoabschätzung durch Hinzufügen von Cystatin C als Risikomarker gegenüber den alleinigen Variablen des FRS detektiert werden, weder bei hyper- noch bei normoglykämen Teilnehmern [53].

In verschiedenen Populationen mit vorbestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren wurde Cystatin C als prädiktiver Wert für das Auftreten eines kardiovaskulären Endpunktes untersucht. Patienten mit höheren Cystatin C-Serumwerten hatten ein erhöhtes relatives Risiko für ein kardiovaskuläres Zweitereignis gegenüber Patienten mit niedrigeren Werten. Dies zeigte sich in einer Zusammenschau von 14 Studien. Der Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren erhalten [66].

Da eine chronische Niereninsuffizienz einen Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung darstellt, wurde der Einfluss von Cystatin C untersucht,

auch im Hinblick auf einen möglichen alternativen Risikomarker zu Kreatinin bei geringgradig eingeschränkter Nierenfunktion. Individuen mit höheren Cystatin C-Serumkonzentrationen hatten ein insgesamt ungünstigeres kardiometabolisches Risikoprofil: sie waren älter, hatten häufiger Hypertonie, Dyslipidämien, weitere diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankungen, einen höheren BMI und erhöhte CRP-Konzentrationen. Besonders bei Patienten, die eher der Gruppe mit geringeren Risiken zugeordnet wurden, war die prädiktive Aussagekraft von Cystatin C für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung oder einer chronischen Niereninsuffizienz höher als die von Kreatinin oder eGFR [107].

In der vorliegenden Ulmer SPATZ Studie wurde der Zusammenhang von Kenngrößen für kardiometabolische Erkrankungen wie mütterlichem BMI, Diabetes oder auch Bluthochdruck mit den Cystatin C-Serumwerten der Mütter untersucht. Die bivariate Analyse konnte keine Zusammenhänge nachweisen. So hatten Mütter mit den genannten Erkrankungen keine signifikant höheren oder niedrigeren Cystatin C-Serumwerte als jene ohne die genannten Vordiagnosen. Als Beispiel seien hier die Cystatin C-Werte für mütterliches Unter- und Übergewicht angeführt. Frauen mit einem BMI unter 18,5 bei Schwangerschaftsdiagnose hatten im Median einen Serumwert von 0,87mg/l (p25=0,73mg/l, p75=1,02mg/l), Frauen mit Adipositas (BMI >30) wiesen ebenfalls einen medianen Serumwert von 0,87mg/l (p25 = 0,76mg/l, p75=1,00mg/l) auf, der p-Wert lag hier bei 0,65. Damit konnte kein Zusammenhang in einer querschnittlichen Betrachtung mit dem mütterlichen BMI beschrieben werden.

Interessanterweise ergab sich für die Diabetesgruppe trotz eines höheren medianen Cystatin-C-Serumwertes als in der Vergleichsgruppe ohne Diabetes, kein statistisch signifikanter Unterschied für die Höhe der Cystatin C-_Serumkonzentration. Dies ist in sofern bemerkenswert, als der mütterliche HbA1c positiv mit den Serum-Cystatin C-Werten korrelierte (Median Serum-Cystatin C ohne Diabetes 0,87mg/l, mit Diabetes 0,89 mg/l, p-Wert 0,38). Einschränkend muss allerdings betont werden, dass diese bivariaten, explorativen Untersuchungen nur querschnittliche Betrachtungen darstellen und nicht für andere mögliche Störgrößen adjustiert wurden.

Akbari und Kollegen zeigten, dass Cystatin C die mütterliche Nierenfunktion beziehungsweise den Abfall der GFR bei Entbindung im Vergleich zur Kreatininclearance eher überschätzt [3]. Hier wurde allerdings eingeräumt, dass Cystatin C zuvor nicht mit dem Goldstandard für GFR-Bestimmung, der Inulinclearance, verglichen wurde. In der vorliegenden Studie wurde Cystatin C anhand der CKD-Epi zur Bestimmung der Nierenfunktion eingesetzt. Diese zeigte im Vergleich zur Bestimmung mit Hilfe der CKD-Epi (Kreatinin) einen geringeren durchschnittlichen Wert (95,3 ml/min/1,73m^2 vs 108,3 ml/min/1,73m^2) nach Entbindung. Die Gegenüberstellung in einem Bland-Altman-Plot wies insgesamt nur geringe Differenzen zwischen beiden Messungen auf, die Kreatinin-basierten Messungen wiesen aber insgesamt höhere Werte auf.

4.4. Cystatin C der Mutter und kardiometabolisches Risiko bzw. Geburtsgewicht beim Neugeborenen

Der Untersuchung der möglichen Zusammenhänge und Auswirkungen von mütterlichem Serum-Cystatin C als Marker der mütterlichen Nierenfunktion auf die Entwicklung des ungeborenen Kindes wurde analog der Harnsäure anhand von Geburtsgrößen des Neugeborenen untersucht. Im Gegensatz zur Serumharnsäure verglichen wir hingegen die mütterliche Serumkonzentration und die Konzentration im Nabelschnurblut nicht miteinander.

Die beobachteten Tendenzen erwiesen sich als ähnlich wie in den vorangegangenen Beobachtungen der vorliegenden Studie. Mit höheren Serumwerten konnten insgesamt höhere Geburtsgewichte detektiert werden (r=0,189, p=<0,0001). Dies entsprach im Wesentlichen nicht den aus der Literatur bekannten Vorbeobachtungen. Bisher lag die Vermutung nahe, dass eine Erhöhung der Cystatin C-Werte (und eine dadurch detektierte mütterliche Nierenfunktionsstörung) wahrscheinlich zu einem geringeren Geburtsgewicht beziehungsweise Geburtsmaßen im SGA-Bereich führen würde. Dies ließ sich durch unsere, weitaus größere Studie, jedoch nicht bestätigen.

Beispielsweise war eine Erhöhung von Cystatin C im Serum mit einem erhöhten Präeklampsie-Risiko verbunden, welche wiederum wie weiter oben beschrieben einen eigenen Risikofaktor für intrauterine Wachstumsretardierung darstellt [103].

4.5. Nierenfunktion in der Schwangerschaft

Die Nierenfunktion der Mutter wurde im Rahmen der vorliegenden Studie durch verschiedene Formeln zur GFR-Bestimmung erhoben. Diese beinhalteten MDRD, CKD-Epi (Kreatinin) sowie CKD-Epi (Cystatin C). Zusätzlich dazu wurden die oben diskutierten Parameter der Nierenfunktion Harnsäure und Cystatin C sowie die Serumkreatininkonzentration und die Albuminkonzentration im Urin bestimmt, um damit anhand des Albumin-Kreatinin-Quotienten weitere Aussagen über die Nierenfunktion zu treffen.

Die MDRD unterschätzte die Nierenfunktion sowohl bei gesunden Schwangereren als auch bei Schwangeren mit Präeklampsie [61], weswegen in der Ulmer SPATZ Studie zusätzlich die eGFR mit den Kreatinin- und Cystatin C-basierten CKD-Epi-Formeln erhoben wurde. In der Analysepopulation betrug die mediane GFR bei Berechnung mit MDRD 96,3 ml/min/m^2, wohingegen sich bei Berechnung mit den CKD-Formeln höhere mediane Werte fanden (CKD-Epi (Krea) = 112,1 ml/min/m^2 sowie CKD-Epi (Cys C) = 97,5ml/min/m^2). Dementsprechend kann die Annahme begründet werden, dass die beiden zuletzt angeführten Formeln die Nierenfunktion besser repräsentieren, wie auch Levey und Inker zeigten [52,71]

Aber nicht nur die MDRD war für die GFR in der Schwangerschaft nicht ausreichend exakt. Die Berechnung der GFR auf Cystatin C-Basis erwies sich ebenfalls als problematisch. Die GFR sank zum Ende der Schwangerschaft, wenn sie mit der mit CKD-Epi (Cys C) berechnet wurde, wobei sie eigentlich der Lehrmeinung zur Folge mit laufender Schwangerschaft steigen sollte [25]. Zusätzlich wurde in einer Studie die Inulinclearance als Goldstandard-Messung für die GFR mit dem Serum-Cystatin C verglichen und dabei keine Korrelation festgestellt [94]. Eine weitere Studie wies jedoch eine Korrelation zwischen der Iohexol-Clearance als weitere relativ genaue

Untersuchungsmethode für die GFR und der mütterlichen Cystatin C-Konzentration nach [104].

Larsson und Kollegen konnten zeigen, dass es je nach Erhebungszeitpunkt während der Schwangerschaft Unterschiede zwischen dem Ergebnis der GFR-Schätzung ergab. So nahm die geschätzte GFR in ihrer Untersuchung im Lauf der Schwangerschaft anhand der Berechnung mit Cystatin C eher ab. Die MDRD stieg hingegen leicht an und pendelte sich gegen Ende der Schwangerschaft wieder auf dem Ausgangsniveau ein [64]. Eine Korrelation zwischen den beiden Schätzungen wurde zu keinem der Untersuchungszeitpunkte detektiert.

Zusammenfassend ergaben die bisherigen Studien ein unterschiedliches Bild zu den Vor- und Nachteilen der verschiedenen Formeln zur GFR-Abschätzung. Deswegen wurde in der Ulmer SPATZ Studie die jeweilige Funktionseinschränkung der mütterlichen Nierenfunktion, die mit den eingeführten Formeln MDRD, CKD-Epi (Krea) und CKD-Epi (Cys C) berechnet wurde, gegenübergestellt.

Die Kategorisierung in Gruppen anhand der üblichen, bei Erwachsenen verwendeten Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz anhand der eGFR und dem Nachweis von Eiweiß im Urin [69] ergab relativ wenige Mütter mit einer renalen Funktionseinschränkung unter einer GFR von 60 ml/min/1,73m^2 (Stadium 3-5 der chronischen Niereninsuffizienz [69]). Obwohl die MDRD die mütterliche GFR in der Schwangerschaft wie oben beschrieben tendenziell unterschätzt, gleichzeitig die GFR im Laufe der Schwangerschaft aber erheblich ansteigt, konnten hier dennoch 14 Mütter (1,8%) mit höhergradiger Funktionseinschränkung detektiert werden. Noch weniger waren dies bei Berechnung mit der CKD-Epi (Krea) (fünf Mütter, entsprechend 0,7%), wobei der Anteil mit Hilfe der CKD-Epi (Cys C) auf 36 Mütter (4,6%) anstieg. Dies steht im Einklang mit den bisherigen Erkenntnissen, dass die Berechnung mit der CKD-Epi (Cys C) gegen Ende der Schwangerschaft im Vergleich zur Inulinclearance eine verminderte GFR zeigt.

Die Korrelation zwischen CKD-Epi (Krea) und CKD-Epi (Cys C) zeigte einen stark positiven Effekt (r=0,524), auch die Gegenüberstellung anhand eines Bland-Altman-Plots zeigte insgesamt höhere Mittelwerte der GFR, wenn diese Kreatinin-basiert errechnet wurde, als wenn Serum-Cystatin C als Berechnungsgrundlage diente.

Auch die Untersuchung der ACR filterte insgesamt wenige Mütter heraus, die an einer höhergradigen Nierenfunktionseinschränkung litten. Nur eine Mutter hatte eine diagnostizierte Makroalbuminurie (ACR größer als 300mg/g), eine Mikroalbuminurie (ACR 30-300mg/g) wurde bei 26 Müttern nachgewiesen (4,0%).

Zusammenfassend wurden insgesamt sehr wenige Mütter beobachtet, die höhergradige Nierenfunktionseinschränkungen aufwiesen, die Studienpopulation war also vergleichsweise nierengesund. Dies könnte unter anderem daran gelegen haben, dass die Mütter doch eine relativ junge Population darstellen, dass Mütter mit höhergradigen Funktionseinschränkungen direkt auf die Intensivstation verlegt wurden, oder von vornherein in spezialisierten Zentren entbanden. Dies machte sich dann auch in den Auswirkungen auf das ungeborene Kind bemerkbar, welche im nächsten Abschnitt besprochen werden.

Studien zur chronischen Niereninsuffizienz haben ergeben, dass das Risiko für die Mutter, an einer Gestationshypertonie, einer Präeklampsie oder einer Eklampsie zu erkranken oder aber die Schwangerschaft oder Geburt nicht zu überleben, bei Schwangeren mit diesem Krankheitsbild deutlich erhöht ist. Eine Zusammenschau befasste sich mit 13 verschiedenen, weltweit durchgeführten Studien, die die mütterlichen Outcomes mit und ohne chronische Niereninsuffizienz verglichen. Mütter mit chronischer Niereninsuffizienz hatten eine gewichtete durchschnittliche Rate von 11,5% der Schwangerschaften für wenigstens eine der unerwünschten Folgen. Die Kontrollgruppe der gesunden Mütter hatte dagegen eine durchschnittliche Komplikationsrate von nur 2% [78].

Betrachtete man Mütter in fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz, die bereits urämisch und/oder dialysepflichtig waren, zeigte sich eine noch weiter erhöhte Rate an

Fehlgeburten oder Aborten. So fasste ein Review-Artikel die Risiken einer niereninsuffizienten Mutter für vorzeitige Plazentalösung, Verschlechterung der Anämie, Thrombose und Schwangerschaftscholestase zusammen, wobei sich eine Normotension und die möglichst hohe Restfunktion der Niere protektiv auf einen komplikationslosen Schwangerschaftsverlauf auswirkten [1].

Komorbiditäten von Müttern mit Nierenfunktionseinschränkungen waren Hypertension, Anämie, Diabetes sowie pulmonale und kardiale Erkrankungen, wie eine retrospektive Untersuchung in Colorado anhand des Geburts- und Sterberegisters darstellte [40]. 911 Geburten mit und 4606 Geburten ohne zugrunde liegende Nierenerkrankungen der Mutter wurden auf kindliche und mütterliche Auswirkungen untersucht. Auch hier zeigte sich eine höhere mütterliche Rate an Präeklampsie, Eklampsie oder vorzeitiger Plazentalösung im Vergleich zu Müttern ohne Nierenerkrankungen (13,7% im Vergleich zu 4,3%, p=<0,0001). Auch die Odds ratio stieg auf das Vierfache im Vergleich zu nierengesunden Müttern (OR=4,07, 95%-KI 2,17-7,66) [40].

Eine weitere Studie untersuchte über zehn Jahre hinweg schwangere Frauen mit Nierenfunktionseinschränkungen (definiert als Serumkreatinin >1,5mg/dl, entsprechend 132,6 µmol/l). Von diesen wiesen 48% der Mütter eine Anämie mit einem mittleren Hämatokrit von 24% sowie einem mittleren Hämoglobin von 6,7 g/dl auf. 56% der Mütter litten an einer arteriellen Hypertonie. Das mütterliche Serumkreatinin lag im Mittel bei 4,61 mg/dl (entsprechend 407,5 µmol/l) und 64% der Mütter benötigten im Laufe der Schwangerschaft eine Nierenersatztherapie [110].

Anhand der Grenzwerte dieser letztgenannten Studie wird auch deutlich, dass die Mütter, welche in die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie aufgenommen wurden, nicht den hier für eine Nierenfunktionsstörung herangezogenen Kriterien entsprachen. Die maximale Serumkreatinin-Konzentration betrug 122,0 µmol/l, der Durchschnitt lag bei 63,24 ± 10,86 µmol/l. Die zahlreichen Folgeerkrankungen der Niereninsuffizienz unterstrichen jedoch die Wichtigkeit eines intensivierten Monitorings und einer adäquaten Therapie der Schwangeren sowie die Erforschung der Folgen für die Mutter und deren ungeborenes Kind.

Über welche genauen Mechanismen und Interaktionen sich Schwangerschaft und vorbestehende Nierenerkrankungen gegenseitig negativ beeinflussen, wurde bisher nicht endgültig geklärt. Die Annahme, dass die Niereninsuffizienz durch chronische Dilatation der renalen Gefäße wie während einer Schwangerschaft und damit verbundene glomeruläre Hypertension weiter fortschreitet, war im Tierversuch an graviden Ratten nicht nachzuvollziehen [14]. Hier stieg die GFR durch parallele Dilatation der renalen Vasa afferentia und efferentia, nicht aber der glomeruläre kapilläre Druck, was sich längerfristig sogar protektiv auf die mütterliche Nierenfunktion auswirken könnte, zumindest aber keine Schädigung hervorrief. War die Serumkreatinin-konzentration zu Beginn der Schwangerschaft jedoch größer als 1,4 mg/dl (entsprechend 124 µmol/l), so war die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion deutlich erhöht, über 2,0 mg/dl (176 µmol/l) Serumkreatinin bedeutete ein beschleunigtes Fortschreiten der Nierenfunktionsstörung bei circa 33% der Frauen [14].

4.6. Nierenfunktion in der Schwangerschaft und kardiometabolisches Risiko beziehungsweise Geburtsgewicht beim Neugeborenen

Der Zusammenhang zwischen mütterlicher Nierenfunktion und gesundheitsrelevanten Kenngrößen des Neugeborenen wurden in unserer Studie anhand der unter 4.5 bereits angeführten Nierenfunktionsparametern, verschiedener GFR-Abschätzungen auf mütterlicher Seite, sowie Konzentrationen der Parameter im Nabelschnurblut, Geburtsgewicht und fünf verschiedenen SGA-Kategorien untersucht.

Bei Gegenüberstellung von mütterlichem Kreatinin und Kreatinin im Nabelschnurblut fand sich, wie oben beschrieben, eine stark positive Korrelation ($r=0,748$, $p=<0,0001$). Diese wurde auch bereits in vorangegangenen Studien so beschrieben, da Kreatinin frei plazentagängig ist [19,46]. Eine weiterführende Studie (Kuppens und Kollegen) beobachtete jedoch, dass die genaue Übereinstimmung mütterlicher und kindlicher Werte eventuell so nicht mehr richtig sei [63]. Wurde das Serumkreatinin im Nabelschnurblut nicht über die konventionelle Jaffé-Reaktion gemessen (wie unter

2.3.4.1. beschrieben) sondern enzymatisch, so waren die kindlichen Werte niedriger als die der Mutter. Gründe dafür waren sich von der Mutter unterscheidende Level anderer Stoffe im Blut wie zum Beispiel Bilirubin, Albumin, Immunglobulin A, Hämoglobin F sowie Ketonkörper. Diese interagierten mit der Kreatininmessung und die Jaffé-Methode maß dementsprechend beim Neugeborenen ähnliche Werte wie die der Mutter [63]. Die Studienpopulation der Kinder setzte sich allerdings aus deutlich vor dem Termin geborenen Neugeborenen zusammen (Medianes Gestationsalter der Untersuchung war die 27.SSW).

In der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie konnten über die Folgen einer chronischen Nierenerkrankung der Mutter auf das Neugeborene nur bedingt Aussagen getroffen werden, da sich nur wenige Mütter in höhere Kategorien der Nierenfunktionseinschränkung einordnen ließen. Allerdings war in den Bereichen, die untersucht wurden (je nach Messung Anteile der Analysepopulation mit einer GFR <60ml/min/m^2 von 0,7-4,6%), eine Abnahme des Risikos für geringeres Geburtsgewicht bei abnehmender GFR erkennbar. Die negativen Korrelationen zwischen GFR-Abschätzung und Geburtsgewicht waren zwar relativ klein, statistisch aber dennoch signifikant. Dieses Ergebnis stand nicht im Einklang mit bisherigen Untersuchungen, die darauf hinwiesen, dass Nierenfunktion und Geburtsgewicht eher positiv korrelierten.

Besonderes Augenmerk wurde in vorangegangenen Übersichten und Studien auf Schwangerschaften von Müttern mit chronischer Nierenerkrankung gelegt. Chronische Nierenerkrankungen und terminale Niereninsuffizienz waren demnach assoziiert mit einer höheren Rate an Frühgeburtlichkeit und SGA-Kindern und einem damit verbundenen Anstieg der neonatalen Mortalität [18]. Nevis und Kollegen zeigten in einer systematischen Übersicht von 13 Studien, dass Mütter mit chronischer Nierenerkrankung ein zweifach höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsverzögerung, SGA, neonatale Sterblichkeit, Totgeburt sowie geringes Geburtsgewicht aufwiesen [78].

Diese erhöhte Inzidenz fand sich auch in der Untersuchung des Geburts- und Sterberegisters von Colorado, die unter 4.5. bereits eingeführt wurde. Die Häufigkeit

eines ungewollten kindlichen Folgeereignisses bei zugrunde liegender Nierenerkrankung der Mutter lag bei 18,2% im Vergleich zu einer Häufigkeit von 9,5% bei Kindern, deren Mütter nierengesund waren (p=<0,0001). Untersuchte Folgen für das Kind waren Frühgeburtlichkeit, geringes Geburtsgewicht und erhöhte Neugeborenensterblichkeit. Auch die adjustierte Odds ratio der Kinder nierenerkrankter Mütter für SGA und andere unerwünschte Folgen stieg auf 1,76 (95%-KI 1,40-2,21) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (OR=1) [35].

Interessant ist bei Betrachtung des Risikos und Vergleichen mit der Ulmer SPATZ Studie, dass die logistische Regression bei Gegenüberstellung der Nierenfunktion zum einen mit dem längenassoziierten Geburtsgewicht und zum anderen mit dem Ponderal-Index jeweils im SGA-Bereich keine nennenswerte Erhöhung der OR im Vergleich zur Referenzgruppe der Mütter ohne Nierenfunktionseinschränkung gefunden werden konnte. Im Gegenteil wurden sogar geringere OR mit sinkender GFR der Mutter errechnet (beispielsweise p (Trend)=0,0057 für abnehmende OR für SGA-längenassoziiertes Geburtsgewicht mit zunehmender mütterlicher Nierenfunktionseinschränkung, volladjustiertes Modell). Die errechneten Vertrauensintervalle der Odds ratios schlossen bis auf eine Ausnahme den Nulleffekt-Wert mit ein, nämlich in der Kategorie des CKD-Stadiums 2 (60-89 ml/min/1,73m^2). Hier betrug die OR für ein längenassoziiertes Geburtsgewicht unter dem zehnten altersspezifischen Perzentil 0,40 (95%-KI 0,21-0,76) teiladjustiert und 0,39 (95%-KI 0,19-0,77) volladjustiert im Vergleich zur Referenzgruppe ohne Nierenfunktionsstörung.

In einer norwegischen Geburtskohortenstudie wurde der Einfluss der eGFR, errechnet mit der Cockroft-Gault-(GC)-Formel sowie der MDRD- und der CKD-Epi (Krea)-Formel, auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen untersucht. Diese Untersuchung stellte damit die erste größere Studie dar, die diesen möglichen Zusammenhang betrachtete. Die untersuchte Population beinhaltete 470 Mütter mit und 483 Mütter ohne Präeklampsie einschließlich deren Kinder, die GFR wurde im zweiten Schwangerschaftstrimenon untersucht [76,77].

Auch hier variierte die errechnete glomeruläre Filtrationsleistung in Abhängigkeit von der verwendeten Formel, wobei die GC-Formel den höchsten Mittelwert lieferte. Der Mittelwert der mit der MDRD berechneten Filtrationsleistung lag knapp über dem Mittel der CKD-Epi (Krea) (GFR (GC)=161,8 ml/min/1,73m^2, GFR(MDRD)=123,7 ml/min/1,73m^2, GFR (CKD-Epi (Krea)=121,6 ml/min/1,73m^2). Kinder von Frauen mit Präeklampsie wiesen statistisch signifikant geringere Gestationsalter bei Geburt sowie geringere Geburtsgewichte auf. Eine Zunahme des Geburtsgewichtes mit steigender mütterlicher GFR konnte für Mütter mit Präeklampsie beobachtet werden, die Korrelation war hier statistisch signifikant für die Analyse mit CG, MDRD und CKD-Epi. Die Untersuchung der Mütter ohne Präeklampsie ergab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen mütterlicher Nierenfunktion und Geburtsgewicht des Neugeborenen, in der Gesamtpopulation konnte ein solcher nur bei Berechnung mit GC und MDRD nachgewiesen werden [76,77].

4.7. Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke der Studie stellten die große Studienpopulation und der klar definierte Populationsbezug dar, dadurch verminderte sich die Anzahl an Zufallsfehlern und Stichprobenfehlern. Auch wurde die Repräsentativität der Studienergebnisse dadurch gewährleistet.

Durch die bivariaten und multivariaten Analyseverfahren konnten durch Adjustierung die Einflussmöglichkeiten von zahlreichen möglichen Confoundern und damit das Risiko einer Fehlbeurteilung von Zusammenhängen klein gehalten werden. Trotzdem sind noch Einflüsse von nicht berücksichtigten beziehungsweise nicht erfassten Störgrößen möglich.

Die an der Studie beteiligten Mitglieder des Rekrutierungsteams sowie die teilnehmenden Mitarbeiter der Universitätsfrauenklinik wurden in die Vorbereitung stetig miteinbezogen. Mögliche Unwägbarkeiten in der Durchführung der Rekrutierung wurden daher mit den verschiedenen an der Rekrutierung beteiligten Gruppen beleuchtet, diskutiert und soweit wie möglich im Voraus beseitigt. Die Aufnahme der

Mütter in die Studie konnte so beispielsweise überwiegend am zweiten Tag post partum erfolgen.

Bezüglich der Studienpopulation fiel auf, dass Mütter aus verschiedenen Bildungsschichten an der Studie teilnahmen. Dennoch war der Anteil an Müttern mit höherer Schulbildung deutlich größer, was zu einer Überrepräsentation von Müttern mit höherer Schulbildung führen könnte und damit eventuell zu einer leichten Verzerrung der Ergebnisse. Dieses Risiko wurde aber durch Adjustierung mit Hilfe multivariabler Analysen möglichst gering gehalten.

Die Beurteilung der Nierenfunktion mit Hilfe von Cystatin C war ein Novum in einem Studiendesign wie dem der Ulmer SPATZ Studie. Bisherige Studien zu mütterlicher GFR und kindlichem Outcome berücksichtigten lediglich Schätzungen mit Kreatinin, welches in der Schwangerschaft als nur bedingt aussagekräftig angesehen wird [61,100].

Die Selbstangabe der Mutter zu möglichen Vorerkrankungen stellte eine gewisse Fehlerquelle dar, teilweise waren die Angaben nicht vollständig. Dieser mögliche Schwachpunkt wurde jedoch durch Überprüfen der Vollständigkeit des Fragebogens durch die Mitglieder des Rekrutierungsteam möglichst klein gehalten, die Mütter konnten bei fehlenden Angaben noch einmal kontaktiert werden. Fehlende Deutschkenntnisse der Mutter waren ein Ausschlusskriterium, sprachliche Missverständnisse und damit verbundene nicht korrekte Aussagen wurden so möglichst von vornherein ausgeschlossen.

Der hohe Prozentsatz an gewonnenen Biomaterialien sowie deren standardisierte Lagerungs- und Transportverfahren stellten eine Stärke dar, mögliche Fehler durch zu lange Lagerzeiten und falsche Temperaturen wurden damit möglichst gering gehalten.

Die Nabelschnurproben konnten nicht von allen Kindern gewonnen werden, da teilweise zu wenig Material vorhanden war oder aber die Eltern wünschten, dass das vorhandene Nabelschnurblut zur Einlagerung von Stammzellen verwendet werden sollte. Vorrangig vor der Probengewinnung war zudem immer die mütterliche und kindliche

Erstversorgung, in kritischen Situationen nach der Geburt wurde dementsprechend teilweise von einer Probenentnahme abgesehen. Die Entnahme des Nabelschnurblutes führten in der Regel die Hebammen der Universitätsfrauenklinik Ulm durch, die über entsprechende Routine verfügten. Nach Gewinnung wurden alle Proben gekühlt gelagert und erst unmittelbar vor Transport in das Zentrallabor der Universitätsklinik Ulm dem Kühlschrank entnommen.

Die Blutentnahme der Mutter erfolgte auf der Wochenstation, verantwortlich dafür waren sowohl Hebammen, ärztliches Personal sowie Studierende im Praktischen Jahr und Blockpraktikum. Dementsprechend waren die standardisierte Abnahme am Tag nach der Entbindung und die korrekte anschließende Lagerung nicht immer gewährleistet.

Das Sammeln von Urinproben stellte sich als problematischer dar, wenn Mütter früh entlassen wurden, da in diesem Fall oft zwar noch ein Routineröhrchen abgenommen wurde, das Material für die Spatz-Studie aus Zeitmangel oder anderen Gründen jedoch nicht mehr gewonnen wurde.

Die Haarcortisolkonzentration anhand von Haarproben wurde standardisiert in einem Labor in Leipzig untersucht. Zur Gewinnung der Materialien wurden die Teilnehmer des Rekrutierungsteams speziell geschult und die Proben mit gleichem Vorgehen abgeschnitten. Allerdings waren die Lagerungszeiten der einzelnen Proben unterschiedlich, da sie zunächst gewonnen und dann gesammelt an das Labor verschickt wurden, was teilweise längere Lagerungszeiten bedeutete. Auch der Zustand der Haare, ob gewaschen und gefärbt, wurde abgefragt, um dadurch mögliche Störgrößen auszuschließen.

Mütter mit einer höhergradigen CKD stellten in der Studie einen sehr kleinen Anteil der Gesamtpopulation dar, deswegen konnten Aussagen über Zusammenhänge und Einflüsse einer mütterlichen Nierenfunktionseinschränkung nur bedingt gestellt werden.

4.8. Implikationen der Studie

Die gefundenen positiven Zusammenhänge zwischen mütterlichen Cystatin C Serumkonzentrationen und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen sind auf den ersten Blick überraschend und sollten unbedingt in unabhängigen, weiteren Studien bestätigt werden. Weiterhin sollten die langfristigen Zusammenhänge der untersuchten Parameter mit den gesundheitlichen Entwicklungen der Kinder im Verlauf zu späteren Zeitpunkten untersucht werden. Eine wiederhohle Analyse im frühen Kindesalter sollte durchgeführt werden, um festzustellen, ob diese Werte eventuell mit der weiteren Gewichtsentwicklung der Kinder im Zusammenhang stehen.

4.9. Schlussfolgerungen

Aus den hier diskutierten Untersuchungen lässt sich ableiten, dass erhöhte Harnsäure und Cystatin C Werte, letztere als Marker der mütterlichen Nierenfunktion, keine negativen Auswirkungen auf das Geburtsgewicht zu haben scheinen. Im Gegenteil war speziell bei Betrachtung von Cystatin C teilweise sogar eine Reduktion des kindlichen Risikos zu beobachten. Im Gegensatz dazu waren die mütterlichen Harnsäure und Cystatin C-Werte mit den etablierten kardiovaskulären Risikomarkern und –faktoren assoziiert.

Bisherige Studien wiesen auf eine Verminderung des Geburtsgewichtes des Neugeborenen bei Abnahme der mütterlichen Nierenfunktion beziehungsweise Zunahme der Retentionsparameter hin. Diese Erkenntnisse teilt die von uns durchgeführte Untersuchung in dieser Form nicht.

Vielmehr zeigten sich positive Korrelationen von mütterlicher Nierenfunktion anhand der geschätzten GFR beziehungsweise steigender Parameter wie Serumharnsäure und Cystatin C als Einflussgrößen und Geburtsgewicht wie auch zum Ponderal-Index der Neugeborenen als Zielgrößen. Da aufgrund der relativ großen Studienpopulation Zufallsfehler klein ausfallen und mögliche Verzerrungen durch Störgrößen durch bi- wie multivariable Analysen berücksichtigt wurden, kann von einem reliablen Ergebnis ausgegangen werden.

Als Folge von intrauteriner Wachstumsverzögerung und einem zu niedrigen Geburtsgewicht treten beim Neugeborenen häufiger Hypoglykämien, Hypothermien, Hypokalziämien sowie Mekoniumaspirationen beziehungsweise Aspirationspneumonien auf, wie eine weitere Studie zeigte . Diese konnte zudem nachweisen, dass sich zu leichte Kinder körperlich verzögert entwickelten und im Verlauf ihres Lebens motorische wie neurologische Auffälligkeiten sowie schulische Probleme zeigten [15].

In einer skandinavischen Studie wurde darüber hinaus gezeigt, dass ein erhöhter PI bei Geburt mit einem erhöhten BMI im jungen Erwachsenenalter assoziiert war. Hier war besonders das erhöhte Geburtsgewicht ausschlaggebend [87].

Die bereits beschriebene Studie von Barker zeigte einen signifikanten Einfluss eines niedrigen PI auf die spätere Entwicklung eines erhöhten Blutdrucks: der systolische Blutdruck im Erwachsenenalter war durchschnittlich um 13 mmHg höher, wenn bei Geburt ein Index von kleiner oder gleich 12 g/cm^3 festgestellt wurde im Vergleich zu einem Wert über 14,75 g/cm^3 ($p=<0,0001$) [11].

Die Betrachtung dieser weitreichenden Folgen von SGA-Geburtlichkeit lassen eine hinreichende Begründung dafür erkennen, dieses Feld weiter zu analyieren und zu beobachten. Ergebnisse zukünftiger Studien, die diesen Zusammenhang erneut thematisieren, könnten eine klarere Sicht auf die Relevanz der Ergebnisse eröffnen, besonders wenn sie bezüglich des Studienkollektivs vergleichbar sind.

Ab welcher quantitativen Funktionseinschränkung der Niere ein negativer Einfluss auf das Geburtsgewicht festgestellt werden konnte, wurde in unserer Studie nicht dargestellt, im Wesentlichen müsste die Untersuchung aber in einer Gruppe mit höhergradigen Funktionseinschränkungen erfolgen als jene, die in unserer Studienpopulation gezeigt wurden.

Der alleinige Einfluss von höheren Serumharnsäurewerten auf das kindliche Geburtsgewicht ohne koexistente Präeklampsie-Erkrankung konnte zumindest nicht hinsichtlich einer negativen Auswirkung bestätigt werden. Cystatin C als zusätzlicher

Parameter der mütterlichen Nierenfunktion wurde nicht als Risikofaktor für ein erhöhtes Risiko des Neugeborenen für SGA oder geringes Geburtsgewicht dargestellt. Hingegen konnte auch hier – wie für die Serumharnsäurewerte – eine Verringerung der jeweiligen ORs mit steigenden Kategorien der Serumkonzentrationen festgestellt werden.

Es bleibt weiterhin zu beobachten, in wiefern sich die jeweiligen mütterlichen Einflussgrößen im weiteren Leben auf die kindliche Gesundheit auswirken werden. Im Rahmen der Folgeuntersuchungen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie werden sich eventuelle Frühmanifestationen von chronischen Erkrankungen wie beispielsweise dem metabolischen Syndrom im Kindesalter oder auch einer kindlichen Hypertonie zeigen und damit genauere Hinweise auf mögliche Zusammenhänge geben.

5. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden epidemiologischen Studie wurden mütterliche Einflüsse auf die Gesundheit von Neugeborenen untersucht, da immer deutlicher wird, dass bereits das intrauterine Milieu und intrauterine Expositionsbedingungen wichtige Faktoren zur Entwicklung von chronischen Erkrankungen darstellen können (sogenannte Barker-Hypothese). Ziel der Untersuchung war die nähere Beschreibung von Einflüssen der mütterlichen Nierenfunktion und Harnsäure als kardiometabolische Risikomarker auf gesundheitsrelevante Kenngrößen des Neugeborenen wie Geburtsgewicht und small for gestation age-Geburtlichkeit. Aus bisherigen Studien ließ sich eruieren, dass die mütterliche Nierenfunktionseinschränkung mit geringerem Geburtsgewicht beim Neugeborenen assoziert war.

Die Basisuntersuchung der Ulmer SPATZ Studie als großangelegte Geburtskohortenstudie fand von April 2012 bis Mai 2013 an der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. Die Studienpopulation umfasste 970 Mütter und 1006 Neugeborene, die hier genauer beleuchtete Analysepopulation bestand aus 885 Müttern (91,2 % der Gesamtpopulation) und deren 885 Neugeborenen (folglich ausschließlich Einlinge), für die auch die entsprechenden Laborparameter vorlagen. Anhand eines Fragebogens zu verschiedenen soziodemografischen, gesundheitlichen sowie psychologischen Merkmalen, von Mutterpass und elektronischen Patientenakten wurden die notwendigen Daten für die Studie erhoben.

Die Serumharnsäure der Mutter korrelierte statistisch signifikant positiv mit dem mütterlichen hochsensitiven C-reaktiven Protein, Leptin, glykosylierten Hämoglobin, retinol binding protein 4, Insulin sowie den Triglyceriden. Des Weiteren zeigte die bivariate Analyse einen Zusammenhang der Serumharnsäurewerte mit dem Alter der Mutter, der Nationalität, Alkoholkonsum während der Schwangerschaft, Entbindungsmodus, geringerer Anzahl vorangegangener Geburten, höherem mütterlichem BMI, vorliegendem Diabetes und Hypertonie. Mütterliches Serum-Cystatin C korrelierte mit dem mütterlichen glykosylierten Hämoglobin und retinol binding protein 4. Die bivariate Analyse ergab einen Zusammenhang von höheren Cystatin-C-

Serumwerten mit einer geringeren Anzahl vorangegangener Geburten sowie dem Geschlecht des Neugeborenen (Mütter männlicher Neugeborener hatten höhere Werte).

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder betrug 3278,6 ± 534,5 g, damit fielen 87 Kinder (9,8%) in den small for gestational age-Bereich (bezogen auf das Geburtsgewicht). Von den teilnehmenden Müttern hatten je nach Bestimmungsmethode der glomerulären Filtrationsrate 62,7 – 75,7% leicht- bis höhergradige Nierenfunktionseinschränkungen, jedoch lediglich 0,7-4,6% der Mütter eine Funktionseinschränkung im Stadium drei oder darüber.

Insgesamt ergab sich, dass steigende Cystatin C-Serumkonzentrationen mit einem sinkenden Risiko für SGA-Geburtlichkeit einhergingen. Diese Tendenz war auch bei verschiedenen statistischen Analyseansätzen stabil und ergab vor allem bei der Betrachtung der Nierenfunktion einen statistisch signifikanten inversen Zusammenhang zwischen dem Cystatin C-Wert beziehungsweise der Nierenfunktion und dem Geburtsgewicht, der Geburtsgröße, dem längenassoziierten Geburtsgewicht sowie für zunehmende Nierenfunktionsstörungen und längenassoziiertes Geburtsgewicht. Dieser Zusammenhang war auch nach Einbeziehung von möglichen Störgrößen sichtbar. So hatten beispielsweise Neugeborene, deren mütterliche Cystatin C-Werte im obersten Quartil lagen ein Risiko von 0,45 (95% KI 0,22-0,90) für eine Geburtsgröße unter dem 10. altersspezifische Perzentil.

Ein möglicher positiver Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Geburtsgewicht auf welchen bisherige Studien hinwiesen, wurde in der vorliegenden, viel größeren Studie nicht bestätigt. Vielmehr war diese Assoziation gegenläufig. Besonders das Einbeziehen von Cystatin C als Indikator für die Nierenfunktion der Mutter stellte ein Novum dar. Die einzige große Studie, die den Zusammenhang zwischen mütterlicher Nierenfunktion und kindlichem Geburtsgewicht untersuchte, nutzte Kreatinin als Berechnungsgrundlage für die mütterliche Nierenfunktion. Die weitere Beobachtung der Kinder bezüglich der Entwicklung chronischer Erkrankungen bleibt bezüglich weiterer Erkenntnisse über mögliche Zusammenhänge zu analysieren.

6. Literaturverzeichnis

[1] Abbassi H, Salah-Eddine A, Jersifi H, Samouh N, Moutabarrik A, Niang A: [Chronic renal failure and pregnancy]. Gynécologie Obstétrique Fertil 29: 106–115 (2001).

[2] Akahori Y, Masuyama H, Hiramatsu Y: The correlation of maternal uric acid concentration with small-for-gestational-age fetuses in normotensive pregnant women. Gynecol Obstet Invest 73: 162–167 (2012).

[3] Akbari A, Lepage N, Keely E, Clark HD, Jaffey J, MacKinnon M, Filler G: Cystatin-C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy. BJOG Int J Obstet Gynaecol 112: 575–578 (2005).

[4] Amini E, Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M, Abdollahi A, Kashanian M: Maternal hyperuricemia in normotensive singleton pregnancy, a prenatal finding with continuous perinatal and postnatal effects, a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 14: 104 (2014).

[5] Babay Z, Al-Wakeel J, Addar M, Mittwalli A, Tarif N, Hammad D, Ali N, Al-Askar A, Choudhary A: Serum cystatin C in pregnant women: reference values, reliable and superior diagnostic accuracy. Clin Exp Obstet Gynecol 32: 175-179 (2005).

[6] Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ: Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. J Pregnancy 2011: 1–7 (2011).

[7] Bainbridge SA, Roberts JM: Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. Placenta 29 Suppl A: S67–72 (2008).

[8] Bainbridge SA, von Versen-Höynck F, Roberts JM: Uric acid inhibits placental system A amino acid uptake. Placenta 30: 195–200 (2009).

[9] Barker D, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth M: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. BMJ 298: 564–567 (1989).

[10] Barker D: The fetal and infant origins of adult disease. BMJ 301: 1111 (1990).

[11] Barker D, Godfrey K, Osmond C, Bull A: The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life. Paediatr Perinat Epidemiol 6: 35–44 (1992).

[12] Barker D: Mothers, babies and health in later life, 2nd ed. Edinburgh London New York: Churchill Livingstone, S:13-41 (1998).

[13] Bautista-Castaño I, Henriquez-Sanchez P, Alemán-Perez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, García-Hernández JA, Serra-Majem L: Maternal obesity in early pregnancy and risk of adverse outcomes. PloS One 8: e80410 (2013).

[14] Baylis C: Impact of pregnancy on underlying renal disease. Adv Ren Replace Ther 10: 31–39 (2003).

[15] Beck EP, Bittl A, Koller S, Merkle E, Katalinic A, Jäger W, Lang N: Erfassung der fetalen Retardierung mittels Ponderal Index und Gewichtsperzentilen Assessment of Fetal Retardation via Ponderal Index and Weight Percentiles. Geburtshilfe Frauenheilkd 59: 62-69 (1999).

[16] Beilby J, Divitini ML, Knuiman MW, Rossi E, Hung J: Comparison of cystatin C and creatinine as predictors of cardiovascular events in a community-based elderly population. Clin Chem 56: 799–804 (2010).

[17] Beinder E: Fetal growth retardation and diseases in adult life. Gynäkol-Geburtshilfliche Rundsch 48: 207-214 (2008).

[18] Blowey DL, Warady BA: Outcome of infants born to women with chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 14: 199-205 (2007).

[19] Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, Cransberg K, Dorresteijn EM: Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. Pediatr Nephrol Berl Ger 25: 2107–2113 (2010).

[20] Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 115: e290–296 (2005).

[21] Brenner BM, Garcia DL, Anderson S: Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? Am J Hypertens 1: 335–347 (1988).

[22] Capula C, Chiefari E, Vero A, Arcidiacono B, Iiritano S, Puccio L, Pullano V, Foti DP, Brunetti A, Vero R: Gestational Diabetes Mellitus: Screening and Outcomes in Southern Italian Pregnant Women. ISRN Endocrinol 2013: 387-495 (2013).

[23] Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Persson B, Hod M, Oats JJN, HAPO Study Cooperative Research Group: The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. Diabetes Care 35: 780–786 (2012).

[24] Cataldi L, Mussap M, Bertelli L, Ruzzante N, Fanos V, Plebani M: Cystatin C in healthy women at term pregnancy and in their infant newborns: relationship between maternal and neonatal serum levels and reference values. Am J Perinatol 16: 287–295 (1999).

[25] Cheung KL, Lafayette RA: Renal physiology of pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis 20: 209–214 (2013).

[26] Chiavaroli V, Marcovecchio ML, de Giorgis T, Diesse L, Chiarelli F, Mohn A: Progression of Cardio-Metabolic Risk Factors in Subjects Born Small and Large for Gestational Age. PLoS ONE 9: 1–7 (2014).

[27] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT:

Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 375: 2073–2081 (2010).

[28] Cross JC: The genetics of pre-eclampsia: a feto-placental or maternal problem? Clin Genet 64: 96-103 (2003).

[29] D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 117: 743-753 (2008).

[30] Davies D: Size at birth and growth in the first year of life of babies who are overweight and underweight at birth. Proc Nutr Soc 39: 25–33 (1980).

[31] Delanaye P, Pieroni L, Abshoff C, Lutteri L, Chapelle J-P, Krzesinski J-M, Hainque B, Cavalier E: Analytical study of three cystatin C assays and their impact on cystatin C-based GFR-prediction equations. Clin Chim Acta Int J Clin Chem 398: 118-124 (2008).

[32] Deutsche Diabetes-Gesellschaft DG für G und G: Evidenzbasierte Leitlinie Gestationsdiabetes. AWMF Online : 1-91 (2011).

[33] Dutta A, Henley W, Pilling LC, Wallace RB, Melzer D: Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. J Am Geriatr Soc 61: 319–326 (2013).

[34] Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Schouten HJ, Peeters LL: Maternal volume homeostasis in early pregnancy in relation to fetal growth restriction. Obstet Gynecol 85: 361-367 (1995).

[35] Eschler G, Heidegger H, Krone H: Die Totgeburt - eine Analyse von 354 Fällen aus den Jahren 1966 - 1988. Geburtshilfe Frauenheilkd 51: 293–297 (1991).

[36] Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ: Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 359: 1811–1821 (2008).

[37] Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang D-H, Finch J, Johnson RJ: Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. Kidney Int 66: 281–287 (2004).

[38] Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A: Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. Clin Biochem 38: 1–8 (2005).

[39] Filler G, Yasin A, Medeiros M: Methods of assessing renal function. Pediatr Nephrol Berl Ger29: 183-192 (2013).

[40] Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR: Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found 43: 415–423 (2004).

[41] Gerth DJ, Wolf G: Physiologische Adaptationen während der normalen Schwangerschaft. Nephrol 4: 301–305 (2009).

[42] Gibson HM: Plasma volume and glomerular filtration rate in pregnancy and their relation to differences in fetal growth. J Obstet Gynaecol Br Commonw 80: 1067-1074 (1973).

[43] Gielen M, Pinto-Sietsma S-J, Zeegers MP, Loos RJ, Fagard R, de Leeuw PW, Beunen G, Derom C, Vlietinck R: Birth weight and creatinine clearance in young adult twins: influence of genetic, prenatal, and maternal factors. J Am Soc Nephrol JASN 16: 2471–2476 (2005).

[44] Gresser U: Diagnose und Therapie der Gicht. Dtsch Arztebl 100: A 2862-2870 (2003).

[45] Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G: Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes 9: 140–150 (2008).

[46] Guignard JP, Drukker A: Why do newborn infants have a high plasma creatinine? Pediatrics 103: e49 (1999).

[47] Hales CN, Barker D: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35: 595-601 (1992).

[48] Hawkins TL-A, Roberts JM, Mangos GJ, Davis GK, Roberts LM, Brown MA: Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. BJOG Int J Obstet Gynaecol 119: 484–492 (2012).

[49] Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP: Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version (HADS-D). Bern: Hans Huber (2011).

[50] Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF: Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. Kidney Int 63: 2113–2122 (2003).

[51] Huizink AC, Mulder EJH, Robles de Medina PG, Visser GHA, Buitelaar JK: Is pregnancy anxiety a distinctive syndrome? Early Hum Dev 79: 81–91 (2004).

[52] Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, Leiendecker-Foster C, Rynders G, Manzi J, Waheed S, Coresh J: Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found 58: 682–684 (2011).

[53] Ito H, Pacold IV, Durazo-Arvizu R, Liu K, Shilipak MG, Goff DC, Tracy RP, Kramer H: The effect of including cystatin C or creatinine in a cardiovascular risk model for asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol 174: 949–957 (2011).

[54] Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M: Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 41: 1183–1190 (2003).

[55] Kanbay M, Yilmaz MI, Sonmez A, Solak Y, Saglam M, Cakir E, Unal HU, Arslan E, Verim S, Madero M, Caglar K, Oguz Y, McFann K, Johnson RJ: Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy. Am J Nephrol 36: 324–331 (2012).

[56] Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Pollak A, Repa A, Lechleitner M, Weitgasser R: Gestationsdiabetes (GDM). Wien Klin Wochenschr 124: 58–65 (2012).

[57] Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K: Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 348: 101–108 (2003).

[58] Khoury MJ, Berg CJ, Calle EE: The ponderal index in term newborn siblings. Am J Epidemiol 132: 576–583 (1990).

[59] Kleinwechter DH: Diabetes und Schwangerschaft. Diabetol 7: 170-178 (2011).

[60] Kleinwechter DH, Schäfer-Graf U: Typ-2-Diabetes und Schwangerschaft. Diabetol 7: 39–50 (2011).

[61] Koetje PMJL, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman MEA, Peeters LL: Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockroft-Gault and MDRD formulas. Reprod Sci Thousand Oaks Calif 18: 456–462 (2011).

[62] Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BWJ: Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 146: 8–14 (2009).

[63] Kuppens M, George I, Lewi L, Levtchenko E, Allegaert K: Creatinaemia at birth is equal to maternal creatinaemia at delivery: does this paradigm still hold? J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet 25: 978–980 (2012).

[64] Larsson A, Palm M, Hansson L-O, Axelsson O: Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 89: 939–944 (2010).

[65] Laughon SK, Catov J, Provins T, Roberts JM, Gandley RE: Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 201: 402.e1–5 (2009).

[66] Lee M, Saver JL, Huang W-H, Chow J, Chang K-H, Ovbiagele B: Impact of elevated cystatin C level on cardiovascular disease risk in predominantly high

cardiovascular risk populations: a meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3: 675–683 (2010).

[67] Lertnawapan R, Bian A, Rho YH, Raggi P, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Stein CM: Cystatin C is associated with inflammation but not atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Lupus 21: 279–287 (2012).

[68] Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 145: 247-254 (2006).

[69] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt K-U: The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int 80: 17-28 (2011).

[70] Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G: Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 67: 2089-2100 (2005).

[71] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro III AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J: A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med 150: 604-612 (2009).

[72] Lind T, Godfrey KA, Otun H, Philips PR: Changes in serum uric acid concentrations during normal pregnancy. BJOG Int J Obstet Gynaecol 91: 128–132 (1984).

[73] Little RE, Sing CF: Genetic and environmental influences on human birth weight. Am J Hum Genet 40: 512-526 (1987).

[74] Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM: Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data. Am J Epidemiol 165: 734-741 (2007).

[75] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 38: 1101–1106 (2001).

[76] Morken N-H, Travlos GS, Wilson RE, Eggesbø M, Longnecker MP: Maternal glomerular filtration rate in pregnancy and fetal size. PloS One 9: e101897 (2014).

[77] Morken N-H, Travlos GS, Wilson RE, Eggesbø M, Longnecker MP: Correction: Maternal Glomerular Filtration Rate in Pregnancy and Fetal Size. PloS One 10: e0130752 (2015).

[78] Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX: Pregnancy outcomes in

women with chronic kidney disease: a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol CJASN 6: 2587–2598 (2011).

[79] Odutayo A, Hladunewich M: Obstetric Nephrology: Renal Hemodynamic and Metabolic Physiology in Normal Pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol 7: 2073–2080 (2012).

[80] Panzitt T, Zeck W, Mayer-Pickel K: Diagnose und Behandlung des Gestationsdiabetes – das Grazer Modell. Gynäkol-Geburtshilfliche Rundsch 49: 236–243 (2009).

[81] Paula LG, da Costa BEP, Poli-de-Figueiredo CE, Antonello ICF: Does uric acid provide information about maternal condition and fetal outcome in pregnant women with hypertension? Hypertens Pregnancy 27: 413–420 (2008).

[82] Plagemann A: Maternal diabetes and perinatal programming. Early Hum Dev 87: 743–747 (2011).

[83] Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP, Daftary AR, Roberts JM: Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. Am J Obstet Gynecol 194: 160.e1-e8 (2006).

[84] Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M: The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. Am J Nephrol 30: 162–170 (2009).

[85] Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, Ferrannini E: Effect of insulin on uric acid excretion in humans. Am J Physiol 268: E1–5 (1995).

[86] Raghupathy R: Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent 22 Suppl 1: 8–19 (2013).

[87] Rasmussen F, Johansson M: The relation of weight, length and ponderal index at birth to body mass index and overweight among 18-year-old males in Sweden. Eur J Epidemiol 14: 373–380 (1998).

[88] Ravelli G-P, Stein ZA, Susser MW: Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. N Engl J Med 295: 349–353 (1976).

[89] Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH: Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. Lancet Lond Engl 1: 1370–1373 (1976).

[90] Rees F, Doherty M: Patients with gout can be cured in primary care. The Practitioner 258: 15–19 (2014).

[91] Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW: Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. Hypertension 46: 1263–1269 (2005).

[92] Rosendorff C, Jogendra MRD: Uric acid: where are we? J Clin Hypertens Greenwich Conn 15: 5–6 (2013).

[93] Rothenbacher D, Kleiner A, Koenig W, Primatesta P, Breitling LP, Brenner H: Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. PloS One 7: e45907 (2012).

[94] Saxena AR, Ananth Karumanchi S, Fan S-L, Horowitz GL, Hollenberg NK, Graves SW, Seely EW: Correlation of cystatin-C with glomerular filtration rate by inulin clearance in pregnancy. Hypertens Pregnancy 31: 22–30 (2012).

[95] Schmidt M, Kimmig R: Pathophysiologie der Präeklampsie. Gynäkol-Geburtshilfliche Rundsch 47: 199–204 (2007).

[96] Schulz P, Schlotz, W, Becker P: TICS - Trierer Inventar zum chronischen Stress. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe (2004). [95] Schuster E, Weppelmann B: Plasma Urate Measurements and Fetal Outcome in Preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 12: 162–167 (1981).

[97] Schuster E, Weppelmann B: Plasma Urate Measurements and Fetal Outcome in Preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 12: 162-167 (1981).

[98] Schwab M: Intrauterine programming of disorders of brain function in later life. Gynäkol-Geburtshilfliche Rundsch 49: 13–28 (2009).

[99] Siekierka-Harreis M, Rump PDLC: Schwangerschaft und Nierenerkrankungen. Internist 52: 1167–1177 (2011).

[100] Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM: Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. BJOG Int J Obstet Gynaecol 115: 109–112 (2008).

[101] Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R: Pre-eclampsia. The Lancet 376: 631–644 (2010).

[102] Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 354: 2473-2483 (2006).

[103] Strevens, D. Wide-Swensson, A. Grub H: Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. Scand J Clin Lab Invest 61: 575–580 (2001).

[104] Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, Grubb A: Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women.

Indications of altered filtration process in pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 62: 141–147 (2002).

[105] Sturgiss SN, Dunlop W, Davison JM: Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. Baillières Clin Obstet Gynaecol 8: 209–234 (1994).

[106] Susic D, Frohlich ED: Hyperuricemia: A Biomarker of Renal Hemodynamic Impairment. Cardiorenal Med 5: 175–182 (2015).

[107] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC: Cystatin C and cardiovascular risk. Clin Chem 55: 1932–1943 (2009).

[108] Thomas L: Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. - 2. Frankfurt am Main, S. 1846-1848 (2012).

[109] Treiber M, Pečovnik Balon B, Gorenjak M: A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns. Pediatr Nephrol Berl Ger 30: 1297-1305 (2015).

[110] Trevisan G, Ramos JGL, Martins-Costa S, Barros EJG: Pregnancy in patients with chronic renal insufficiency at Hospital de Clínicas of Porto Alegre, Brazil. Ren Fail 26: 29–34 (2004).

[111] Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM: Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. N Engl J Med 359: 800–809 (2008).

[112] Walther FJ, Ramaekers LH: The ponderal index as a measure of the nutritional status at birth and its relation to some aspects of neonatal morbidity. J Perinat Med 10: 42–47 (1982).

[113] Yanik M, Feig DI: Serum urate: a biomarker or treatment target in pediatric hypertension? Curr Opin Cardiol 28: 433–438 (2013).

[114] Zoccali C, Mallamaci F: Uric acid, hypertension, and cardiovascular and renal complications. Curr Hypertens Rep 15: 531–537 (2013).

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gründe für Nichtteilnahme an der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, n = 1029 Mütter 30

Tabelle 2: Soziodemografische Analyse der teilnehmenden Mütter in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, erhoben anhand des Fragebogens bei Aufnahme in die Studie 31

Tabelle 3: Geburtshilfliche Parameter der teilnehmenden Mütter in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, erhoben anhand des Mutterpasses und KIM (Klinisches Informations Management) 33

Tabelle 4: Erkrankungen der teilnehmenden Mütter in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie vor und während der Schwangerschaft, erhoben anhand des Fragebogens 34

Tabelle 5: Einteilung Nierenfunktionsstörung der Mütter anhand der verschiedenen Berechnungsformeln MDRD, CKD-Epi (Kreatinin), CKD-Epi (Cystatin C), erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 41

Tabelle 6: Zusammenhang von mütterlichem Cystatin C und Serumharnsäure mit Inflammationsparametern der Mutter (hs-CRP, Adiponektin, Leptin), Spearman-Partial-Korrelationskoeffizient nach Adjustierung für Alter der Mutter (r), n=558 43

Tabelle 7: Zusammenhang von mütterlichem Cystatin C und Serumharnsäure mit kardiometabolischen Risikomarkern sowie der Eiweißausscheidung der Niere, Spearman Partial Korrelationskoeffizient nach Adjustierung für Alter der Mutter (r), n=558 44

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C mit mütterlichen Blutfettwerten sowie dem Haarcortisol der Mutter, Spearman Partial Korrelationskoeffizient nach Adjustierung für Alter der Mutter (r), n=558 44

Tabelle 9: Serumharnsäure der Mutter in Abhängigkeit von verschiedenen soziodemografischen Merkmalen und Vorerkrankungen, p-Werte (= Signifikanz) anhand des Kruskall-Wallis Chi-Square Test 47

Tabelle 10: Serumwerte Cystatin C der Mutter in Abhängigkeit von verschiedenen soziodemografischen Merkmalen und Vorerkrankungen, p-Werte (=Signifikanz) anhand des Kruskall-Wallis Chi-Square Test 50

Tabelle 11: Soziodemografische Merkmale der aufgenommenen Neugeborenen in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie , dargestellt sind Gesamt- sowie Analysepopulation 52

Tabelle 12: Serumkonzentrationen Blutproben Nabelschnur, n=798, erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 53

Tabelle 13: Verteilung der Geburtsmaße der Neugeborenen in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie (SGA = <10.Perzentil), n=884 54

Tabelle 14: Deskriptive Merkmale des Ponderal-Index der teilnehmenden Neugeborenen in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, n=880 55

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure sowie Cystatin C der Mutter und kindlichem Geburtsgewicht (SGA < 10.Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) 63

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und kindlicher Geburtsgröße (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) 65

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und kindlichem Kopfumfang (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) 67

Tabelle 18: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und längenassoziiertes Geburtsgewicht (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI) 69

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Serumharnsäure und Cystatin C der Mutter und PI (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit adjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI).....71

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen eGFR (CKD-Epi Cys C) der Mutter und längenassoziiertes Geburtsgewicht (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit teiladjustierter sowie volladjustierter Odds ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)....73

Tabelle 21: Zusammenhang zwischen eGFR (CKD-Epi Cys C) der Mutter und PI (SGA < 10. Perzentil), logistische Regression mit teiladjustierter sowie volladjustierter Odds ratio (OR) und 95% KI 74

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm bezüglich der Zusammensetzung der untersuchten Studienpopulation mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes 29

Abbildung 2: Univariable Analyse der Harnsäurewerte im mütterlichen Serum, n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 36

Abbildung 3: Univariable Analyse der Cystatin C-Werte im mütterlichen Serum, n=884, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 36

Abbildung 4: Univariable Analyse der Kreatininwerte im mütterlichen Serum, n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 37

Abbildung 5: Univariable Analyse HbA1c im mütterlichem Serum, n=880, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 38

Abbildung 6: Univariable Analyse der geschätzten mütterlichen GFR mittels MDRD, n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 39

Abbildung 7: Univariable Analyse der geschätzten mütterlichen GFR mittels CKD-Epi (Kreatinin), n=885, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie.....39

Abbildung 8: Univariable Analyse der geschätzten mütterlichen GFR mittels CKD-Epi (Cystatin C), n=884, Werte erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 40

Abbildung 9: Univariable Analyse der mütterlichen ACR, n=654, berechnet aus den mütterlichen Urinproben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 42

Abbildung 10: Zusammenhang zwischen mütterlicher Serumharnsäure und mütterlichem Serum-Cystatin C, n=884.....43

Abbildung 11: Zusammenhang zwischen den errechneten mütterlichen GFR-Werten mittels CKD-Epi (Cystatin C) und die CKD-Epi (Kreatinin), n=884.....45

Abbildung 12: Bland-Altman-Plot, Differenz aus GFR-Bestimmungen über CKD-Epi mit Kreatinin und Cystatin C, aufgetragen gegenüber dem Mittelwert beider Messungen; Pearson Korrelationskoeffizient r = -0,328, p= <0,0001, Einheit GFR [ml/min/m^2].....46

Abbildung 13: Korrelation zwischen Serumharnsäure der Mutter und der Serumharnsäure im Nabelschnurblut, n=798, erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 56

Abbildung 14: Korrelation zwischen Serumkreatinin der Mutter und Serumkreatinin im Nabelschnurblut, n=798, erhoben im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie. 57

Abbildung 15: Korrelation zwischen mütterlicher Serumharnsäure und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=0,056, p=0,10 58

Abbildung 16: Korrelation zwischen mütterlicher Cystatin C und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=0,189, p=<0,0001.....59

Abbildung 17: Korrelation zwischen mütterlicher GFR anhand der MDRD und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=-0,096, p=0,0042.....60

Abbildung 18: Korrelation zwischen mütterlicher GFR anhand der CKD-Epi (Kreatinin) und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=-0,098, p=0,0035 61

Abbildung 19: Korrelation zwischen mütterlicher GFR anhand der CKD-Epi (Cystatin C) und Geburtsgewicht des Neugeborenen; r=-0,190, p=<0,0001 62

9. Anhang

- Fragebogen zur Studie

ID der Mutter

Ulmer Spatz Gesundheitsstudie

Benutzen Sie bitte einen dunklen Kugelschreiber zum Ausfüllen, keinen Filzstift.
Korrigieren Sie bitte falsch markierte Kästchen durch komplettes Schwärzen:
Großbuchstaben und Zahlen schreiben Sie bitte deutlich in dafür vorgesehene Felder: 16

Persönliche Fragen

Ausfülldatum . .

1. Welchen höchsten Schulabschluss haben Sie?	☐ Keinen Schulabschluss ☐ Hauptschulabschluss ☐ Realschulabschluss (Mittlere Reife, Fachhochschulreife) ☐ Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule, Polytechnische Oberschule) ☐ Abitur (Hochschulreife, Erweiterte Oberschule) ☐ Sonstiges bitte nennen:
2. Was ist Ihr höchster beruflicher Abschluss?	☐ Keinen beruflichen Abschluss ☐ Lehre ☐ Berufsfachschule, Handelsschule ☐ Fachschule (z.B. Meister-, Technikerschule) ☐ Universität/Fachhochschule/Sonstige Hochschule ☐ Sonstiges bitte nennen:
3. Welche Nationalität haben Sie?	
4. Sind Sie in Deutschland geboren?	☐ Ja ☐ Nein **Falls nein**, in welchem Land sind Sie geboren?

Fragen zu Ihrer Erwerbstätigkeit

5. Waren Sie **vor dem Eintritt in den Mutterschutz** erwerbstätig, d.h. gingen Sie einer bezahlten Tätigkeit nach? *(Bitte antworten Sie auch mit "Ja", wenn Sie aufgrund von Krankheit oder Urlaub zeitweise abwesend waren.)*	☐ Ja ➡ **Bitte weiter mit den Fragen 7-9** ☐ Nein ➡ **Bitte beantworten Sie nur Frage 6**

Wenn Sie vor dem Eintritt nicht erwerbstätig waren...

6. Welcher Gruppe gehörten Sie an? Waren Sie...? *(Mehrfachnennungen möglich)*	☐ In Erziehungsurlaub/Elternzeit ☐ Arbeitslos gemeldet ☐ Auf der Schule/Hochschule/Universität ☐ Hausfrau ☐ Sonstiges, bitte nennen: ➡ **Bitte weiter mit Frage 10**

Wenn Sie vor dem Eintritt in den Mutterschutz erwerbstätig waren

7. Wie viele Beschäftigungsverhältnisse in **nicht selbständiger Beschäftigung** hatten Sie zuletzt?	☐ Eines ☐ Mehr als eines ☐ Selbständige Tätigkeit
8. Welcher Erwerbstätigkeit (selbständig oder nicht selbständig) gingen Sie **bis zum Eintritt in den Mutterschutz** nach? *(Mehrfachnennungen möglich)*	☐ Vollzeiterwerbstätig (mindestens 35 Stunden/Woche) ☐ Teilzeiterwerbstätig (weniger als 35 Stunden/Woche) ☐ In betrieblicher Ausbildung/Lehre ☐ Geringfügig erwerbstätig, 400-Euro-Job, Minijob, gelegentlich oder unregelmäßig beschäftigt
9. Zu welcher Berufsgruppe gehörten Sie zuletzt? *(Bei Mehrfachbeschäftigung berücksichtigen Sie bitte nur Ihren Hauptberuf, also den, für den Sie in der Woche am meisten Zeit aufwenden.)*	☐ Leitende Position (z.B. Geschäftsführerin, Direktorin) ☐ Mittlere Führungsposition (z.B. Meisterin, Abteilungsleiterin) ☐ Mittlere Angestellte/Beamtin (z.B. Sachbearbeiterin, Assistentin) ☐ Einfache Angestellte/Beamtin (z.B. Verkäuferin, Oberamtsmeisterin) ☐ Facharbeiterin ☐ Un-/angelernte Arbeiterin ☐ Selbstständige (z.B. Ladenbesitzerin, Handwerkerin) ☐ Freiberuflerin (z.B. Ärztin, Rechtsanwältin) ☐ Sonstige bitte nennen:

Fragen zu Ihrer Gesundheit

10. Haben Sie oder hatten Sie eine der folgenden, **von einem Arzt diagnostizierten** Erkrankungen?	Ja	Alter bei Erstdiagnose	Nein
Bluthochdruck vor dieser Schwangerschaft	☐	☐☐	☐
Heuschnupfen	☐	☐☐	☐
Asthma	☐	☐☐	☐
asthmatische, spastische, obstruktive Bronchitis	☐	☐☐	☐
sonstige Bronchitis	☐	☐☐	☐
Pseudokrupp	☐	☐☐	☐
Neurodermitis (endogenes Ekzem, atopische Dermatitis)	☐	☐☐	☐
ADS/ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-(Hyperaktivitäts)-Störung)	☐	☐☐	☐
Depression	☐	☐☐	☐
Essstörung	☐	☐☐	☐
Diabetes mellitus	☐	☐☐	☐
Migräne	☐	☐☐	☐

11. Wurde bei Ihnen aufgrund einer Allergie schon einmal eine Hyper-/Desensibilisierung durchgeführt?

☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, wie wurde diese durchgeführt?

☐ Tabletten/Tropfen ☐ Spritzen

12. Haben Sie **vor** dieser Schwangerschaft regelmäßig Medikamente eingenommen (Dauermedikation)?



☐ Ja ☐ Nein

Wenn ja, welche?

Präparat ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Präparat ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

13. Hatten Sie im Laufe dieser Schwangerschaft folgende Beschwerden bzw. Erkrankungen?	
Akute fieberhafte Erkrankung	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, in welchem Zeitraum? Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ **Wenn ja**, mit ärztlicher Hilfe? ☐ Ja ☐ Nein
Erkältung/Schnupfen	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, in welchem Zeitraum? Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ **Wenn ja**, mit ärztlicher Hilfe? ☐ Ja ☐ Nein
14. Nahmen Sie **während** dieser Schwangerschaft Medikamente ein?	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, welche und wie lange? Präparat ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ Präparat ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ Präparat ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐ Präparat ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Von SSW ☐☐ bis SSW ☐☐

Fragen zu Ihrem Rauchverhalten und zum Alkoholkonsum

15. Haben Sie **bisher** in Ihrem Leben mindestens 100 Zigaretten geraucht?	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, wie alt waren Sie, als Sie mit dem Zigarettenrauchen begonnen haben? ☐☐ Jahre
16. Haben Sie **im Jahr vor** dieser Schwangerschaft geraucht?	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, wie viele Zigaretten pro Tag? ☐☐☐
17. Haben Sie **während** dieser Schwangerschaft geraucht?	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, wie viele Zigaretten pro Tag? ☐☐☐
18. Haben Sie **im Jahr vor** dieser Schwangerschaft gelegentlich oder regelmäßig Alkohol getrunken? 	☐ Ja ☐ Täglich ☐ Gelegentlich ☐ Nein **Wenn ja**, wie viel Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche getrunken? ☐☐ Flaschen Leichtbier/Radler (0,5 l) pro Woche ☐☐ Flaschen Bier (0,5 l) pro Woche ☐☐ Gläser Wein (0,25 l) pro Woche ☐☐ Gläser Sekt (0,1 l) pro Woche ☐☐ Gläser Schnaps (2 cl) pro Woche
19. Haben Sie **während** dieser Schwangerschaft gelegentlich oder regelmäßig Alkohol getrunken?	☐ Ja ☐ Täglich ☐ Gelegentlich ☐ Nein **Wenn ja**, wie viel Alkohol haben Sie durchschnittlich pro Woche getrunken? ☐☐ Flaschen Leichtbier/Radler (0,5 l) pro Woche ☐☐ Flaschen Bier (0,5 l) pro Woche ☐☐ Gläser Wein (0,25 l) pro Woche ☐☐ Gläser Sekt (0,1 l) pro Woche ☐☐ Gläser Schnaps (2 cl) pro Woche

Fragen zu Ihrer Wohnsituation

20. Wie viele Zimmer hat Ihre Wohnung bzw. Ihr Haus? *(Ohne Küche, Bad und Keller. Halbe Zimmer (ohne eigene Tür) zählen nicht extra. Bei z.B. 3,5 Zimmer bitte 3 Zimmer angeben.)*	☐☐ Zimmer
21. Wie viele Quadratmeter misst Ihre Wohnung in etwa?	☐☐☐ Quadratmeter
22. Wie viele Personen leben zukünftig ständig in dieser Wohnung? *(Bitte zählen Sie auch das Neugeborene/ die Neugeborenen mit)*	☐☐ Personen
23. Wurde in der Wohnung, in der Sie die Schwangerschaft ausgetragen haben, geraucht? 	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, wie viele Zigaretten/Zigarren/Pfeifen wurden insgesamt durchschnittlich in der Wohnung geraucht? ☐☐☐ Zigaretten/Tag ☐☐☐ Zigarren/Tag ☐☐☐ Pfeifen/Tag

Fragen zu Ihrem Haar

24. Wie ist Ihre natürliche Haarfarbe?	☐ blond ☐ rot ☐ braun ☐ schwarz
25. Ist Ihr Haar derzeit in irgendeiner Form chemisch behandelt? *(Mehrfachnennungen möglich)*	☐ Ja ☐ Nein **Wenn ja**, wie? ☐ getönt ☐ gefärbt ☐ blondiert ☐ Dauerwelle
26. Wie häufig waschen Sie Ihr Haar in der Regel?	☐☐ Mal pro Woche

Fragen zu Ihren Ängsten und Sorgen während dieser Schwangerschaft

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ängste und Sorgen, die Sie vielleicht **während Ihrer Schwangerschaft** erlitten haben oder die Ihnen vielleicht während Ihrer Schwangerschaft begegnet sind.

	Nie oder fast nie	Manchmal	Häufig	Meistens
27. Ich habe mir Sorgen über die Wehenschmerzen während der Entbindung gemacht.	☐	☐	☐	☐
28. Ich hatte Angst vor der Entbindung, weil ich vorher nie eine erlebt hatte.	☐	☐	☐	☐
	☐ Trifft nicht zu			
29. Ich habe mir Sorgen darüber gemacht, nicht in der Lage zu sein, mich während der Geburt selbst zu kontrollieren und fürchtete, dass ich schreien werde.	☐	☐	☐	☐
30. Ich habe/hatte Angst, das Kind könnte geistig behindert sein oder einen Hirnschaden erleiden.	☐	☐	☐	☐
31. Ich hatte Angst unser Kind könnte totgeboren werden oder während der Entbindung sterben.	☐	☐	☐	☐
32. Ich habe/hatte Angst, dass unser Baby einen körperlichen Defekt haben könnte oder bin/war besorgt, dass irgendetwas mit unserem Baby körperlich nicht in Ordnung sein könnte.	☐	☐	☐	☐
33. Manchmal denke ich, dass unser Kind einen schlechten Gesundheitszustand haben könnte, oder sehr krankheitsanfällig werden wird.	☐	☐	☐	☐
34. Ich mache mir Sorgen darüber, dass ich meine Figur nach der Entbindung nicht zurückgewinnen werde.	☐	☐	☐	☐
35. Ich bin betroffen über meine unattraktive Erscheinung.	☐	☐	☐	☐
36. Ich bin besorgt über meine enorme Gewichtszunahme.	☐	☐	☐	☐

Fragen zu Ihrem Befinden

Dieser Fragebogen bezieht sich auf Ihr Befinden innerhalb der vergangenen Woche. Kreuzen Sie bitte die Aussage an, die am besten beschreibt, wie Sie sich **in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben**!

37. Ich fühle mich angespannt und überreizt	☐ Meistens ☐ Oft ☐ Von Zeit zu Zeit/Gelegentlich ☐ Überhaupt nicht
38. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher	☐ Ganz genau so ☐ Nicht ganz so sehr ☐ Nur noch ein wenig ☐ Kaum oder gar nicht
39. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte	☐ Ja, sehr stark ☐ Ja, aber nicht allzu stark ☐ Etwas, aber es macht mir keine Sorgen ☐ Überhaupt nicht
40. Ich kann lachen und die lustigen Dinge sehen	☐ Ja, so viel wie immer ☐ Nicht mehr ganz so viel ☐ Inzwischen viel weniger ☐ Überhaupt nicht
41. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf	☐ Einen Großteil der Zeit ☐ Verhältnismäßig oft ☐ Von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft ☐ Nur gelegentlich/nie
42. Ich fühle mich glücklich	☐ Überhaupt nicht ☐ Selten ☐ Manchmal ☐ Meistens
43. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen	☐ Ja, natürlich ☐ Gewöhnlich schon ☐ Nicht oft ☐ Überhaupt nicht

44. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst	☐ Fast immer ☐ Sehr oft ☐ Manchmal ☐ Überhaupt nicht
45. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend	☐ Überhaupt nicht ☐ Gelegentlich ☐ Ziemlich oft ☐ Sehr oft
46. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren	☐ Ja, das stimmt genau ☐ Ich kümmere mich nicht so darum wie ich sollte ☐ Evtl. kümmere ich mich zu wenig darum ☐ Ich kümmere mich soviel darum wie immer
47. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein	☐ Ja, tatsächlich sehr ☐ Ziemlich ☐ Nicht sehr ☐ Überhaupt nicht
48. Ich blicke mit Freude in die Zukunft	☐ Ja, sehr ☐ Eher weniger als früher ☐ Viel weniger als früher ☐ Kaum oder gar nicht
49. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand	☐ Ja, tatsächlich sehr oft ☐ Ziemlich oft ☐ Nicht sehr oft ☐ Überhaupt nicht
50. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen	☐ Oft ☐ Manchmal ☐ Eher selten ☐ Sehr selten

Mit freundlicher Genehmigung des Verlages Hans Huber

Fragen zu Ihren Erfahrungen

Auf den folgenden Seiten finden Sie einige Fragen, die Sie danach beurteilen sollen, wie häufig Sie die darin angesprochene Erfahrung bzw. Situation gemacht bzw. erlebt haben. Denken Sie bei der Beantwortung bitte an die, vom heutigen Tag aus gesehen, **vergangenen drei Monate.**

	Nie	Selten	Manchmal	Häufig	Sehr häufig
51. Befürchtung, dass irgendetwas Unangenehmes passiert	☐	☐	☐	☐	☐
52. Ich bemühe mich vergeblich, mit guten Leistungen Anerkennung zu erhalten	☐	☐	☐	☐	☐
53. Zeiten, in denen ich zu viele Verpflichtungen zu erfüllen habe	☐	☐	☐	☐	☐
54. Zeiten, in denen ich sorgenvolle Gedanken nicht unterdrücken kann	☐	☐	☐	☐	☐
55. Obwohl ich mein Bestes gebe, wird meine Arbeit nicht gewürdigt	☐	☐	☐	☐	☐
56. Erfahrung, dass alles zu viel ist, was ich zu tun habe	☐	☐	☐	☐	☐
57. Zeiten, in denen ich mir viele Sorgen mache und nicht damit aufhören kann	☐	☐	☐	☐	☐
58. Zeiten, in denen ich nicht die Leistung bringe, die von mir erwartet wird	☐	☐	☐	☐	☐
59. Zeiten, in denen mir die Verantwortung für andere zur Last wird	☐	☐	☐	☐	☐
60. Zeiten, in denen mir die Arbeit über den Kopf wächst	☐	☐	☐	☐	☐
61. Befürchtung, meine Aufgaben nicht erfüllen zu können	☐	☐	☐	☐	☐
62. Zeiten, in denen mir die Sorgen über den Kopf wachsen	☐	☐	☐	☐	☐

© by Hogrefe-Verlag für Psychologie, GmbH & Co. KG

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

In den folgenden Zeilen haben Sie die Möglichkeit, uns Ihre Meinung, Kritik und Anmerkungen mitzuteilen.

Ihr Studienteam.

10. Danksagung

Inhalte der Seite aus Gründen des Datenschutzes entfernt

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Miriam Müller
Geboren	11.11.1987 in Stuttgart

Ausbildung

1998 – 2007	Gymnasium Balingen, Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife
ab 10/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
09/2010	Erstes Staatsexamen Humanmedizin (Physikum)
Ab 10/2011	Beginn der Dissertation am Institut für Epidemiologie, Universität Ulm im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie
04/2014	Zweites Staatsexamen Humanmedizin (schriftlicher Teil)
05/2014-04/2015	Praktisches Jahr • Chirurgie (Norrköping, Schweden) • Innere Medizin (Newcastle, Großbritannien/Ravensburg) • Psychiatrie (Weissenau, Ravensburg)
05/2015	Drittes Staatsexamen Humanmedizin (mündlicher Teil)