Universität Ulm
Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie
Institutsdirektor: Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher, MPH

Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus sowie der Geburtsdauer und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen: Ergebnisse einer Geburtskohortenstudie

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

Larissa Thiel
Ulm
2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher, MPH
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Koenig

Tag der Promotion: 28.04.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis III

1 Einleitung 1

1.1 Grundlegende Definitionen der Einflussgrößen Geburtsmodi, Geburtsdauer, Anästhesieverfahren 1

1.1.1 Historischer Rückblick 3

1.1.2 Geburtsmodi im Vergleich 4

1.2 Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen 7

1.2.1 Adiponektin 8

1.2.2 C-reaktives Protein 9

1.2.3 Leptin 10

1.3 Fragestellung 11

2 Material und Methoden 12

2.1 Studiendesign und Studienpopulation 12

2.2 Informationsvermittlung im Vorfeld der Studie und Basisrekrutierung 13

2.3 Fragebogen (siehe 7. Anhang) 15

2.4 Einflussgrößen: Geburtsmodus und Geburtsdauer 16

2.5 Zielgrößen: Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen 17

2.6 Störgrößen 18

2.7 Statistische Methoden 20

3 Ergebnisse 22

3.1 SPATZ-Population und Studienpopulation 22

3.2 Univariate Darstellung der Einfluss- und Zielgrößen 30

3.3 Linearer Zusammenhang zwischen den Inflammationsparametern 33

3.4 Bivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen 34

3.5 Bivariater Zusammenhang zwischen Geburtsdauer und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen 41

3.6 Bivariater Zusammenhang zwischen eingesetztem Anästhesieverfahren und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut von Neugeborenen ...44
3.7 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen 45
3.7.1 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen 48
3.7.2 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen 49
3.7.3 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen 49
3.8 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsdauer und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen 50
3.9 Multivariater Zusammenhang zwischen eingesetztem Anästhesieverfahren und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen ...51
4 Diskussion 53
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 53
4.2 Die Verteilung der Geburtsmodi im Vergleich 54
4.3 Zusammenhang zwischen Geburtsmodus, Geburtsdauer, eingesetzten Anästhesieverfahren und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen 56
4.3.1 Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen 56
4.3.2 CRP- Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen 61
4.3.3 Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen 65
4.4 Stärken und Schwächen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie 70
5 Zusammenfassung 74
6 Quellenangaben 76
7 Anhang 89
8 Danksagung 101

Abkürzungsverzeichnis

Adiponektinkonz.	= Adiponektinkonzentration
Amniotomie	= Fruchtblasensprengung
APGAR-Score	= Punkteschema zur standardisierten Beurteilung von Neugeborenen
BMI	= Body-Mass-Index
CRP	= C-reaktives Protein
CRP-Konz.	= CRP-Konzentration
ELISA	= enzyme-linked immunosorbent assay
GMV	= Geometrisches Mittelwerts-verhältnis
HbA1c	= Glykohämoglobin
hs- CRP	= hochsensitives CRP
IL- 6	= Interleukin 6
i.B.a.	= in Bezug auf
kDa	= Kilo- Dalton
KIM	= Informationsverarbeitungssystem der Universität Ulm
Leptinkonz.	= Leptinkonzentration
LGA	= large for gestational age
Max	= Maximum
Md	= Median
µg/ L	= Mikrogramm pro Liter
mg/L	= Milligramm pro Liter
Min	= Minimum
Mw	= Mittelwert
N	= Größe der Grundgesamtheit
n	= Anzahl der Merkmals-ausprägungen
ng/ml	= Nanogramm pro Milliliter
ob	= obese
p	= p- Wert

p25	= 25. Perzentile
p75	= 75. Perzentile
Q1	= 25. Perzentile
Q3	= 75. Perzentile
(r)	= Pearson'scher Korrelations-koeffizient
SD/STD	= Standardabweichung
Sectio caesaria	= Kaiserschnitt/ Schnittentbindung
SGA	= small for gestational age
SS	= Schwangerschaft
Std.	= Stunden
TNF alpha	= Tumornekrosefaktor alpha
WHO	= Weltgesundheitsorganisation
95% KI	= 95-prozentiges Konfidenzintervall

1 Einleitung

1.1 Grundlegende Definitionen der Einflussgrößen Geburtsmodi, Geburtsdauer, Anästhesieverfahren

In der deutschen Verordnung des Personenstandgesetzes (Kapitel 5, § 31 Absatz 1) ist eine Lebendgeburt folgendermaßen definiert: „Eine Lebendgeburt liegt vor, wenn bei einem Kind nach der Scheidung vom Mutterleib entweder das Herz geschlagen oder die Nabelschnur pulsiert oder die natürliche Lungenatmung eingesetzt hat.“ Der Geburtsmodus beschreibt die Art und Weise der Scheidung vom Mutterleib.

Beim Menschen entspricht die Spontangeburt dem „normalen“ Geburtsmodus. Eng damit verwandt sind die vaginal assistierten Entbindungen, Vakuum- und Forcepsextraktion. Sie sollen eine spontane Geburt unterstützen. Die vaginalen Operationsverfahren kommen nur unter bestimmten Voraussetzungen und in ausgewählten Situationen zum Einsatz. Indikationen zur Einleitung einer Vakuumextraktion sind eine drohende fetale Asphyxie, ein Geburtsstillstand in der Austreibungsphase sowie mütterliche Vorerkrankungen, die ein Mitpressen während des Geburtsvorgangs verbieten. Die Vakuumextraktion stellt zwar kein Risiko für die Kompression des kindlichen Schädels dar, jedoch besteht die Gefahr von intrakraniellen Blutungen. Vaginale Entbindungen von Frühgeborenen sollten daher möglichst nicht durch eine Vakuumextraktion unterstützt werden.

Die Indikationen zur Anwendung der Forcepsextraktion sind sehr ähnlich. Die Zangenextraktion darf im Gegensatz zur Vakuumextraktion jedoch auch bei Frühgeborenen angewendet werden. Während der Entbindung muss auf eine drohende Kompression des kindlichen Schädels geachtet werden. In seltenen Fällen kann es zu Facialisparesen, Plexussschäden und Schädelfrakturen kommen. Außerdem besteht eine Verletzungsgefahr der Mutter im Bereich des Damms und der Scheide.

Wird der Fetus auf operativem Weg aus dem Uterus geholt (Laparotomie und Hysterotomie), spricht man von einer Sectio caesaria (synonym auch: Schnittentbindung oder Kaiserschnitt). Die primäre Sectio wird durchgeführt, bevor es zu einem Blasensprung kommt und muttermundswirksame Wehen einsetzen.

Es handelt sich um eine geplante operative Entbindung der Mutter. Man unterscheidet absolute und relative medizinische Indikationen für eine primäre Sectio. Liegen keine einschränkenden mütterlichen Vorerkrankungen oder kindliche Anomalien vor, steht es prinzipiell jeder Schwangeren in Deutschland zu, selbst über den Geburtsmodus zu bestimmen. Ein sogenannter Wunschkaiserschnitt ist eine primäre Sectio, für die keine medizinische Indikation besteht.

Unter einer sekundären Sectio versteht man definitionsgemäß die Durchführung eines Kaiserschnitts nach erfolgtem Blasensprung oder bei bereits eingesetzten muttermundswirksamen Wehen. Der sekundären Sectio liegt immer eine medizinische Indikation zugrunde. Die Eil- und Notsectio stellen zwei Sonderformen der Sectio caesaria dar. Bei der sogenannten Notsectio handelt es sich um einen medizinischen Notfall. Anders als bei einer geplanten Sectio, die üblicherweise in Epidural- oder Spinalanästhesie durchgeführt wird, ist bei der Notsectio eine Intubationsnarkose obligat. Zwischen der Entscheidung zur Notsectio und der Scheidung des Kindes vom Mutterleib sollten maximal 20 Minuten vergehen. [92]

Bei der oben genannten Epiduralanästhesie, dem am häufigsten eingesetzten Anästhesieverfahren in der Geburtshilfe, appliziert man über einen Katheter ein niedrig konzentriertes Lokalanästhetikum in den Epiduralraum. Häufig geschieht dies in Kombination mit einem Opioid. Nach Applikation ist der Wirkungseintritt nach zehn bis zwanzig Minuten zu erwarten. [92]

Der routinemäßige Einsatz von Anästhesieverfahren in der Geburtshilfe ist jedoch keineswegs trivial. In der Literatur wird eine Assoziation zwischen dem Anästhesieverfahren und der Geburtsdauer beschrieben. [12] Die physiologische Geburtsdauer bei erstgebärenden Frauen liegt im Mittel bei 6,4 Stunden. Bei mehrgebärenden Frauen verkürzt sie sich auf durchschnittlich 4,8 Stunden. [92] Abweichungen im Sinne einer überstürzten Geburt oder eines protrahierten Geburtsverlaufs können Risiken für das Neugeborene darstellen. Von einem protrahierten Geburtsverlauf spricht man ab einer Geburtsdauer von mehr als 12 Stunden bei Erstgebärenden und mehr als 8 Stunden bei Mehrgebärenden. Eine einheitliche Definition einer überstürzten Geburt existiert derzeit nicht. [92]

Postpartale Adaptationsstörungen, fetale Hypoxien und Störungen des Säure-Basen-Haushalts können die Folge sein.

Nicht nur das eingesetzte Anästhesieverfahren, sondern auch Verfahren zur Geburtseinleitung können die Geburtsdauer beeinflussen. [1] Indikationen zur medikamentösen Geburtseinleitung können ein pathologisches Kardiotokogramm, Überschreitung der Tragzeit, fetale Pathologien etc. sein. In einigen Fällen wird eine instrumentelle Fruchtblasensprengung (Amniotomie) unterstützend eingesetzt. Nach einem Aufklärungsgespräch kann entweder ein intrazervikales Prostaglandin E^2-Gel appliziert werden, eine orale Prostaglandin E^2 -Tablette verabreicht oder eine intravenöse Oxytozin- Infusionstherapie begonnen werden. [92]

1.1.1 Historischer Rückblick

Es wurden schon sehr früh operative Verfahren entwickelt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit des Ungeborenen zu verbessern. Die Anfänge des Kaiserschnitts reichen bis ins 6. Jahrhundert n. Chr. zurück. Zu dieser Zeit wurde im Römischen Recht die „lex regia“ manifestiert. Dieses Gesetz beinhaltet das Gebot der „Ausschneidung der Früchte“ aus dem Körper schwanger Verstorbener. [27]

Weitergeführt wurde dieses Vorgehen im christlichen Abendland mit der Intention, ein eventuell noch lebendes Kind einer schwanger Verstorbenen dem Taufsakrament zuführen zu können. Nach Verordnung des Magistrats distanzierte sich im Jahre 1740 die Stadt Ulm allerdings von diesem strikten Vorgehen. Es wurde festgelegt, dass die Durchführung der Schnittentbindung in der Entscheidungskraft des Ehemanns liegen sollte. Bis ins 19. Jahrhundert bedeutete der Kaiserschnitt den sicheren Tod für die Schwangere und kam nur als letzte Möglichkeit in Frage. Statistische Auswertungen kommen zu dem Ergebnis, dass auch noch im Zeitraum von 1800 bis 1850 die Müttersterblichkeit nach einem Kaiserschnitt bei etwa 60% lag. [56]

Im Jahr 1876 wurde vom Italiener Edoardo Porro eine Methode entwickelt, bei der zumindest in der Hälfte der Fälle das Überleben der Frau gesichert werden

konnte. Ausschlaggebend hierfür war in erster Linie die Beachtung verbesserter Hygienestandards und die Einführung der Anästhesie. [56]

Im Jahr 1881 wurde von Ferdinand Adolf Kehrer erstmals eine Frau mittels Querschnitt und nicht wie bis dato durch einen Längsschnitt entbunden. Max Sänger führte diese Methode fort und erweiterte sie um einen zweischichtigen Nahtverschluss des Uterus. Bis heute ist diese Vorgehensweise etabliert und wird in modernster Form weltweit praktiziert.

1.1.2 Geburtsmodi im Vergleich

Die Sectio caesaria hat sich im Laufe der Zeit von einer ultima ratio (siehe 1.1.1) zu einer echten Alternative zur Spontangeburt entwickelt. Laut Statistischem Bundesamt ist der Anteil der Kaiserschnittentbindungen an den Krankenhausentbindungen von 1991 (15,3%) bis 2011 stetig gestiegen. Im Jahr 2012 brachte in Deutschland beinahe ein Drittel (31,7%) der im Krankenhaus entbundenen Frauen ihre Kinder per Kaiserschnitt zur Welt. Somit hat sich die Rate an Kaiserschnittentbindungen zwischen 1991 und 2012 in Deutschland mehr als verdoppelt. Auch im Jahr 2013 ließ sich ein Anteil an Kaiserschnittentbindungen von 31,8% vermerken. Andere Geburtshilfen (Vakuum- und Forcepsextraktion) wurden selten angewendet und zeigen einen leicht rückläufigen Trend. [91]

Auch international ist ein eindeutiger Anstieg an durchgeführten Kaiserschnitten zu verzeichnen. [86][23][75][57] Weltweit beträgt die Sectiorate 15%. Am häufigsten wird die Sectio caesarea in Lateinamerika und der Karibik durchgeführt. Afrika zeigt den geringsten Anteil an Schnittentbindungen. [7]

Die Entbindung mittels Kaiserschnitt war lange Zeit mit einer hohen kindlichen und vor allem mütterlichen Sterblichkeitsrate assoziiert (siehe 1.1.1). [56] Durch den medizinischen Fortschritt konnte die mütterliche Sectioletalität stark reduziert werden.

Die Bayrische Perinatalerhebung ergab zwar, dass das mütterliche Sterblichkeitsrisiko in den Jahren 1989-1994 bei der Sectio caesaria etwa um den Faktor 6-7 höher war als das Letalitätsrisiko bei einer vaginalen Entbindung. Betrachtet man jedoch die absoluten Zahlen, dann zeigt sich, dass die

Sectioletalität einer präoperativ gesunden Schwangeren in den Jahren 1989-1994 lediglich bei etwa 0,13‰ (1:7700) lag. [105] Vermutlich hat die Sectioletalität in den vergangenen 20 Jahren noch weiter abgenommen.

Wenn aber die Frage nach der Sterblichkeit in der westlichen Welt heutzutage keine große Rolle mehr spielt, müssen gerade die kurz- und langfristigen Folgen der verschiedenen Geburtsmodi im Vergleich zur vaginalen Geburt betrachtet werden. Einige Vor- und Nachteile liegen auf der Hand: Vorteile des Kaiserschnitts bestehen in der schnellen Durchführbarkeit und Geburtsbeendigung. Außerdem besteht ein Vorteil bei der Geburt von Frühgeborenen, da es im Vergleich zur spontanen Entbindung zu keiner Kompression des kindlichen Kopfes kommt und somit Komplikationen wie Hirnblutungen reduziert werden können. Nachteile eines Kaiserschnitts ergeben sich bei Neugeborenen vor allem durch das Auftreten einer „nassen Lunge“. Diese entsteht durch die fehlende Thoraxkompression des Kindes während der Durchquerung des Geburtskanals bei der Spontangeburt. Anpassungsstörungen des Kindes können die Folge sein. Bei der Vakuumextraktion besteht für das Neugeborene ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen. Bei der Forcepsextraktion kommt es in seltenen Fällen zu Facialisparesen, Plexussschäden oder Schädelfrakturen des Neugeborenen. Mütterliche Verletzungen treten bei der Forcepsextraktion verhältnismäßig häufig auf. [92] Auch intraoperative und postpartale Risiken (Infektionen, Organverletzungen, thromboembolische Ereignisse), denen eine Mutter während der Kaiserschnittentbindung ausgesetzt ist, sollten Beachtung finden. [16][34][59]

Neben den offensichtlichen Stärken und Schwächen der verschiedenen Geburtsmodi beschäftigen sich viele epidemiologische Studien mit den weniger transparenten Konsequenzen des Geburtsmodus auf die kurz- und langfristige kindliche gesundheitliche Entwicklung. Bezüglich der kognitiven Entwicklung beispielsweise zeigte sich kein Unterschied zwischen Kindern, die vaginal oder per Kaiserschnitt entbunden wurden. [51]

Eine britische longitudinale Kohortenstudie untersuchte über 15 Jahre die Entwicklung des Körpergewichts von Kindern, die durch einen Kaiserschnitt entbunden wurden. In Relation zur Vergleichsgruppe (Spontangeburt) konnte nach Adjustierung ein erhöhtes Körpergewicht in der Kindheit und Adoleszenz

nachgewiesen werden. [10] Belegt wird dieser Sachverhalt von einer anderen Studie, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und späterem Körpergewicht ermittelt. Kinder (mittleres Alter: 11,93 Jahre), die durch eine Sectio auf die Welt kamen, zeigten annähernd die zweifache Wahrscheinlichkeit übergewichtig oder adipös zu sein. [104] Dieser Effekt des erhöhten BMI bei per Kaiserschnitt entbundenen Kindern zeigte sich auch schon im Alter von 3 Jahren sowie im Erwachsenenalter. [41][17]

Eine weitere Studie kommt zu dem Ergebnis, dass der Geburtsmodus drastische Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes haben kann. Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten gewisser Leukämie-Subtypen (CD 10+ und CD19+ ALL). [30]

Weitere Ergebnisse gehen aus einer Studie hervor, die nach Kaiserschnittentbindung ein signifikant erhöhtes kindliches Risiko für Asthma bronchiale und Gastroenteritiden postuliert. [37] Als ursächlich betrachtet wird hierbei eine verschobene intestinale mikrobielle Besiedlung bei Kindern, die per Kaiserschnitt geboren wurden. [35][73] Anders als bei der vaginalen Geburt sind Neugeborene, die mittels Kaiserschnittentbindung zur Welt kommen, nicht der protektiven vaginalen Keimflora, sondern vor allem Hautkeimen wie Staphylokokken, Corynebakterien und Propionibakterien ausgesetzt. [20] Diese alternierende mikrobielle Besiedlung zeigt eine signifikante Modulation auf das Immunsystem des Neugeborenen. [42][106]

Konsequenz einer mikrobiellen Dysbalance kann auch ein vermehrtes Auftreten von Diabetes mellitus Typ I sein. [82] Die BABYDIAB- Langzeitstudie befasst sich mit dieser Thematik. Diese Studie beobachtet die gesundheitliche Entwicklung von Kindern aus diabetesvorbelasteten Familien. Kinder, die per Sectio geboren wurden, haben im Vergleich zu Kindern, die spontan zur Welt kamen, ein deutlich erhöhtes Risiko, bis zum 12. Lebensjahr an einem Diabetes mellitus Typ I zu erkranken. [11] Weitere Folgen stellen eine erhöhte Empfindlichkeit für Allergien und Asthma dar. [4]

In einer großen retrospektiven Kohortenstudie konnte eine Assoziation zwischen gehäuftem kindlichem Auftreten von allergischer Rhinokonjunktivitis und der Entbindung mittels Sectio caesaria gefunden werden. [79]

Untersucht wurde auch der Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Auftreten einer Bronchiolitis und Pneumonie im Alter von 0 bis 23 Monaten. Es wurde ein vermehrtes Auftreten von Bronchiolitiden bei Kindern festgestellt, die per Sectio geboren wurden. [69][73] Darüber hinaus wurden Atemprobleme bei Kindern im Zusammenhang mit Entzündungsmarkern im Nabelschnurblut untersucht. Die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut gab bei Kindern mit atopischen Erkrankungen in der Familienanamnese einen Hinweis auf ein vermehrtes Auftreten von Atembeschwerden. [81] Auch die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen scheint Einfluss auf die kindliche Entwicklung zu haben. So wurde bei niedrigen Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut ein schnelleres kindliches Wachstum im ersten Lebensjahr festgestellt. [47] Beiden Größen gemeinsam ist, dass sie sowohl mit der frühkindlichen Gewichtszunahme als auch mit dem kindlichen BMI in Zusammenhang stehen. [61]

Somit ist es offensichtlich, dass frühkindliche Inflammationsmarker einen wesentlichen Beitrag zur Klärung der Pathogenese verschiedener Erkrankungen leisten können.

1.2 Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Unter dem Begriff Inflammation versteht man eine lokale oder systemische Reaktion des Körpers auf einen inneren oder äußeren Reiz. Als schädigende Reize kommen Pathogene, Autoimmunerkrankungen, chemische und physikalische Noxen infrage. Typische Entzündungszeichen sind Rötung (Rubor), Überwärmung (Calor), Schwellung durch Transsudat und Exsudat (Tumor), Schmerz (Dolor) und Funktionseinschränkung (Functio laesa). Eine Entzündung ist prinzipiell eine protektive Immunantwort mit dem Ziel, die primäre Ursache eines Zellschadens zu beheben und geschädigte Zellen zu eliminieren. Dabei kann es jedoch zu erheblichen Kollateralschäden kommen.

Leukozyten und Makrophagen werden im Rahmen einer Entzündung rekrutiert und aktiviert. Diese Entzündungszellen sind für die Opsonierung und Phagozytose der destruierenden Reize zuständig. Außerdem sezernieren sie Botenstoffe, die daraufhin zu einer typischen Entzündungsreaktion, der sogenannten Akute-Phase-Reaktion, führen. Insbesondere TNF alpha, Interleukin-1 und Interleukin-6 kommen eine wichtige Rolle zu. [54] Gelangen diese freigesetzten Zytokine über

die Blutbahn in die Leber, wird die Produktion von hepatischen Akute-Phase-Proteinen angeregt. Das bekannteste hepatische Akute-Phase-Protein ist das C-reaktive Protein.

Neben diesem klassischen Inflammationsmarker haben in den letzten Jahren zunehmend adipozytäre Hormone an wissenschaftlichem Interesse gewonnen. Die sogenannten Adipokine sind in Inflammationsprozesse involviert. Sie begünstigen niedriggradige Entzündungen und prädisponieren für gewisse metabolische, maligne und kardiovaskuläre Erkrankungen. [102][113][26] Wie die Arbeit von Nagel G. zeigt, können Frühmanifestationen von Atherosklerose mit Adipokinen in Zusammenhang gebracht werden. [72]

1.2.1 Adiponektin

Lange Zeit wurde dem Fettgewebe lediglich eine energiespeichernde, polsternde und isolierende Funktion zugeschrieben. Neuen Erkenntnissen zufolge nimmt das Fettgewebe jedoch eine endokrine Schlüsselfunktion ein. Adipozyten sezernieren eine ganze Reihe von Peptiden und Enzymen, die eine hormonelle Wirkung zeigen und wichtige Signalkaskaden in Gang setzen. Zu den überwiegend von Adipozyten produzierten Faktoren zählt unter anderem die Familie der Adipokine. Adiponektin, Leptin (siehe 1.2.3) und Resistin sind wichtige Adipokine. [108]

Adiponektin ist ein Peptidhormon. Es besteht aus 244 Aminosäuren und ist 30 kDa schwer. Es besitzt antiinflammatorische Effekte und wirkt antiatherogen. [108][109][110] Adiponektin stimuliert die Fettsäureoxidation und führt zu einer Erhöhung der Insulinsensitivität. Dies erklärt seine protektive Wirkung. Hohe Serumadiponektinkonzentrationen sind beim Menschen mit einem verminderten Risiko für ein metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. [25][77] Niedrige Serumadiponektinkonzentrationen scheinen hingegen, wie die Arbeit von Rothenbacher bestätigt, mit einem erhöhten Risiko für koronare Herzkrankheit einherzugehen. [78]

Obwohl die Adipozyten die wichtigsten Produzenten von Adiponektin sind, steigt die Adiponektinkonzentration im Blut bei Adipositas nicht an. Im Gegenteil, bei einem hohen Viszeralfettanteil nimmt der Adiponektinspiegel und die damit

einhergehende antiinflammatorische Wirkung ab. Eine erniedrigte Adiponektinkonzentration findet sich auch bei erhöhtem Vorhandensein pro-inflammatorischer Faktoren. Inflammationsparameter wie TNF alpha, IL-6 und aus dem Fettgewebe stammende O2-Radikale hemmen die Produktion von Adiponektin in den Adipozyten. [108]

Adiponektin kommt außerdem eine zentrale Rolle in der Regulierung des Energiehaushaltes zu. [48] Es sorgt in der Skelettmuskulatur für eine erhöhte Glukoseaufnahme und Fettsäureoxidation. Gleichzeitig führt es in der Leber zu einer Inhibierung der Glukoneogenese. [108] Auch im zentralen Nervensystem entfaltet Adiponektin seine Wirkung. Im Gehirn führt es zu einer Verstärkung des Hungergefühls und zu einer Reduktion des Energieverbrauches. [36]

1.2.2 C-reaktives Protein

William S. Tillett und Thomas Francis junior erforschten und analysierten die Kapsel von Pneumokokken. [99] Im Jahr 1930 entdeckten sie ein Protein, das in der Lage ist, eine Bindung mit den sogenannten C-Fraktionen der Pneumokokken einzugehen. [96] Dieses Protein wurde folglich C-reaktives Protein (CRP) genannt.

Das C-reaktive Protein ist heutzutage aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Es dient als Indikator für entzündliche Erkrankungen. Die Höhe der CRP-Konzentration lässt Rückschlüsse auf die Masse des entzündeten Gewebes zu. Ein deutlicher CRP-Anstieg zeigt sich in der Regel auch nach chirurgischen Eingriffen und bei Polytraumata. Ein Anstieg des CRP-Spiegels erfolgt mit einer Latenz von 6-10 Stunden. Maximale CRP-Werte lassen sich nach circa 48 Stunden messen. Es zerfällt mit einer Halbwertszeit von 48 Stunden. [14]

CRP gehört zur Familie der Pentraxine. [98] Es ist ein komplexes Protein, das aus fünf Monomeren aufgebaut ist. Jedes Monomer besteht wiederum aus 206 Aminosäuren. [88] Nach der IL-6-getriggerten Bildung in den Hepatozyten wird das C-reaktive Protein an das Blutsystem abgegeben. Es kann im Extremfall bis auf das tausendfache des oberen Referenzwertes ansteigen [50] und bis zu 20% der gesamten hepatozytären Synthesekapazität in Anspruch nehmen. [98]

CRP gehört zu den sogenannten Akute-Phase-Proteinen und ist Teil des angeborenen Immunsystems. Insbesondere bei Infektionen durch bakterielle

Endotoxine finden sich erhöhte CRP-Konzentrationen im menschlichen Blut. CRP dient der Opsonisierung von eingedrungenen Bakterien und stimuliert somit deren Phagozytose. Es ist ein Aktivator des klassischen Komplementsystems.

1.2.3 Leptin

Leptin besteht aus 167 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 16 kDa. Es wird überwiegend in den Adipozyten produziert. [19] Geringe Mengen Leptin werden auch von Zellen der Plazenta, der Magenschleimhaut, des Knochenmarkes, der Hypophyse sowie des Hypothalamus synthetisiert. [70][63][3] Die Leptinkonzentration im Blut korreliert direkt mit dem Anteil an Adipozyten. [108][32]

Leptin nimmt eine zentrale Rolle bei der Langzeitregulation des Körpergewichtes ein. In einem Tierexperiment konnte dies verdeutlicht werden: Leptin-defiziente Mäuse wiesen Hyperphagie, eine niedrige Körpertemperatur, Infertilität und massive Adipositas auf. Durch eine Substitution von Leptin konnte eine Gewichtsreduktion erzielt werden. [108] Leptin hemmt die Nahrungsaufnahme durch Unterdrückung des Hungergefühls. Es befinden sich zahlreiche Leptinrezeptoren auf Neuronen des Hypothalamus. Auf biochemischer Ebene wird dadurch eine Kommunikation zwischen Adipozyten und zentralem Nervensystem ermöglicht. [108]

Auch Menschen, die Mutationen im Leptingen oder Leptinrezeptorgen besitzen, leiden unter massiver Adipositas. [117] Es sind zahlreiche Mutationen bekannt, die zu einer gestörten Synthese oder Sekretion und somit zu erniedrigten Leptinkonzentrationen führen. [94][29][97][30] Neueste Erkenntnisse aus dem Jahr 2015 weisen auf eine Mutation hin, die anders als bisher mit hohen Leptinspiegeln einhergeht. Eine erstmals untersuchte biologisch inaktive Form des Leptins wird bei einem zweijährigen, extrem adipösen Jungen als ursächlich betrachtet. [111]

Des Weiteren kommt Leptin eine wichtige immunologische Rolle zu. Neben Störungen im Energiehaushalt weisen Leptin-defiziente Mäuse auch Auffälligkeiten des Immunsystems auf, beispielsweise Thymusatrophie und verminderte Zellularität. [64] Durch exogene Leptingabe konnte die damit assoziierte Immunsuppression aufgehoben werden. Lymphozyten, Monozyten und

Endothelzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche Leptinrezeptoren. Leptin beeinflusst die Zytokinproduktion und ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Th1-vermittelten Immunantwort. [64] In endothelialen Zellen induziert Leptin oxidativen Stress und regt die Bildung von Adhäsionsmolekülen an. Außerdem kommt es bei Monozyten durch Leptineinfluss zur Aktivierung der Phagozytose. [43]

1.3 Fragestellung

In Deutschland hat sich die Rate an Kaiserschnittentbindungen in den letzten zwanzig Jahren insgesamt mehr als verdoppelt. Dies ist einerseits einer großzügigeren medizinischen Indikationsstellung geschuldet, andererseits ist eine deutliche Zunahme an Wunschkaiserschnitten zu verzeichnen. [8] Die Wahl des Geburtsmodus entwickelt sich immer mehr zur Lifestyle-Entscheidung. Da die Frage nach der Letalität in Deutschland keine große Rolle mehr spielt, müssen gerade die kurz- und langfristigen Folgen der verschiedenen Geburtsmodi im Vergleich zur vaginalen Geburt betrachtet werden.

Die kindliche gesundheitliche Entwicklung in Abhängigkeit des Geburtsmodus ist von großer Relevanz und Aktualität. Einzelne epidemiologische Studien haben bereits den Einfluss des Geburtsmodus auf unterschiedlichste Zielgrößen untersucht und die Effekte des Geburtsmodus auf die kindliche Gesundheit analysiert. [39][87] Auch diese Arbeit soll einen Beitrag leisten, Wissenslücken zu schließen und den bisherigen Erkenntnisstand zu erweitern. Anders als bei den bisherigen Untersuchungen war es in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie möglich, für zahlreiche Störgrößen zu adjustieren.

In dieser Arbeit werden die Verteilung der Geburtsmodi und deren Einfluss auf die Adiponektin-, CRP- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen untersucht. Diese Laborparameter gelten als Surrogatparameter, die mit der Entwicklung vieler chronischer Erkrankungen in Zusammenhang stehen. Es ist bekannt, dass die Geburtsdauer Einfluss auf die Konzentration gewisser Inflammationsparameter nehmen kann. [75] Somit entschlossen wir uns, zusätzlich den Stellenwert weiterer Faktoren, wie der der Geburtsdauer und eingesetzter Anästhesieverfahren zu untersuchen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie beschäftigt sich mit der Frage, ob sich gewisse vorgeburtliche und frühkindliche Faktoren schädlich oder auch protektiv auf die spätere Gesundheit des Kindes auswirken. Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm als ethisch unbedenklich bewertet (Antrag Nr. 311/11 mit positivem Votum vom 15.02.2012). Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie. Im Fokus der Studie stehen vor allem chronische Erkrankungen, deren Inzidenz in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen hat. Die Mutter-Kind-Paare bilden die zentrale Beobachtungseinheit dieser Studie. Zusätzlich wird versucht, die dazugehörigen Väter und eventuell vorhandene Geschwister in die Studie einzubinden.

Das Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm leitet die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie. Die Durchführung erfolgt in enger Zusammenarbeit mit der Universitätsfrauenklinik Ulm. Insbesondere die Hebammen und Krankenschwestern der geburtshilflichen Stationen spielten bezüglich der Probandeninformation (siehe 2.2) und der Gewinnung der Biomaterialien (siehe 2.5) eine wichtige Rolle. Das klinische Personal wurde vorab ausführlich über die Studie aufgeklärt.

Vom 16.04.2012 bis zum 06.05.2013 fand die Rekrutierung für die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie statt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Auch nach unterschriebener Einverständniserklärung war ein Austritt jederzeit und ohne Angabe von Gründen möglich. Alle Frauen, die im Zeitraum der Datenerhebung in der Universitätsfrauenklinik Ulm Ein- bzw. Mehrlinge gebaren, kamen grundsätzlich für eine Teilnahme in Frage. Mutter-Kind-Paare, die mindestens ein von der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie definiertes Ausschlusskriterium erfüllten, wurden nicht weiter berücksichtigt.

Es wurden folgende Ausschlusskriterien definiert:

- unzureichende Deutschkenntnisse der Mutter
- ambulante Entbindung
- nicht vollendetes 18. Lebensjahr der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt
- postpartale Verlegung der Mutter auf die Intensivstation
- postnatale Verlegung des Neugeborenen auf die Intensivstation
- Totgeburt

2.2 Informationsvermittlung im Vorfeld der Studie und Basisrekrutierung

Vor allem im Vorfeld der Studie wurde Öffentlichkeitsarbeit betrieben. In Anlehnung an ein Wahrzeichen Ulms, den „Ulmer Spatz“, wurde die Studie als Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie bezeichnet. Es handelt sich folglich nicht um eine Abkürzung oder ein Akronym. Der Begriff SPATZ spielt für den Wiedererkennungswert der Studie eine zentrale Rolle. Durch regionale Fernseh-, Radio- und Zeitungsbeiträge sollten möglichst viele werdende Mütter erreicht werden. Um auch während der Rekrutierung eine gewisse mediale Präsenz zu wahren und den Fortschritt der Studie zu vermitteln, gab es mit der fünfhundertsten teilnehmenden Mutter eine weitere Pressemitteilung und Veröffentlichungen in den lokalen Medien. Eine Homepage über die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurde erstellt.

Zudem wurden Informationsabende für Schwangere genutzt, um die werdenden Mütter persönlich über die Studie aufzuklären. Es wurde Kontakt zu den umliegenden niedergelassenen Gynäkologen aufgenommen. Informative Flyer lagen in einigen fachärztlichen Praxen aus. Auch auf den Wochenstationen und in den Aufenthaltsbereichen des Kreißsaales wurden Flyer und Poster platziert. Nach der Entbindung händigten die Hebammen jeder Mutter ein Informationsschreiben aus. Des Weiteren wurde jede Mutter noch im Kreißsaal informiert, dass in den kommenden Stunden ein studentischer Mitarbeiter der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie an sie herantreten werde, um ein detailliertes Aufklärungsgespräch zu führen.

Die Basisrekrutierung vom 16.04.2012 bis zum 06.05.2013 (388 Tage) wurde von sieben Doktoranden der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie mit durchgeführt. Die

Kontaktaufnahme mit den Müttern geschah auf den zwei Wochenstationen der Universitätsfrauenklinik Ulm.

Im Zeitraum der Datenerhebung fanden zweimal täglich Rekrutierungsdurchgänge statt, um alle potenziellen Teilnehmerinnen, auch bei kurzem stationärem Aufenthalt, zu erfassen. Die morgendliche Rekrutierung startete zwischen 07:00 Uhr und 09:00 Uhr. Nachmittags begann die Rekrutierung zwischen 15:30 Uhr und 17:30 Uhr. Die Dauer eines Rekrutierungsdurchganges war in erster Linie von der Geburtenanzahl im vorhergehenden rekrutierungsfreien Intervall abhängig und benötigte durchschnittlich etwa zwei Stunden.

Mit einem studieneigenen Laptop wurde im Intranet der Universitätsfrauenklinik Ulm die kennwortgeschützte Geburtenliste aufgerufen. Diese listet die stattgefundenen Entbindungen chronologisch auf. Allen Müttern und Neugeborenen sind Fallnummern zugeordnet. Die aufgenommenen Daten wurden pseudonymisiert.

Je nach mütterlichem Vorwissen über die Studie und bestehendem Interesse wurde ein etwa fünfzehnminütiges persönliches Gespräch mit jeder potenziell teilnehmenden Mutter geführt. Ziel war es, möglichst strukturiert über die Studie zu informieren. Die Datenerhebung erfolgte nach den gesetzlichen Bestimmungen und im Sinne des Datenschutzes. Gegenüber den Müttern wurde betont, dass die Studie auf freiwilliger Basis beruht und ein Ausstieg jederzeit, ohne Angabe von Gründen, möglich ist. Im Anschluss an jedes Aufklärungsgespräch erhielten grundsätzlich interessierte Mütter weitere Unterlagen (Einverständniserklärung, Übereignungsvertrag und Fragebogen). Um den Müttern genug Bedenkzeit einzuräumen, wurde ein weiterer Termin, vierundzwanzig bis achtundvierzig Stunden später, vereinbart.

Mit Unterzeichnung der Einverständniserklärung stimmte die Mutter zu, ausreichend über die Studie informiert worden zu sein und willigte zur Teilnahme an der Studie ein. Die Unterzeichnung der Einverständniserklärung beinhaltete weiterhin das Aufheben der ärztlichen Schweigepflicht gegenüber der Studie. Dies ermöglichte den Zugriff auf medizinische Daten, die in der Klinik, vom niedergelassenen Gynäkologen, vom Haus- oder Kinderarzt erhoben wurden und für die Studie von Relevanz waren.

Durch den unterzeichneten Übereignungsvertrag sicherte sich die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie die Erlaubnis, die eigens für diesen Zweck gewonnenen Biomaterialien analysieren zu dürfen. Standardisierte, digitale Aufnahmen vom Mutterpass wurden noch während des stationären Aufenthaltes gemacht. Es war wichtig für die in der Zukunft liegenden, geplanten Follow-up Untersuchungen, dass die Mütter schriftlich bzw. telefonisch erreichbar waren. Dazu musste die richtige Adresse in der Studiendatei vermerkt sein. Im Falle eines Umzugs wurde die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie autorisiert, die neue Adresse beim Einwohnermeldeamt zu erfragen.

2.3 Fragebogen (siehe 7. Anhang)

Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden Informationen über die teilnehmenden Mütter gewonnen. Die erfassten Daten spielen neben der Beschreibung der Studienpopulation vor allem in Hinblick auf potenzielle Störgrößen und Kovariablen eine zentrale Rolle. Name, Geburtsdatum und Adresse der Mutter wurden im Fragebogen nicht erhoben. Um dennoch eine sichere Zuordnung gewährleisten zu können, wurden sowohl der Fragebogen als auch die Einverständniserklärung, der Übereignungsvertrag und die Biomaterialien mit einer sechsstelligen Nummer pseudonymisiert. Der Mutterfragebogen der Basiserhebung der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie ist ausschließlich in deutscher Sprache verfügbar. Er umfasst zwölf Seiten mit insgesamt zweiundsechzig Fragen. Diese Fragen sind überwiegend geschlossen formuliert und durch Ankreuzen der am ehesten zutreffenden Antwortmöglichkeit, nach dem „Multiple-Choice-Prinzip“, zu bearbeiten. Teilweise handelt es sich auch um kombinierte Fragestellungen, bei der die Mutter zusätzliche bzw. alternative Informationen offen formulieren konnte. Auf der letzten Seite bestand die Möglichkeit, Anregungen, Lob, Kritik und Verbesserungsvorschläge zu äußern.

Die ersten neun Fragen nehmen Bezug auf den Bildungsabschluss, die Nationalität und die bisherige Erwerbstätigkeit der Mutter. Auf den nächsten zwei Seiten (Frage 10 bis 14) werden durch einen Arzt diagnostizierte, vorbestehende Erkrankungen erfragt. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf ärztlich diagnostizierten, chronischen Erkrankungen, wie beispielsweise Bluthochdruck, Asthma bronchiale, atopischer Dermatitis, etc.. Bezüglich vorhandener Allergien

wird zusätzlich die Frage nach einer durchgeführten Hypo-/bzw. Desensibilisierung gestellt. Außerdem werden Informationen über zurückliegende Erkrankungen während der Schwangerschaft und eine eventuelle Medikamenteneinnahme erhoben. Mit den Fragen 15 bis 19 werden detaillierte Informationen zum Nikotin- und Alkoholkonsum erhoben. Die folgenden vier Fragen (20 bis 23) widmen sich den Wohnverhältnissen. Faktoren wie Anzahl der Zimmer, Quadratmeter und Personen im Haushalt sind hier von Interesse. Die Fragen 24 bis 26 erfassen die mütterliche Haarfarbe, chemische Haarbehandlungen und die Frequenz des Haarewaschens. Die verbleibenden 36 Fragen (27 bis 62) sollen das pränatale mütterliche Stressempfinden widerspiegeln.

2.4 Einflussgrößen: Geburtsmodus und Geburtsdauer

In dieser Arbeit stellt der Geburtsmodus die Einflussgröße dar (siehe Einleitung). Der Geburtsmodus wurde von Ärzten, Hebammen oder Krankenschwestern digital dokumentiert. Mithilfe eines Informationsverarbeitungssystems, dem sogenannten KIM, wurden diese Daten standardisiert und der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie zugänglich. KIM speichert neben dem Geburtsmodus auch weitere Informationen ab (siehe 2.6) und prüft deren Vollständigkeit.

Im KIM fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus statt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit haben wir uns entschieden, die verschiedenen Geburtsmodi in vier übergeordnete Kategorien zu gliedern:

- Katgeorie I: Primäre Sectio
- Kategorie II: Spontane Entbindung
- Kategorie III: Sekundäre, Eil- und Notsectio
- Kategorie IV: Vakuum- und Forcepsextraktion

Auch die Geburtsdauer soll bei dieser Dissertation im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und den Inflammationsparametern berücksichtigt werden. Die Geburtsdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Geburtsbeginn und der Geburt des Kindes. Der Zeitpunkt des Geburtsbeginns wurde von der Mutter berichtet, während der Zeitpunkt der Geburt von den Hebammen dokumentiert wurde. Bei Neugeborenen, die mittels primärer

Sectio zur Welt kamen, wurde die Geburtsdauer auf 0 Stunden imputiert. Zudem lagen Informationen in Hinblick auf geburtsbezogene Anästhesie und einer Geburtseinleitung (Induktion) vor, die bei den Spontangeburten ebenfalls in die Analyse einbezogen wurden.

2.5 Zielgrößen: Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Bei jedem Kind, das im Zeitraum der Datenerhebung (siehe 2.1) in der Universitätsfrauenklinik Ulm zur Welt kam, wurde durch eine Hebamme Nabelschnurblut für die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie entnommen. Dies geschah unmittelbar postpartal. Zwangsläufig wurde zu diesem Zeitpunkt ohne vorliegende Einverständniserklärung und ohne vorliegenden Übereignungsvertrag kindliches Blut aus der nach der Geburt abgetrennten Nabelschnur asserviert (sogenannte Rückstellprobe). Bei Ausschluss bzw. Nichtteilnahme der Mutter wurde das Blut nachträglich verworfen. Dieses Vorgehen war zur Gewinnung und Qualitätssicherung des Nabelschnurblutes unabdingbar und wurde von der Ethikkommission als ethisch unbedenklich eingestuft.

Die Blutproben wurden nicht im hauseigenen Labor der Frauenklinik analysiert. Daher wurde das Nabelschnurblut im Kreißsaal von einer Hebamme in 7,5 ml S-Monovetten (Sarstedt AG & Co, Nümbrecht, Deutschland) abgenommen, zentrifugiert und anschließend in einem Kühlschrank unter standardisierten Bedingungen zwischengelagert. Die Kühlkette (Kühlschranktemperatur ca. +4°C) wurde lediglich für die Dauer des Transports, Universitätsfrauenklinik – Zentrallabor Oberer Eselsberg, unterbrochen (ca. 30 Minuten). Im Zentrallabor fand die weitere Verarbeitung statt. Um während dieser Zeit eine Verunreinigung des für die Zielgrößen in dieser Arbeit relevanten Serums zu verhindern, wurde das Nabelschnurblut in Gel-Monovetten abgenommen. Die Zeit zwischen Geburt und Verarbeitung hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Messwerte der Inflammationsparameter (alle Spearman Korrelationskoeffizienten <0,5).

Nach Verarbeitung wurden die Proben bis zur Analyse der Inflammationsparameter bei -80°C gelagert. Die Adiponektin-, CRP- und Leptinkonzentrationen wurden im Zeitraum vom 22.07.2013 bis zum 23.08.2013 gemessen. Die Serumspiegel von Adiponektin und Leptin im Nabelschnurblut

wurden mit kommerziell erhältlichen ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) der Firma R&D Systems GmbH (Wiesbaden, Deutschland) bestimmt. Die Serumspiegel des hsCRP (hoch-sensitivem C-reaktivem Protein) im Nabelschnurblut wurden mit kommerziell erhältlichen ELISA der Firma Immunodiagnostik AG (Bensheim, Deutschland) analysiert.

Die mittlere Dauer von der Geburt bis zur Messung der Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen lag bei 300 Tagen (Median, Q1: 211 Tage, Q3: 392 Tage). Die Zeit zwischen Geburt und Analyse (also die Dauer der Lagerung bei -80°C) nahm keinen Einfluss auf die Höhe der Leptin- und CRP-Messwerte (Spearman Korrelationskoeffizienten 0,03 bzw. -0,04). Allerdings bestand ein signifikanter Zusammenhang mit der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen (Spearman Korrelationskoeffizient -0,18; $p<0.001$). Für die Auswertung wurde daher die Adiponektinkonzentration mittels lokaler Polynomregression (PROC LOESS, SAS® 9.3) auf die Lagerungsdauer standardisiert.

2.6 Störgrößen

Neben dem Geburtsmodus und der Geburtsdauer wurden im Informationsverarbeitungssystem KIM (siehe 2.4) weitere Daten gespeichert und der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie übermittelt. Auch mit Hilfe des digitalisierten Mutterpasses (siehe 2.2) und des Fragebogens (siehe 2.3 bzw. 7) wurden zahlreiche Informationen über die Mutter-Kind-Paare gewonnen. Soziodemographische Variablen sowie Geburts- und Lebensstilvariablen wurden erfasst. Faktoren, die in der bivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss sowohl auf die Einflussgrößen als auch auf die Zielgrößen zeigten, wurden von uns als Störgrößen interpretiert (siehe 3.7). Tabelle 1 gibt vorab einen Überblick über die potenziellen Störgrößen.

Tabelle 1: Überblick über potenzielle Störgrößen	
Zielgröße	**Störgröße**
Adiponektin n=813	Geburtsgewicht (kategorisiert)
	Gestationsalter (stetig)
	Mütterliche Bildung (dichotomisiert)
	Alter der Mutter (stetig)
	Lagerungszeit der Nabelschnurblutserumprobe (stetig)
	Geburtssaison (kategorisiert)
CRP n=731	Geburtsgewicht (kategorisiert)
	Gestationsalter (stetig)
	Mütterliche Bildung (dichotomisiert)
	Mütterlicher HbA1c bei Geburt
	Alter der Mutter (stetig)
	Mütterlicher BMI bei Erstuntersuchung (stetig)
	APGAR- Score
	Mütterliches Rauchen vor der Schwangerschaft
	Parität (stetig)
	Nabelschnur-pH bei Geburt

Leptin n=744	Geburtsgewicht (kategorisiert)
	Gestationsalter (stetig)
	Mütterliche Bildung (dichotomisiert)
	Mütterlicher BMI bei Erstuntersuchung (stetig)
	Mütterlicher HbA1c bei Geburt

n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
HbA1c= Glykohämoglobin
APGAR-Score= Punkteschema zur standardisierten Beurteilung von Neugeborenen

Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Datenerhebung statt.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Fortsetzung Tabelle 1

2.7 Statistische Methoden

Um zu prüfen, ob die Studienpopulation repräsentativ für die gesamte Studienkohorte ist, wurden 95% Konfidenzintervalle für Proportionen von kategorialen Variablen und für Mittelwerte von stetigen Variablen für alle relevanten Variablen in der gesamten Kohorte berechnet. Die korrespondierenden Proportionen und Mittelwerte in der Studienpopulation wurden dann gegen die 95% Konfidenzintervalle in der gesamten Kohorte verglichen.

Assoziationen zwischen möglichen Störgrößen und jedem einzelnen der drei Inflammationsmarker wurden mit Kruskal-Wallis Tests für kategoriale Störgrößen und Tests des Spearman Korrelationskoeffizienten für stetige Störgrößen getestet. Mögliche Störgrößen, welche den unadjustierten Punktschätzer für die Assoziation zwischen Geburtsmodus oder Geburtsdauer und mindestens einer der Zielgrößen um mindestens 15% änderten, wurden als Kovariaten in alle Modelle (unabhängig von der jeweiligen Zielgröße) aufgenommen. Das kindliche Geschlecht wurde davon unabhängig in alle Modelle als Kovariate aufgenommen.

Die rechtsschiefen Verteilungen der Konzentrationen der Inflammationsmarker wurden logarithmisch transformiert, um annähernd Normalverteilungen zu erreichen. Die Assoziationen zwischen Geburtsmodus oder Geburtsdauer (pro zusätzliche Stunde) und jedem einzelnen Inflammationsmarker wurden dann mit linearen Regressionen modelliert. Als Punktschätzer wurden geometrische Mittelwertsverhältnisse mit 95% Konfidenzintervallen angegeben. Die Modelle wurden unadjustiert, adjustiert für mögliche Störgrößen, und zusätzlich gegenseitig adjustiert für Geburtsmodus und Geburtsdauer berechnet, um den Beitrag dieser beiden Variablen auf die beobachteten Assoziationen zu bestimmen. Weitere Analysen der Effekte von eingesetzten Anästhesieverfahren und der medizinischen Induktion der Wehen wurden nur in der Gruppe der Spontangeburten durchgeführt. Beobachtungen mit fehlenden Werten wurden in den Analysen ausgeschlossen. Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® 9.3 (The SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 SPATZ-Population und Studienpopulation

Vom 16.04.2012 bis zum 06.05.2013 (388 Tage) fand in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Rekrutierung für die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie statt. In diesem Zeitraum brachten insgesamt 2610 Frauen in der Universitätsfrauenklinik Ulm lebende Ein- oder Mehrlinge zur Welt. Von diesen 2610 Müttern erfüllten 611 Mütter (23%) mindestens ein von der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie definiertes Ausschlusskriterium (siehe 2.1) und wurden deshalb nicht weiter berücksichtigt. Demnach kamen 1999 Mütter als potenzielle Studienteilnehmerinnen infrage. Eine Teilnahme wurde von 1029 Müttern (51%) abgelehnt. „Zu viel Aufwand“ bzw. „keine Lust“ wurden am häufigsten als Grund für eine Nichtteilnahme angegeben. Es waren 970 Mütter (49%) bereit an der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie teilzunehmen und unterzeichneten die Einverständniserklärung.

Auf die 970 teilnehmenden Mütter entfallen insgesamt 1006 Kinder. Nach der primären Fragestellung dieser Arbeit (siehe 1.3) stehen die Studienkinder als Beobachtungseinheit im Mittelpunkt. Zwillingsgeburten unterscheiden sich hinsichtlich der Geburtsdauer, dem Komplikationsrisiko und den eingesetzten Hilfsmitteln von Einlingsgeburten. Für die Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem Geburtsmodus und den Inflammationsparametern im Nabelschnurblut der Neugeborenen wurden die 36 Zwillingsgeburten (72 Mehrlinge) nicht weiter berücksichtigt.

Aufgrund fehlender Daten konnten einige Mutter-Kind-Paare nicht in die Analysen miteinfließen. Bei 97 Neugeborenen fehlte die Nabelschnurblutserumprobe. Bei einem Neugeborenen wurde der Geburtsmodus nicht dokumentiert. Sie wurden von den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen. CRP-Konzentrationen >200 mg/L sind ungewöhnlich hoch und biologisch fragwürdig. Diese Ausreißer wurden von uns als Messfehler interpretiert. Es waren 23 Mutter-Kind-Paare betroffen. Auch diese wurden von den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen. Es verbleiben 813 Mutter-Kind-Paare mit vollständigen Werten in allen drei Zielgrößen. Sie stellen die Studienpopulation dar und werden in den

nachfolgenden Analysen dieser Arbeit berücksichtigt (siehe Abbildung 1). Aufgrund fehlender Daten bzw. Messfehler einzelner Einflussgrößen kann die Fallzahl der Analysen variieren.

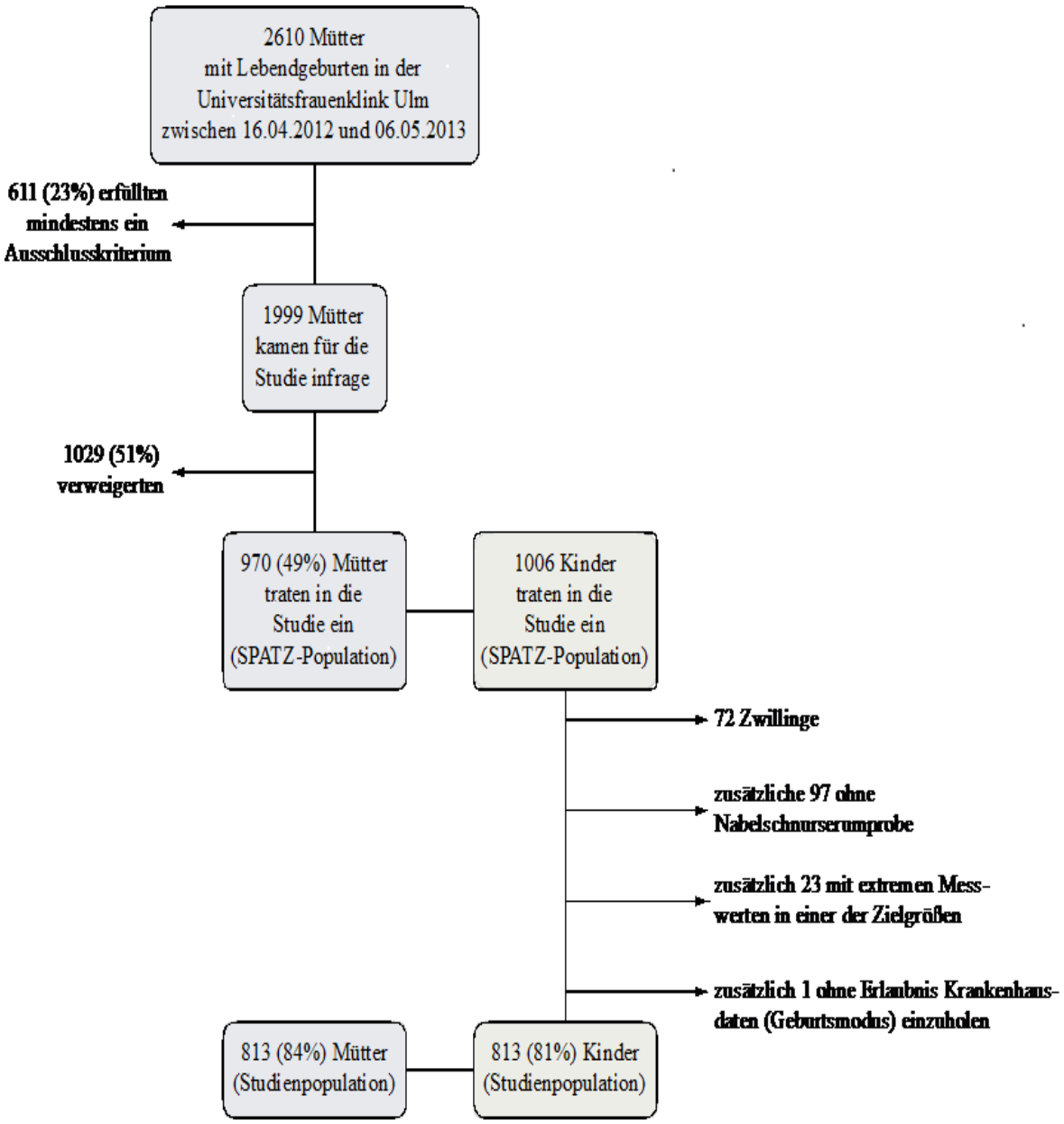


Abbildung 1: Rekrutierungsverlauf und Zustandekommen der in die Auswertung einfließenden Studienpopulation

Mit Hilfe von KIM, Fragebögen und Mutterpässen wurden weitere Informationen über die teilnehmenden Mutter-Kind-Paare gewonnen. Die Verteilung der einzelnen Charakteristika wird in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen sowohl für die SPATZ-Population als auch für die Studienpopulation dargestellt. Tabelle 2 gibt die Verteilung einiger soziodemographischer Merkmale, Abbildung 2 die Altersverteilung der Mütter wieder. Tabelle 3 zeigt die Verteilung der erhobenen Geburtsvariablen. Tabelle 4 stellt eine Auswahl von erhobenen Lebensstilvariablen dar.

Tabelle 2: Verteilung soziodemographischer Variablen

	SPATZ-Population (N=1006)			**Studienpopulation (n=813)***		
	N	**%**	**95% KI**	**n**	**%**	**95% KI**
Mütterliche Nationalität						
Deutsch	852	84,7	82,5; 86,9	691	85,0	82,5; 87,4
Andere	144	14,3	12,1; 16,5	113	13,9	11,5; 16,3
Mütterliche Schulbildung						
unter 11 Jahre	410	40,8	37,7; 43,8	321	39,5	36,1; 42,8
über 11 Jahre	577	57,4	54,3; 60,4	477	58,7	55,3; 62,1

N= Größe der Grundgesamtheit

n= Anzahl der Merkmalsausprägungen

%= Prozent

95% KI= 95-prozentiges Konfidenzintervall

* Ausschluss von Zwillingsgeburten, Individuen mit fehlenden Inflammationsmarkern, Individuen mit fehlenden Informationen zum Geburtsmodus, Individuen mit CRP-Konzentrationen >200µg/L

Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Datenerhebung statt. Aufgrund fehlender Proben und Messfehler wurden 193 Mutter-Kind-Paare in den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen. Die Studienpopulation besteht aus 813 Mutter-Kind-Paaren.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Der überwiegende Teil der Mütter gab an, in Deutschland geboren zu sein und die deutsche Staatsbürgerschaft zu besitzen. Anhand des angegebenen höchsten Schulabschlusses lässt sich beim Großteil der Mütter auf eine schulische Bildung von über elf Jahren schließen.

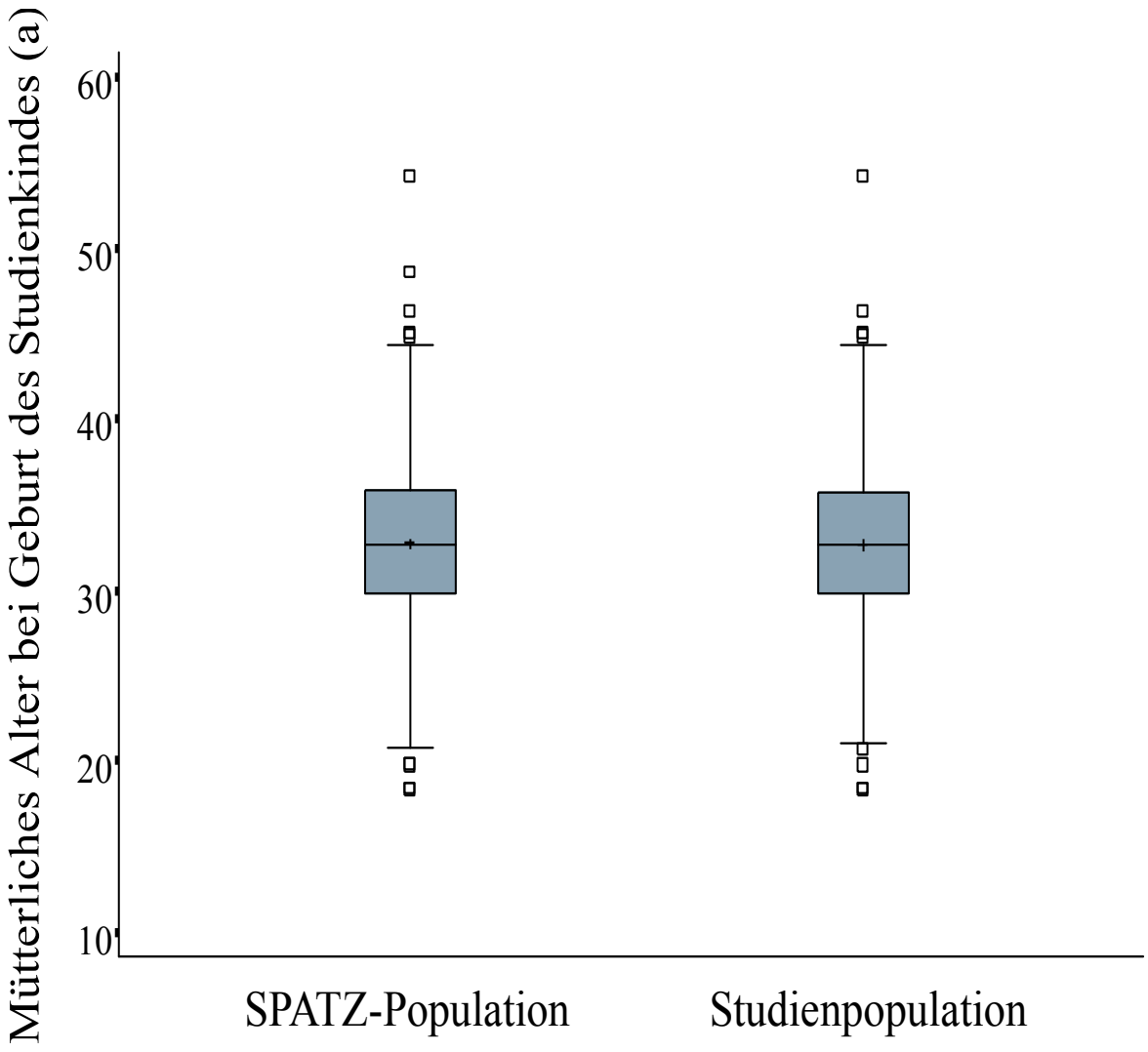


Abbildung 2: Altersverteilung der Mütter innerhalb der SPATZ-Population sowie der Studienpopulation

Zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 wurden in der Universitätsfrauenklinik Ulm insgesamt 1006 Mutter-Kind-Paare in die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie aufgenommen. Aufgrund fehlender Proben und Messfehler wurden 193 Mutter-Kind-Paare von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Studienpopulation besteht aus 813 Mutter-Kind-Paaren. Der Stern in dem Boxplot markiert jeweils das arithmetische Mittel.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

Tabelle 3: Verteilung der Geburtsvariablen						
	SPATZ- Population (N=1006)			**Studienpopulation (n=813)***		
	N	**%**	**95% KI**	**n**	**%**	**95% KI**
Geburts-modus						
Spontane Entbindung	639	63,5	60,5; 66,5	547	67,3	64,1; 70,5
Primäre Sectio	125	12,4	10,4; 14,5	95	11,7	9,5; 13,9
Sekundäre, Eil, Notsectio	156	15,5	13,3; 17,7	96	11,8	9,6; 14,0
Vakuum-, Forceps-extraktion	85	8,4	6,7; 10,2	75	9,2	7,2; 11,2
Geschlecht						
männlich	523	52,0	48,9; 55,1	432	53,1	49,7; 56,6
weiblich	483	48,0	44,9; 51,1	381	46,9	43,4; 50,3
Parität						
Para 0	547	54,4	51,3; 57,5	426	52,4	49,0; 55,8
Para I	342	34,0	31,1; 36,9	291	35,8	32,5; 39,1
>Para I	116	11,5	9,6; 13,5	96	11,8	9,6; 14,0
Gestations-alter	1005	38,8	38,6; 38,9	813	39,0	38,9; 39,1
Geburts-gewicht (kg)	1005	3,3	3,25; 3,31	813	3,36	3,33; 3,4
Geburtsdauer (Stunden)	952	7,6	7,2; 8,0	780	7,8	7,4; 8,3
Anästhesie (während Geburt) **	241	37,7	34,0; 41,5	197	36,0	32,0; 40,0
Geburtsein-leitung **	164	25,7	22,3; 29,1	134	24,5	20,9; 28,1

Nabelschnur-pH	989	7,3	7,3; 7,3	802	7,3	7,3; 7,3
Base Excess	981	-3,3	-3,5; -3,2	796	-3,4	-3,6; -3,2
Präeklampsie (Dokumenta-tion im KIM)	29	2,9	1,8; 3,9	19	2,3	1,3; 3,4

N= Größe der Grundgesamtheit
n= Anzahl der Merkmalsausprägunge
%= Prozent
95% KI= 95-prozentiges Konfidenzinterval
kg= Kilogramm
KIM= Informationsverarbeitungssystem der Universität Ulm
* Ausschluss von Zwillingsgeburten, Individuen mit fehlenden Inflammationsmarkern, Individuen mit fehlenden Informationen zum Geburtsmodus, Individuen mit CRP-Konzentrationen >200µg/L
** beschränkt auf vaginale Geburten

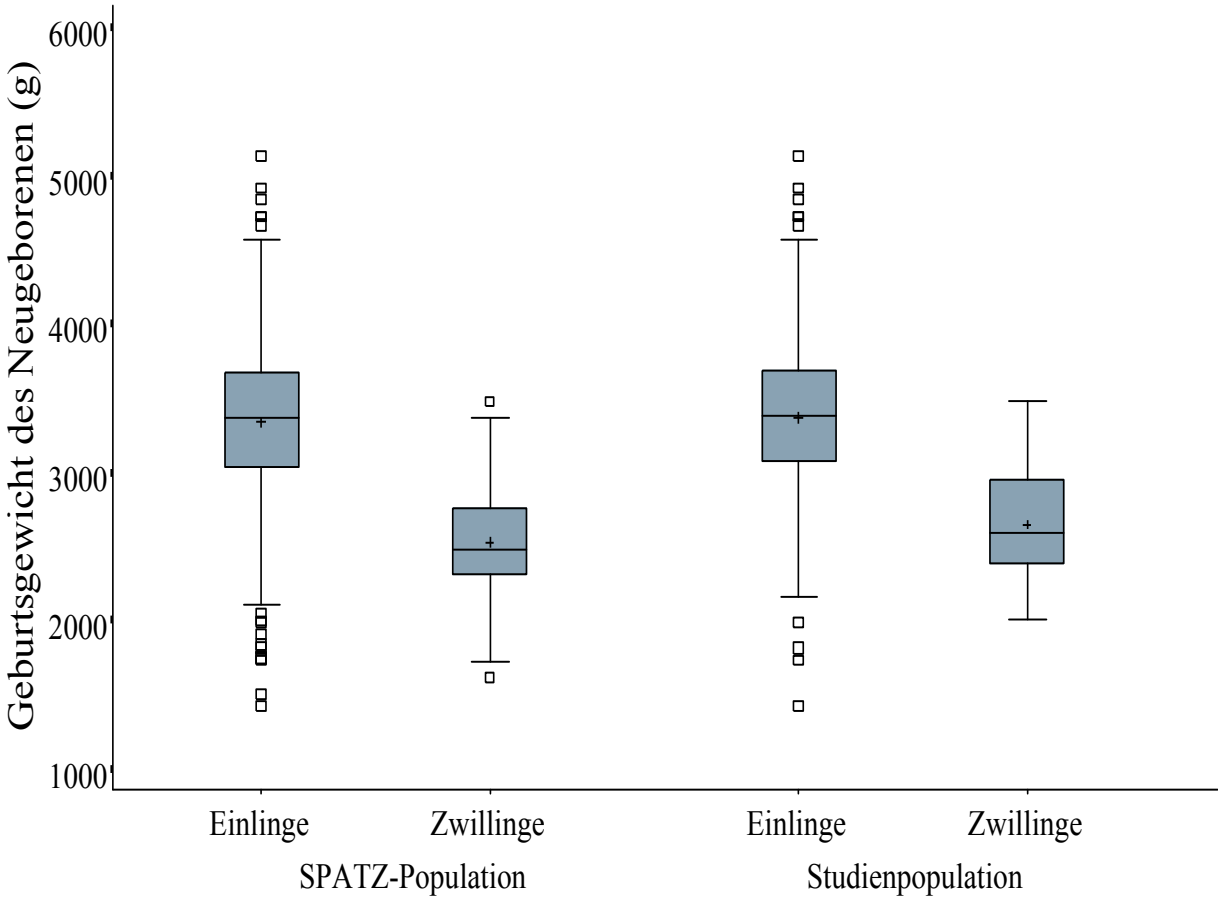
Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Datenerhebung statt. Aufgrund fehlender Proben und Messfehler wurden 193 Mutter-Kind-Paare in den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen. Die Studienpopulation besteht aus 813 Mutter-Kind-Paaren.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Fortsetzung Tabelle 3

Das Geschlechterverhältnis ist bei Einlingen nahezu ausgewogen. Bei etwas mehr als der Hälfte aller teilnehmenden Mutter-Kind-Paare handelt es sich um die erste Geburt. Der Großteil der Mütter wurde durch eine spontane Geburt entbunden. Bei 36% der spontanen Entbindungen wurde zusätzlich ein Anästhesieverfahren angewandt. Die Geburtsdauer in der Studienpopulation beträgt im Schnitt 7,8 Stunden.

Abbildung 3 zeigt die Geburtsgewichtsverteilung der Neugeborenen.



g= Gramm

Abbildung 3: Geburtsgewichtverteilung der Neugeborenen innerhalb der SPATZ-Population sowie der Studienpopulation.

Zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 wurden in der Universitätsfrauenklinik Ulm insgesamt 1006 Mutter-Kind-Paare in die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie aufgenommen. Aufgrund fehlender Proben und Messfehler wurden 193 Mutter-Kind-Paare von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Studienpopulation besteht aus 813 Mutter-Kind-Paaren. Der Stern in dem Boxplot markiert jeweils das arithmetische Mittel.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

Tabelle 4: Verteilung Lebensstilvariablen

	SPATZ-Population (N=1006)			Studienpopulation (n=813)*		
	N	**kg/m²**	**95% KI**	**n**	**kg/m²**	**95% KI**
Mw mütterlicher BMI (1. Trimenon)	975	24,8	24,5; 25,2	789	25,0	24,6; 25,4
	N	**%**	**95% KI**	**n**	**%**	**95% KI**
Mütterlicher HbA1c (bei Geburt)						
<5,7 mmol/L	672	66,8	63,9; 69,7	549	67,5	64,3; 70,7
>5,7 mmol/L	278	27,6	24,9; 30,4	227	27,9	24,8; 31,0
aktives Rauchen während der SS	72	7,2	5,6; 8,7	62	7,6	5,8; 9,5

N= Größe der Grundgesamtheit

n= Anzahl der Merkmalsausprägungen

Mw= Mittelwert

%= Prozent

95% KI= 95-prozentiges Konfidenzintervall

BMI= Body Mass Index

HbA1c= Glykohämoglobin

SS= Schwangerschaft

* Ausschluss von Zwillingsgeburten, Individuen mit fehlenden Inflammationsmarkern, Individuen mit fehlenden Informationen zum Geburtsmodus, Individuen mit CRP-Konzentrationen >200µg/L

Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Datenerhebung statt. Aufgrund fehlender Proben und Messfehler wurden 193 Mutter-Kind-Paare in den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen. Die Studienpopulation besteht aus 813 Mutter-Kind-Paaren.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Gemäß der aktuellen Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt der Body-Mass-Index von normalgewichtigen Erwachsenen zwischen 18,5 kg/m² und 25,0 kg/m². Laut den WHO-Kriterien waren rund 3% der in der Analyse betrachteten Mütter vor Beginn der Schwangerschaft untergewichtig. Einen BMI im Bereich von 25,0 bis <30,0 kg/m^2 wiesen rund ein Fünftel der Mütter bei der schwangerschaftsbedingten Erstuntersuchung beim Frauenarzt auf. Sie gelten somit als übergewichtig. Etwa jede zehnte teilnehmende Mutter war vor

Beginn dieser Schwangerschaft definitionsgemäß adipös. Laut den Angaben haben circa 8 % der teilnehmenden Mütter während dieser Schwangerschaft aktiv geraucht.

3.2 Univariate Darstellung der Einfluss- und Zielgrößen

Im Rekrutierungszeitraum wurde in der Universitätsfrauenklinik Ulm mithilfe des Informationsverarbeitungssystems KIM bei jeder stattgefundenen Geburt der Geburtsmodus dokumentiert. Der Geburtsmodus stellt in dieser Arbeit eine der Einflussgrößen dar. In Tabelle 5 wird die Verteilung der von uns kategorisierten Geburtsmodi innerhalb der SPATZ-Population und der Studienpopulation wiedergegeben.

Tabelle 5: Univariate Darstellung der Einflussgröße Geburtsmodus

	SPATZ-Population (N=1006)		**Studien-population (n=813)**	
	N	**%**	**n**	**%**
Geburtsmodus				
nicht bekannt	3	0,3		
Spontane Entbindung ohne Anästhesie	396	39,4	354	43,0
Spontane Entbindung mit Anästhesie	241	24,0	193	23,4
Primäre Sectio	125	12,4	95	11,5
Sekundäre Sectio, Eilsectio, Notsectio	156	15,5	96	11,7
Vakuum- und Forcepsextraktion	85	8,5	75	9,1

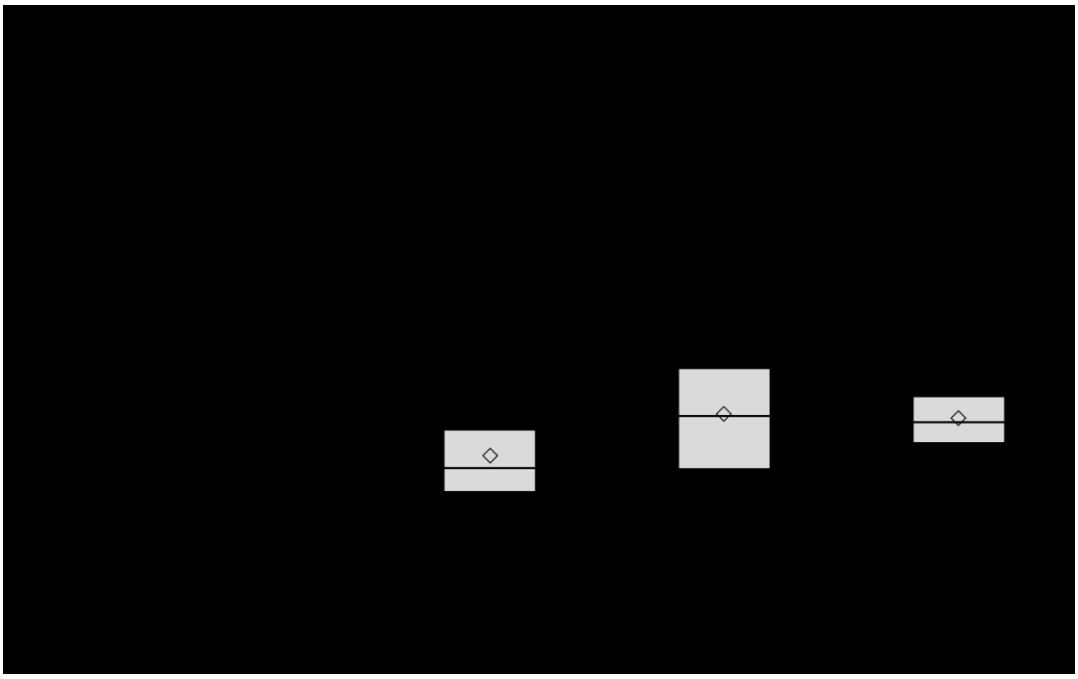
N= Größe der Grundgesamtheit
n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
%= Prozent

Zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 wurde in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie durchgeführt. Die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren wurden analysiert. In einem Informationsverarbeitungssystem, dem sogenannten KIM, fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus in vier übergeordnete Kategorien statt. Die Kategorie der primären Sectios stellt die Referenz dar. Zudem lagen Informationen in Hinblick auf geburtsbezogene Anästhesie vor, die bei den Spontangeburten in die Analyse einbezogen wurden.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Rund zwei Drittel der Studienkinder wurden spontan geboren. Bei rund 23% der spontanen Entbindungen wurden die Frauen durch eine Regionalanästhesie unterstützt. Etwa ein Viertel der Studienkinder kam per Sectio zur Welt. Bei der einen Hälfte dieser Kinder erfolgte der Eingriff geplant, bei der anderen Hälfte aufgrund einer medizinischen Indikation. Insgesamt besteht in Hinblick auf den Geburtsmodus kein wesentlicher Unterschied zwischen der SPATZ-Population und der von uns analysierten Studienpopulation.

Des Weiteren soll untersucht werden, inwiefern die Geburtsdauer und das eingesetzte Anästhesieverfahren Einfluss auf die Zielgrößen nehmen. Die Verteilung der Geburtsdauer bezogen auf den Geburtsmodus ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Geburtsdauer bei der Referenzgruppe der primären Sectios beträgt null Minuten.



p= p-Wert
n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
Std.= Stunden

Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurde die Geburtsdauer in Bezug auf den Geburtsmodus erhoben. Bei Neugeborenen, die mittels primärer Sectio zur Welt kamen, wurde die Geburtsdauer auf 0 Stunden imputiert. Die Rauten in den Boxplots markieren jeweils das arithmetische Mittel.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Abbildung 4: BOXPLOTS: Verteilung der Geburtsdauer i.B.a. den Geburtsmodus

350 der spontan gebärenden Frauen sowie neun Frauen, die über vaginal assistierte Verfahren entbunden wurden, verzichteten auf eine Regionalanästhesie. Bei 454 Frauen der Kategorien spontane Entbindung, primäre Sectio, sekundäre Sectio, Eil- und Notsectio und vaginal assistierte Entbindungen kam hingegen ein entsprechendes Anästhesieverfahren zum Einsatz.

In dieser Arbeit spielen die von uns im Nabelschnurblut des Neugeborenen ermittelten Adiponektin-, CRP- und Leptinkonzentrationen eine zentrale Rolle. Die Inflammationsparameter stellen die abhängigen Variablen dar. In Tabelle 6 erfolgt die univariate Darstellung der Zielgrößen.

Tabelle 6: Univariate Darstellung der Zielgrößen (n=813)

	min	p25	Md	p75	max	Mw	STD
Adiponektinkonz. (mg/L)	0,1	21,3	29,4	39,1	82,2	30,8	12,7
CRP-Konz. (µg/L)	1,0	20,0	31,1	49,0	185,0	38,5	27,8
Leptinkonz. (µg/L)	0,3	4,4	7,2	11,9	64,7	9,7	8,7

n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
Adiponektinkonz.= Adiponektinkonzentration
CRP-Konz.= C-reaktives Protein- Konzentration
Leptinkonz.= Leptinkonzentration
µg/L= Mikrogramm pro Liter
mg/L= Milligramm pro Liter
min= Minimum
p25= 25. Perzentile
Md= Median
p75= 75. Perzentile
max= Maximum
Mw= Mittelwert
STD= Standardabweichung

Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurden zwischen 16.04.2102 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm kindlichen Nabelschnurserumproben gewonnen.
Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

3.3 Linearer Zusammenhang zwischen den Inflammationsparametern

Die analysierten Adiponektin-, CRP- und Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen stellen jeweils stetige Größen dar. Um die Stärke des linearen Zusammenhangs zwischen jeweils zwei Inflammationsparametern zu ermitteln, haben wir die Pearsonschen Korrelationskoeffizienten berechnet. In Tabelle 7 erfolgt die Darstellung der Pearsonschen Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 7: Linearer Zusammenhang zwischen den Inflammationsparametern

	Adiponektinkonz.	**CRP-Konz.**	**Leptinkonz.**
Adiponektinkonz.	**1,00**	-	-
CRP-Konz.	0,00	**1,00**	-
Leptinkonz.	0,19***	0,11***	**1,00**

***p-Wert<0,001
Adiponektinkonz.= Adiponektinkonzentration
CRP-Konz.= C-reaktives Protein-Konzentration
Leptinkonz.= Leptinkonzentration

Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurden zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm Nabelschnurserumproben der Neugeborenen gewonnen. Der lineare Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen wird mithilfe der Pearsonschen Korrelationskoeffizienten dargestellt.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Es besteht keine Korrelation zwischen der Adiponektin- und CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Der Pearsonsche Korrelationskoeffizient beträgt 0,00. Zwischen der im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemessenen Adiponektin- und Leptinkonzentration besteht ein schwacher linearer Zusammenhang. Ein schwacher linearer Zusammenhang findet sich auch zwischen der CRP- und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen.

3.4 Bivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss des Geburtsmodus auf die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen zu erheben. In Tabelle 8 wird der relative Unterschied zwischen den kategorisierten Geburtsmodi in Hinblick auf die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen dargestellt. Als Referenzwert dienen die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut der Neugeborenen, deren Mütter mittels primärer Sectio entbunden wurden.

Tabelle 8: Bivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen

	n	GMV	95% KI	p	p ges.
	Adiponektin				
Spontane Entbindung	547	1,06	(0,96; 1,17)	0,23	
Primäre Sectio	95	1,00 (Referenz)			
Sekundäre Sectio, Eilsectio, Notsectio	96	0,97	(0,86; 1,10)	0,67	
Vakuumextraktion, Forcepsextraktion	75	1,01	(0,88; 1,15)	0,94	
					0,264
	CRP				
Spontane Entbindung	547	1,20	(1,03; 1,40)	0,02	
Primäre Sectio	95	1,00 (Referenz)			
Sekundäre Sectio, Eilsectio, Notsectio	96	1,61	(1,32; 1,98)	<0,001	
Vakuumextraktion, Forcepsextraktion	75	1,42	(1,14; 1,76)	0,002	
					<0,001
	Leptin				
Spontane Entbindung	547	1,15	(0,95; 1,40)	0,15	
Primäre Sectio	95	1,00 (Referenz)			
Sekundäre Sectio, Eilsectio, Notsectio	96	1,46	(1,13; 1,88)	0,003	
Vakuumextraktion, Forcepsextraktion	75	1,28	(0,98; 1,67)	0,07	
					0,003

n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
GMV= Geometrisches Mittelwertsverhältnis
95% KI= 95-prozentiges Konfidenzintervall
p= p-Wert
p ges.= p-Wert gesamt
CRP= C-reaktives Protein

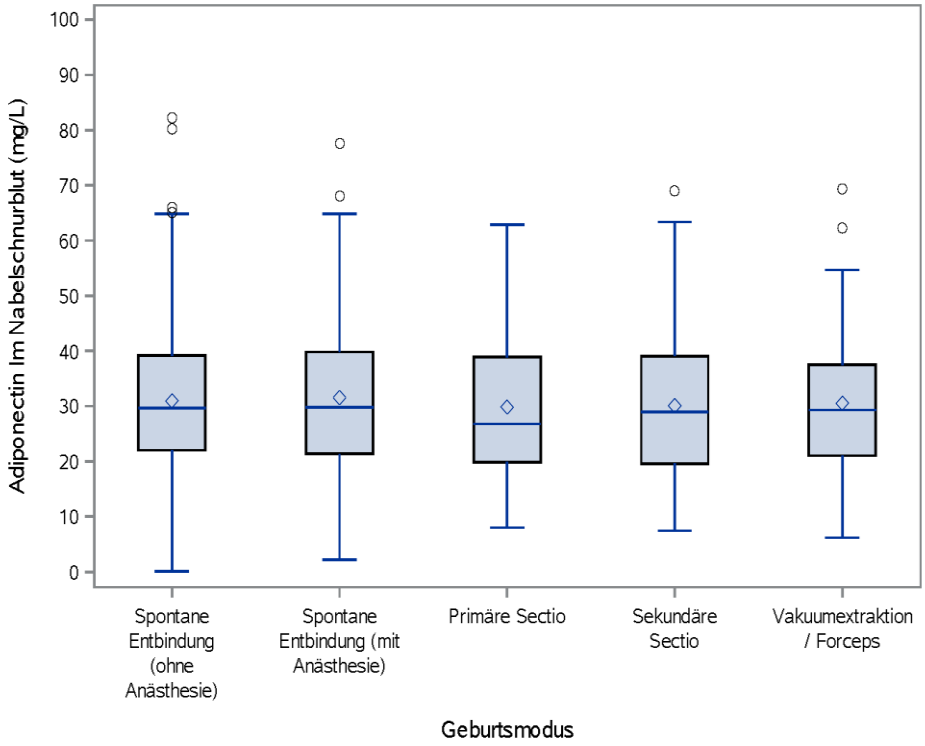
Zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 fand in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Rekrutierung für die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie statt. Analysiert wurden die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren. Es fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus statt. Der Geburtsmodus wurde in vier übergeordnete Kategorien gegliedert. Die Kategorie der primären Sectios stellt die Referenzgruppe dar. Mithilfe eines Informationsverarbeitungssystems, dem sogenannten KIM, wurden diese Daten standardisiert und der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie zugänglich. Unmittelbar postpartal wurden die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemessen.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie

Fortsetzung Tabelle 8

Die Zusammenhänge zwischen dem Geburtsmodus und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen wurden zunächst in der bivariaten Analyse untersucht.

Im Vergleich zur Referenzgruppe zeigen Neugeborene einer anderen Kategorie wie beispielweise spontane Entbindung, sekundäre, Eil- und Notsectio sowie Vakuum- und Forcepsextraktion keine statistisch signifikante Erhöhung oder Erniedrigung der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut. In Tabelle 8 ist ersichtlich, dass hinsichtlich der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den kategorisierten Geburtsmodi besteht. Der p-Wert beträgt 0,264. Den Boxplots in Abbildung 5 sind die absoluten Messwerte zu entnehmen.



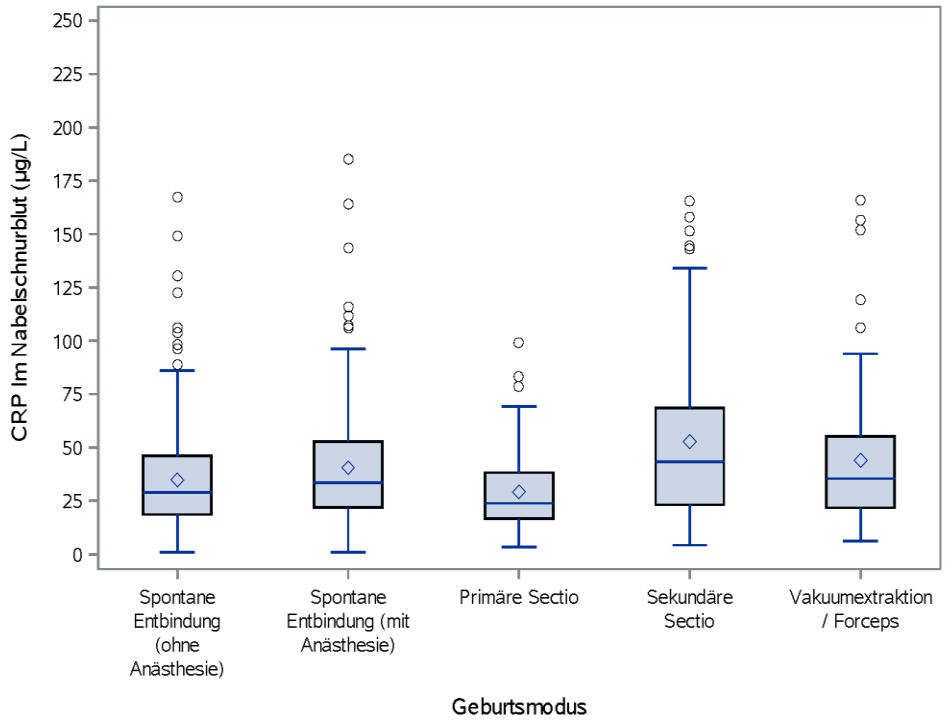
mg/L = Milligramm pro Liter

Abbildung 5: BOXPLOTS: 1) spontane Entbindung ohne Anästhesie 2) spontane Entbindung mit Anästhesie 3) primäre Sectio 4) sekundäre, Eil- und Notsectio 5) Vakuum- und Forcepsextraktion

Die Rekrutierung der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. Die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren wurden analysiert. In einem Informationsverarbeitungssystem, dem sogenannten KIM, fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus in vier übergeordnete Kategorien statt. Zudem lagen Informationen in Hinblick auf geburtsbezogene Anästhesie vor, die bei den Spontangeburten ebenfalls in die Analyse einbezogen wurden. Unmittelbar postpartal wurde die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemessen. Die Raute in den Boxplots markiert jeweils das arithmetische Mittel.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

Die mediane CRP-Konzentration im Nabelschnurblut der Referenzgruppe beträgt 23,9 µg/l. Die CRP-Konzentrationen der gebildeten Kategorien sind in Abbildung 6 dargestellt. Neugeborene, die spontan geboren wurden, weisen im Vergleich zu Neugeborenen, die per primärer Sectio zur Welt kamen, eine signifikant erhöhte CRP-Konzentration im Nabelschnurblut auf (GMV 1,20; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,03 bis 1,40; p=0,02). Auch Neugeborene, die per sekundärer, Eil- oder Notsectio zur Welt kamen, haben im Vergleich zu Neugeborenen aus der Referenzgruppe eine erhöhte CRP-Konzentration im Nabelschnurblut. Dieser Unterschied ist ebenfalls statistisch signifikant. Bezüglich der CRP-Konzentration im Nabelschnurblut der Neugeborenen besteht zwischen der Referenzgruppe und der Kategorie Vakuum- und Forcepsextraktion ein statistisch signifikanter Unterschied. Neugeborene, die mittels Vakuum- und Forcepsextraktion auf die Welt kamen, zeigen erhöhte CRP- Konzentrationen. Insgesamt nimmt der Geburtsmodus einen statistisch signifikanten Einfluss auf die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Der p-Wert beträgt <0,001 (siehe Tabelle 8).



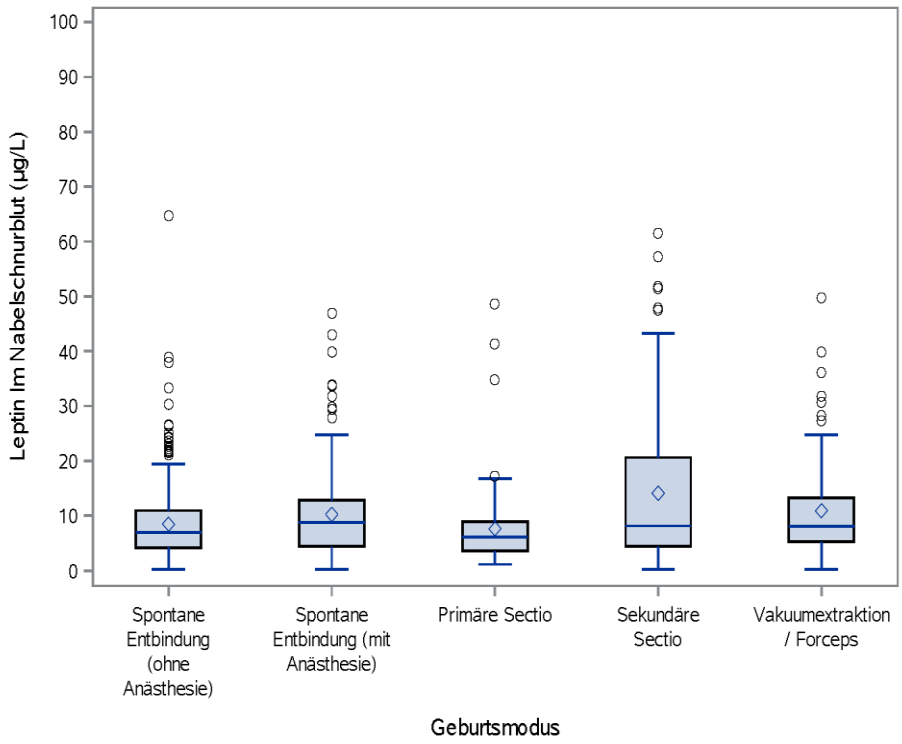
µg/L = Mikrogramm pro Liter

Abbildung 6: BOXPLOTS: 1) spontane Entbindung ohne Anästhesie 2) spontane Entbindung mit Anästhesie 3) primäre Sectio 4) sekundäre, Eil- und Notsectio 5) Vakuum- und Forcepsextraktion

Die Rekrutierung der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. Die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren wurden analysiert. In einem Informationsverarbeitungssystem, dem sogenannten KIM, fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus in vier übergeordnete Kategorien statt. Zudem lagen Informationen in Hinblick auf geburtsbezogene Anästhesie vor, die bei den Spontangeburten ebenfalls in die Analyse einbezogen wurden. Unmittelbar postpartal wurde die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemessen. Die Raute in den Boxplots markiert jeweils das arithmetische Mittel.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

Die Ergebnisse hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem Geburtsmodus und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen sind gesammelt in Tabelle 8 dargestellt. Neugeborene, die mittels primärer Sectio zur Welt kamen, werden als Referenzgruppe herangezogen. Neugeborene, die spontan oder mittels Vakuum- und Forcepsextraktion geboren wurden, weisen erhöhte Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut auf. Diese Unterschiede sind nicht statistisch signifikant (GMV 1,15; 95% Konfidenzintervall (KI), 0,95 bis 1,40; p=0,15 sowie GMV 1,28; 95% Konfidenzintervall (KI), 0,98 bis 1,67; p=0,07). Die Verteilungen der Leptinkonzentrationen werden in Abbildung 7 veranschaulicht. Neugeborene wiederum, die der Kategorie sekundäre, Eil- und Notsectio angehören, zeigen im Vergleich zur Referenzgruppe statistisch signifikante Abweichungen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut (GMV 1,46; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,13 bis 1,88; p=0,003). Insgesamt betrachtet herrscht zwischen den Kategorien des Geburtsmodus bezüglich der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen ein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert= 0,003).



µg/L = Mikrogramm pro Liter

Abbildung 7: BOXPLOTS: 1) spontane Entbindung ohne Anästhesie 2) spontane Entbindung mit Anästhesie 3) primäre Sectio 4) sekundäre-, Eil- und Notsectio 5) Vakuum- und Forcepsextraktion

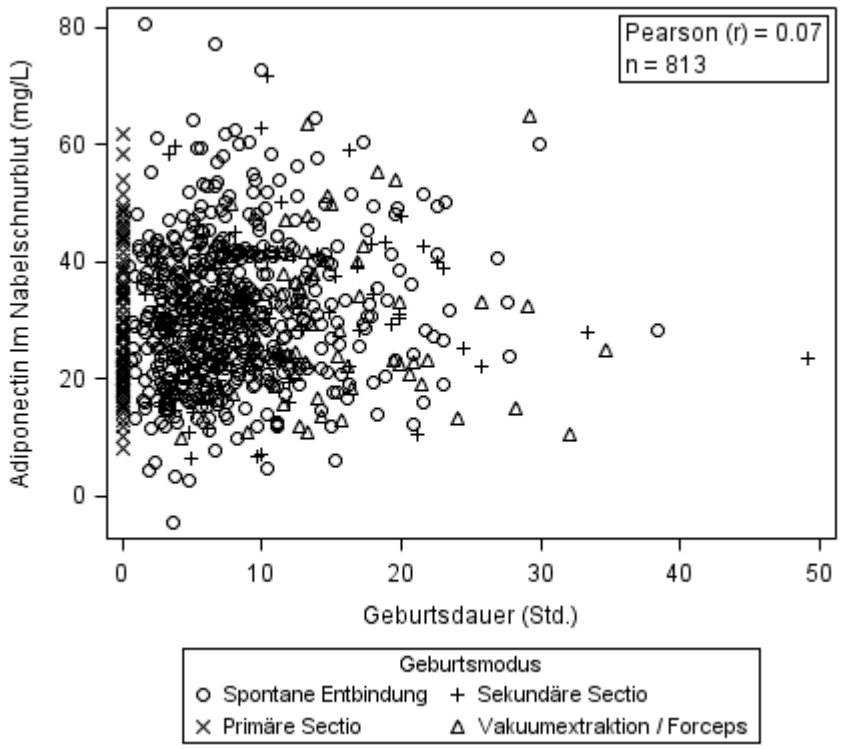
Die Rekrutierung der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. Die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren wurden analysiert. In einem Informationsverarbeitungssystem, dem sogenannten KIM, fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus in vier übergeordnete Kategorien statt. Zudem lagen Informationen in Hinblick auf geburtsbezogene Anästhesie vor, die bei den Spontangeburten ebenfalls in die Analyse einbezogen wurden. Unmittelbar postpartal wurde die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemessen. Die Raute in den Boxplots markiert jeweils das arithmetische Mittel.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

3.5 Bivariater Zusammenhang zwischen Geburtsdauer und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Neben dem Geburtsmodus steht in dieser Arbeit die Geburtsdauer als einflussnehmende Größe im Fokus. Im Folgenden werden die Zusammenhänge für die einzelnen Inflammationsparameter dargestellt.

Hinsichtlich der Adiponektinkonzentration ergeben sich durch die Einflussgröße der Geburtsdauer keine klaren statistisch signifikanten Veränderungen (GMV 1,04; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,00 bis 1,07, p=0,05). Die Verteilung der im Nabelschnurblut gemessenen Adiponektinkonzentration der Neugeborenen in Bezug auf die Geburtsdauer wird in Abbildung 8 dargestellt.



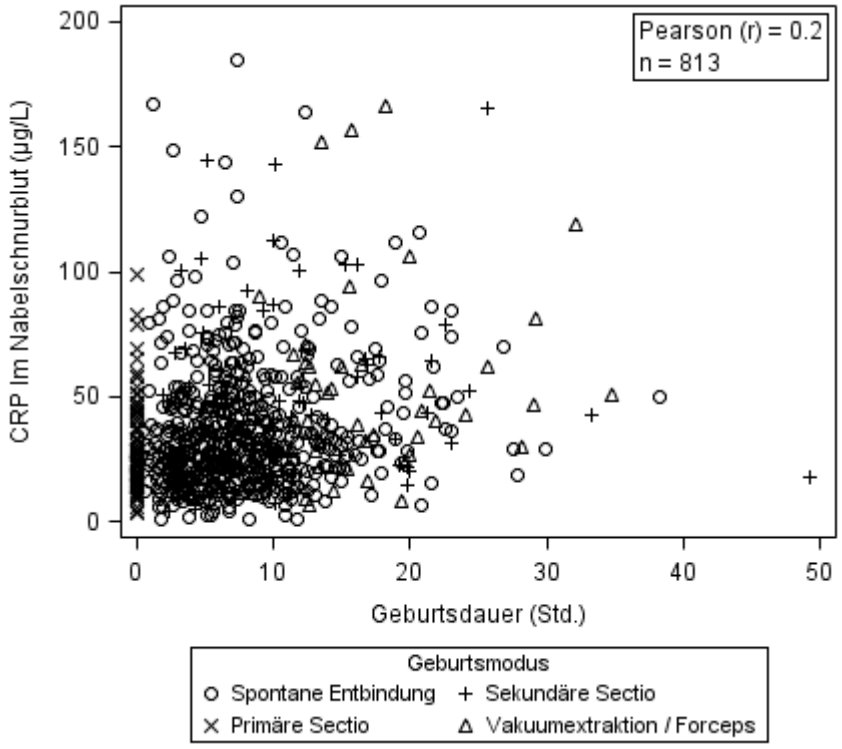
(r)= Pearsonscher Korrelationskoeffizient
n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
mg/L= Milligramm pro Liter
Std.= Stunden

Abbildung 8: Punktewolke: Bivariater Zusammenhang zwischen Adiponektinkonzentration und Geburtsdauer (unabhängig vom Geburtsmodus)

Die Rekrutierung der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. Die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren wurden analysiert. In einem Informationsverarbeitungssystem, dem sogenannten KIM, fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus in vier übergeordnete Kategorien statt. Auch die Geburtsdauer fand in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie Berücksichtigung. Die Geburtsdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Geburtsbeginn und der Geburt des Kindes. Der Zeitpunkt des Geburtsbeginns wurde von der Mutter berichtet, während der Zeitpunkt der Geburt von den Hebammen dokumentiert wurde. Bei Neugeborenen, die mittels primärer Sectio zur Welt kamen, wurde die Geburtsdauer auf 0 Stunden imputiert.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

Abhängig von der Geburtsdauer kam es zu starken signifikanten Unterschieden hinsichtlich der CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen (GMV 1,16; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,10 bis 1,22; p<0,001). Mit zunehmender Geburtsdauer konnten statistisch signifikant höhere CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemessen werden. Abbildung 9 präsentiert den bivariaten Zusammenhang zwischen der gemessenen CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen und der Geburtsdauer.



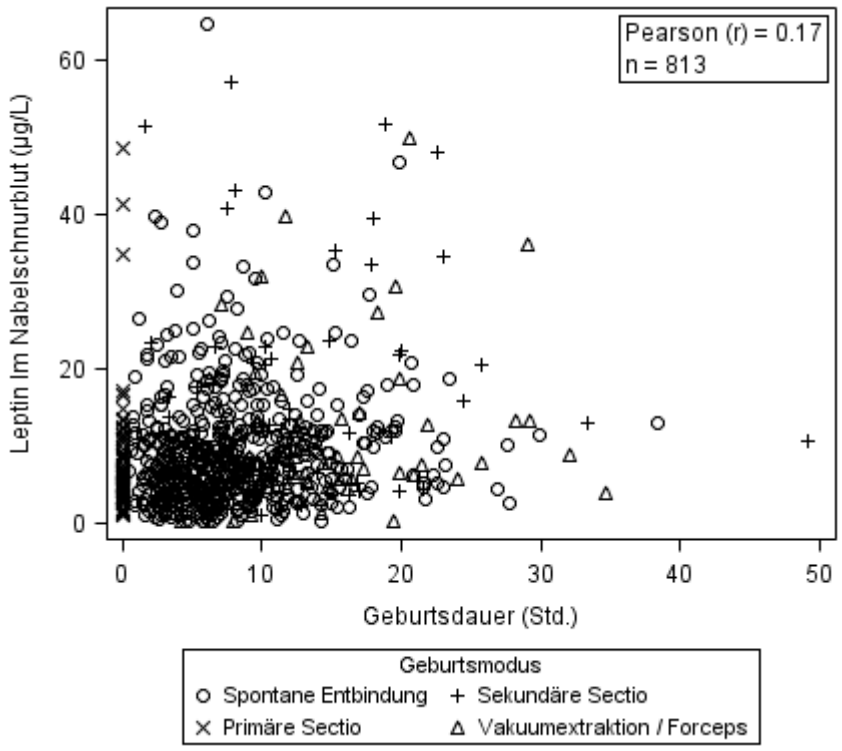
(r)= Pearsonscher Korrelationskoeffizient
n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
µg/L= Mikrogramm pro Liter
Std.= Stunden

Abbildung 9: Punktewolke: Bivariater Zusammenhang zwischen CRP-Konzentration und Geburtsdauer (unabhängig vom Geburtsmodus)

Die Rekrutierung der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. Die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren wurden analysiert. In einem Informationsverarbeitungssystem, dem sogenannten KIM, fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus in vier übergeordnete Kategorien statt. Auch die Geburtsdauer fand in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie Berücksichtigung. Die Geburtsdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Geburtsbeginn und der Geburt des Kindes. Der Zeitpunkt des Geburtsbeginns wurde von der Mutter berichtet, während der Zeitpunkt der Geburt von den Hebammen dokumentiert wurde. Bei Neugeborenen, die mittels primärer Sectio zur Welt kamen, wurde die Geburtsdauer auf 0 Stunden imputiert. Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

Zwischen der Geburtsdauer und der Höhe der Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang beobachtet werden (GMV 1,15; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,07 bis 1,23; p<0,001). Bei zunehmender Geburtsdauer ist ein Anstieg der medianen Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen zu verzeichnen.

Abbildung 10 gibt den bivariaten Zusammenhang zwischen der gemessenen Leptinkonzentration und der Geburtsdauer wieder.



(r)= Pearsonscher Korrelationskoeffizient
n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
µg/L= Mikrogramm pro Liter
Std.= Stunden

Abbildung 10: Punktewolke: Bivariater Zusammenhang zwischen Leptinkonzentration und Geburtsdauer (unabhängig vom Geburtsmodus)

Die Rekrutierung der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. Die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren wurden analysiert. In einem Informationsverarbeitungssystem, dem sogenannten KIM, fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus in vier übergeordnete Kategorien statt. Auch die Geburtsdauer fand in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie Berücksichtigung. Die Geburtsdauer wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem Geburtsbeginn und der Geburt des Kindes. Der Zeitpunkt des Geburtsbeginns wurde von der Mutter berichtet, während der Zeitpunkt der Geburt von den Hebammen dokumentiert wurde. Bei Neugeborenen, die mittels primärer Sectio zur Welt kamen, wurde die Geburtsdauer auf 0 Stunden imputiert.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2015

3.6 Bivariater Zusammenhang zwischen eingesetztem Anästhesieverfahren und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut von Neugeborenen

Die bivariate Betrachtung zwischen der Einflussgröße Anästhesieverfahren und den im Nabelschnurblut gemessenen Inflammationsparametern beschränkt sich auf die Kategorie der spontanen Entbindungen. Primäre sowie sekundäre, Eil- und Notsectios wurden ausnahmslos von anästhesiologischer Seite begleitet. 88% der Forceps- und Vakuumextraktionen fanden ebenfalls unter Einsatz eines Anästhesieverfahrens statt, sodass sich die bivariate Analyse ausschließlich auf die spontan entbundenen Frauen bezieht. 134 Frauen nahmen ein Anästhesieverfahren in Anspruch, 413 Frauen verzichteten auf den Einsatz von Anästhesie.

In der Kategorie der spontanen Entbindungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Einfluss der Anästhesie auf die mediane Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Die mediane Adiponektinkonzentration beträgt unter Einsatz von Anästhesie 29,1 mg/L (p25=21,6; p75=36,1) im Vergleich zu 31,2 mg/L (p25=22,6; p75=40,4) ohne anästhesiologische Begleitung. Der p-Wert insgesamt beträgt 0,060.

Im Gegensatz dazu beeinflussen eingesetze Anästhesieverfahren die Höhe der

medianen CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen statistisch signifikant (p-Wert<0,001). Die mediane CRP-Konzentration unter Einsatz von Anästhesie beträgt 36,5 µg/L (p25=25,9; p75=59,2), während die mediane CRP-Konzentration ohne anästhesiologische Unterstützung 28,3 µg/L (p25=18,6; p75=44,0) beträgt.

Hinsichtlich des eingesetzten Anästhesieverfahrens zeigt die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen keine statistisch signifikanten Veränderungen (p-Wert=0,205). Die mediane Leptinkonzentration unter Einsatz von Anästhesie beträgt 7,8 µg/L (p25=4,9; p75=12,5) im Vergleich zu 7,1 µg/L (p25=4,1; p75=11,3) ohne Anästhesie.

3.7 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen

In Abschnitt 3.4 wird der bivariate Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen beschrieben. Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurde jedoch nicht nur der Geburtsmodus dokumentiert und die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen analysiert. Mit Hilfe von KIM, Fragebögen und Mutterpässen haben wir zahlreiche zusätzliche Informationen über die teilnehmenden Mutter-Kind-Paare gewonnen. Wir haben eine Auswahl an soziodemographischen Charakteristika, Geburts- und Lebensstilvariablen sowie logistischen Determinanten als potenzielle Störgrößen in Betracht gezogen, die als mögliche Störgrößen bei Betrachtung dieses Zusammenhangs eine Rolle spielen könnten. Tabelle 1 gibt einen Überblick (siehe 2.6). Ein möglicher Effekt einer Variablen wurde angenommen, wenn sich in den bivariaten Analysen ein signifikanter Zusammenhang (p<0,1) mit den Einfluss- und Zielgrößen zeigte. Die so identifizierten, betroffenen Variablen fanden dann in den multivariaten Modellen Berücksichtigung. Jede Zielgröße wurde für individuelle potenzielle Störgrößen kontrolliert:

- **Adiponektin (n=813):** Geburtsgewicht (kategorisiert), Gestationsalter (stetig), mütterliche Bildung (dichotomisiert), Alter der Mutter (stetig), Lagerungszeit der Nabelschnurblutserumprobe (stetig), Geburtssaison (kategorisiert).
- **CRP (n=731):** Geburtsgewicht (kategorisiert), Gestationsalter (stetig), mütterliche Bildung (dichotomisiert), mütterlicher HbA1c bei Geburt, Alter der Mutter (stetig), mütterlicher BMI bei Erstuntersuchung (stetig), APGAR-Score, mütterliches Rauchen vor der Schwangerschaft, Parität (stetig), Nabelschnur-pH bei Geburt.
- **Leptin (n=744):** Geburtsgewicht (kategorisiert), Gestationsalter (stetig), mütterliche Bildung (dichotomisiert), mütterlicher BMI bei Erstuntersuchung (stetig), mütterlicher HbA1c bei Geburt.

Analog zu Tabelle 8 (siehe 3.4) wird in Tabelle 9 der multivariate Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparametern dargestellt. Als Referenzwerte dienen abermals die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut derjenigen Neugeborenen, deren Mütter mittels primärer Sectio entbunden wurden. Die individuelle Adjustierung erklärt die variierende Fallzahl.

Tabelle 9: Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Inflammationsparameter

	n	GMV	95% KI	p-Wert	F-Test (p-Wert)
	Adiponektin (adjustiert)				
Spontane Entbindung	547	1,04	(0,93; 1,16)	0,50	
Primäre Sectio	95	1,00 (Referenz)			
Sekundäre Sectio, Eilsectio, Notsectio	96	0,96	(0,84; 1,10)	0,55	
Vakuumextraktion, Forcepsextraktion	75	0,98	(0,84; 1,15)	0,84	
					0,40
	CRP (adjustiert)				
Spontane Entbindung	547	1,28	(1,07; 1,52)	0,006	
Primäre Sectio	95	1,00 (Referenz)			
Sekundäre Sectio, Eilsectio, Notsectio	96	1,58	(1,29; 1,94)	<0,001	
Vakuumextraktion, Forcepsextraktion	75	1,47	(1,15; 1,89)	0,002	
					<0,001
	Leptin (adjustiert)				
Spontane Entbindung	547	1.27	(1.07, 1.50)	0.006	
Primäre Sectio	95	1,00 (Referenz)			
Sekundäre Sectio, Eilsectio, Notsectio	96	1,44	(1,16; 1,73)	<0,001	

Vakuumextraktion, Forcepsextraktion	75	1,49	(1,17; 1,89)	0,001	
					0,002

n= Anzahl der Merkmalsausprägungen
GMV= Geometrisches Mittelwertsverhältnis
95% KI= 95-prozentiges Konfidenzintervall
F-Test= Statistischer Test, bei denen die Teststatistik unter der Nullhypothese einer F-Verteilung folgt
CRP= C-reaktives Protein

Zwischen 16.04.2012 und 06.05.2013 fand in der Universitätsfrauenklinik Ulm die Rekrutierung für die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie statt. Analysiert wurden die Daten von 813 Mutter-Kind-Paaren. Es fand eine detaillierte Differenzierung des Geburtsmodus statt. Der Geburtsmodus wurde in vier übergeordnete Kategorien gegliedert. Die Kategorie der primären Sectios stellt die Referenzgruppe dar. Mithilfe eines Informationsverarbeitungssystems, dem sogenannten KIM, wurden diese Daten standardisiert und der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie zugänglich. Unmittelbar postpartal wurden die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen als Zielgrößen bestimmt.

Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Universität Ulm 2016

Fortsetzung Tabelle 9

3.7.1 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Bei bivariater Betrachtung bestehen zwischen der Referenzgruppe und den gewählten Kategorien keine statistisch signifikanten relativen Unterschiede hinsichtlich der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen (p=0,264) (siehe 3.4, Tabelle 8). Auch nach Adjustierung für potenzielle Störgrößen wie Geburtsgewicht, Gestationsalter, mütterliche Bildung, mütterliches Alter bei Geburt, Lagerungszeit der Nabelschnurserumprobe und Geburtssaison ergeben sich diesbezüglich keine statistischen Signifikanzen (siehe 3.7, Tabelle 9).

3.7.2 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Sowohl unter bivariater als auch unter multivariater Betrachtungsweise zeigen Neugeborene, die spontan entbunden wurden, im Vergleich zur Referenzgruppe signifikant erhöhte CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut (siehe 3.4, Tabelle 8 und 3.7, Tabelle 9).

Neugeborene, die per sekundärer, Eil- oder Notsectio zur Welt kamen, haben im Vergleich zu Neugeborenen aus der Referenzgruppe ebenfalls eine erhöhte CRP-Konzentration im Nabelschnurblut. Diese Beobachtung ist in der bivariaten und in der multivariaten Analyse statistisch signifikant ($p<0,001$ bzw. $p_{F\text{-}Test}<0,001$). Die statistisch signifikant erhöhten CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut der Neugeborenen, die per Vakuum- und Forcepsextraktion geboren wurden, bleiben auch nach Adjustierung bestehen (GMV 1,47; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,15 bis 1,89; $p=0,002$)

Insgesamt bleibt auch nach multivariater Analyse ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Inflammationsparamter CRP im Nabelschnurblut des Neugeborenen bestehen (siehe 3.4, Tabelle 8 und 3.7, Tabelle 9).

3.7.3 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsmodus und Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Die bivariate Analyse ergab, dass Neugeborene, deren Mütter spontan entbunden wurden, im Vergleich zur Referenzgruppe erhöhte Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut aufweisen (siehe 3.4, Tabelle 8). Diese Beobachtung war allerdings nicht statistisch signifikant. In der multivariaten Analyse hingegen zeigen sich statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut derjenigen Neugeborenen, die spontan geboren wurden (siehe 3.7, Tabelle 9).

Zwischen der Kategorie Vakuum- und Forcepsextraktion und der Referenzgruppe besteht in Hinblick auf die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut kein statistisch signifikanter bivariater Zusammenhang (siehe 3.4, Tabelle 8). Nach Adjustierung für die potenziellen Störgrößen Geburtsgewicht, Gestationsalter, mütterliche

Bildung, mütterlicher BMI bei Erstuntersuchung und mütterlicher HbA1c bei Geburt besteht nun ein statistisch signifikanter Zusammenhang (siehe 3.7, Tabelle 9).

Neugeborene, die per sekundärer, Eil- und Notsectio zur Welt kamen, zeigen im Vergleich zur Referenzgruppe statistisch signifikante Veränderungen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut. Auch nach Kontrolle für potenzielle Störgrößen lässt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Kategorie sekundäre, Eil- und Notsectio und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen feststellen (siehe 3.7, Tabelle 9) (GMV 1,44; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,16 bis 1,73; $p<0,001$).

Sowohl unter bivariater als auch unter multivariater Betrachtungsweise herrscht zwischen den Kategorien des Geburtsmodus bezüglich der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,003$ und $p_{F\text{-}Test}=0,002$).

3.8 Multivariater Zusammenhang zwischen Geburtsdauer und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Nach bivariater Analyse zeigte sich zwischen der Geburtsdauer und der CRP- sowie Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen präsentierte hingegen keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Geburtsdauer. Auch hier wurden hinsichtlich der Zielgrößen potenzielle Störgrößen erfasst und eine entsprechende Korrektur vorgenommen:

- **Adjustierung für:** Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft, mütterliche Bildung, Rauchen, Nabelschnur-pH, Base Excess und mütterlicher HbA1c.

Nach Adjustierung für diese potenzielle Störgrößen bleibt der Zusammenhang zwischen der Geburtsdauer und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen statistisch nicht signifikant (GMV 1,02; 95% Konfidenzintervall (KI), 0,98 bis 1,06; $p=0,41$). Bei der CRP-Konzentration sowie der

Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen bleibt auch nach Adjustierung die statistische Signifikanz bestehen (GMV 1,16; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,09 bis 1,24; p<0,001 sowie GMV 1,14; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,07 bis 1,21; p<0,001). Der statistisch signifikante Einfluss der Geburtsdauer auf die Inflammationsparameter CRP und Leptin im Nabelschnurblut des Neugeborenen bleibt auch nach log-Transformation erhalten (GMV 1,15; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,04 bis 1,27; p=0,005 und GMV 1,10; 95% Konfidenzintervall (KI), 1,00 bis 1,21; p=0,05).

3.9 Multivariater Zusammenhang zwischen eingesetztem Anästhesieverfahren und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Aus der bivariaten Betrachtung geht ein statistisch signifikanter Einfluss der Anästhesie auf die gemessene mediane CRP- Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen hervor (p-Wert<0,001). Die mediane Adiponektin- sowie Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen unterlag keiner statistisch signifikanten Beeinflussung durch eingesetzte Anästhesieverfahren (p-Wert=0,060 sowie p-Wert=0,205). Wie immer beziehen sich die Ergebnisse auf die Kategorie der spontanen Entbindungen.

In der multivariaten Analyse wurde hinsichtlich potenzieller Störgrößen adjustiert:

- **Adjustierung für:** Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht, mütterlicher BMI vor der Schwangerschaft, mütterliches Rauchen im Jahr vor der Schwangerschaft, mütterliche Bildung, Nabelschnur-pH, Base Excess, mütterlicher HbA1c bei Datenerhebung.

Auch nach Korrektur für potenzielle Störgrößen besteht zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen und den eingesetzten Anästhesieverfahren kein statistisch signifikanter Zusammenhang (GMV 1,00; 95% Konfidenzintervall (KI), 0,92 bis 1,08; p-Wert=0,930). Der statistisch signifikante Einfluss auf die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen wird aufgehoben (GMV 1,08; 95% Konfidenzintervall (KI), 0,95 bis 1,23; p-Wert=0,248). Zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen und den eingesetzten Anästhesieverfahren besteht weiterhin kein

statistisch signifikanter Zusammenhang (GMV 1,09; 95% Konfidenzintervall (KI), 0,97 bis 1,24; p-Wert=0,161).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser großen Geburtskohortenstudie fand sich in der bivariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Adiponektinkonzentration zwischen den einzelnen Geburtsmodi. Auch die Geburtsdauer und die Anästhesie zeigen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen.

Nach Adjustierung für potenzielle Störgrößen, wie beispielsweise das Geburtsgewicht und das Gestationsalter, findet sich weiterhin keine statistische Signifikanz zwischen dem Geburtsmodus, der Geburtsdauer, der Anästhesie und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut. Die Kategorie der primären Sectios stellt die Referenzgruppe dar.

Im Vergleich zur Referenzgruppe finden sich allerdings in der bivariaten Analyse signifikant höhere CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut derjenigen Neugeborenen, die über eine spontane Entbindung zur Welt kamen. Kinder, die per sekundärer, Eil- und Notsectio sowie durch Vakuum- und Forcepsextraktion geboren wurden, zeigen ebenfalls signifikant höhere CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut.

Zudem konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Geburtsdauer und der Anästhesie hinsichtlich der CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen festgestellt werden. Auch nach Adjustierung herrscht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der CRP-Konzentration im Nabelschnurblut der Neugeborenen. Die Geburtsdauer zeigt sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Auch nach log-Transformation bleibt der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen der Geburtsdauer und der CRP-Konzentration bestehen, während der statistisch signifikante Einfluss des Geburtsmodus auf die CRP-Konzentration verschwindet.

Bei bivariater Betrachtung der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut zeigen Neugeborene, deren Mütter per sekundärer, Eil- und Notsectio entbunden wurden,

im Vergleich zur Referenzgruppe statistisch signifikant erhöhte Werte. Nicht statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen finden sich bei Neugeborenen der Kategorien spontane Entbindung sowie Vakuum- und Forcepsextraktion. Die bivariate Analyse ergibt insgesamt eine statistische Signifikanz zwischen dem Geburtsmodus und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut der Neugeborenen.

Diese Beobachtung lässt sich in der multivariaten Analyse bestätigen. Nach Durchführung der log- Transformation für die Geburtsdauer verschwindet der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Die statistische Signifikanz bezüglich der Geburtsdauer zeigt hingegen keine Veränderungen. In der bivariaten Analyse lässt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen eingesetzten Anästhesieverfahren und der medianen CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut von Neugeborenen verzeichnen. Nach multivariater Analyse geht diese Assoziation verloren.

4.2 Die Verteilung der Geburtsmodi im Vergleich

Laut Statistischem Bundesamt ist der Anteil der Kaiserschnittentbindungen an den Krankenhausentbindungen von 1991 (15,3%) bis 2011 (32,1%) stetig gestiegen und im Jahr 2012 erstmals leicht zurückgegangen (0,4 Prozentpunkte). 2012 brachten in Deutschland 31,7% der im Krankenhaus entbundenen Frauen ihre Kinder per Kaiserschnitt zur Welt. Der höchste Anteil an Kaiserschnittentbindungen bezogen auf die Geburtenzahl war deutschlandweit im Saarland zu verzeichnen (37,2%). Hingegen fand sich die geringste Zahl an Kaiserschnitten hinsichtlich der Geburtenzahl in Sachsen (23,7%).

Diese Thematik greift eine Studie auf, die sich mit den Hintergründen, Trends und der Epidemiologie des Kaiserschnitts befasst hat. Beschrieben wird eine steigende Inzidenz von Kaiserschnitten zum einen durch eine Zunahme an elektiven Schnittentbindungen. [68] Zum anderen scheint die Rate an vaginalen Entbindungen nach vorherigen Schnittentbindungen abzunehmen. [67] Dieses Phänomen wird in der Literatur bereits im Jahre 1990 beschrieben. [53] 40 % aller Frauen in den USA wurden wie bei ihrer ersten Gravidität auch nach ihrer zweiten Schwangerschaft durch einen Kaiserschnitt entbunden. Außerdem befasst sich

das Bamberger Symposium mit Kaiserschnittindikationen bei Erstgebärenden. [53] Führende Indikation für einen Kaiserschnitt bei einer erstmalig schwangeren Frau scheint der Geburtsstillstand zu sein. Im Weiteren werden ein Missverhältnis zwischen mütterlichem Becken und kindlichem Kopf, sowie die Beckenendlage und fetaler Stress aufgezählt.

Andere geburtshilfliche Verfahren wurden selten angewendet. Eine Vakuumextraktion wurde bei 5,7% der im Jahr 2012 stattgefundenen Entbindungen eingesetzt, eine Forcepsextraktion bei 0,5%. Der größte Anteil an Geburten fand im Jahr 2012 in Deutschland über eine vaginale Entbindung statt, nämlich 62,1%. Das entspricht 406 300 spontanen Entbindungen. [91]

Vergleicht man die Verteilung der Geburtsmodi in ganz Deutschland mit der Verteilung in Baden-Württemberg, so findet man teilweise Überschneidungen. Im Land Baden-Württemberg lässt sich ähnlich wie in ganz Deutschland eine Kaiserschnittrate von rund einem Drittel (32,6%) feststellen. Etwas niedriger als deutschlandweit fällt die Zahl der spontanen Entbindungen in Baden-Württemberg aus. Vergleichsweise höher ist jedoch der Anteil an Vakuumextraktionen in Baden-Württemberg (6,9%). Forcepsextraktionen werden mit einem Anteil von 0,2% aller Geburten in Baden-Württemberg durchgeführt. [91]

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurde in der Universitätsfrauenklinik Ulm in Baden-Württemberg durchgeführt. Die Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe verfügt über ein großes regionales Einzugsgebiet. Hierdurch gewinnt die Ulmer SPATZ Studienpopulation an Repräsentativität. Im Rekrutierungszeitraum wurden 2610 Frauen an der Universitätsklinik Ulm entbunden. Für die folgenden Betrachtungen werden die an der vorliegenden Arbeit berücksichtigten 813 Mutter-Kind-Paare herangezogen.

191 der Mütter wurden per primärer, sekundärer, Eil- oder Notsectio entbunden. Insgesamt macht dies einen Anteil an Kaiserschnittentbindungen von rund 23,5 % aus. Dieser Prozentsatz weicht von den Ergebnissen der vom Statistischen Bundesamt erhobenen Analysen in Deutschland und Baden-Württemberg ab und ist einiges niedriger. Eine mögliche Erklärung für diese Differenz ist die Tatsache, dass schwer kranke Neugeborene aus der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie ausgeschlossen wurden. Man kann bei diesen Neugeborenen von komplizierten

Schwangerschaftsverläufen und einer sich daraus ergebenden erhöhten Rate an Kaiserschnittentbindungen ausgehen. Dieser Sachverhalt könnte ausschlaggebend für die niedrigere Sectiorate in der Ulmer SPATZ Studienpopulation sein. Zudem wird von der Leitung der Ulmer Sektion ein vaginaler Geburtsmodus sehr stark favorisiert.

Die Vakuum- und Forcepsextraktionen wurden in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie zusammengefasst. Insgesamt wurden 75 der Frauen während ihrer vaginalen Entbindung mithilfe einer Saugglocke oder Zange unterstützt. Dies entspricht einer Rate von 9,2%. Fasst man die gemäß dem Statistischen Bundesamt durchgeführten Vakuum- und Forcepsextraktionen zusammen, ergibt sich ein vergleichbarer Anteil von 7,1%. Die Ulmer SPATZ Studienpopulation besteht außerdem aus 547 Müttern, die spontan entbunden wurden. Dieser Anteil von 67,3% ist im Hinblick auf den durchschnittlichen Wert von 59,3% in Baden-Württemberg erhöht.

4.3 Zusammenhang zwischen Geburtsmodus, Geburtsdauer, eingesetzten Anästhesieverfahren und Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen

4.3.1 Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Derzeit existieren einzelne Studien, die einen direkten Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen nachgewiesen haben. Adiponektin gehört zur Familie der Adipokine und übernimmt eine Schlüsselfunktion in der Energiehomöostase. [108] Bei einem hohen Anteil an Körperfettgewebe, wie beispielsweise beim metabolischen Syndrom, sinkt die nachweisbare Adiponektinkonzentration ab. [31]

In der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie besteht in der bivariaten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Geburtsmodi und der medianen Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. In der multivariaten Regressionanalyse bleibt diese Beobachtung auch nach Adjustierung bestehen.

Eine im Jahr 2014 publizierte Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Neugeborene, die per primärer Sectio auf die Welt kamen, signifikant niedrigere

Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut aufweisen als die Vergleichsgruppen. Das untersuchte Kollektiv bestand aus 159 termingerecht geborenen Kindern, die ein minimales Gewicht von 2500 Gramm aufwiesen, was weitestgehend der Studienpopulation der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie entspricht. Der Großteil (82,4%) wurde spontan geboren. 8,2% der Kinder wurden per primärer Sectio und 9,4% per sekundärer Sectio auf die Welt gebracht. Die Geschlechterverteilung dieser Studie ist nahezu identisch zur Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie. Männliche Neugeborene machten jeweils einen Anteil von annähernd 53% aus. Weibliche Neugeborene befanden sich in der Minderheit. Die Auswertungen ergaben statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Adiponektinkonzentration zwischen den einzelnen Geburtsmodi (p-Wert=0,015). Neugeborene der Kategorie primäre Sectio wiesen im Vergleich zu spontan geborenen Neugeborenen signifikant niedrigere mediane Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut auf. Außerdem zeigten weibliche Neugeborene vergleichsweise höhere Adiponektinkonzentrationen. In Anlehnung an diese Ergebnisse von Hermansson et al. erscheint die Frage, inwiefern der Geburtsmodus der primären Sectio verantwortlich für kindliches Übergewicht sein könnte, besonders bedeutungsvoll. [39]

In der bivariaten wie auch in der multivariaten Analyse wurden im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie keine statistisch signifikanten Beobachtungen bezüglich des Geburtsmodus und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemacht. Große Abweichungen in den Fallzahlen der beiden Studien könnten diese Differenz erklären. Außerdem unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Höhe der medianen Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut der Neugeborenen. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Hermansson et al. fallen in der Studienpopulation der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie insgesamt höhere mediane Adiponektinkonzentrationen in den Kategorien primäre Sectio und spontane Entbindung auf. Vergleichbar hohe mediane Adiponektinkonzentrationen wurden in einer Studie von Weyermann et al. gemessen, die bezüglich des Settings, des Rekrutierungszeitraums und der Studienpopulation im groben Sinne der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie entspricht, und die 12 Jahre zuvor durchgeführt worden ist. [107] Identisch ist in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie jedoch die

Beobachtung, dass sich die niedrigste mediane Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut derjeniger Neugeborener findet, die via primärer Sectio geboren wurden. Die höchsten medianen Adiponektinkonzentrationen finden sich bei spontan entbundenen Neugeborenen. Auch die Tatsache, dass weibliche Neugeborene erhöhte Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut aufweisen, wird in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie bestätigt.

Weitere Ergebnisse gehen aus einer Studie hervor, die schwerpunktmäßig die kindliche Adiponektinkonzentration im Verlauf der Schwangerschaft untersucht hat. Das Gestationsalter spielt auch in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie als potenzielle Störgröße bezüglich der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen eine große Rolle. Im Fokus standen 197 Neugeborene. 75 der Kinder wurden termingerecht geboren, weitere 122 Kinder kamen zwischen der 22. und 32. Schwangerschaftswoche auf die Welt. Zwischen Neugeborenen, die spontan geboren wurden und Neugeborenen, die per Kaiserschnitt auf die Welt kamen, zeigte sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Adiponektinkonzentrationen ($p=0,7$ bei Frühgeborenen und $p=0,6$ bei termingerecht Geborenen). [49] Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie kommt zu demselben Ergebnis. Ein statistisch signifikanter Einfluss des Geburtsmodus auf die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen kann nicht gezeigt werden (siehe 3.4.1 und 3.7.1).

Diese Ergebnisse werfen eine Reihe von Fragen auf. Zwischen dem Geburtsmodus und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut der Neugeborenen konnte weder in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie noch in anderen Arbeiten ein statistisch signifikanter Zusammenhang hergestellt werden. Adiponektin, aus der Familie der Adipokine, stammt aus plazentarem sowie fetalem Gewebe und nimmt einen entscheidenden Einfluss auf die kindliche gesundheitliche Entwicklung. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (koronare Herzkrankheit) im Zusammenhang mit der Serumkonzentration von Adiponektin steht. [85]

Um diesen biologischen Regelmechanismus besser verstehen zu können, wurde in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie eine weitere einflussnehmende Größe untersucht. Hierbei handelt es sich um die Geburtsdauer. Weder in der bivariaten

noch in der multivariaten Regressionsanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Geburtsdauer und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen (siehe 3.5.1 und 3.8). Die Geburtsdauer wiederum scheint vor allem durch die Anästhesie während der Geburt und durch die medikamentöse Geburtseinleitung bestimmt zu werden. In Zahlen gesprochen handelt es sich in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie um 197 Frauen, die anästhesiologische Unterstützung erhielten und um 134 Frauen, die medikamentös eingeleitet wurden. Die mittlere Geburtsdauer beträgt bei Frauen, die eine unterstützende Anästhesie erhielten, 9,2 Stunden im Vergleich zu 6,1 Stunden bei Frauen ohne Anästhesie. Bei Schwangeren mit medikamentöser Geburtseinleitung zeigt sich eine mittlere Geburtsdauer von 8,5 Stunden im Vergleich zu 7,6 Stunden ohne medikamentösen Einsatz. Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie geht somit von einem verlängernden Einfluss der geburtshilflichen Anästhesie und der medikamentösen Geburtseinleitung auf die Geburtsdauer aus. Auch Cheng YW und Kollegen beschreiben in ihrer Publikation einen geburtsverlängernden Effekt durch den Einsatz einer Epiduralanästhesie. Sowohl bei Nulliparität als auch bei Multiparität kam es bei 42 000 Frauen zu einem Hinauszögern der Geburt von rund zwei Stunden. [12]

Bei nachgewiesener fehlender Korrelation zwischen der Geburtsdauer und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen scheint es biologisch plausibel, dass noch weitere Faktoren an dem Zustandekommen der Adiponektinkonzentration beteiligt sind.

In der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie zeigte beispielsweise das Gestationsalter Einfluss sowohl auf den Geburtsmodus als auch auf die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut. Folglich wurde das Gestationsalter als potenzielle Störgröße betrachtet und in den weiteren Analysen mitberücksichtigt.
Bei einer im Jahre 2013 veröffentlichten Studie steht die Beziehung zwischen dem Gestationsalter und der gemessenen Adiponektinkonzentration im Fokus. Die Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen diesen beiden Größen. Bei Frühgeborenen geht eine vergangene Schwangerschaftswoche mit einem Anstieg der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut um 43% einher (p-Wert<0,0001). Milder verläuft der Anstieg bei termingerecht Geborenen. Pro Schwangerschaftswoche kommt es hier zu einem Anstieg der

Adiponektinkonzentration um 21% (p-Wert<0,0001). [49] Eine positive Korrelation zwischen dem Gestationsalter und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut konnte zudem eine weitere Studie belegen. [15] Erwähnung fand in dieser Studie neben dem Gestationsalter auch der Zusammenhang zwischen der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut und dem kindlichen Geburtsgewicht. Diese Thematik spielte auch bei zahlreichen anderen Studien eine zentrale Rolle. Eine dieser Studien konnte eine positive Korrelation zwischen der im Nabelschnurblut gemessenen Adiponektinkonzentration und dem fetalen Geburtsgewicht nachweisen (p-Wert<0,01). [89] Weitere Untersuchungen stützen dieses Fazit. [100][66][107]

Auch die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie konnte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der im Nabelschnurblut gemessenen Adiponektinkonzentration und dem Geburtsgewicht herstellen (p<0,001). Es fand eine Zuordnung des dokumentierten Geburtsgewichts zu vier Kategorien zwischen <3000 Gramm und >4000 Gramm statt. Mit steigendem Geburtsgewicht ist auch in unserer Arbeit eine Zunahme der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut zu verzeichnen. Die Auswertungen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie stärken somit die Hypothese einer positiven Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Adiponektinkonzentration. Jedoch stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zur allgemeingültigen Meinung, die vor allem aus den Daten von nicht Schwangeren Kollektiven stammt. Vielerlei Forschungsarbeiten kamen zu der Schlussfolgerung einer inversen Korrelation zwischen dem Körperfettgewebe und den messbaren Adiponektinkonzentrationen. [24][2][112]

Als Erklärungsmöglichkeit für eine positive Assoziation zwischen dem Geburtsgewicht und der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut wird zum einen ein erniedrigter Körperfettanteil der Neugeborenen aufgeführt. [84] Außerdem konnte beobachtet werden, dass die Adiponektinkonzentrationen im Nabelschnurblut um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Konzentrationen im Serum von Kindern und Erwachsenen waren. [89][18] Als Ursache hierfür wird eine Fehlfunktion im Regelmechanismus des negativen Feedbacks zwischen Fettgewebe und Adiponektinkonzentration angegeben. Eine unzureichende Hypertrophie der Adipozyten und damit ungenügende Inhibierung der Adiponektinproduktion im Neugeborenenalter ist verantwortlich. [89] Neugeborene

weisen zudem einen hohen Anteil an braunem Fettgewebe auf. Anders als von weißem Fettgewebe wird von braunen Adipozyten das Adiponektingen in großen Mengen exprimiert. [103] All diese Mechanismen bedingen die erhöhte Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut von Neugeborenen.

Entscheidend ist die Adiponektinkonzentration in ihrer Schlüsselfunktion als antiinflammatorisches Hormon. Die Studienlage gibt einen eindeutigen Hinweis darauf, dass Adiponektin Einfluss auf die gesundheitliche Entwicklung des Kindes nimmt. [46][76][85] Ob und inwiefern der Geburtsmodus, die Geburtsdauer und eingesetzte Anästhesieverfahren eine Rolle im Regelmechanismus der Adiponektinexpression spielen, ist derzeit noch unzureichend geklärt. Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie soll ein Mosaiksteinchen zur Klärung dieser Fragestellung beitragen.

4.3.2 CRP- Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie hat das Ziel, das kurz- und langfristige Outcome der Neugeborenen zu erforschen, die im Zeitraum vom 16.04.2012 bis zum 06.05.2013 in der Universitätsfrauenklinik Ulm zur Welt kamen. Dabei untersucht diese Arbeit primär den Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und den Inflammationsparametern im Nabelschnurblut des Neugeborenen.

Wir kommen zu dem Ergebnis, dass der Geburtsmodus einen statistisch signifikanten Einfluss auf die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen nimmt. Als Referenzgruppe ziehen wir die Neugeborenen heran, die per primärer Sectio entbunden wurden. Neugeborene, die über eine spontane Entbindung zur Welt kamen, weisen vergleichsweise eine signifikant höhere CRP-Konzentration im Nabelschnurblut auf. Auch Kinder, die per sekundärer, Eil- oder Notsectio geboren wurden, zeigen im Vergleich zur Referenzgruppe eine deutlich höhere CRP-Konzentration im Nabelschnurblut. Selbst nach Adjustierung für potenzielle Störgrößen bleiben diese statistisch signifikanten Zusammenhänge bestehen. Dieser Sachverhalt ist äußerst bemerkenswert.

Bereits im Jahr 2002 beschäftigte sich eine Publikation mit der Dynamik der kindlichen CRP-Konzentration, insbesondere in den ersten 48 Lebensstunden. An einem kleinen Kollektiv von gesunden Neugeborenen wurde seriell die CRP-

Konzentration im Nabelschnurblut bzw. peripher venösen Blut bestimmt. Der jeweils höchste Messwert innerhalb der ersten 48 postnatalen Stunden floss in die weiteren Analysen ein. Auch bei dieser Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der höchsten gemessenen CRP-Konzentration. Neugeborene, die per spontaner Entbindung (n=64) zur Welt kamen, hatten signifikant höhere CRP-Konzentrationen als Kinder, die per primärer Sectio (n=16) entbunden wurden (p=0,00079). Auch nach Adjustierung für potenzielle Störgrößen bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang. [44]

Möglicherweise ist die CRP-Konzentration des Neugeborenen ein Maß für den während der Geburt auf das Kind einwirkenden physikalischen Stress. [44] Über welche pathophysiologischen Mechanismen der Geburtsmodus Einfluss auf die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen nimmt, ist derzeit nur unzureichend geklärt.

Neben dem Geburtsmodus gibt es allerdings noch weitere Größen, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die kindliche CRP-Konzentration nehmen. Die Geburtsdauer zeigt sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Auch nach log-Transformation bleibt dieser statistisch signifikante Zusammenhang bestehen. Es gibt Hinweise, dass dem entzündungsfördernden Leptin bei dieser Interaktion eine zentrale Rolle zukommt. Leptin, dessen Konzentration mit steigender Geburtsdauer zunimmt, stimuliert die Freisetzung anderer proinflammatorischer Zytokine, die wiederum die CRP-Synthese hochregulieren. [55][60] Hinsichtlich der eingesetzten Anästhesieverfahren verschwindet der statistisch signifikante Einfluss auf die CRP-Konzentration nach Adjustierung für potenzielle Störgrößen.

Wir haben eine Vielzahl von Merkmalen als potenzielle Störgrößen in Betracht gezogen (siehe 2.6, Tabelle 1) und gegebenenfalls im Rahmen der multivariaten Analysen eine Adjustierung dafür vorgenommen. So haben wir beispielsweise den mütterlichen HbA1c-Wert zum Zeitpunkt der Geburt als mögliche Störgröße berücksichtigt. Mütter mit erhöhten HbA1c-Werten (>5,7 mmol/L) brachten Kinder mit signifikant höheren CRP- und Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut zur

Welt (p=0,004 und p<0,001). Andere Studien konnten eine positive Assoziation zwischen dem Geburtsgewicht und den kindlichen CRP-Konzentrationen zeigen. [40] Dieses Ergebnis wird durch die Daten der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie bekräftigt. Neugeborene der Kategorie >4000 Gramm haben im Vergleich die höchsten medianen CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut (p=0,04). Des Weiteren hat der mütterliche BMI (im ersten Trimenon) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die gemessenen CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen (p-Wert<0,001). Es besteht eine positive Korrelation zwischen zunehmenden BMI-Werten der Mutter und der medianen CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Auch die mit den erhöhten BMI-Werten der Mutter assoziierte Frühgeburtlichkeit führt zu einer Beeinflussung der CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut von Neugeborenen. Im Vergleich zu termingerecht Geborenen zeigten Frühgeborene statistisch signifikant erniedrigte CRP-Konzentrationen (p<0,001). [40]

Es gibt kaum eine vergleichbare Studie, die ein so großes Spektrum an möglichen Störgrößen berücksichtigt. Die Dauer des Intervalles zwischen Blasensprung und Geburt wurde in dieser Arbeit jedoch nicht erhoben. Dies muss kritisch diskutiert werden und stellt sicherlich einen etwas limitierenden Faktor dar, da in anderen Arbeiten die kategorisierte Dauer zwischen Blasensprung und Geburt einen signifikanten Einfluss auf die kindliche CRP-Konzentration nahm. [44]

Auf der Suche nach einem frühzeitigen und möglichst zuverlässigen klinischen Marker für die gefürchtete early-onset Neugeborenensepsis rückte die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut ins Zentrum vieler Forschungsarbeiten. Mit dem Ziel einer diagnostischen und therapeutischen Konsequenz wurde versucht, laborchemische Referenzbereiche zu definieren. Anhand von 131 Nabelschnurproben gesunder Kinder legte eine prospektive Studie in Trinidad und Tobago folgenden Referenzbereich fest: 0–12,4 mg/L (95% (KI), 8,4 bis 15,1). [52] Einer anderen Studie gelang es mit ihren Messmethoden lediglich bei rund jedem achten Neugeborenen eine CRP-Konzentration im Nabelschnurblut >4mg/L zu detektieren. [13] Die in der Literatur beschriebenen oberen cut-off Werte variieren sehr stark von 1,5 bis 20 mg/L. [65][6][13][52] Hierfür sind neben unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten, Probengrößen und Messmethoden viele andere Faktoren verantwortlich. Selbst innerhalb unserer standardisierten Studie zeigt sich eine

enorme Spannweite zwischen den gemessenen CRP-Konzentrationen (siehe 3.2, Tabelle 6). Eine Metaanalyse, welche die Daten von 15 Studien berücksichtigt, kommt zu dem Schluss, dass die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen deshalb kein guter diagnostischer Prädiktor für eine early-onset Neugeborenensepsis ist. [95]

Es stellt sich natürlich die Frage, welche kurz- oder langfristigen gesundheitlichen Konsequenzen mit einer erhöhten bzw. erniedrigten CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen einhergehen. Die primäre Sectio ist mit vergleichsweise niedrigeren CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen assoziiert. CRP als Akute-Phase-Protein ist an inflammatorischen Prozessen beteiligt und steht im kausalen Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen. [116] Eine Untersuchung an diabetischen Müttern ergab eine Erhöhung der kindlichen CRP-Konzentrationen, die mit einem Risiko für atherosklerotische Veränderungen assoziiert sein könnten. [57] Unter diesem Aspekt erscheint der Geburtsmodus der primären Sectio günstig für die kindlichen Entwicklung zu sein. Allerdings existieren bezüglich der CRP-Konzentration im Nabelschnurblut widersprüchliche Meinungen. 400 Neugeborene wurden hinsichtlich ihrer neonatalen Morbidität untersucht. Die Regressionsanalayse ergab, dass erhöhte CRP-Konzentrationen mit einem reduzierten Risiko für chronische Lungenerkrankungen einhergehen (OR; 0,1; 95% (KI), 0,02 bis 0,41). [90]

Viele Wissenschaftler haben sich mit dem mütterlichen und kindlichen Outcome nach Entbindung beschäftigt. Es existieren vereinzelt Studien, die den Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen und gesundheitlichen Risiken des Kindes thematisieren. Im Nabelschnurblut gemessene CRP-Konzentrationen über der 75. Perzentile sind mit einer Frühgeburtlichkeit vor der 32. Schwangerschaftswoche assoziiert. [90] Über welche biologischen Vorgänge der Geburtsmodus, die Geburtsdauer und andere Faktoren die CRP-Konzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen beeinflussen, ist allerdings unzulänglich geklärt. Weiterer wissenschaftlicher Einsatz ist nötig, um diese Assoziation zu entschlüsseln.

4.3.3 Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen

Das Peptidhormon Leptin besteht aus 167 Aminosäuren und wird hauptsächlich in Adipozyten produziert. [108] Leptin übernimmt in der fetalen Entwicklung eine Reihe von Funktionen. Die hormonelle Sekretion von Leptin führt beim Neugeborenen zu einer Hyperphagie, um den physiologischen postpartalen Gewichtsverlust zu kompensieren. [22] Es nimmt Einfluss auf reproduktive Funktionen [9], autoimmune Funktionen [78], die Gehirnentwicklung [101] und die Knochenentwicklung. [33]

Nach der sogenannten „thrifty phenotype hypothesis“ können intrauterine Einflussfaktoren an der späteren gesundheitlichen Entwicklung des Kindes beteiligt sein und die Empfindlichkeit für chronische Erkrankungen modulieren. [38]

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie untersucht aus diesem Grund die postpartale Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Inwiefern der Geburtsmodus Einfluss auf die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen nimmt, thematisierte bereits eine Studie, die im Jahre 2000 publiziert wurde. Untersucht wurden 30 Mütter, die über eine primäre Sectio entbunden wurden und 34 Mütter, die ihr Kind spontan zur Welt brachten. Postpartal wurde ähnlich zur Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie die Leptinkonzentration in der Nabelschnurarterie und der Nabelschnurvene gemessen. Die Studie ergab signifikant höhere Messwerte der Leptinkonzentration bei Neugeborenen, die spontan zur Welt kamen. Kinder, die per primärer Sectio geboren wurden, zeigten signifikant niedrigere Leptinkonzentrationen (p-Wert<0,01). [115] Der Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut wurde auch anhand weiterer Studien untersucht. Bei einem gesunden Kollektiv, bestehend aus 36 schwangeren Frauen und ihren Kindern, wurden umgehend nach Entbindung Serumproben entnommen. Wieder ergab sich eine signifikante Assoziation (p-Wert=0,008). Die Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut spontan geborener Kinder waren statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu Kindern, die per Kaiserschnitt auf die Welt kamen. [83] Auch in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurden postpartal Nabelschnurserumproben untersucht, um die Leptinkonzentration zu bestimmen.

Als Referenzwert wurde die Kategorie der primären Sectios herangezogen. In unserer Arbeit stellte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut der Neugeborenen dar (p-Wert=0,003). Im Vergleich zur Referenzgruppe zeigen Neugeborene der Kategorie sekundäre, Eil- und Notsectio statistisch signifikant erhöhte Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut. Die niedrigsten Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut finden sich in der Gruppe der primären Sectio. Somit stützen unsere Ergebnisse die Analysen der bereits publizierten Studien.

Doch wodurch entstehen diese Unterschiede in der Leptinkonzentration zwischen den einzelnen Geburtsmodi? Mit dieser Fragestellung setzten sich bereits in der Vergangenheit Wissenschaftler auseinander. Ein Erklärungsansatz ist die Tatsache, dass die Leptinsynthese durch Hypoxie getriggert wird. Im Jahre 2006 wurde eine Studie veröffentlicht, die genau diesen Ansatz verifizierte. Feten, die einer Langzeithypoxie ausgesetzt waren, präsentierten signifikant höhere Plasmaleptinspiegel. [21] Geht man von dem Grundsatz aus, dass durch die fehlende Uteruskontraktion während einer primären Sectio die kürzeste Hypoxiedauer besteht, scheint es plausibel, bei der Kategorie der primären Sectios die niedrigsten Leptinkonzentrationen beim Neugeborenen zu messen. Dies entspricht weitestgehend dem Ergebnis der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie, auch wenn der Messzeitpunkt der beiden Studien nicht identisch ist.

Eine weitere Studie, die sich primär mit dem Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut 40 Neugeborener zwischen der 38. und 42. Schwangerschaftswoche und der intrauterinen Wachstumsretardierung beschäftigt hat, kommt zu einem anderen Resultat. Ihre Untersuchungen können keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut bestätigen. [114] Diese kontroversen Ergebnisse legen den Verdacht nahe, dass wiederum weitere Faktoren einen Einfluss auf die Leptinkonzentration nehmen. allerdings muss auch die kleine Fallzahl der Studien berücksichtigt werden.

In der multivariaten Analyse fanden in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie potenzielle Störgrößen und Kovariablen Berücksichtigung. Sowohl das Geburtsgewicht, als auch das Gestationsalter, die mütterliche Bildung, mütterlicher BMI und HbA1c zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss sowohl auf den Geburtsmodus als auch auf die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut. Leptin, als Produkt des *ob*-Gens, wird nicht nur im Fettgewebe sezerniert, sondern stammt zu Anteilen auch aus der Plazenta. [63] 2001 wurde eine Studie veröffentlicht, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Expression von Leptin in der Plazenta und fetalem Wachstum beschäftigte. Hierbei kam es bei den 40 untersuchten Müttern und ihren Kindern zu folgendem Ergebnis: Bei SGA-Kindern (small for gestational age) zeigte sich eine statistisch signifikant erniedrigte Leptinkonzentration im Vergleich zu adäquat entwickelten Kindern (p-Wert=0,0076). Kontrastierend zeigte sich bei LGA-Kindern (large for gestational age) eine signifikante Erhöhung der Leptinkonzentration (p-Wert=0,021). [5]

Niedrige Leptinkonzentrationen gelten im Rahmen der „fetalen Programmierung“ als Risikofaktor für die Entstehung von chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II und Adipositas. [62] Aktuellste Forschungsergebnisse zeigen aber auch einen Zusammenhang zwischen extremer kindlicher Adipositas und hohen Leptinkonzentrationen. Ursächlich handelt es sich um eine neu entdeckte Mutation, die durch einen Austausch von Aminosäuren zu einer biologisch inaktiven Form des Leptins führt. [111]

In der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie spielte das Geburtsgewicht als potenzielle Störgröße eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit fand eine Kategorisierung des Geburtsgewichts statt. Eine Einteilung der vier Kategorien erfolgte in 500 Gramm-Abständen von <3000 Gramm bis >4000 Gramm. Zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen und den gewählten Kategorien kann eine signifikante positive Korrelation nachgewiesen werden (p-Wert<0,001). Auch andere Studien stellen eine positive statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Geburtsgewicht und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut der Neugeborenen fest (p-Wert<0,01). [115] Vor dem Hintergrund, dass Adipozyten die Hauptproduzenten des Leptin darstellen, ist diese Beobachtung logisch und nachvollziehbar. [108] Die Ulmer SPATZ

Gesundheitsstudie stellt somit eine Ergänzung zu den bereits veröffentlichten Forschungsergebnissen dar.

Auch das Gestationsalter zeigt in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie eine statistisch signifikante Assoziation im Hinblick auf die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen (p-Wert<0,001). Bei einem normalen Schwangerschaftsverlauf ist mit zunehmender Schwangerschaftswoche auch eine Zunahme des kindlichen Gewichts zu erwarten. Eine Studie, die 97 Früh- und Neugeborene untersuchte, machte die Feststellung, dass die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut primär durch das Gestationsalter beeinflusst wird. Es kam ab der 33. Schwangerschaftswoche zu einem erheblichen Anstieg der Leptinkonzentration. [93] Eine steigende Leptinkonzentration mit zunehmender Schwangerschaftswoche konnte aber nicht nur im Nabelschnurblut des Neugeborenen, sondern auch im mütterlichen Blut (ab der 6. SSW) nachgewiesen werden. Zwischen der 38. und 40. Schwangerschaftswoche kommt es zu einem „Peak“ der messbaren Leptinkonzentration. Postpartal fällt die Leptinkonzentration jedoch rasch ab, bis sie sechs Wochen nach Entbindung ähnliche Werte wie zu Beginn der Schwangerschaft annimmt. [86]

Des Weiteren ist ein Zusammenhang zwischen maternalen Erkrankungen und der kindlichen Leptinkonzentration bekannt. Mütter, die unter Präeklampsie litten, gebaren Kinder mit vergleichsweise höheren Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut. [74] Präeklampsie als mögliche Störgröße fand in unserer Arbeit keine Berücksichtigung.

Im Fokus der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie stand neben dem Geburtsmodus auch die Geburtsdauer als Einflussgröße. Nach Adjustierung für potenzielle Störgrößen, einschließlich der log-Transformation für die Geburtsdauer, verschwindet der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Beständig bleibt die statistisch signifikante Assoziation zwischen der Geburtsdauer und der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen (p-Wert=0,05). Dies legt den Verdacht nahe, dass nicht der Geburtsmodus, sondern vielmehr die Geburtsdauer die ausschlaggebende Größe in der Beeinflussung der Leptinkonzentration beim Neugeborenen zu sein scheint.

In der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurden bei zunehmender Geburtsdauer signifikant höhere Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen gemessen. Die Erkenntnis, dass eine zunehmende Geburtsdauer mit einem Anstieg der Leptinkonzentration beim Neugeborenen einhergeht, wurde bereits von einer zurückliegenden Studie getroffen. [71] Eingesetzte Anästhesieverfahren sowie die medikamentöse Geburtseinleitung können hierbei einen modulierenden Effekt auf die Geburtsdauer haben.

Leptin nimmt Einfluss auf die Nahrungsaufnahme und reguliert den Energiehaushalt des Menschen. [108] Möglichen Einflussfaktoren und Auswirkungen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut von Neugeborenen wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Forschungsarbeiten gewidmet. Inwiefern der Geburtsmodus, die Geburtsdauer und eingesetzte Anästhesieverfahren als Einflussgröße auf die Leptinkonzentration im Nabelschnurblut wirken, wurde noch nicht gänzlich entschlüsselt. Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie soll einen Beitrag zu einem besseren Verständnis leisten. Welche biochemischen Signalkaskaden und pathophysiologischen Mechanismen tatsächlich involviert sind, sollte weiterhin wissenschaftlich untersucht werden.

4.4 Stärken und Schwächen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurde in Hinblick auf die langfristigen Ziele der Untersuchung der gesundheitlichen Entwicklung der Kinder in Form einer prospektiven Kohortenstudie angelegt. Dieses Studiendesign ist gut geeignet, multiple Erkrankungen zu erfassen. Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie kann eine direkte Bestimmung der Inzidenz erfolgen. Somit erfüllt das gewählte Studienformat die Voraussetzungen, um die Zielsetzung der Studie optimal zu verfolgen. Die erfolgte Analyse des Zusammenhangs des Geburtsmodus mit den verschiedenen biologischen Parametern erfolgte nun aber im Design einer Querschnittstudie.

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie wurde detailliert geplant und gewissenhaft durchgeführt. Bereits fünf Monate vor Beginn der Rekrutierung fanden im Institut für Epidemiologie regelmäßige Treffen der Beteiligten statt. Während dieser Schulungen wurden die sieben Doktoranden über die Studieninhalte aufgeklärt. Weiterer Inhalt war eine Informationsvermittlung bezüglich des Aufbaus und des Ablaufs der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie. Im Verlauf wurde ein professioneller Schauspieler engagiert, der das Erlernen einer angemessenen Gesprächsführung förderte. Es schloss sich eine Besichtigung der Räumlichkeiten der Universitätsfrauenklinik Ulm an. Die dort tätigen Ärzte, Krankenschwestern und Hebammen wurden über die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie aufgeklärt. Somit wurden optimale Grundvoraussetzungen für den Start der Studie geschaffen.

Eine wesentliche Stärke der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie ist ihre hohe Generalisierbarkeit. Diese resultiert aus einer hohen Fallzahl an teilnehmenden Mutter-Kind-Paaren. Beachtenswert ist außerdem das sehr große Einzugsgebiet der Universitätsfrauenklinik Ulm, das eine hohe Repräsentativität sichert. Auch gab es im Rekrutierungszeitraum kein anderes Krankenhaus in Ulm, in dem eine Entbindung durchgeführt werden konnte. Es kann weiterhin eine hohe externe Validität angenommen werden. Die beachtliche Studiengröße der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie erlaubte zudem die Kontrolle für eine Vielzahl an potenziellen Störgrößen, was anderen Studien in diesem Ausmaß nicht möglich war. Nicht nur post- sondern auch pränatale Merkmale konnten detektiert und im Verlauf als Störgrößen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der ausgedehnten

Datenerfassung war es der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie möglich, nicht nur die Einflussgröße des Geburtsmodus zu untersuchen, sondern auch die Geburtsdauer sowie eingesetzte Anästhesieverfahren als einflussnehmende Faktoren zu analysieren. Um differenziertere Ergebnisse zu erzielen, wurde die Einflussgröße Geburtsmodus in vier weitere Kategorien (spontane Entbindung/ primäre Sectio/ sekundäre, Eil- und Notsectio/ Vakuum- und Forcepsextraktion) unterteilt und explizit bewertet.

Die Dokumentation des Geburtsmodus und des Geburtsverlaufs fand mithilfe eines Informationsverarbeitungssystems, des sogenannten KIM statt. Diese Daten wurden sorgfältig von den tätigen Hebammen und Ärzten in das KIM eingegeben. Fehlende Informationseingaben wurden durch das Programm rot markiert. Somit wurde zu jedem Zeitpunkt eine hohe Vollständigkeit der Daten gesichert. Zusätzliche Informationen wurden mittels standardisierter Fragebögen erhoben und anhand strenger Schemata ausgewertet. Auch hier wurden diese nach Rückgabe der Fragebögen durch die Doktoranden auf Vollständigkeit geprüft.

Unvollständige Daten führen in jeder Studie zu Verzerrungen der Ergebnisse und schränken die Aussagekraft der Untersuchung ein. Auch in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie kam es vor, dass beispielsweise Fragebögen leer oder unvollständig ausgefüllt abgegeben wurden. Bei 97 von 1006 Neugeborenen (9,6%) konnte postpartal kein Nabelschnurblut gewonnen und untersucht werden. Bei weiteren 23 Neugeborenen führten die Messungen im Nabelschnurblut zu biologisch unplausiblen Ergebnissen. Somit wurden insgesamt rund 12% der im Nabelschnurblut gemessenen Werte in weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt. Verschiedene Gründe müssen für diese relativ hohe Ausfallsrate in Betracht gezogen werden. Zum einen stand zu jedem Zeitpunkt die medizinische Versorgung der Mutter und des Kindes im Vordergrund. In einigen Fällen wurde deswegen auf die Gewinnung von Nabelschnurblut verzichtet oder es konnte nur unzureichend Nabelschnurblut abgenommen werden. Einzelne Elternpaare entschieden sich zudem für eine Einlagerung von Nabelschnurblut-Stammzellen, was die Blutentnahme aus der Nabelschnur verhinderte.

Weiterhin kann die Verarbeitung und das Messverfahren der Nabelschnurserumproben eine mögliche Fehlerquelle darstellen. Postpartal

wurden die gewonnenen Proben von einer Hebamme für zehn Minuten zentrifugiert und in einem Kühlschrank bei +4 Grad Celsius eingelagert. Diese Kühlkette musste lediglich für eine Zeitspanne von circa 30 Minuten unterbrochen werden, um die Nabelschnurserumproben von der Frauenklinik in das Zentrallabor zu transportieren. Zwischen der Geburt des Neugeborenen und der Verarbeitung im Zentrallabor vergingen im Durchschnitt 2,3 Tage (SD: 0,8 Tage). Lediglich bei 5 Nabelschnurserumproben konnte eine Bearbeitungszeit von >5 Tagen erfasst werden. Bei einem Spearman Korrelationskoeffizienten von <0,05 zeigte sich, dass die Messwerte nicht abhängig von der Bearbeitungszeit waren. Anschließend wurden die Nabelschnurserumproben bis zur definitiven Analyse der Inflammationsparameter Adiponektin, CRP und Leptin unter standardisierten Bedingungen bei – 80 Grad Celsius gelagert. Durchschnittlich vergingen 300 Tage (SD: 102 Tage) bis zur Messung der Inflammationsparameter. Diese Lagerungszeit zeigte keinen Einfluss auf die gemessenen CRP- und Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut des Neugeborenen. Anders verhielt sich die Messung von Adiponektin. Bei einem Spearman Korrelationskoeffizienten von -0,17 und einem p-Wert von <0,0001 kann von einer statistisch signifikanten Assoziation zwischen der Lagerungsdauer und der gemessenen Adiponektinkonzentration ausgegangen werden. Auch die Geburtssaison zeigt einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut (p-Wert<0,01). Um Missinterpretationen zu verhindern, wurde im Folgenden der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie bei der Analyse der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut des Neugeborenen für die Lagerungsdauer und Geburtssaison adjustiert. Die angewendeten Messinstrumente und Messverfahren (kommerziell erhältliches ELISA) entsprechen dem aktuellen Standard und haben eine hohe Sensitivität sowie Spezifität.

Um geräteassoziierte Fehlermessungen zu umgehen, wurden alle Apparaturen regelmäßig geeicht und auf ihre Funktionalität geprüft. Auch fanden alle Labormessungen vollständig geblindet statt.

Bei der multivariaten Analyse wurde in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie für potenzielle Störgrößen und Kovariablen korrigert, um einen tatsächlichen Zusammenhang zwischen der Einfluss- und Zielgröße aufzuzeigen. Eine

Problematik, die sich bei der multivariaten Analyse ergeben kann, ist die unvollständige Adjustierung für Störgrößen. Werden nicht alle potenziellen Störgrößen und Kovariablen berücksichtigt, kann es zu einer fehlerhaften Korrelation der Einfluss- und Zielgrößen kommen. Um dies zu vermeiden, wurden in der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie sehr viele Störgrößen in Betracht gezogen. Zeigte sich ein Einfluss auf den Geburtsmodus oder die Geburtsdauer und zugleich auf die Zielgröße, wurde für jede dieser Störgrößen adjustiert.

Eine offensichtliche Schwäche der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie besteht in der Ungenauigkeit der Festlegung des Geburtsbeginns. Die Geburtsdauer wurde als Zeitspanne des Geburtsbeginns bis zur Geburt des Kindes definiert. Hierbei wurde der Geburtsbeginn als subjektiv empfundener Zeitpunkt des Geburtsbeginns durch die Frauen dokumentiert. Im Rahmen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie konnte nicht vollständig erfasst werden, ob die im Nabelschnurblut gemessenen Inflammationsparameter dem Einfluss subklinischer Infektionen unterlagen. Um die Fehlerhäufigkeit zu reduzieren, wurden schwer kranke Neugeborene auf die Intensivstation verlegt und in folgenden Analysen nicht weiter berücksichtigt. Außerdem wurden nur solche Neugeborenen in die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie miteinbezogen, die hs-CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut <200 µg/L aufzeigten.

5 Zusammenfassung

Derzeit existieren verschiedene Methoden zur Entbindung einer schwangeren Frau. Viele Forschungsarbeiten haben sich in den letzten Jahren mit den Stärken und Schwächen der einzelnen Geburtsmodi hinsichtlich des kurz- und langfristigen Outcomes des Kindes auseinandergesetzt.

In der vorliegenden Dissertation wird der Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und den im Nabelschnurblut des Neugeborenen postpartal gemessenen Inflammationsparametern Adiponektin, C-reaktives Protein (CRP) und Leptin untersucht. Außerdem wird der Einfluss weiterer Größen (Geburtsdauer und eingesetzte Anästhesieverfahren) auf die Inflammationsparameter im Nabelschnurblut analysiert.

Die Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie fand im Zeitraum vom 16.04.2012 bis zum 06.05.2013 (388 Tage) an der Universitätsfrauenklinik Ulm statt. In dieser prospektiven Kohortenstudie stellten 813 Mutter-Kind-Paare die Beobachtungseinheit dar. 611 Mutter- Kind- Paare erfüllten mindestens ein Ausschlusskriterium und wurden im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt. Anhand eines Informationsverarbeitungssystems, KIM genannt, wurden Angaben über die Mutter-Kind-Paare gespeichert. Der Geburtsmodus stellt in dieser Arbeit eine der Einflussgrößen dar. Im KIM wurde der Geburtsmodus in verschiedene Kategorien unterteilt und analysiert. Unmittelbar postpartal wurden Blutproben aus der Nabelschnur des Neugeborenen gewonnen und anschließend hinsichtlich der Adiponektin-, CRP- und Leptinkonzentration in einem externen Labor untersucht.

Die Referenzgruppe stellt in dieser Arbeit die Kategorie der primären Sectios dar. Unter Berücksichtigung potenzieller Störgrößen und Kovariablen ergaben die Auswertungen dieser Dissertation folgende Ergebnisse:

> Weder in der bivariaten noch in der mulitvariaten Analyse bestanden statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Geburtsmodus, der Geburtsdauer und eingesetzter Anästhesieverfahren hinsichtlich der Adiponektinkonzentration im Nabelschnurblut.

Im Gegensatz hierzu zeigten die CRP-Konzentrationen im Nabelschnurblut statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf die einzelnen Geburtsmodi sowie hinsichtlich der Geburtsdauer. Ähnliches galt für eingesetzte Anästhesieverfahren als einflussnehmende Größe.

Die bivariate sowie die multivariate Analyse ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Leptinkonzentration im Nabelschnurblut und dem Geburtsmodus als auch der Geburtsdauer. Dies galt nicht für die eingesetzten Anästhesieverfahren.

Erhöhte Inflammationsparameter im Nabelschnurblut stellen einen Prädiktor für sich im späteren Verlauf manifestierende Erkrankungen dar. Die bislang in der Literatur vorliegenden Daten legen nahe, dass neben dem Geburtsmodus auch andere Faktoren Einfluss auf die Entzündungsparameter im Nabelschnurblut des Neugeborenen nehmen. Auch die Ergebnisse der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie zeigen, dass neben dem Geburtsmodus vor allem die Geburtsdauer einen entscheidenden Trigger für die CRP- und Leptinsynthese darzustellen scheint. Im Hinblick auf präventive Ansätze ist es von großem Interesse, die Schlüsselmechanismen und die Pathogenese für kindliche Inflammation lückenlos aufzuklären. In der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie war es nicht möglich für alle Faktoren zu adjustieren, die einer Assoziation mit der Geburtsdauer und neonataler Inflammation unterliegen. Resultierend besteht weiterhin eine Unsicherheit bezüglich der Assoziation zwischen Geburtsdauer und Inflammation beim Neugeborenen. Weitere Faktoren wie beispielsweise fetales Wachstum, Plazentainsuffizienz und Präeklampsie sollten in folgenden Studien miteinbezogen werden. Die Bestimmung der CRP-Konzentration beim Neugeborenen gilt als Basisuntersuchung im klinischen Alltag, um Infektionen rechtzeitig zu detektieren. Derzeitige Leitlinien zur Interpretation der CRP-Konzentration sind nicht eindeutig und führen zu variierenden Behandlungsstrategien. Nach den Ergebnissen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie erscheint es umso wichtiger, zukünftig bei der Interpretation der CRP-Konzentration die Geburtsdauer als potenzielle Störgröße miteinzubeziehen.

6 Quellenangaben

1. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T: Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev CD003246 (2009)

2. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y: Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun 257: 79–83 (1999)

3. Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ: The stomach is a source of leptin. Nature 394: 790–793 (1998)

4. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T: Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 38: 634–642 (2008)

5. Ben X, Qin Y, Wu S, Zhang W, Cai W: Placental leptin correlates with intrauterine fetal growth and development. Chin Med J (Engl) 114: 636–639 (2001)

6. Berger C, Uehlinger J, Ghelfi D, Blau N, Fanconi S: Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicaemia. Eur J Pediatr 154: 138–144 (1995)

7. Betrán AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van Look P, Wagner M: Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. Paediatr Perinat Epidemiol 21: 98–113 (2007)

8. Bettes BA, Coleman VH, Zinberg S, Spong CY, Portnoy B, DeVoto E, Schulkin J: Cesarean delivery on maternal request: obstetrician-gynecologists' knowledge, perception, and practice patterns. Obstet Gynecol 109: 57–66 (2007)

9. Blüher S, Mantzoros CS: Leptin in reproduction. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 14: 458–464 (2007)

10. Blustein J, Attina T, Liu M, Ryan AM, Cox LM, Blaser MJ, Trasande L: Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. Int J Obes 2005 37: 900–906 (2013)

11. Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, Wallner M, Ziegler A-G: Cesarean section and interferon-induced helicase gene polymorphisms combine to increase childhood type 1 diabetes risk. Diabetes 60: 3300–3306 (2011)

12. Cheng YW, Shaffer BL, Nicholson JM, Caughey AB: Second stage of labor and epidural use: a larger effect than previously suggested. Obstet Gynecol 123: 527–535 (2014)

13. Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, Pacifico L: Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. Clin Chem 47: 1016–1022 (2001)

14. Colley CM, Fleck A, Goode AW, Muller BR, Myers MA: Early time course of the acute phase protein response in man. J Clin Pathol 36: 203–207 (1983)

15. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P, Spada A: Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. J Clin Endocrinol Metab 90: 2397–2402 (2005)

16. Dahlgren LS, von Dadelszen P, Christilaw J, Janssen PA, Lisonkova S, Marquette GP, Liston RM: Caesarean section on maternal request: risks and benefits in healthy nulliparous women and their infants. J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC 31: 808–817 (2009)

17. Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N: Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. PloS One 9: e87896 (2014)

18. Dawczynski K, de Vries H, Beck JF, Schleußner E, Wittig S, Proquitté H: Adiponectin serum concentrations in newborn at delivery appear to be of fetal origin. J Pediatr Endocrinol Metab 27: 273–278 (2014)

19. van Dijk G: The role of leptin in the regulation of energy balance and adiposity. J Neuroendocrinol 13: 913–921 (2001)

20. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. Proc Natl Acad Sci U S A 107: 11971–11975 (2010)

21. Ducsay CA, Hyatt K, Mlynarczyk M, Kaushal KM, Myers DA: Long-term hypoxia increases leptin receptors and plasma leptin concentrations in the late-gestation ovine fetus. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 291: R1406–1413 (2006)

22. El-Haddad MA, Desai M, Gayle D, Ross MG: In utero development of fetal thirst and appetite: potential for programming. J Soc Gynecol Investig 11: 123–130 (2004)

23. Eskew PN Jr, Saywell RM Jr, Zollinger TW, Erner BK, Oser TL: Trends in the frequency of cesarean delivery. A 21-year experience, 1970-1990. J Reprod Med 39: 809–817 (1994)

24. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D: Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. Am Med Assoc 289: 1799–1804 (2003)

25. Fantuzzi G: Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. J Allergy Clin Immunol 121: 326–330 (2008)

26. Fantuzzi G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 115: 911–919; quiz 920 (2005)

27. Fasbender H ,: *Geschichte der Geburtshilfe*. In: Fasbender H,: *Geschichte der Geburtshilfe*, 1. Auflage, Hildesheim: Olms, S.230-243, S.979-1010 (1964)

28. Fatima W, Shahid A, Imran M, Manzoor J, Hasnain S, Rana S, Mahmood S: Leptin deficiency and leptin gene mutations in obese children from Pakistan. Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes 6: 419-427 (2011)

29. Fischer-Posovszky P, von Schnurbein J, Moepps B, Lahr G, Strauss G, Barth TF, Kassubek J, Mühleder H, Möller P, Debatin K-M, Gierschik P, Wabitsch M: A new missense mutation in the leptin gene causes mild obesity and hypogonadism without affecting T cell responsiveness. J Clin Endocrinol Metab 95: 2836-2840 (2010)

30. Francis SS, Selvin S, Metayer C, Wallace AD, Crouse V, Moore TB, Wiemels JL, Buffler PA: Mode of Delivery and Risk of Childhood Leukemia. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol (2014)

31. von Frankenberg AD, do Nascimento FV, Gatelli LE, Nedel BL, Garcia SP, de Oliveira CS, Saddi-Rosa P, Reis AF, Canani LH, Gerchman F: Major components of metabolic syndrome and adiponectin levels: a cross-sectional study. Diabetol Metab Syndr 6: 26 (2014)

32. Frederich RC, Löllmann B, Hamann A, Napolitano-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, Flier JS: Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. J Clin Invest 96: 1658–1663 (1995)

33. Fu L, Patel MS, Bradley A, Wagner EF, Karsenty G: The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. Cell 122: 803–815 (2005)

34. Geller EJ, Wu JM, Jannelli ML, Nguyen TV, Visco AG: Maternal outcomes associated with planned vaginal versus planned primary cesarean delivery. Am J Perinatol 27: 675–683 (2010)

35. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P: Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. J Pediatr Gastroenterol Nutr 28: 19–25 (1999)

36. Guillod-Maximin E, Roy AF, Vacher CM, Aubourg A, Bailleux V, Lorsignol A, Pénicaud L, Parquet M, Taouis M: Adiponectin receptors are expressed in

hypothalamus and colocalized with proopiomelanocortin and neuropeptide Y in rodent arcuate neurons. J Endocrinol 200: 93–105 (2009)

37. Håkansson S, Källén K: Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 33: 757–764 (2003)

38. Hales CN, Barker DJP: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. 1992. Int J Epidemiol 42: 1215–1222 (2013)

39. Hermansson H, Hoppu U, Isolauri E: Elective caesarean section is associated with low adiponectin levels in cord blood. Neonatology 105: 172–174 (2014)

40. Hofer N, Müller W, Resch B: Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life. Clin Chem Lab Med CCLM FESCC 49: 297–302 (2011)

41. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, Edwards JWR, Oken E, Weiss ST, Gillman MW: Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. Arch Dis Child 97: 610–616 (2012)

42. Huurre A, Kalliomäki M, Rautava S, Rinne M, Salminen S, Isolauri E: Mode of delivery - effects on gut microbiota and humoral immunity. Neonatology 93: 236–240 (2008)

43. Ingvartsen KL, Boisclair YR: Leptin and the regulation of food intake, energy homeostasis and immunity with special focus on periparturient ruminants. Domest Anim Endocrinol 21: 215–250 (2001)

44. Ishibashi M, Takemura Y, Ishida H, Watanabe K, Kawai T: C-reactive protein kinetics in newborns: application of a high-sensitivity analytic method in its determination. Clin Chem 48: 1103–1106 (2002)

45. Ismail AQT, Gandhi A: Using CRP in neonatal practice. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet 28: 3–6 (2015)

46. Izadi V, Farabad E, Azadbakht L: Epidemiologic evidence on serum adiponectin level and lipid profile. Int J Prev Med 4: 133–140 (2013)

47. Kaar JL, Brinton JT, Crume T, Hamman RF, Glueck DH, Dabelea D: Leptin levels at birth and infant growth: the EPOCH study. J Dev Orig Health Dis 5: 214–218 (2014)

48. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. FEBS Lett 582: 74–80 (2008)

49. Kajantie E, Hytinantti T, Hovi P, Andersson S: Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. J Clin Endocrinol Metab 89: 4031–4036 (2004)

50. Källman J, Ekholm L, Eriksson M, Malmström B, Schollin J: Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant. Acta Paediatr Oslo Nor 1992 88: 880–884 (1999)

51. Khadem N, Khadivzadeh T: The intelligence quotient of school aged children delivered by cesarean section and vaginal delivery. Iran J Nurs Midwifery Res 15: 135–140 (2010)

52. Khan A, Ali Z: Normal Ranges for Acute Phase Reactants (Interleukin-6, Tumour Necrosis Factor-alpha and C-reactive Protein) in Umbilical Cord Blood of Healthy Term Neonates at the Mount Hope Women's Hospital, Trinidad. West Indian Med J 63: 465–469 (2014)

53. Krone HA, Bamberger Symposion. <1990> hrsg.: *Die Entwicklung der Geburtshilfe in den vergangenen 30 Jahren: kritische Bilanz und Zukunftsperspektiven; Bamberger Symposion, 16. bis 18. März 1990*, Gräfelfing: Demeter. (1990)

54. Kushner I: Semantics, inflammation, cytokines and common sense. Cytokine Growth Factor Rev 9: 191–196 (1998)

55. Lappas M, Permezel M, Rice GE: Leptin and adiponectin stimulate the release of proinflammatory cytokines and prostaglandins from human placenta and maternal adipose tissue via nuclear factor-kappaB, peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma and extracellularly regulated kinase 1/2. Endocrinology 146: 3334–3342 (2005)

56. Lehmann V: *Der Kayserliche Schnitt: die Geschichte einer Operation*. In: Lehmann V: *Der Kayserliche Schnitt: die Geschichte einer Operation*, 1. Auflage Stuttgart; New York: Schattauer, S. 23-54, S. 71-81, S. 101-107, S. 181-187 (2006)

57. Lindegaard MLS, Svarrer EMM, Damm P, Mathiesen ER, Nielsen LB: Increased LDL cholesterol and CRP in infants of mothers with type 1 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 24: 465–471 (2008)

58. Litorp H, Kidanto HL, Nystrom L, Darj E, Essén B: Increasing caesarean section rates among low-risk groups: a panel study classifying deliveries according to Robson at a university hospital in Tanzania. BMC Pregnancy Childbirth 13: 107 (2013)

59. Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS, Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System: Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can 176: 455–460 (2007)

60. Malek A, Bersinger NA, Di Santo S, Mueller MD, Sager R, Schneider H, Ghezzi F, Karousou E, Passi A, De Luca G, Raio L: C-reactive protein production in term human placental tissue. Placenta 27: 619–625 (2006)

61. Mantzoros CS, Rifas-Shiman SL, Williams CJ, Fargnoli JL, Kelesidis T, Gillman MW: Cord blood leptin and adiponectin as predictors of adiposity in children at 3 years of age: a prospective cohort study. Pediatrics 123: 682–689 (2009)

62. Martin-Gronert MS, Ozanne SE: Programming of appetite and type 2 diabetes. Early Hum Dev 81: 981–988 (2005)

63. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. Nat Med 3: 1029–1033 (1997)

64. Matarese G: Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. Eur Cytokine Netw 11: 7–14 (2000)

65. Mathers NJ, Pohlandt F: Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. Eur J Pediatr 146: 147–151 (1987)

66. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E: Adiponectin and human pregnancy. Curr Diab Rep 5: 278–281 (2005)

67. Menacker F, Declercq E, Macdorman MF: Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. Semin Perinatol 30: 235–241 (2006)

68. Miesnik SR, Reale BJ: A review of issues surrounding medically elective cesarean delivery. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs JOGNN NAACOG 36: 605–615 (2007)

69. Moore HC, de Klerk N, Holt P, Richmond PC, Lehmann D: Hospitalisation for bronchiolitis in infants is more common after elective caesarean delivery. Arch Dis Child 97: 410–414 (2012)

70. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E: Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. Endocrinology 140: 5995–5998 (1999)

71. Morley GM: Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. Obstet Gynecol 97: 158–159 (2001)

72. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Büchele G, Kroke A, Zöllner I, Weiland SK, Koenig W: Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren: results from a large survey in southwest Germany. Clin Chem 54: 317-325 (2008)

73. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, Reijmerink NE, Dompeling E, van den Brandt PA, Ferreira I, Mommers

M, Thijs C: Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. J Allergy Clin Immunol 128: 948–955.e1–3 (2011)

74. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R: Umbilical cord plasma leptin is increased in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 186: 427–432 (2002)

75. O'Leary CM, de Klerk N, Keogh J, Pennell C, de Groot J, York L, Mulroy S, Stanley FJ: Trends in mode of delivery during 1984-2003: can they be explained by pregnancy and delivery complications? BJOG Int J Obstet Gynaecol 114: 855–864 (2007)

76. Palcevska-Kocevska S, Aluloska N, Krstevska M, Shukarova-Angelovska E, Kojik L, Zisovska E, Kocevski D, Kocova M: Correlation of serum adiponectin and leptin concentrations with anthropometric parameters in newborns. Srp Arh Celok Lek 140: 595–599 (2012)

77. Pańkowska E, Szalecki M: [Adiponectin as an adipose tissue hormone and its role in the metabolic syndrome and cardiovascular disease]. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw Organ Pol Tow Endokrynol Dziecięcych 11: 187–190 (2005)

78. Procaccini C, Pucino V, Mantzoros CS, Matarese G: Leptin in autoimmune diseases. Metabolism 64: 92–104 (2015)

79. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, Wall MA: Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 35: 1466–1472 (2005)

80. Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W: Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. Eur Heart J 26: 1640-1646 (2005)

81. Rothenbacher D, Weyermann M, Fantuzzi G, Brenner H: Adipokines in cord blood and risk of wheezing disorders within the first two years of life. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 37: 1143–1149 (2007)

82. Sanz Y, Olivares M, Moya-Pérez Á, Agostoni C: Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. Pediatr Res 77: 236–244 (2015)

83. Saylan F, Köken G, Cosar E, Köken T, Saylan A, Arıöz DT, Sahin F, Köken R, Yılmazer M: Maternal and fetal leptin and ghrelin levels: relationship with fetal growth. Arch Gynecol Obstet 284: 327–329 (2011)

84. Schmelzle HR, Fusch C: Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy X-ray absorptiometry. Am J Clin Nutr 76: 1096–1100 (2002)

85. Schöndorf T, Maiworm A, Emmison N, Forst T, Pfützner A: Biological background and role of adiponectin as marker for insulin resistance and cardiovascular risk. Clin Lab 51: 489–494 (2005)

86. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, Kiess W: Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. Horm Res 50: 276–283 (1998)

87. Shiono PH, McNellis D, Rhoads GG: Reasons for the rising cesarean delivery rates: 1978-1984. Obstet Gynecol 69: 696–700 (1987)

88. Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, Myles DA, Turnell WG, Volanakis JE, Pepys MB, Bloomer AC, Greenhough TJ: Three dimensional structure of human C-reactive protein. Nat Struct Biol 3: 346–354 (1996)

89. Sivan E, Mazaki-Tovi S, Pariente C, Efraty Y, Schiff E, Hemi R, Kanety H: Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender. J Clin Endocrinol Metab 88: 5656–5660 (2003)

90. Sorokin Y, Romero R, Mele L, Iams JD, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Mercer BM, Thorp JM, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B: Umbilical Cord Serum Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Myeloperoxidase Concentrations at Birth and Association with Neonatal Morbidities and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes. Am J Perinatol (2013)

91. Statistisches Bundesamt: Anteil der Kaiserschnittentbindungen 2013 nahezu unverändert bei 31,8 Prozent. (2014)

92. Stauber M, Weyerstahl T: *Gynäkologie und Geburtshilfe*. In: Stauber M, Weyerstahl T: Gynäkologie und Geburtshilfe, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart [u.a], S 582-609 und S.612-620. (2007)

93. Stoll-Becker S, Kreuder J, Reiss I, Etspüler J, Blum WF, Gortner L: Influence of gestational age and intrauterine growth on leptin concentrations in venous cord blood of human newborns. Klin Pädiatr 215: 3–8 (2003)

94. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD: A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat Genet 18: 213-215 (1998)

95. Su H, Chang S-S, Han C-M, Wu K-Y, Li M-C, Huang C-Y, Lee C-L, Wu J-Y, Lee C-C: Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systemic review and meta-analysis. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc 34: 268–274 (2014)

96. Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE: C-reactive protein: structural biology and host defense function. Clin Chem Lab Med CCLM FESCC 37: 265–270 (1999)

97. Thakur S, Kumar A, Dubey S, Saxena R, Peters ANC, Singhal A: A novel mutation of the leptin gene in an Indian patient. Clin Genet 86: 391-393 (2014)

98. Thomas L: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, Frankfurt am Main: TH-Books Verlagsgesellschaft. (2012)

99. Tillett WS, Francis T: SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. J Exp Med 52: 561–571 (1930)

100. Tsai P-J, Yu C-H, Hsu S-P, Lee Y-H, Chiou C-H, Hsu Y-W, Ho S-C, Chu C-H: Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates:

positive correlation with birthweight and neonatal adiposity. Clin Endocrinol (Oxf) 61: 88–93 (2004)

101. Udagawa J, Nimura M, Kagohashi Y, Otani H: Leptin deficiency causes pycnotic change in fetal cingulate cortical cells. Congenit Anom 46: 16–20 (2006)

102. Uusitupa M, Schwab U: Diet, inflammation and prediabetes-impact of quality of diet. Can J Diabetes 37: 327–331 (2013)

103. Viengchareun S, Zennaro M-C, Pascual-Le Tallec L, Lombes M: Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. FEBS Lett 532: 345–350 (2002)

104. Wang L, Alamian A, Southerland J, Wang K, Anderson J, Stevens M: Cesarean section and the risk of overweight in grade 6 children. Eur J Pediatr 172: 1341–1347 (2013)

105. Welsch H: Muttersterblichkeit wahrend Geburt und Wochenbett bei vaginaler Entbindung und Sectio caesarea. Gynaekologe 30: 742 (1997)

106. West CE, Jenmalm MC, Prescott SL: The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol 45: 43–53 (2015)

107. Weyermann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D: Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. Clin Chem 52: 2095–2102 (2006)

108. Wirth A: *Adipositas: Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnose, Therapie.*, Berlin [u.a.]: Springer. (2013)

109. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H: Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. Biochem Biophys Res Commun 323: 630–635 (2004)

110. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME: Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. Biochem Biophys Res Commun 316: 924–929 (2004)

111. Wabitsch M, Funcke J-B, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin K-M, Vatter P, Gierschik P, Moepps B, Fischer-Posovszky P: Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. N Engl J Med 372: 48-54 (2015)

112. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM: Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. J Clin Endocrinol Metab 86: 3815–3819 (2001)

113. Yeung C-Y, Tso AW-K, Xu A, Wang Y, Woo Y-C, Lam T-H, Lo S-V, Fong CH-Y, Wat NM-S, Woo J, Cheung BM-Y, Lam KS-L: Pro-inflammatory adipokines as predictors of incident cancers in a chinese cohort of low obesity prevalence in Hong Kong. PloS One 8: e78594 (2013)

114. Yildiz L, Avci B, Ingeç M: Umbilical cord and maternal blood leptin concentrations in intrauterine growth retardation. Clin Chem Lab Med CCLM FESCC 40: 1114–1117 (2002)

115. Yoshimitsu N, Douchi T, Kamio M, Nagata Y: Differences in umbilical venous and arterial leptin levels by mode of delivery. Obstet Gynecol 96: 342–345 (2000)

116. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Budoff MJ: High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? J Am Coll Cardiol 62: 397–408 (2013)

117. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372: 425–432 (1994)

7 Anhang

Fragebogen der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie

6946191545

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, Fachschulreife) ☐ 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 in Jahren	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 ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

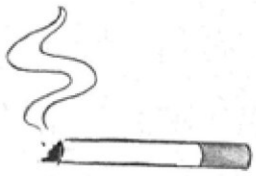
Präparat ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

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**, waren Sie deshalb beim Arzt? ☐ 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**, waren Sie deshalb beim Arzt? ☐ 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?	☐ hellblond ☐ braun ☐ schwarz ☐ dunkelblond ☐ rot
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

Aus urheberrechtlichen Gründen wurden Teile dieses Fragebogens entfernt.

Aus urheberrechtlichen Gründen wurden Teile dieses Fragebogens entfernt.

Aus urheberrechtlichen Gründen wurden Teile dieses Fragebogens entfernt.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

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

Ihr Studienteam.

8 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen Beteiligten der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie bedanken, die durch ihr Mitwirken zu einer reibungslosen Durchführung meiner Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Jon Genuneit, MSc. Durch seine wertvollen Ratschläge und seine ausgezeichnete wissenschaftliche Betreuung war mir ein kontinuierliches und erfolgreiches Arbeiten möglich.

Des Weiteren möchte ich mich bei dem Leiter des Instituts für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Prof. Dr. med. Dietrich Rothenbacher für die freundliche Annahme als Doktorandin bedanken.

Für die Unterstützung der statistischen Aufarbeitung der Untersuchungsdaten bedanke ich mich bei Herrn Chad Logan, Mitarbeiter des Instituts für Epidemiologie und Medizinische Biometrie.

Ein besonderer Dank gebührt dem gesamten Team der Ulmer SPATZ Gesundheitsstudie und der Universitätsfrauenklinik Ulm.

Allen teilnehmenden Müttern und Familienmitgliedern möchte ich ausdrücklich danken, dass sie mit ihrer Einwilligung diese Studie überhaupt erst ermöglicht haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich stets während meines Studiums unterstützt und begleitet hat.