

Aus der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie,  
Endokrinologie und Stoffwechsel  
Charité Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss maternaler chronisch entzündlicher Darmerkrankungen auf die Geburt und  
Kindesentwicklung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lorenz Stoehr

aus Hamburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. A. Sturm  
2. Prof. Dr. med. A. Dignaß  
3. Prof. Dr. med. T. Kucharzik

Datum der Promotion: 14.02.2014

## **Danksagung**

Mein Dank gilt in aller erster Linie meinem Doktorvater Prof. Andreas Sturm, ehemaliger Leitender Oberarzt der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hepatologie, Gastroenterologie, Endokrinologie und Stoffwechsel, Charité Campus-Virchow-Klinikum, Berlin, seit Anfang 2012 Chefarzt der Inneren Medizin des Waldfriede Krankenhauses Berlin. Von der Idee des Themas, über die Durchführung bis zum Abschluss der Arbeit war seine Unterstützung beispielhaft. Durch sein unermüdlich großes Engagement, sowie seine kontinuierliche Unterstützung wurde diese Arbeit erst möglich.

Mein Dank gilt außerdem den teilnehmenden Studienärzten, die mit ihrem Engagement, die Studie vorantrieben und stetigen Anteil nahmen an dem Fortschritt der Studie.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium überhaupt erst ermöglichten. Meiner Mutter Ursula Stoehr, sowie meinem Vater Dr. Albrecht Stoehr, für die kontinuierlichen Anregungen, sowie Kritik und Ideen.

Ich danke außerdem meiner Patentante Dr. Bettina Klare für ihre Ratschläge und offene Kritik.

Meiner Freundin Anne-Marie Müller danke ich für ihre unermüdliche Geduld, Unterstützung und Kritik, die sie mir während meiner Promotion entgegenbrachte.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>13</b>
2.1	Studienpopulation	13
2.1.1	Studienärzte	14
2.1.2	Dauer je Patientin bzw. Teilnehmer	15
2.1.3	Dauer der Studie	16
2.2	Material und Methoden	17
2.2.1	Fragebögen	17
2.2.1.1	Fragebogen	17
2.2.1.2	Untersuchungsbögen der Kinderuntersuchung U1, U8 und U9	19
2.2.2	Ablauf der Rekrutierung	20
2.3	Statistik	20
2.4	Ethik	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>22</b>
3.1	Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs	22
3.2	Ergebnisse der U1, U8 und U9	25
3.2.1	U1	25
3.2.1.1	Gewicht	25
3.2.1.2	Körperlänge	26
3.2.1.3	Kopfumfang	26
3.2.1.4	APGAR-Score	27
3.2.1.5	Nabelschnur-PH	28
3.2.2	U8	29
3.2.2.1	Gewicht	29
3.2.2.2	Körperlänge	29
3.2.2.3	Kopfumfang	31
3.2.2.4	BMI	31
3.2.3	U9	32
3.2.3.1	Gewicht	32
3.2.3.2	Körperlänge	32
3.2.3.3	Kopfumfang	34
3.2.3.4	BMI	34

3.2.4	Hypo-und Hypertrophie im Verlauf der Kindesentwicklung	37
3.2.4.1	U1	37
3.2.4.2	U8	38
3.2.4.3	U9	38
3.2.5	Erkrankungsdauer der Mutter vs. Größe, Gewicht und BMI	39
3.2.5.1	Gewicht	39
3.2.5.2	Größe	41
3.2.5.3	BMI	43
3.2.6	Morbus Crohn versus Colitis Ulcerosa	45
3.2.7	Männlich versus Weiblich	49
3.3	Schwangerschaftskomplikationen	51
3.3.1	Dauer der Schwangerschaft und Frühgeburten	51
3.3.2	Geburtsmodus	51
3.3.3	Fehlgeburten	53
3.3.4	CED-Schübe in der Schwangerschaft	53
3.3.5	Schwangerschaftskomplikationen	54
3.4	ADHS	55
3.5	Einfluss von Medikamenten	56
3.6	Autoimmunerkrankungen der Kinder	57
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
<b>5</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
	<b>Selbstständigkeitserklärung</b>	<b>77</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>78</b>

## **Zusammenfassung**

Einleitung: Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung von Kindern von Müttern mit CED. Bisher ist bekannt, dass Kinder von Müttern mit CED bei Geburt häufiger hypotroph und entwicklungsverzögert sind als ihre „gesunden“ Gleichaltrigen. Die weitere Kindesentwicklung ist bisher wenig erforscht. Dieses Thema ist um so wichtiger, da die Diagnose CED häufig in den gleichen Lebensabschnitt fällt wie die Gründung einer eigenen Familie. Methodik: Die Patientinnen wurden aus den Sprechstunden der Charité-Universitätsmedizin Berlin, sowie aus den Sprechstunden assoziierter Studienärzte gewonnen. Die Untersuchung erfolgte mittels Fragebogens, sowie der Kinderuntersuchungsbögen U1 (Geburt), U8 (4 Jahre) und U9 (5 Jahre). Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 20. Ergebnisse: Mit dieser Studie konnten wir nachweisen, dass Kinder von Müttern mit CED signifikant leichter und kürzer zum Zeitpunkt der Geburt sind als ihre „gesunden“ Altersgenossen ( $p < 0.0001$  bzw.  $p = 0,001$ ). Auch im Alter von 4 Jahren sind die Kinder der Studie signifikant leichter ( $p = 0,024$ ) und kürzer ( $p = 0,003$ ). Im Alter von 5 Jahren besteht kein signifikanter Unterschied mehr. Der BMI unterscheidet sich über die Untersuchungszeitpunkte U8 und U9 nicht signifikant zwischen den Gruppen. Der Kopfumfang unterscheidet sich zu keinem Zeitpunkt signifikant von dem der Vergleichsgruppe. Kinder von Müttern mit CU hatten zum Zeitpunkt der U9 einen signifikant geringeren BMI als Kinder von Müttern mit MC ( $p = 0,009$ ). Die Kinder der Studie waren häufiger hypotroph als die der Vergleichsgruppe. Die Erkrankungsdauer der Mutter bis zum Zeitpunkt der Geburt hatte keinen Einfluss auf die erhobenen Parameter. Zwischen den Geschlechtern gab es keine signifikanten Unterschiede. Im Vergleich zur deutschen Gesamtbevölkerung entbanden Frauen mit einer CED deutlich häufiger mittels Sektio. Der Anteil der Frühgeburten betrug 28,3% und liegt damit über dem Anteil in der deutschen Bevölkerung. Diskussion: Diese Studie konnte die Ergebnisse anderer Studien bzgl. der gemessenen Parameter zum Zeitpunkt der Geburt weitestgehend reproduzieren. Der weitere, durch diese Studie untersuchte, Ausblick auf die Kindesentwicklung ist positiv, da ein Großteil der Studienteilnehmer die Defizite zum Zeitpunkt der Geburt im weiteren Verlauf der Beobachtung ausglich. Die Ergebnisse sollten junge Frauen mit einer CED ermutigen eine eigene Familie zu gründen.

### **Stichworte:**

Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Schwangerschaft, Kindheit, Größe, Gewicht, BMI, Komplikationen

## **Abstract**

**Introduction:** This thesis studies and analyzes the childhood development of children of mothers with IBD. It is already known that the incidence of low birth weight, low height and delayed development at the time of birth is significantly higher in children of mothers with IBD than in the general population. Up to now there is few research on the further development of those children. This topic is increasingly important as most patients, receiving the IBD-diagnosis, are in their own reproductive years. **Methods:** Potential participants and their children were contacted via the IBD-consultations of the Charité-Universitätsmedizin Berlin and by associated physicians, specialised in the treatment of IBD. Our study used a questionnaire, as well as the well implemented questionnaires of the „Kinderuntersuchung“ U1 (birth), U8 (4 years) and U9 (5 years). For statistical analysis we used SPSS 20. **Results:** We were able to confirm that the incidence of low birth weight, low height and delayed development is significantly higher among children of mothers with IBD than in the general population ( $p < 0,0001$  (weight) and  $p < 0,001$  (height)). At the age of 4 children of mothers with IBD were still significantly lighter ( $p = 0,024$ ) as well as shorter ( $p = 0,003$ ). At the age of 5 there was no significant difference between the groups. There is also no significant difference concerning the BMI at the age of 4 and 5. There is no significant difference concerning the head circumference at any time. The BMI of children of mothers with Colitis Ulcerosa was significantly lower at the age of 5 than of children of mothers with Crohn's Disease ( $p = 0,009$ ). The participating children were more often malnourished than children in the general population. There was no influence of the duration from the date of the IBD-diagnosis of the mother till the date of birth on any of the analysed parameters. There was no significant difference between the sexes. Compared with the German population the rate of C-sections was higher in our study. 28,3% of the children participating were born pre-term. **Discussion:** Our study was able to confirm the results of other studies concerning the parameters at the time of birth. Further development of children of mothers with IBD looks promising as those children tend to catch up on their „healthy“ contemporaries. This study should encourage young women with IBD to start their own family.

### **Key words:**

Inflammatory Bowel Disease, Crohn's Disease, Colitis Ulcerosa, pregnancy, childhood, height, weight, BMI, complications

## 1 Einleitung

Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (im weiteren CED) sind Erkrankungen mit einer hohen Inzidenz im fertilen Alter<sup>1</sup>. Es ist belegt, dass Frauen mit CED häufiger freiwillig kinderlos bleiben als Frauen in der herangezogenen Kontrollgruppe. Gründe hierfür sind unter anderem die Angst vor Medikamentennebenwirkungen auf das Kind und der medizinische Rat von Ärzten und anderen Personen. Die Furcht vor einer möglichen Vererbung der eigenen Erkrankungen spielt eine wichtige Rolle und führt dazu, dass viele Patienten bei der Familienplanung zögern. Die European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) beziffert das Risiko für eine Vererbung von Morbus Crohn mit 2-3% und das von Colitis Ulcerosa mit 0,5% bis 1% (im weiteren MC und CU). Andere Studien bezifferten in der Vergangenheit das Risiko dafür, dass erstgradige Nachkommen einer an einer CED erkrankten Person selbst erkranken, mit einem um den Faktor 3 bis 20 erhöhten Risiko<sup>2,3</sup>.

Besonders der Zeitpunkt einer geplanten Schwangerschaft ist wichtig für einen normalen Verlauf. In der Literatur ist beschrieben, dass ein Schub der CED in der Schwangerschaft signifikant häufiger zu Aborten, Totgeburten und Hypotrophie<sup>4-9</sup> führt, außerdem wurden kindliche Missbildungen<sup>7</sup> in Assoziation mit CU beschrieben. Der Langzeitverlauf der Kinder von CED-erkrankten Müttern ist jedoch weitgehend unbekannt.

Auch der Einfluss einer paternalen CED ist bisher wenig erforscht. Während Bengtson et al.<sup>4</sup> ein reduziertes Geburtsgewicht und mehrere Frühgeburten in Assoziation mit einer paternalen CED beobachteten, konnten Ludvigsson et al.<sup>9</sup> keinen Einfluss auf die Schwangerschaft oder das Neugeborene feststellen.

Seit den ersten Beschreibungen der Pathophysiologie der CED durch Burrill Crohn<sup>10</sup> hat sich der Schwerpunkt bezüglich Therapie und Prognose mehrfach verschoben. Ruhte der Fokus anfangs auf der chirurgischen Therapie, so verschob er sich im Zuge der Erforschung der CED hin zur medikamentösen Therapie.

Die Entdeckung der Wirksamkeit von Sulfasalazin<sup>11</sup> bei aktiver CU<sup>12</sup>, das die Prostaglandinsynthese hemmt, und Kortison<sup>13</sup>, das immunsuppressiv wirkt und sowohl die T- als auch die B-Zellen hemmt, brachte in der Behandlung nicht nur Therapieerfolge, sondern auch Nebenwirkungen mit sich. Zu den Nebenwirkungen der Kortisongabe zählen unter anderen gastrointestinale Ulcera, Hautatrophie, Stammfettsucht, Akne und Blutbildveränderungen<sup>14,15</sup>. Bei Sulfasalazin bestehen diese Nebenwirkungen in Agranulozytose, Panzytopenie, allergischen Reaktionen, sowie Nierenfunktionsstörungen und Spermienfunktionsstörungen.<sup>11</sup> Neuere

Entwicklungen sind Wirkstoffe, wie zum Beispiel Tacrolimus oder Azathioprin und später die Gruppe der monoklonalen Antikörper, die in die Therapie implementiert wurden. Zu den Immunsuppressiva gehören unter anderen Tacrolimus, ein Calcineurin-Inhibitor, und Azathioprin, ein Purin-Metabolit, der zur T-Zell-Apoptose führt. Beide greifen in die zelluläre und humorale Immunfunktion ein. In mehreren Studien wurde die Effektivität und Sicherheit von Azathioprin<sup>16</sup> und von Tacrolimus nachgewiesen.<sup>17-19</sup> Auch diese Medikamentenklassen verursachen Nebenwirkungen, die sich u.a. auf die Lebensqualität der Patienten auswirken.<sup>20</sup> Desweiteren besteht unter Azathioprin-Therapie ein erhöhtes Risiko, an einem Lymphom zu erkranken<sup>21,22</sup>. Auch Fälle einer pulmonalen Toxizität, Bronchiolitis obliterans sowie interstitieller Pneumonitis wurden beschrieben, die auf eine Azathioprin-Therapie zurückzuführen sind.<sup>23</sup> Andererseits wurde eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter Azathioprin-Therapie belegt<sup>24</sup>, die gegen die etwaigen Nebenwirkungen und Risiken abzuwägen ist. Die Langzeitwirkung von Tacrolimus ist zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abschließend erforscht.<sup>25</sup>

In einer modernen Therapie werden zunehmend moderne „Biologicals“ bzw. Antikörper eingesetzt, unter der Vorstellung, dass diese eine zielgerichtete Therapie mit weniger Nebenwirkungen ermöglichen. Im Abschluss-Statement des World Congress of Gastroenterology 2010 in London wird Infliximab als empfehlenswert für die Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit eingestuft.<sup>26</sup> Adalimumab wird als sicher während der Empfängnis und der ersten zwei Trimester eingestuft<sup>26</sup>. Auch die CHARM-Studie bestätigte die Effektivität von Adalimumab in der Therapie des MC<sup>27</sup>.

Die Wirkung und Nebenwirkungen einer Therapie und die CED an sich beeinflussen auch die Entwicklung einer Schwangerschaft und die weitere Entwicklung der Kinder nach der Geburt.

Wichtig für den Verlauf einer Schwangerschaft bei bestehender CED- Diagnose ist die Therapie eines etwaigen Schubs der Erkrankung. Diese Schübe treten bei MC bei circa 15% der schwangeren Patientinnen auf, bei CU sind es ungefähr 30%<sup>28,29</sup>.

Wichtig für die Therapie eines Schubes der CED einer schwangeren Patientin ist die Auswahl der geeigneten Medikation. In den Wochen 1 bis 3 nach Konzeption befindet sich die Schwangerschaft in der Zellphase. In der Embryonalphase (3. bis 8. Woche) findet die Organogenese des Embryos statt. Eine teratogene Medikation in dieser Phase kann zu schwerwiegenden Fehlbildungen und Abort führen. Ab der 9. Woche befindet sich die Schwangerschaft schließlich in der Fetalphase.

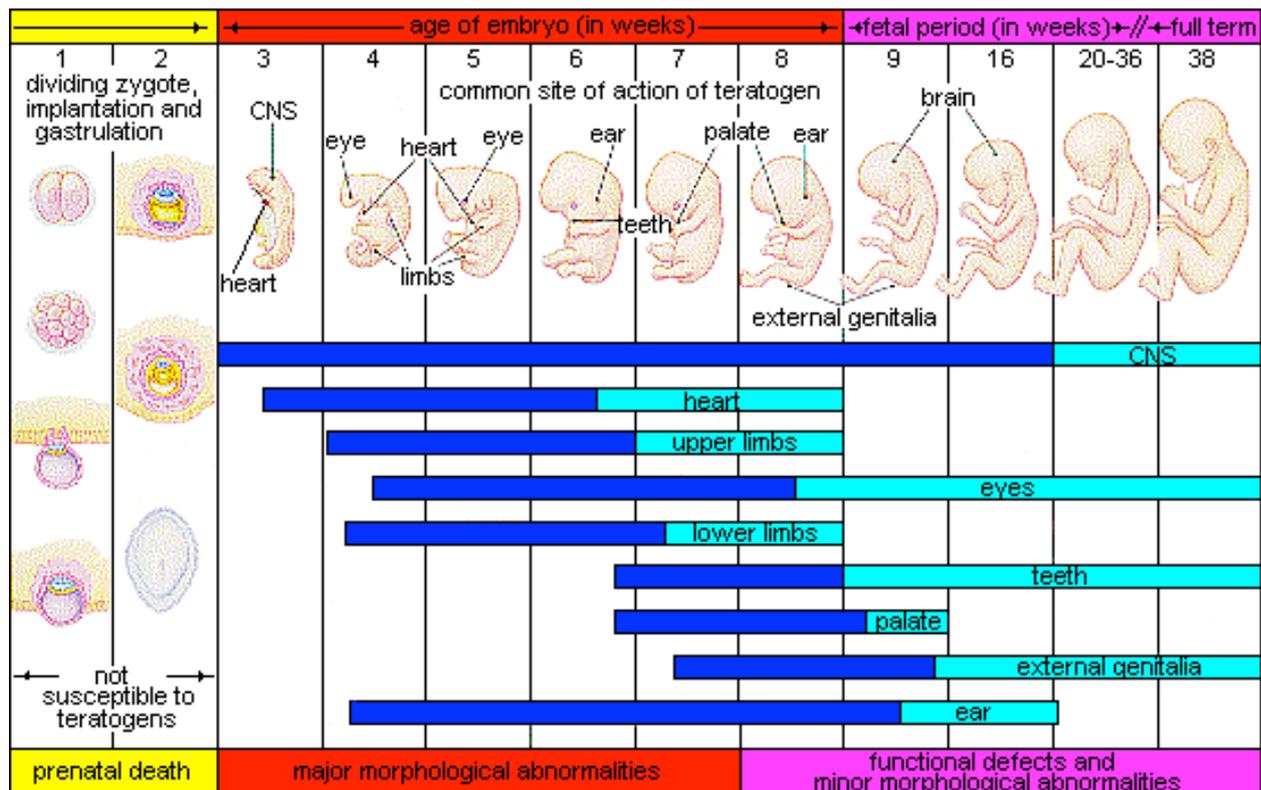


Abb. 1: Entwicklungsstufen der Schwangerschaft (Quelle im Abbildungsverzeichnis)

Ein Problem ist, dass das Ungeborene Medikamente noch nicht renal eliminieren kann und diese selbst bei einer Ausscheidung akkumuliert.

Studien belegen, dass die Behandlung von schwangeren Patientinnen mit Kortikosteroiden und 5-ASA keinen negativen Einfluss auf den Fötus hat<sup>30-32</sup>. Ebenfalls kommen Azathioprin<sup>33</sup>, 6-Mercaptopurin (6-MP) als auch TNF-alpha-Blocker wie Infliximab oder Adalimumab für die Therapie in Frage<sup>30,34-39</sup>. Bei Infliximab und Adalimumab handelt es sich um IgG1-Antikörper, die als plazentagängig einzustufen sind und damit möglicherweise eine Immunsuppression beim ungeborenen Kind verursachen könnten. Diese Stellungnahme bezieht sich jedoch nur auf Untersuchungen in einem Zeitraum bis zu 6 Monaten postpartal. Daher besteht die Notwendigkeit weiterer Langzeitstudien. Peri- und postnatal könnten sich durch eine etwaige Immunsuppression des Kindes Komplikationen, wie zum Beispiel Infektionen, ergeben. Zum jetzigen Zeitpunkt deutet keine Studie auf ein signifikant erhöhtes postnatales Komplikationsrisiko hin. Ein Schwangerschaftsabbruch unter der Therapie mit Antikörpern ist nach heutigem Wissensstand nicht indiziert.

Die häufig genutzte Substanz Methotrexat (MTX) ist aufgrund der nachgewiesenen Fetotoxizität absolut kontraindiziert<sup>35,40</sup>, da MTX als Folsäureantagonist in den Folsäurestoffwechsel sowohl der Mutter als auch des ungeborenen Kindes eingreift. Da das Risiko von Fehlbildungen und

Aborten deutlich erhöht sind, sollte mit der Mutter, falls es unter der Therapie mit MTX zur Schwangerschaft gekommen sein sollte, ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert werden.

Neben dem Einfluss der genutzten Pharmazeutika hat auch die Erkrankung einen Einfluss auf das körperliche und psychische Wohlbefinden des Patienten. Es ist belegt, dass Patientinnen, die an einem MC leiden, verstärkt gastrointestinale Symptome wie zum Beispiel Diarrhoe und Konstipationen während der Menstruation zeigen und allgemein mit verstärkten Zyklusbeschwerden rechnen müssen<sup>41</sup>. Die Kenntnis dieser Symptome außerhalb einer Schwangerschaft könnte eine Entscheidung gegen eine Schwangerschaft bestärken, aus Furcht, dass diese Symptome sich verstärken könnten. Bei Empfängnis innerhalb der Remissionsphase bei MC ist das Risiko eines akuten Schubes der Erkrankung gleich dem Risiko einer nicht-schwangeren Patientin (Leitlinien der DGVS)<sup>42</sup>. Sollte sich die Patientin während der Empfängnis in einem akuten Schub des MC befinden, so persistiert dieser Schub bei zwei Dritteln der Patientinnen und verschlechtert sich wiederum bei zwei Dritteln dieser Patientinnen, so die DGVS in ihren Leitlinien. Die Leitlinien der DGVS bezüglich der CU nehmen zu dieser Problematik keine Stellung.

In mehreren Studien wurde der Einfluss einer CED auf die Psyche des Patienten untersucht. So wurde unter anderen festgestellt, dass eine verminderte Leistungsfähigkeit auf Grund der Erkrankung sowie der Gedanke, anderen Menschen zur Last zu fallen, einen negativen Einfluss auf den Patienten ausübt. Die Patienten äußerten sich auch regelmäßig über zwischenmenschliche Probleme bezüglich der Intimität und Sexualität mit dem Partner. Die Patienten leiden häufiger unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr als gesunde Menschen (16% vs. 7%). Sexuelle Inaktivität ist signifikant häufiger als bei gesunden Personen (24% vs. 4%)<sup>43</sup>.

Sowohl Patienten mit CU als auch mit MC fühlen sich belastet durch eine drohende Arbeitsunfähigkeit und durch ein vermindertes Leistungsvermögen.<sup>44</sup>

Weitere Studien konnten diese Ergebnisse reproduzieren und entdeckten zusätzlich, dass Frauen mehr „Sorgen“ haben als Männer. Außerdem war ein aktives, auf das Problem fokussiertes Coping-Verhalten nicht mit einem psychologischen Benefit assoziiert, da den Betroffenen der geringe eigene Einfluss auf die Erkrankung umso bewusster wurde<sup>45</sup>.

Bei der Geburt werden signifikant häufiger Kaiserschnitte bei Schwangeren mit CED durchgeführt als bei gesunden, werdenden Müttern<sup>46,47</sup>.

Das Ziel dieser Studie war die Analyse des Einflusses einer CED auf die Schwangerschaft und die weitere Kindesentwicklung. Bezüglich dieses Aspektes der CED lagen bisher keine Daten vor.

Zusätzlich sollte den Betroffenen mehr Sicherheit gegeben und ihnen, wenn möglich, Antworten auf wichtige Fragen bezüglich der eigenen Lebensplanung gegeben werden. Hierbei lag die weitere Kindesentwicklung nach der Geburt im Fokus. Mittels der standardisierten Kinderuntersuchungsbögen (U1, U8 und U9) und eines neu entwickelten Fragebogens, basierend auf etablierten Verfahren, erfassten wir wichtige Parameter, wie zum Beispiel das Auftreten von Aborten und Fehlgeburten bei der Mutter, die Entwicklung des Body-Mass-Index des Kindes (im weiteren BMI) und das Auftreten von Erkrankungen, besonders des Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndroms (im weiteren ADHS). Das Ziel dieser Studie lag in der Erfassung des längstmöglichen objektivierbaren Verlaufs, aus diesem Grund wurden die letzten beiden Untersuchungen der sogenannten „Kindervorsorgeuntersuchungen“ ausgewählt und auf die Erfassung und Auswertung der „U6“ und „U7“ verzichtet. Dieses geschah unter der Annahme, dass das Alter des Kindes zu den Zeitpunkten der „U6“ und „U7“ noch nicht ausreichte, um ein „Nachholen“ der Entwicklung im Vergleich zu unbelasteten Altergenossen zu beobachten. Während der Zusammenhang zwischen maternaler CED und den Geburtsparameter bereits untersucht wurde, ist die weitere Entwicklung des Kindes bisher noch nicht zufriedenstellend erforscht worden.

Die Ungewissheit bezüglich der Entwicklung des eigenen Kindes ist eine Belastung für die werdenden Eltern. Stress ist, wie in der gängigen Literatur beschrieben, ein wichtiger Einflussfaktor für den Verlauf einer CED und auch einer Schwangerschaft. Somit sind ein genaueres Wissen und damit eine Stressreduktion im Interesse der werdenden Eltern und des Kindes.

## **2 Methodik**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine multizentrische Querschnittsstudie, die den Einfluss maternaler CED auf die Schwangerschaft, Geburt und weitere Kindesentwicklung untersucht. Außerdem wurde das Augenmerk auf besondere Erkrankungen wie zum Beispiel das ADHS gerichtet.

### **2.1 Studienpopulation**

Die Studienpopulation setzte sich aus 55 Patientinnen und deren jeweiligen erstgeborenen Kindern zusammen.

Als Vergleichskohorte für die Parameter Geburtsgewicht, Geburtslänge und Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt wurde die Kohorte von Hesse et al.<sup>48</sup> verwendet. Hesse et al. werteten die Geburtsjahrgänge 1992 bis 1997, der in den neuen deutschen Bundesländern geborenen Kinder aus. Insgesamt erfassten sie in dieser Periode 390443 Neugeborene. In den Teilauswertungen der einzelnen Parameter ist die Fallzahl n häufig wesentlich niedriger und separat in der Abbildung 16 aufgeführt.

Als Vergleichsparameter für den erfassten APGAR-Score, sowie den Nabelschnur-PH, wurde die Publikation von Heller et al.<sup>49</sup> verwendet, die insgesamt die Daten von 513135 Neugeborenen aus Hessen im Zeitraum 1990 bis 1999 auswertete. Die exakte Fallzahl n ist für die einzelnen Auswertungen im entsprechenden Abschnitt angegeben.

Die Ergebnisse der U8 und U9 wurden mittels der „KiGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“<sup>50</sup> des Robert-Koch-Instituts (im Weiteren RKI) auf Signifikanz überprüft. Die Studie wurde vom Mai 2003 bis zum Mai 2006 mit 4 ärztlich geleiteten Untersuchungsteams in insgesamt 167 repräsentativen Städten und Gemeinden Deutschlands durchgeführt. Insgesamt wurden 17641 Kinder und Jugendliche untersucht und befragt. Davon waren 8985 Jungen und 8656 Mädchen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien sind den beiden folgenden Tabellen zu entnehmen:

Tabelle 1: Einschlusskriterien Patientinnen/Kinder

Geburtsjahrgang: 1960-1988
Diagnose CED vor oder im Jahr der Geburt des erstgeborenen Kindes
Nur das erstgeborene Kind wird eingeschlossen
Vorliegendes Einverständnis der Patienten

Tabelle 2: Ausschlusskriterien Patientinnen/Kinder

Fehlendes Einverständnis der Patienten
Diagnose nach dem Geburtsjahr des Kindes

### 2.1.1 Studienärzte

Studienleiter:

-Prof. Dr. med. Andreas Sturm; Med. Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und Gastroenterologie; Direktor: Prof. Dr. B. Wiedenmann, Charite-Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
aktuell: Krankenhaus Waldfriede, Argentinische Allee 40, 14163 Berlin  
(a.sturm@waldfriede.de)

Studienärzte:

-Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Büning, Charité-Campus Mitte Klinikum, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

-Prof. Dr. med. Britta Siegmund, Charité-Campus Benjamin Franklin Klinikum, Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin

- Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Ochsenkühn; CED-Zentrum der Universität München, Klinikum Großhadern, Medizinische Klinik II, Marchionistr. 15, 81377 München

-Dr. med. Michael Mroß, Ehrenfelsstr. 47, 10318 Berlin

-Priv.-Doz. Dr med. Christian Maaser; Klinikum Lüneburg, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie, Bögelstr. 1, 21339 Lüneburg

-Dr. med. Bernd Bokemeyer; Gastroenterologische Gemeinschaftspraxis Minden, Uferstr. 3, 32423 Minden

-Priv.-Doz. Dr. med. Niels Teich, Funkenburgstr. 19, 04104 Leipzig

-Prof. Dr. med. Axel Dignaß, FEBG, Chefarzt der Medizinischen Klinik I. Agaplesion Markus Krankenhaus, Wilhelm-Epstein-Str. 4, 60431 Frankfurt/Main,

-Priv.-Doz. Dr. med. Ulf Helwig, Neue Donnerschweer Str. 30, 26123 Oldenburg

-Dr. med. Dietrich Hüppe, Wiescherstr. 20, 44623 Herne

-Dr. med. Ingrid König, Praxis Toepferstr. 7, 02625 Bautzen

-Priv.-Doz. Dr. Jonas Mudter, Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Erlangen, Ulmenweg 18, 91054 Erlangen

### **2.1.2 Dauer je Patientin bzw. Teilnehmerin**

Die Teilnehmerinnen der Studie wurden entweder durch den jeweils behandelnden Arzt, der auch der Studienarzt ist, bezüglich der Ziele und Methoden der Studie aufgeklärt oder direkt mittels Postsendung angeschrieben und informiert. Mit der Aushändigung der Studienbegleitunterlagen wurden den Patientinnen auch ein Fragebogen und die Untersuchungsbögen U1, U8 und U9 gegeben. Diese konnten entweder direkt vor Ort oder zu

Hause ausgefüllt und später mit dem beigelegten vorfrankierten Umschlag zurück in die Studienzentrale geschickt werden.

### **2.1.3 Dauer der Studie**

Die Studie begann am 1. Februar 2012 und endete am 30 April 2012.

## **2.2 Material und Methoden**

### **2.2.1 Fragebögen**

#### **2.2.1.1 Fragebogen**

Wir entwickelten einen neuen Fragebogen, um die aktuelle Diskussion in der Gastroenterologie bezüglich des Einflusses einer maternalen CED auf Schwangerschaft, Geburt und Kindesentwicklung zu untersuchen und mit der aktuellen Literatur zu vergleichen.

An erster Stelle wurde die Diagnose mit dem entsprechenden Diagnosejahr erfragt. Vorgegeben waren die Antwortmöglichkeiten Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, die jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden konnten. Diese Frage war wichtig, um die Patienten in einer späteren Analyse einer Diagnosegruppe zuordnen zu können und evtl. Unterschiede zwischen den Gruppen zu analysieren.

Nachfolgend wurde nach einem etwaigen „Schub“ der CED während der Schwangerschaft und nach etwaigen anderen Schwangerschaftskomplikationen gefragt. Angeboten wurden die in der Literatur am häufigsten genannten Komplikationen, aber auch die Antwortmöglichkeit „Andere“. Es war wichtig zu wissen, ob die Mutter einen Schub ihrer CED in der Schwangerschaft erlitt, da beschrieben ist, dass die Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft das Ergebnis derselben beeinflusst. Desweiteren könnte ein Schub die Häufigkeit anderer Schwangerschaftskomplikationen beeinflussen. Die Erfassung eines Schubes einer CED durch den Patienten ist schwer zu objektivieren. Im Falle eines MC würde der Arzt den Crohn's Disease Activity Index (CDAI) erfassen. Ein Punktwert unter 150 spricht für eine Remission und ein Punktwert über 220 für einen akuten Schub. Da alle klinischen und endoskopischen Kriterien eines Schubes eines MC oder einer CU vom Patienten nicht objektiv eruierbar sind, konnten, in Rücksprache mit der Statistikerin, alle Zeichen eines Schubes, zum Beispiel Änderung der Medikation oder Entzündungszeichen, vom Studienteilnehmer als „Schub“ angegeben werden.

Da auch die Medikation, wie in der Einleitung beschrieben, einen Einfluss auf die Schwangerschaft und Kindesentwicklung haben kann, erfasst der Fragebogen diese an nächster Stelle. Es wurden Medikationen vorgegeben, die jeweils mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden konnten. Nach statistischer Beratung (weitere Informationen im selben Abschnitt) wurde von der Erfassung exakter Medikamentendosen Abstand genommen, da diese nicht objektivierbar gewesen wären. Eine standardisierte exakte Dosis-Nebenwirkungs-Kurve der

verschiedenen Medikamente und deren Vergleichbarkeit gibt es nicht. Eine exakte Erhebung der Medikamentendosen bitt keine objektivierbaren Erkenntnisse bezüglich der Nebenwirkungen von Kortison und anderer immunsuppressiver Substanzen.

Die nächsten Items bezog sich nicht mehr auf die Mutter, sondern auf das Kind. Es wurde nach einer möglichen Erkrankung des Kindes gefragt, konkret, ob ein MC, eine CU oder ein ADHS besteht und wenn ja, wann die Diagnose erfolgte. Wie schon in der Einleitung beschrieben, steigt das Risiko des Kindes an einer CED zu erkranken, wenn die Eltern selbst betroffen sind. Daher war die Frage interessant, ob schon im Alter von 5 Jahren eine solche Erkrankung bei unseren Patienten bekannt ist.

ADHS gehört zum Formenkreis der hyperkinetischen Störungen (F90) und beginnt vor dem Alter von 6 Jahren und sollte zur Diagnose in mindestens 2 Lebensbereichen/Situationen über mehr als 6 Monate auftreten.<sup>51</sup> Mögliche Symptome sind Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität. ADHS wurde in dieser Studie erfasst, auf Grund einer vermuteten bisher unbekanntes Assoziation mit maternaler CED. CED kann zu einer Mangelernährung führen, die sich konsekutiv auch das ungeborene Kind beeinträchtigt. Es war bekannt, dass der maternale Zinkmangel assoziiert ist mit verminderter Aufmerksamkeit bei Neugeborenen.<sup>52</sup> Tamura et al. publizierten einen signifikanten Zusammenhang zwischen erniedrigtem Eisen im Nabelschnurblut von Neugeborenen, sowie verminderten Sprachfähigkeiten, motorischen Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit im Alter von 5 Jahren.<sup>53</sup> Erniedrigtes Vitamin D im Nabelschnurblut ist assoziiert mit einem erhöhtem Risiko an Schizophrenie zu erkranken.<sup>54,55</sup> Wichtig für die Entwicklung des kindlichen Gehirns ist auch die Versorgung mit Iod über die Mutter. So ist ein verminderter Iodserumspiegel im Blut einer Schwangeren signifikant assoziiert mit einem vermindertem sprachlichen IQ im Alter von 8 Jahren, sowie verminderter Lesefähigkeit im Alter von 9 Jahren.<sup>56</sup> Es war bisher nicht bekannt, ob eine maternale CED eine Mangelernährung im ungeborenen Kind verursacht, die konsekutiv die Entwicklung des kindlichen Gehirns beeinträchtigt.

Die statistische Beratung fand durch Frau Dr. S. Roll des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie statt (Charité Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, komm. Direktorin Univ.-Prof. Dr. Claudia M. Witt, Luisenstraße 57, 10117 Berlin).

### 2.2.1.2 Untersuchungsbögen der Kinderuntersuchung U1, U8 und U9

Zur Erfassung des generellen Gesundheitsstatus des Kindes benutzten wir die Kinderuntersuchungsbögen der U1, U8 und U9. Diese sind seit 1971 in Deutschland fest etabliert und es lag genügend Vergleichsliteratur vor, um unsere Ergebnisse in einen Kontext zu setzen.

Der U1-Bogen erfasst die Daten der Mutter, zum Beispiel das Geburtsjahr, die Anzahl der Schwangerschaften und Geburten und den generellen Verlauf der Schwangerschaft. Der zweite Teil des U1-Bogens erfasst die Daten des Kindes. Unter anderem werden die Kindeslage bei Geburt, der Geburtsmodus, das Geschlecht des Kindes, die Körperparameter sowie der APGAR-Score direkt nach der Entbindung erfasst. Die U1-Untersuchung findet ungefähr 2 bis 4 Stunden nach der Entbindung statt. Der APGAR-Score ist ein Punkt-Schema, der die Adaption der Neugeborenen vom fetalen in den neonatalen Zustand beschreibt. Erfasst werden die Herzfrequenz, die Atemanstrengung, die Reflexe, der Muskeltonus und die Hautfarbe. Diese Teilbereiche werden mit jeweils 0 bis 2 Punkten bewertet. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 10. Bei einer Punktzahl von 5 bis 8 gilt das Neugeborene als gefährdet und bei einer Punktzahl unter 5 als akut gefährdet. Der APGAR-Score wird nach 1 Minute, 5 Minuten und 10 Minuten erhoben, wobei der 1-Minuten-APGAR inzwischen seltener erhoben wird. Außerdem wird der Nabelschnur-PH dokumentiert, welcher als Parameter zur Einschätzung der Sauerstoffversorgung des Neugeborenen unter der Geburt dient.

Die U8-Untersuchung findet im Alter von 43 bis 48 Monaten statt und erfasst wiederum die Körperparameter, die altersgerechte Entwicklung des Kindes sowie bisherige Erkrankungen.

Die U9-Untersuchung findet im Alter von 60 bis 64 Monaten statt, ungefähr ein Jahr vor der Einschulung.

Wir wählten den Zeitpunkt der U1 (Geburt), um das Ergebnis der Schwangerschaft beurteilen zu können, sowie um eine Ausgangsbasis für die weitere Evaluation der Kindesentwicklung zu erhalten. Wie bereits in der Einleitung erwähnt verzichteten wir auf die Erfassung der Ergebnisse der „U6“ und „U7“, da es das Ziel dieser Studie war, den längstmöglichen objektivierbaren Verlauf darzustellen. Insbesondere unter der Annahme, dass der Zeitpunkt der beiden früheren Untersuchungen zu früh ist um eine etwaige „Aufholentwicklung“ signifikant nachzuweisen.

### **2.2.2 Ablauf der Rekrutierung**

Die Adressen potentieller Teilnehmerinnen wurden aus den Patientenregistern der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie aus den Patientenkarteien teilnehmender Studienpraxen gewonnen.

Die Gruppe der Patienten, die aus den Archiven der Charité-Universitätsmedizin Berlin gewonnen wurde, wurde postalisch über die Studie informiert. Die Studienunterlagen wurden zur Verfügung gestellt (siehe folgender Abschnitt), mit der Bitte um Vervollständigung und Rücksendung. Gemäß den Empfehlungen des Datenschutzbeauftragten der Charité-Universitätsmedizin Berlin wurde hierbei auf eine Einverständniserklärung verzichtet, da diese die notwendige Anonymität beeinträchtigen würde. Bei Rücksendung der Studienunterlagen wurde das Einverständnis vorausgesetzt.

Die Patienten aus teilnehmenden Studienpraxen wurden durch ihren jeweiligen behandelnden Arzt, der zugleich auch der betreuende Studienarzt ist, über die Durchführung der Studie informiert. Nach erfolgter Aufklärung und schriftlicher Einwilligung händigt der Arzt der Patientin einen Umschlag mit beiliegenden Kopien der Kinderuntersuchungen U1, U8, U9, dem Fragebogen und weiteren Informationen bezüglich der Studie aus. Die Mütter wurden gebeten, die Daten ihres erstgeborenen Kindes zur Verfügung zu stellen und die Unterlagen mittels des vorfrankierten Umschlags nach Vervollständigung an die Studienzentrale zurückzuschicken. Die Einsendung einer Photokopie war auch möglich.

Durch die adressierten und vorfrankierten Umschläge wurde das Verfahren anonymisiert. Ein Rückschluss auf die Mutter bzw. das Kind war daher nach Versand der Unterlagen in die Studienzentrale zu keinem Zeitpunkt möglich. Studienunterlagen, die zum Beispiel auf Grund veralteter Adressen die Patienten nicht erreichten, wurden zur Berechnung der Rücklaufquote von der Gesamtanzahl versandter Bögen subtrahiert.

### **2.3 Statistik**

Zur statistischen Auswertung der vorliegenden Studie wurde SPSS 20 benutzt. Um die Studienpopulation zu beschreiben wurde der Mittelwert (im weiteren MW), die Standardabweichung (im weiteren SD) und der Median (falls  $n \leq 10$ ) ermittelt. Die statistische Signifikanz wurde mittels T-Tests und Chi-Quadrats nach Pearson überprüft. Um die Ergebnisse unserer Patientenkohorte auf Signifikanz zu überprüfen, wurden diese, bei Vergleichen mit der

Normalbevölkerung, mit den Ergebnissen anderer Studien verglichen. Die zur statistischen Analyse verwendeten Vergleichspopulationen und Studien sind im Abschnitt 2.1 aufgeführt.

Bei der deskriptiven und statistischen Analyse des Geburtsgewichts wurde auf die Adjustierung bezüglich der vollendeten Schwangerschaftswochen verzichtet. Der Grund dafür ist die Tatsache, dass eine maternale CED während der Schwangerschaft bekanntermaßen zu einem erhöhten Auftreten von Frühgeburtslichkeit, sowie einem erhöhten Auftreten eines geringen Geburtsgewichts führt. Würde das Geburtsgewicht bezüglich der vollendeten Schwangerschaftswochen adjustiert, würde dieses den zu messenden Effekt der CED mindern bzw. eliminieren. Ein weiterer Grund ist die Orientierung und Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die den Effekt einer maternalen CED auf die Geburtsparameter eines Neugeborenen bereits untersuchten.<sup>6,57</sup>

Die Auswertung des Items ADHS erfolgte bezogen auf die Kinder im Alter von 6 Jahren und älter. Jüngere Kinder wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da ein frühkindliches ADHS eine Ausnahme ist.

Der APGAR-Score sowie der Nabelschnur-PH wurden aus Gründen der Vollständigkeit erfasst. Sie stellen kein primäres Untersuchungsziel dieser Studie dar. Aus diesem Grund werden sie deskriptiv ausgewertet, analog zur Studie von Heller et al., die die Daten der hessischen Perinatalerhebung von 1990 bis 1999 (n=513135) auswerteten.<sup>49</sup>

Die Korrelation zwischen unabhängigen Variablen wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt.

Die grafische Auswertung erfolgte durch Balkendiagramme sowie mittels Streudiagrammen und Boxplots. Diese wurden sowohl mit SPSS 20 als auch mit Excel erstellt. Eine statistische Beratung wurde durch Frau Dr. S. Roll vom Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie durchgeführt (siehe auch 2.2.1.1).

## **2.4 Ethik**

Für die vorliegende Studie liegt ein positives Votum (EA2/018/12) der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin vor. Dieses ist dem Anhang beigelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Abzüglich der Studienunterlagen, die die Patienten nicht erreichten, zum Beispiel auf Grund veralteter Adressdaten in den Archiven der Charité-Universitätsmedizin Berlin, betrug die Anzahl der ausgeteilten Studienunterlagen 198 Stück. Der Rücklauf betrug 68 Stück, damit ergibt sich eine Rücklaufquote von 34,34 %. 55 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, entsprechend einer Quote von 27,78 % der ausgeteilten Fragebögen. Auf Grund von nicht eingehaltenen Einschlusskriterien konnten nicht alle zurückerhaltenen Fragebögen in die Studie eingeschlossen werden. Gründe waren unter anderem nicht vollständige Angaben, sowie eine CED-Diagnose nach der Geburt des Kindes.

Ein Rückschluss auf die individuelle Rücklaufquote der einzelnen teilnehmenden Studienärzte ist auf Grund der gewährleisteten Anonymität der Teilnehmerinnen nicht möglich. Weitere mögliche Gründe für das Ablehnen der Teilnahme an der Studie auf Seite der Patienten konnten auf Grund des Datenschutz-, als auch des Ethikvotums nicht eruiert und ausgewertet werden.

Es wurden insgesamt 55 Frauen und ihr jeweils erstgeborenes Kind in die Studie eingeschlossen. 33 dieser Frauen hatten die Diagnose MC (60%), weitere 21 Frauen hatten die Diagnose CU (38,2%) und eine Frau mit der Diagnose Colitis indeterminata (1,8%).

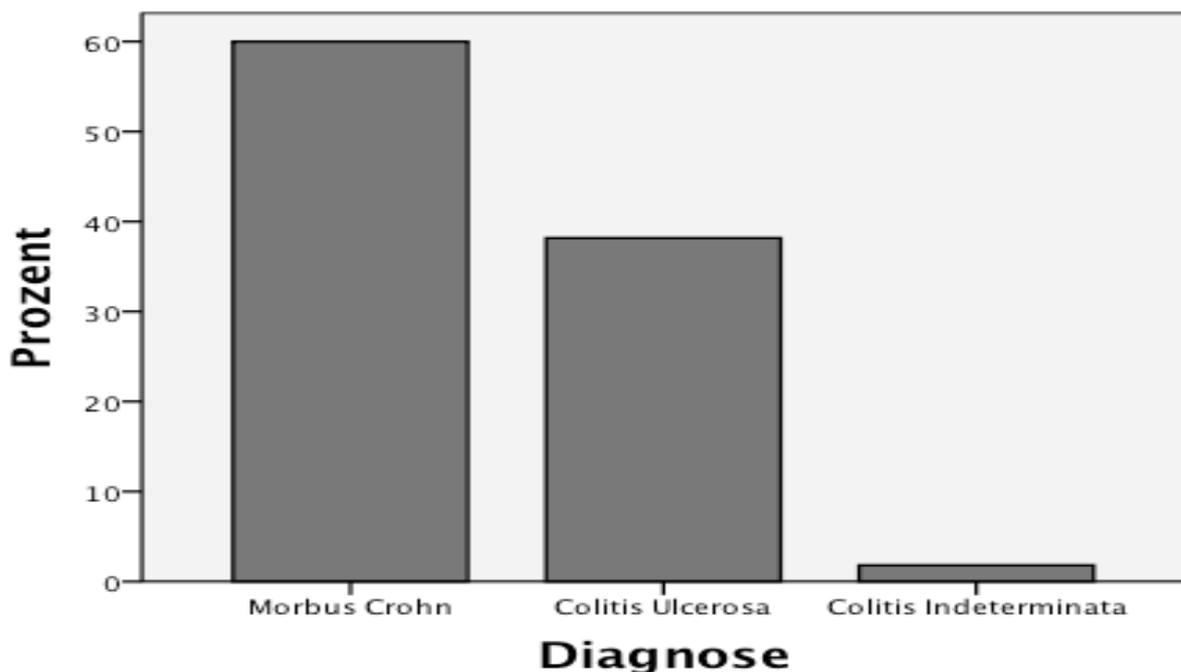


Abb. 2: Maternale Diagnoseverteilung

Im Kollektiv der Kinder hatte ein Studienteilnehmer eine diagnostizierte CU (1,8%). Das Diagnosealter betrug 12 Jahre.

Im Mittelwert (im Weiteren MW) waren die Mütter zum Zeitpunkt der Studie 36,58 Jahre alt (SD: 5,649; n=55). Die Älteste war 55 Jahre alt und die Jüngste 27 Jahre. Zum Zeitpunkt der Geburt waren die Teilnehmerinnen im MW 29,80 (SD: 4,636; n=55) Jahre alt, wobei die älteste 39 Jahre und die jüngste 20 Jahre alt war.



Abb. 3: Boxplot bzgl. des Alters der Mutter bei Geburt und zum Zeitpunkt der Studie

Das Diagnosealter der Mütter betrug im MW 22,60 Jahre (SD: 6,781; n=55), mit der frühesten Diagnose im Alter von 9 Jahren und der spätesten im Alter von 36 Jahren. Zum Zeitpunkt der Geburt ihres ersten Kindes waren die Mütter im MW seit 7,2 Jahren erkrankt (SD: 6,442; n=55). Die geringste Erkrankungsdauer bis zur Geburt betrug 0 Jahre, d.h. die Diagnose fand im Jahr der Schwangerschaft statt, und die längste 25 Jahre.

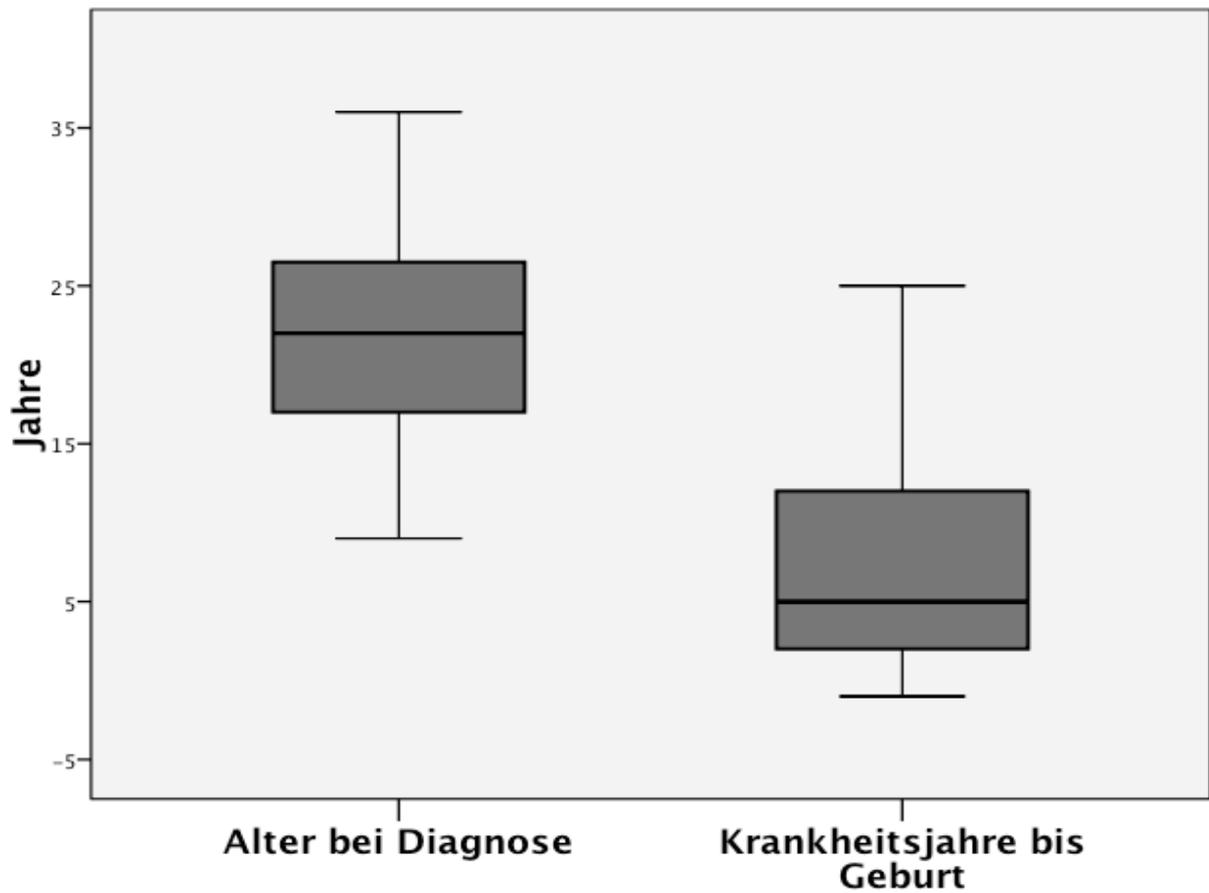


Abb. 4: Boxplot bzgl. des Diagnosealters und der Krankheitsjahre

Das Kollektiv der Kinder bestand aus 33 Jungen und 22 Mädchen, wobei das Alter zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie im MW 6,1 Jahre (SD: 4,822; n=55) betrug. Der jüngste Teilnehmer war 0 Jahre alt und der älteste 24 Jahre.

## **3.2 Ergebnisse der U1, U8 und U9**

Die Ergebnisse der U1-Untersuchung wurden mittels publizierter Daten aus Deutschland auf Signifikanz überprüft. Zur Analyse des Geburtsgewichts, der Geburtslänge und des Kopfumfangs wurden die Daten von Hesse et al.<sup>48</sup> verwendet, sowie für den APGAR-Score und den Nabelschnur-PH die Publikation von Heller et al.<sup>49</sup> Die Charakteristika der verwendeten Referenzgruppen sind unter Absatz 2.1 aufgeführt.

Sämtliche Ergebnisse aus der U8 und U9 bezüglich der Größe, des Kopfumfangs, des Gewichts oder des BMI's wurden mittels der Daten der „KiGGS-Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland“ des RKI auf signifikante Unterschiede getestet.<sup>50</sup> Die Studie ist unter Absatz 2.1 näher beschrieben.

### **3.2.1 U1**

Die U1-Untersuchung stellt die erste der sogenannten „U-Untersuchungen“ dar und wird kurz nach der Geburt erhoben, somit erfasst sie das Ergebnis („Outcome“) der Schwangerschaft.

Primär werden von der Mutter die Informationen „vollendete Schwangerschaftswochen“, „Anzahl der Schwangerschaften“, „Anzahl der Geburten“, „Geburtsmodus“ sowie die „Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen“ und ihr Geburtsdatum erhoben.

Die erhobenen Daten bezüglich des Kindes umfassen: „Geschlecht“, „Körpergewicht“, „Körperlänge“, „Fehlbildungen“ sowie das Geburtsdatum. Außerdem werden nach der Geburt der Nabelschnur-PH, sowie die „APGAR-Scores“ zu den Zeitpunkten 1, 5 und 10 Minuten erhoben.

Aus diesen Informationen lassen sich Informationen bezüglich etwaiger Frühgeburten, Fehlgeburten oder auch Hypo- oder Hypertrophie des Kindes gewinnen.

#### **3.2.1.1 Gewicht**

Das Geburtsgewicht ist das am häufigsten benutzte Kriterium, um das Outcome einer Schwangerschaft zu beurteilen.

Das Geburtsgewicht innerhalb der vorliegenden Studie war im MW 3052 g (SD: 0,733; n=54), mit dem kleinsten Gewicht von 1040 g und dem größten Gewicht von 4530 g. Dieses Ergebnis

bedeutet, dass die Studienkinder signifikant leichter bei Geburt waren, als die Kinder der Vergleichspopulation (3052 g versus 3391 g;  $p < 0,0001$ ).<sup>48</sup>

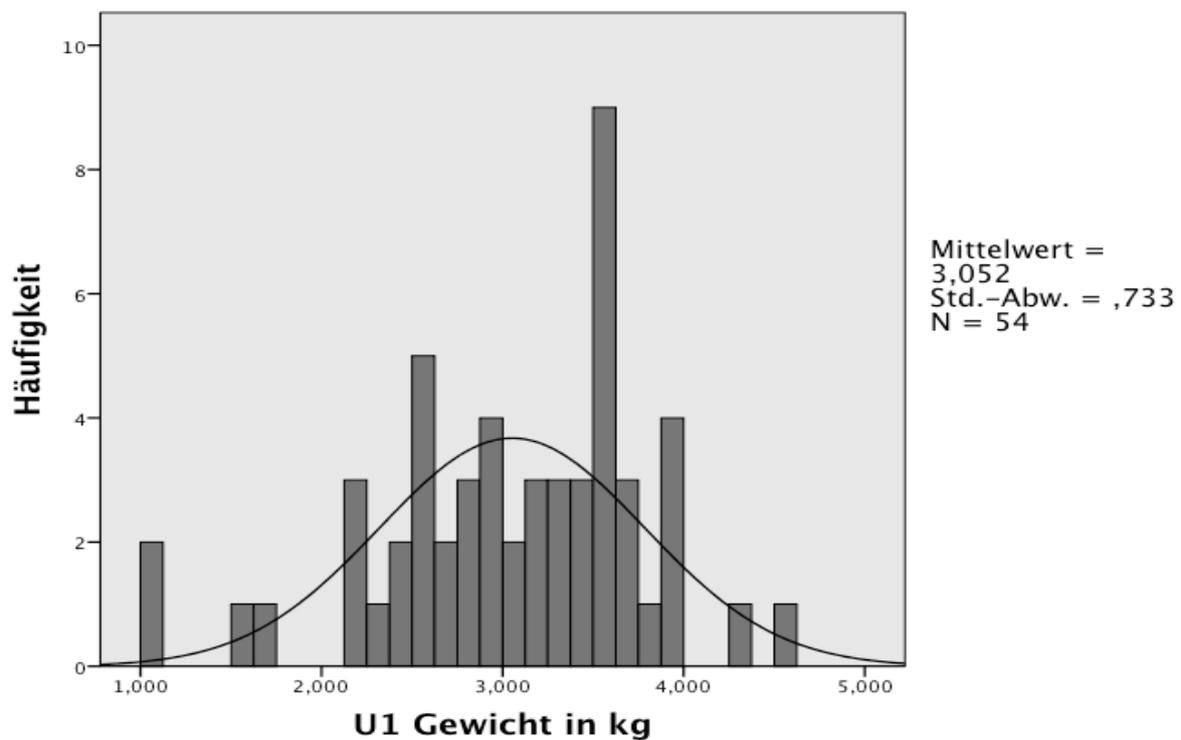


Abb. 5: Histogramm des Geburtsgewichts in kg mit Normalverteilung

### 3.2.1.2 Körperlänge

Die Körperlänge der Neugeborenen betrug im MW 49,19 cm (SD: 4,399;  $n=53$ ). Das Minimum lag bei 32 cm und das Maximum bei 60 cm. Im Vergleich zu den publizierten Daten von Hesse et al.<sup>48</sup> bedeutet dies, dass die Studienkinder signifikant kürzer waren (49,19 cm versus 50,60 cm,  $p=0,001$ ).

### 3.2.1.3 Kopfumfang

In Bezug auf den Kopfumfang ergab sich keine Differenz zwischen dem MW von 34,36 cm Kopfumfang (SD: 7,068;  $n=11$ ) in der vorliegenden Studie und 34,9 cm in der Vergleichspopulation. Das Minimum lag bei 25 cm und das Maximum bei 54 cm. Auf eine Signifikanztestung, als auch auf eine grafische Darstellung, wurde auf Grund der geringen Datenmenge verzichtet.<sup>48</sup>

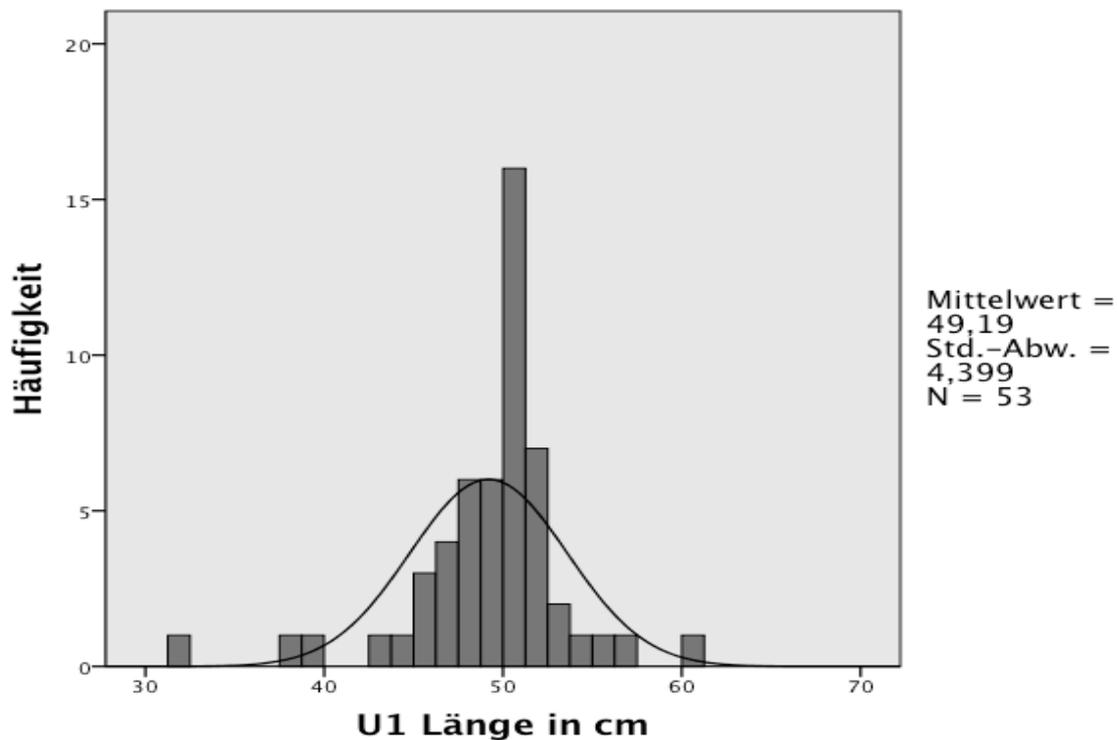


Abb. 6: Histogramm der Körperlänge in cm mit Normalverteilung bei der U1

### 3.2.1.4 APGAR-Score

Die Auswertung des APGAR-Scores erfolgte deskriptiv analog zur Studie von Heller et al.<sup>49</sup> Die Auswertung erfolgte in der Kategorie „mindestens 37 vollendete SSW“ und „26 bis 36 vollendete SSW“ getrennt. Auf Grund fehlender Angaben entsprach die Fallzahl nicht der Gesamteilnehmerzahl.

Insgesamt vollendeten 39 Neugeborene dieser Studie mindestens 37 SSW. Davon hatten 0 % einen 1 Minute Score  $\leq 3$  im Vergleich zu 0,004 % in der Vergleichspopulation. Es wiesen 0 % einen Score zwischen 4 und 6 auf vs. 0,02 % in der Vergleichspopulation. 100 % der Kinder dieser Studie (n=12 beim 1 Minuten Score) hatten einen Score  $\geq 7$  im Vergleich zu 97,6 % in der Vergleichspopulation (n=479935).

Im 5 Minuten Score (n=39) hatten 100 % der Teilnehmer dieser Studie einen Score  $\geq 7$ . In der Vergleichspopulation hatten 0,0007 % einen Score  $\leq 3$ , 0,004 % zwischen 4 bis 6 und 99,6 % einen Score  $\geq 7$  (n=479913).

Im 10 Minuten Score (n=39) hatten 100 % der Teilnehmer dieser Studie einen Score  $\geq 7$ . In der Vergleichspopulation hatten 0,0004 % einen Score  $\leq 3$ , 0,0008 % zwischen 4 bis 6 und 99,9 % einen Score  $\geq 7$  (n=479882).

Bei 13 Teilnehmern dieser Studie lagen die vollendeten SSW zwischen 26 und 36. Davon hatten 0 % einen 1 Minute Score  $\leq 3$  im Vergleich zu 4,2 % in der Vergleichspopulation. Es wiesen 20 % einen Score zwischen 4 und 6 auf vs. 11,4 % in der Vergleichspopulation. 80 % der Kinder dieser Studie (n=5 beim 1 Minuten Score) hatten einen Score  $\geq 7$  im Vergleich zu 84,5 % in der Vergleichspopulation (n=32561).

Im 5 Minuten Score (n=13) hatten 100 % der Teilnehmer dieser Studie einen Score  $\geq 7$ . In der Vergleichspopulation hatten 0,009 % einen Score  $\leq 3$ , 3,6 % zwischen 4 bis 6 und 95,6 % einen Score  $\geq 7$  (n=32310).

Im 10 Minuten Score (n=13) hatten 100 % der Teilnehmer dieser Studie einen Score  $\geq 7$ . In der Vergleichspopulation hatten 0,006 % einen Score  $\leq 3$ , 0,009 % zwischen 4 bis 6 und 98,5 % einen Score  $\geq 7$  (n=32165).

### **3.2.1.5 Nabelschnur-PH**

Die Auswertung des Nabelschnur-PH erfolgte, wie die des APGAR-Scores, deskriptiv analog zur Studie von Heller et al.<sup>49</sup> Die Auswertung erfolgte in der Kategorie „mindestens 37 vollendete SSW“ und „26 bis 36 vollendete SSW“ getrennt. Auf Grund fehlender Angaben entsprach die Fallzahl nicht der Gesamteilnehmerzahl.

In der Kategorie der „reifen“ Geburten (min. 37 vollendete SSW) waren 39 Studienteilnehmer. Einen PH  $\leq 7$  hatten 0 % der Studienteilnehmer im Vergleich zu 0,003 % der Vergleichspopulation. Einen PH zwischen 7,01 und 7,1 hatten 2,6 % der Teilnehmer vs. 1,7 % der Vergleichspopulation. 20,5 % der Teilnehmer hatten einen PH zwischen 7,11 und 7,2 vs. 12,9 % der Vergleichspopulation. Einen PH  $\geq 7,2$  hatten 76,9 % der Studienteilnehmer vs. 85,2 % der Vergleichspopulation (n=434513).

In der Kategorie der „unreifen“ Geburten (zwischen 26 und 36 vollendete SSW) waren 13 Studienteilnehmer. Einen PH  $\leq 7$  hatten 0 % der Studienteilnehmer im Vergleich zu 0,007 % der Vergleichspopulation. Einen PH zwischen 7,01 und 7,1 hatten 0 % der Teilnehmer vs. 2 % der Vergleichspopulation. 7,7 % der Teilnehmer hatten einen PH zwischen 7,11 und 7,2 vs. 9,5 % der Vergleichspopulation. Einen PH  $\geq 7,2$  hatten 92,3 % der Studienteilnehmer vs. 87,8 % der Vergleichspopulation (n=29832).

### **3.2.2 U8**

#### **3.2.2.1 Gewicht**

Die Fallzahl der Kohorte nahm in der U8 ab. Der MW des Gewichts unserer Studienteilnehmer in der „U8-Untersuchung“, die im Alter von 4 Jahren durchgeführt wurde, betrug 16,85 kg (SD: 3,042; n=27), wobei das niedrigste Gewicht bei 12,2 kg lag und der schwerste Teilnehmer 22,90 kg wog.

Der Vergleich mit dem bundesdeutschen Durchschnitt ergab, dass unsere Studienteilnehmer signifikant weniger wogen als die Vergleichsgruppe, nämlich 16,85 kg versus 18,27 kg ( $p=0,024$ ).<sup>50</sup>

#### **3.2.2.2 Körperlänge**

Innerhalb der untersuchten Studienpopulation lag der MW der Körperlänge zum Zeitpunkt der U8 bei 104,34 cm (SD: 5,165; n=27). Der geringste Wert betrug 97 cm und der größte Wert 116 cm.

Im Vergleich mit der bundesdeutschen Durchschnittskörperlänge von 107,69 cm waren die Teilnehmer unserer Studie bei ihrer U8 signifikant kleiner, als die der Vergleichsgruppe ( $p=0,003$ ).<sup>50</sup>

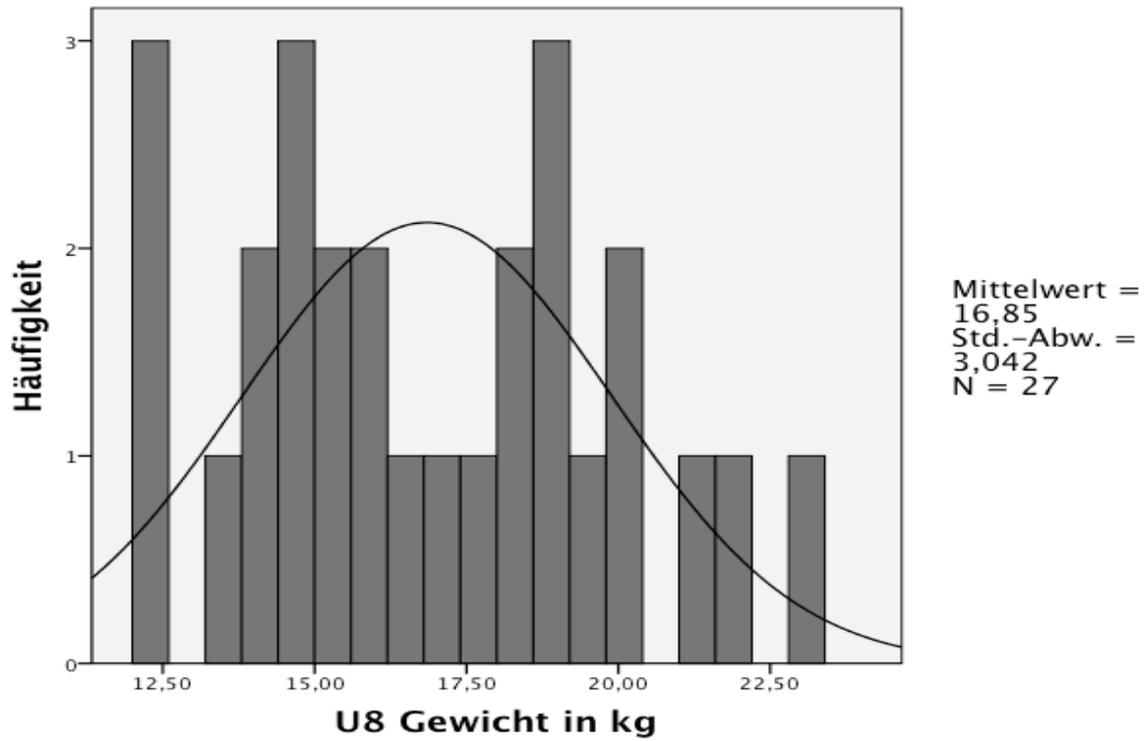


Abb. 7: Histogramm des Gewichts in kg mit Normalverteilung bei der U8

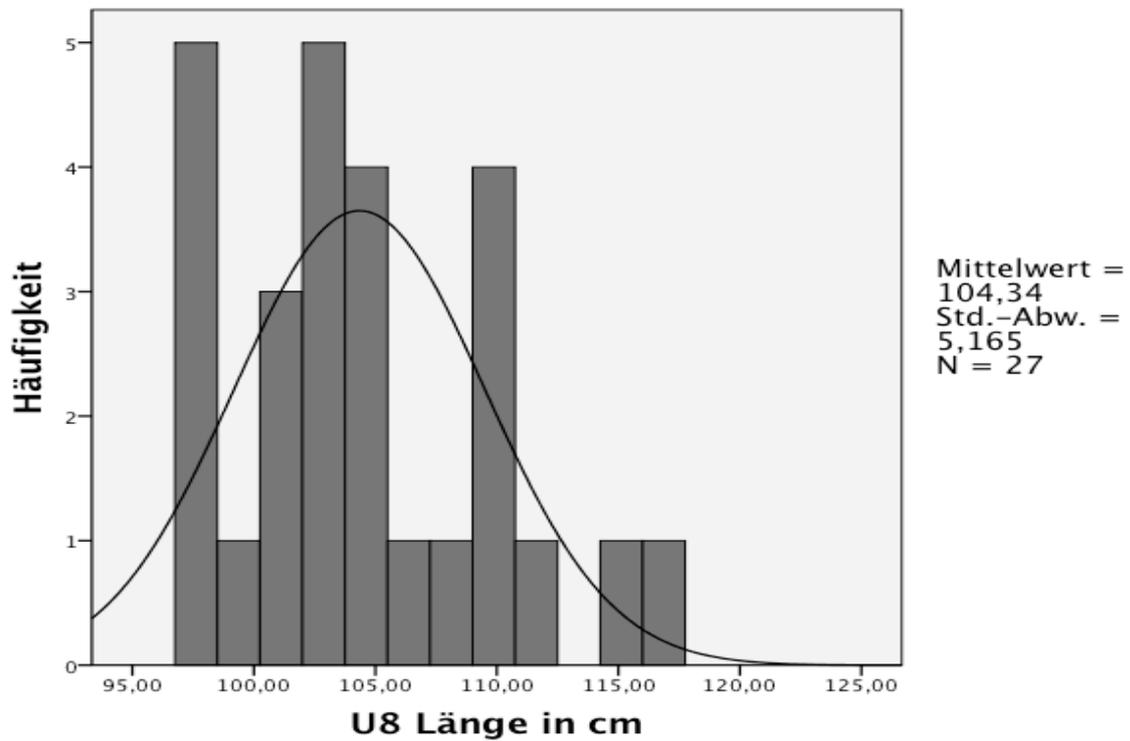


Abb. 8: Histogramm der Körperlänge in cm mit Normalverteilung bei der U8

### 3.2.2.3 Kopfumfang

Im MW hatten die Teilnehmer unserer Studie zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Kopfumfang von 50,33 cm (SD: 1,471; n=27). Das Minimum lag bei 47 cm und das Maximum bei 53 cm. Im Vergleich zu den Daten der KiGGS-Studie bedeutet dies, dass der Kopfumfang der Studienpopulation nicht signifikant kleiner war als der Kopfumfang der Vergleichsgruppe (MW=50,75; p=0,155).<sup>50</sup>

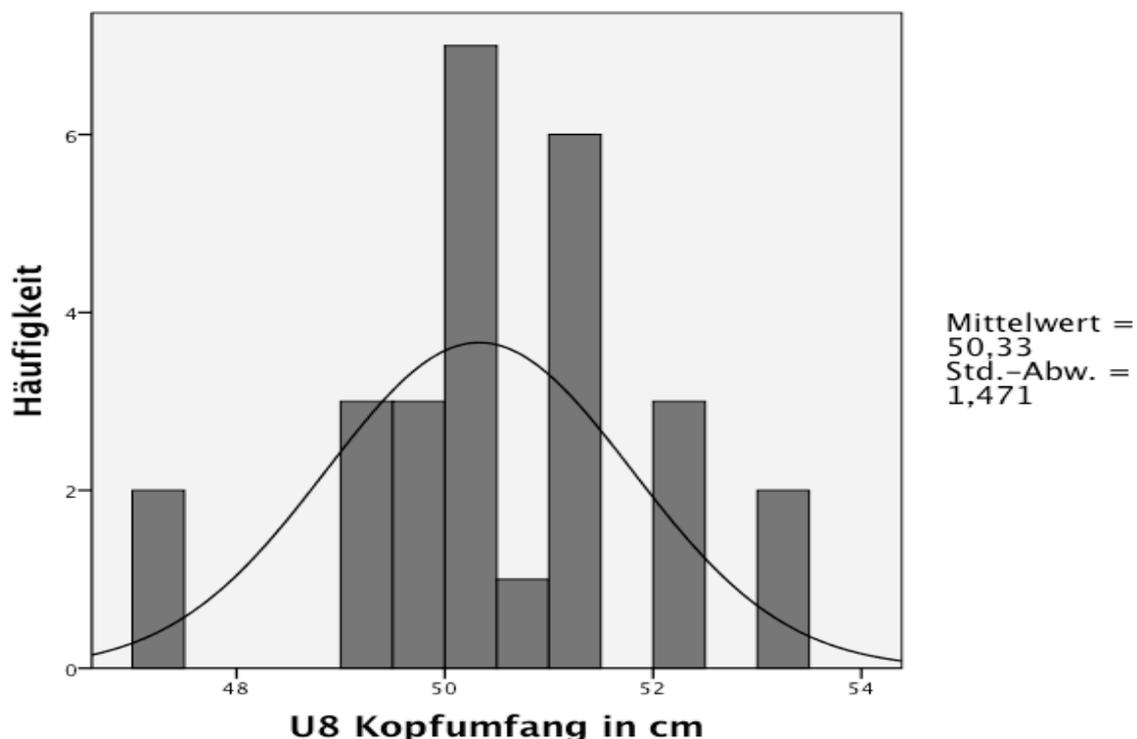


Abb. 9: Histogramm des Kopfumfangs in cm mit Normalverteilung bei der U8

### 3.2.2.4 BMI

Als ergänzenden Parameter, der die Relation zwischen Körpergewicht und Körpergröße widerspiegelt, empfiehlt sich die Auswertung des BMI. Hierbei liegen die Grenzen zur Hypo- bzw. Hypertrophie anders als bei Erwachsenen.

Der MW des BMI unter den Studienkindern lag im Alter von 4 Jahren bei 15,42 (SD 1,886; n=27). Der geringste BMI wurde mit 12,71 gemessen und der größte mit 19,74. Im Vergleich mit dem bundesdeutschen Durchschnitt, der im Alter von 4 Jahren bei 15,70 liegt, bedeutet dieses Ergebnis, dass die Studienkinder einen nicht signifikant geringeren BMI als ihre Altersgenossen hatten (p=0,451).<sup>50</sup>

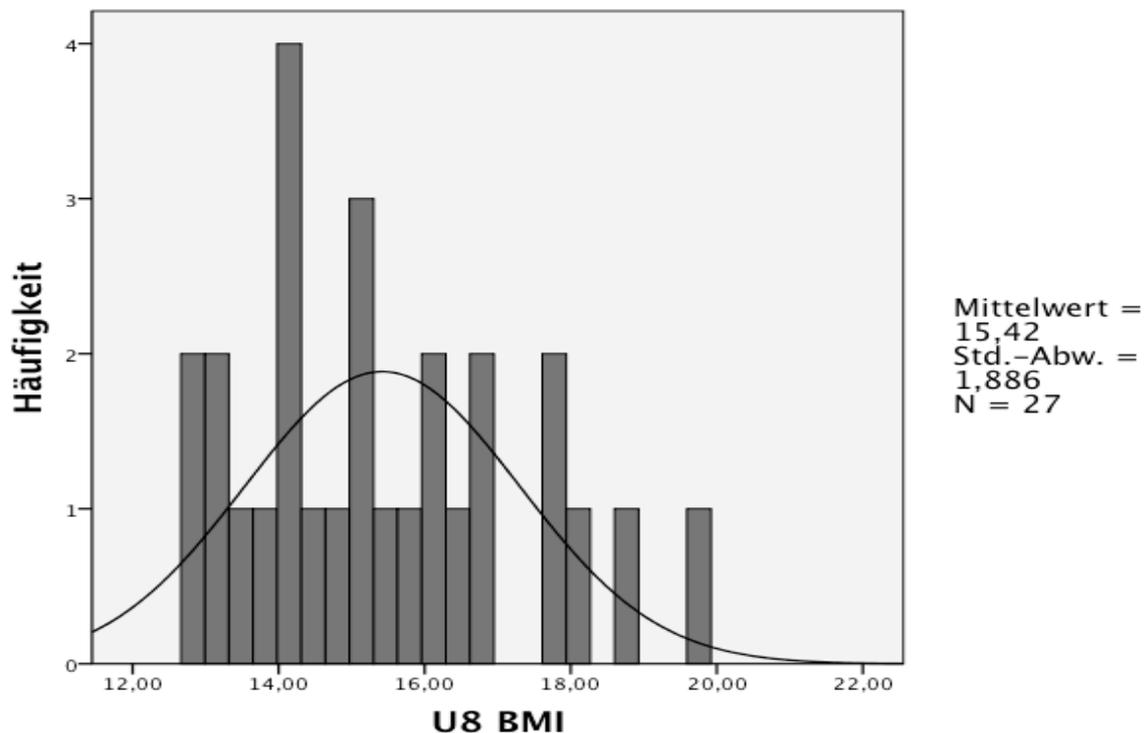


Abb. 10: Histogramm des BMI mit Normalverteilung bei der U8

### 3.2.3 U9

#### 3.2.3.1 Gewicht

Im MW errechnete sich ein Körpergewicht von 20,18 kg (SD: 3,743; n=27) im Alter von 5 Jahren. Das Minimum betrug 13,80 kg und das Maximum 28,70 kg. Im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt mit 20,63 kg bedeutet dieses Ergebnis, dass unsere Studienkinder zum Zeitpunkt ihrer U9 nicht signifikant leichter waren ( $p=0,542$ ).<sup>50</sup>

#### 3.2.3.2 Körperlänge

Der MW der Körperlänge im Alter von 5 Jahren betrug in der Studienkohorte 113 cm (SD: 5,662; n=27) im Vergleich zu 114,60 cm im bundesdeutschen Durchschnitt. Der kleinste Teilnehmer maß 103 cm und der größte 124 cm. Insgesamt waren die Studienteilnehmer nicht signifikant kleiner als ihre Altersgenossen ( $p=0,158$ ).<sup>50</sup>

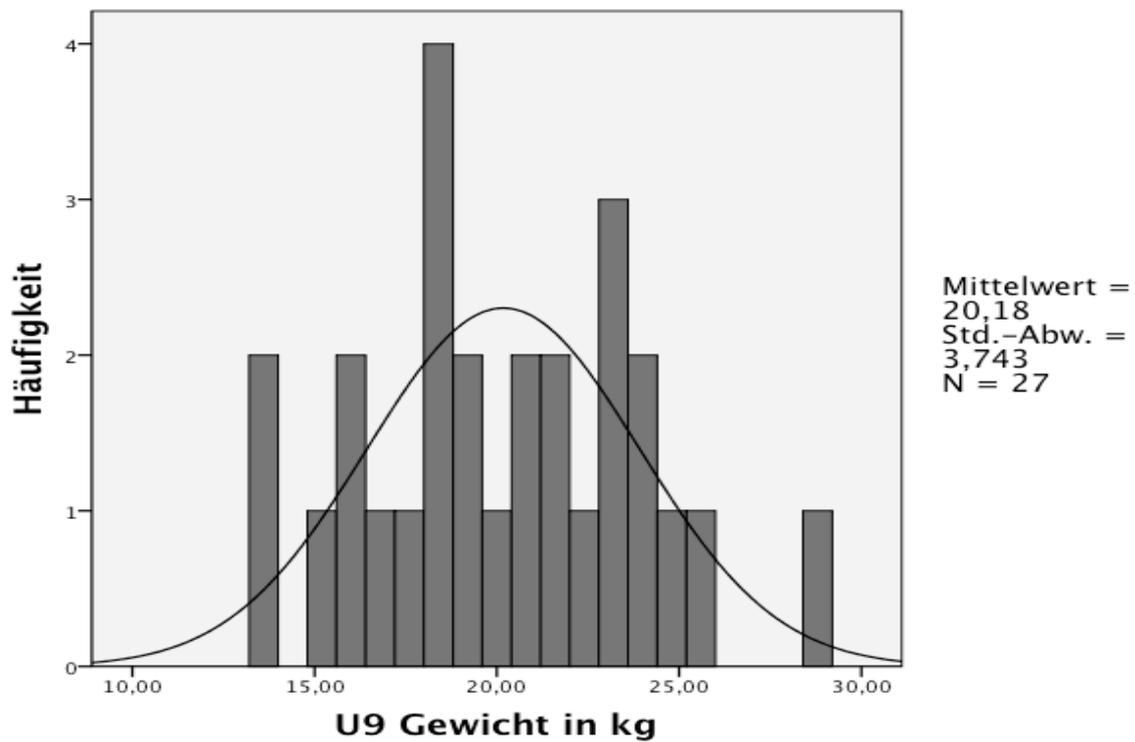


Abb. 11: Histogramm des Gewichts in kg mit Normalverteilung bei der U9

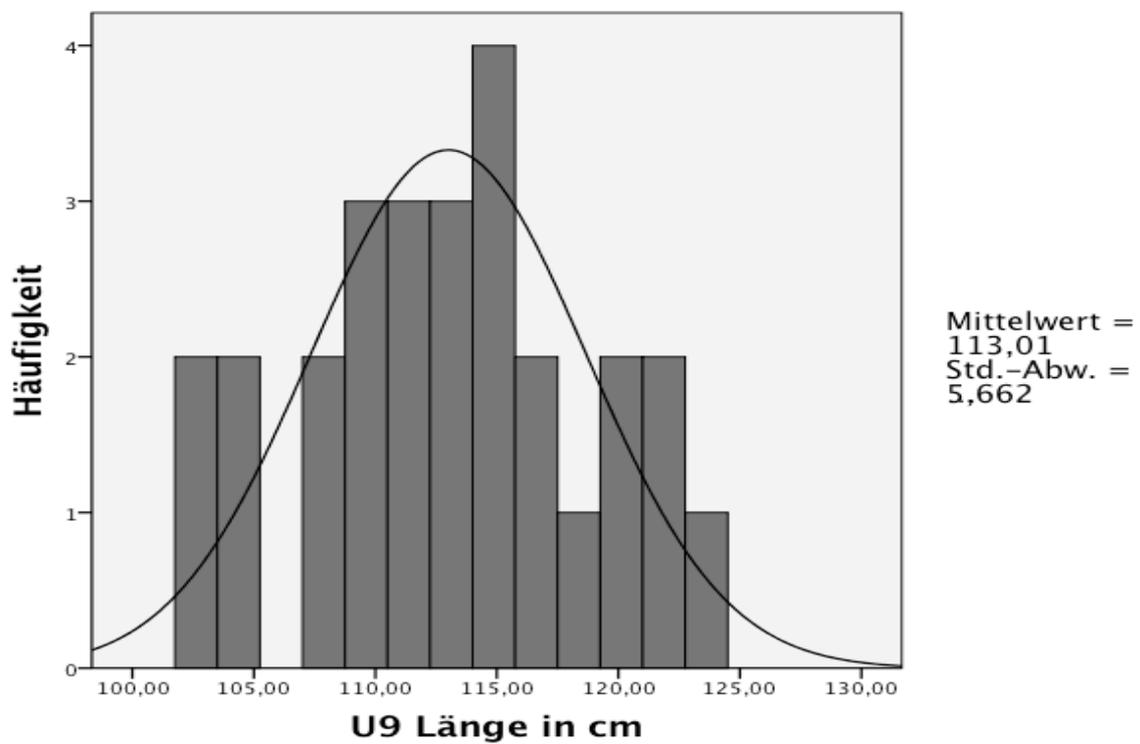


Abb. 12: Histogramm der Körperlänge in cm mit Normalverteilung bei der U9

### 3.2.3.3 Kopfumfang

Der MW des Kopfumfangs betrug 50,35 cm (SD: 1,468; n=6). Der Median betrug 50,30 cm. Das Minimum lag bei 48 cm und das Maximum 52,5 cm. Auf Grund der geringen Fallzahl wurde auf eine Signifikanztestung und grafische Darstellung verzichtet.

### 3.2.3.4 BMI

Zum Zeitpunkt der U9 lag der MW des BMI bei 15,72 (SD 2,205; n=27), mit dem kleinsten Wert von 12,50 und dem größten von 21,74. Im Vergleich mit dem Durchschnitt von 15,64 der KiGGS-Studie bedeutet dieses Ergebnis, dass die Studienkinder einen vergleichbaren BMI besaßen ( $p=0,853$ ).<sup>50</sup>

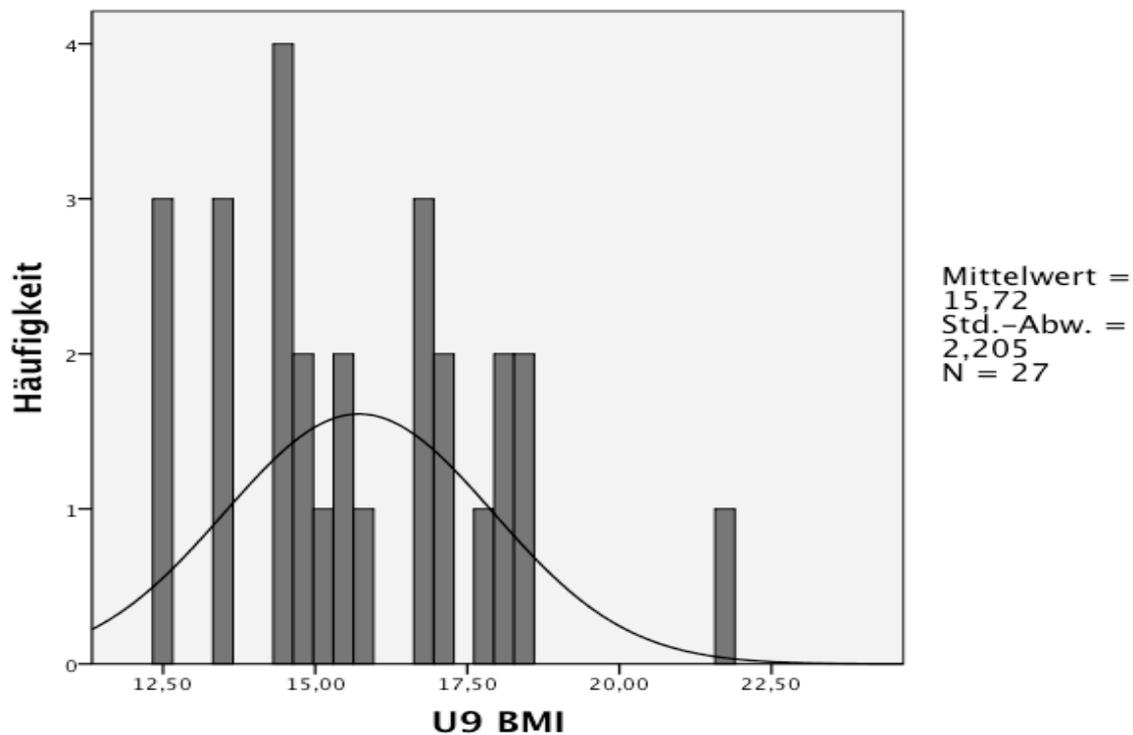


Abb. 13: Histogramm des BMI mit Normalverteilung bei der U9

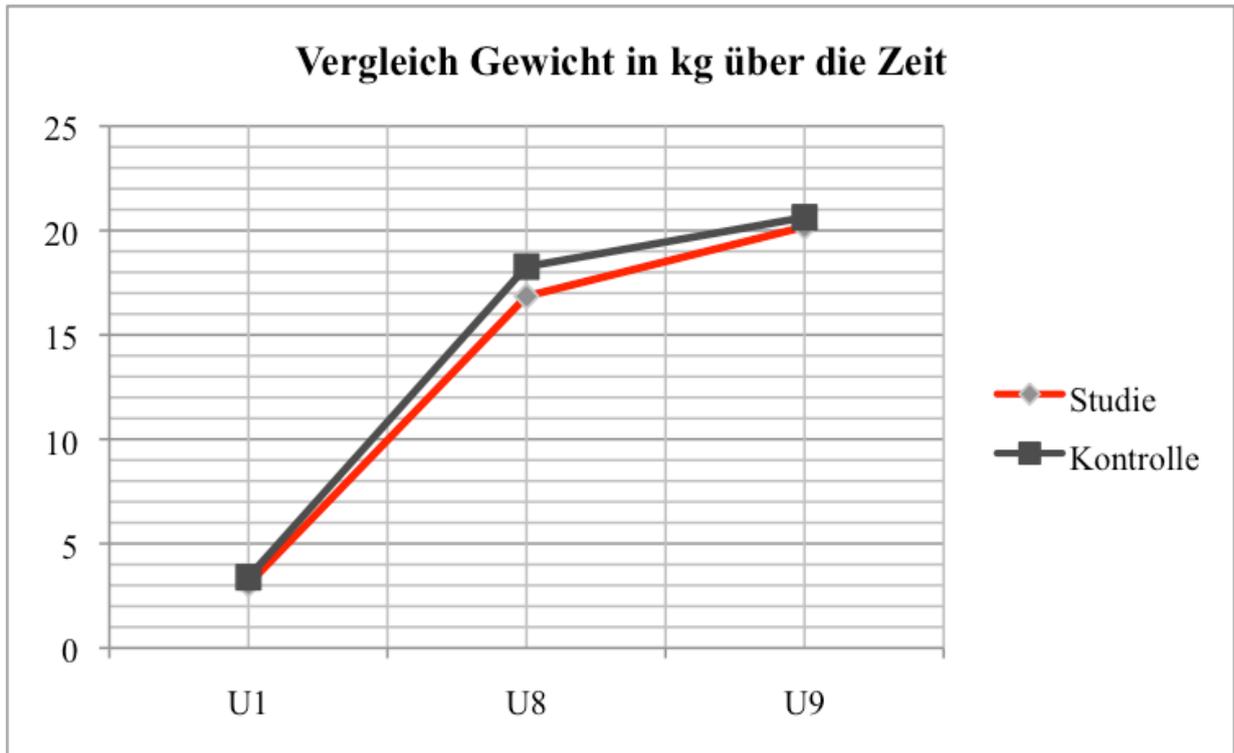


Abb. 14: Vergleich Gewicht in kg über die Zeit

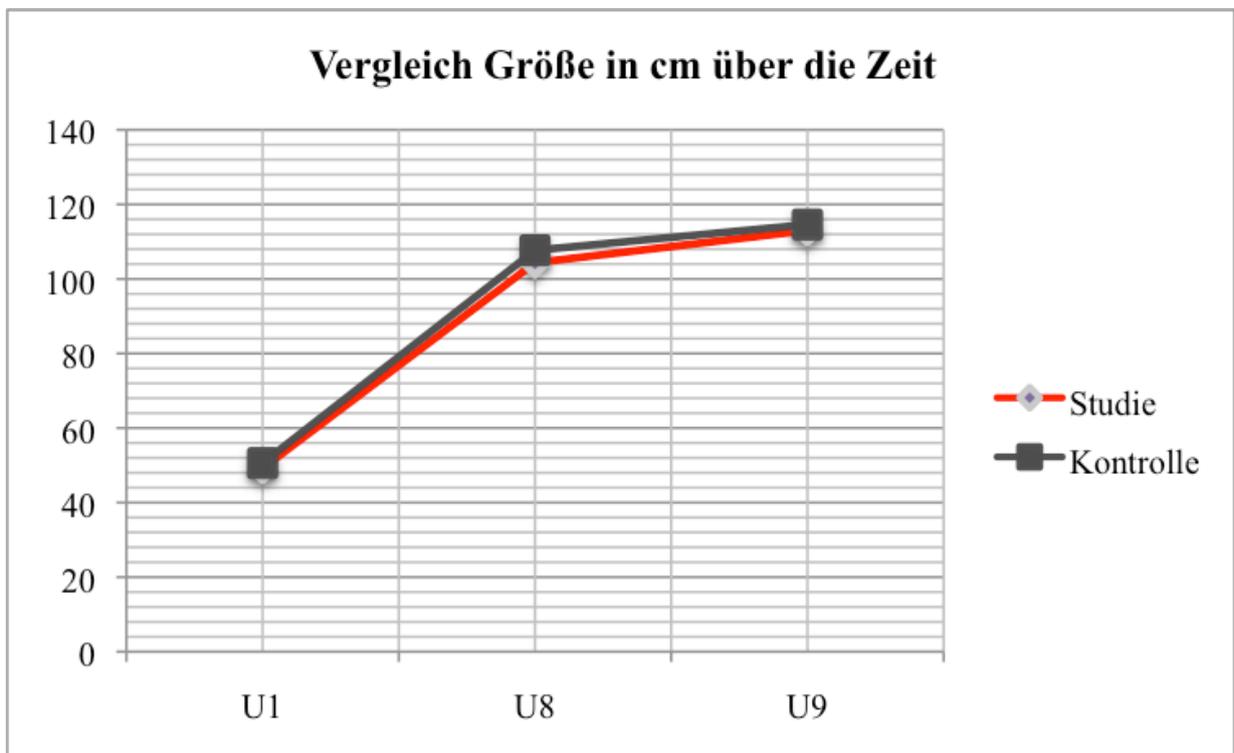


Abb. 15: Vergleich Größe in cm über die Zeit

**CED vs. Kontrolle**

	<b>CED</b>		<b>Kontrolle</b>		n	p-Wert
	MW	SD	MW	SD		
U1:						
Gewicht (g)	3052	733	3391	565	83052	<0,0001
Größe (cm)	49,19	4,399	50,6	2,9	82869	0,001
Kopfumfang (cm)	34,36	7,068	34,9	1,7	82515	
U8:						
Gewicht (kg)	16,85	3,042	18,27	2,727	977	0,024
Größe (cm)	104,34	5,165	107,69	4,703	978	0,003
Kopfumfang (cm)	50,33	1,471	50,75	1,523	972	0,155
BMI	15,42	1,886	15,7	1,545	972	0,451
U9:						
Gewicht (kg)	20,18	3,743	20,63	3,262	950	0,542
Größe (cm)	113	5,662	114,6	5,251	952	0,158
Kopfumfang (cm)	50,35	1,468	51,38	1,535	949	
BMI	15,72	2,205	15,64	1,644	949	0,843

Abb. 16: Übersichtstabelle der Körperparameter

### 3.2.4 Hypo- und Hypertrophie im Verlauf der Kindesentwicklung

Es besteht die Möglichkeit, die Teilnehmer der Studie in die Kategorien „hypotroph“, „normalgewichtig“ und „hypertroph“ einzuteilen. Dieses erlaubt eine bessere Vergleichbarkeit in Relation zur Bevölkerung.

Per Definition gelten Kinder als hypotroph, wenn ihr BMI oder das Gewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt. Die Hypertrophie beginnt ab der 90. Perzentile. Diese Grenzwerte sind in den aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. zum Thema Adipositas empfohlen worden.<sup>58</sup> Die Grenzwerte der U1 wurden entsprechend den aktuellen Perzentilenkurven entnommen. Um die Grenzwerte für die Untersuchungszeitpunkte der U8 und U9 zu ermitteln, wurden die Daten der KiGGS-Studie entsprechend ausgewertet.<sup>50</sup> Dieses ermöglicht den Vergleich mit aktuellen Daten. Die Grenzwerte sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

	männlich		weiblich	
	hypotroph	hypertroph	hypotroph	hypertroph
U1	<2,8 kg	>4,2 kg	<2,8 kg	>4,2kg
U8	<14,27 BMI	>17,34 BMI	<14,02 BMI	>17,51 BMI
U9	<14,04 BMI	>17,53 BMI	<13,80 BMI	>17,71 BMI

Abb. 17: Definitionen Hypo- und Hypertrophie U1, U8 und U9

#### 3.2.4.1 U1

Zum Zeitpunkt der Geburt lag bei 54 vorliegenden Datensätzen das Geburtsgewicht von 35,2% der Kinder (n=19) unterhalb der 10. Perzentile. Nur 3,6% (n=2) der Studienteilnehmer waren hypertroph bzw. oberhalb der 90. Perzentile.

### **3.2.4.2 U8**

Im Alter von ca. 4 Jahren zeigte sich, dass bei 29,6% (n=8) von 27 Teilnehmern der BMI unterhalb der 10. Perzentile lag. Insgesamt 18,5% (n=5) der Teilnehmer lagen oberhalb der 90. Perzentile.

### **3.2.4.3 U9**

Im Alter von 5 Jahren waren 22,9% (n=6) der Kinder als hypotroph einzuordnen. Die Prävalenz der Hypertrophie ist identisch mit der der Hypotrophie. Da die Perzentilen mit Hilfe der Daten der KiGGS-Studie erstellt wurden, die die aktuelle Situation der Körperparameter von Kindern und Jugendlichen in Deutschland erfasst, lässt sich feststellen, dass die Prävalenz der Hyper- und Hypotrophie bei CED-Kindern höher als bei ihren Altersgenossen war. Im Jahre 2008 betrug die Prävalenz des Übergewichts bei Kindern im Einschulungsalter zwischen 8,4% in Sachsen und 11,9% in Bremen und Thüringen.<sup>59</sup>

### 3.2.5 Erkrankungsdauer der Mutter vs. Größe, Gewicht und BMI

Der Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer der Mutter und den verschiedenen Outcome-Parametern wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Die graphische Auswertung erfolgte mit Hilfe von Streu-Diagrammen. In der primären Analyse wurden die Parameter Gewicht und Größe separat betrachtet, um dann die beiden Parameter gemeinsam als BMI zu analysieren.

#### 3.2.5.1 Gewicht

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer der Mutter vor der Geburt ihres Kindes und dem Gewicht des Kindes zu den Zeitpunkten U1, U8 und U9 mittels der Korrelation nach Pearson, so ergibt sich folgendes Bild:

Zum Zeitpunkt der U1 ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von  $-0,101$  und eine Signifikanz von  $p=0,466$  ( $n=54$ ). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die Erkrankungsdauer der Mutter zu diesem Zeitpunkt keinen Einfluss auf das Geburtsgewicht des Kindes hatte.

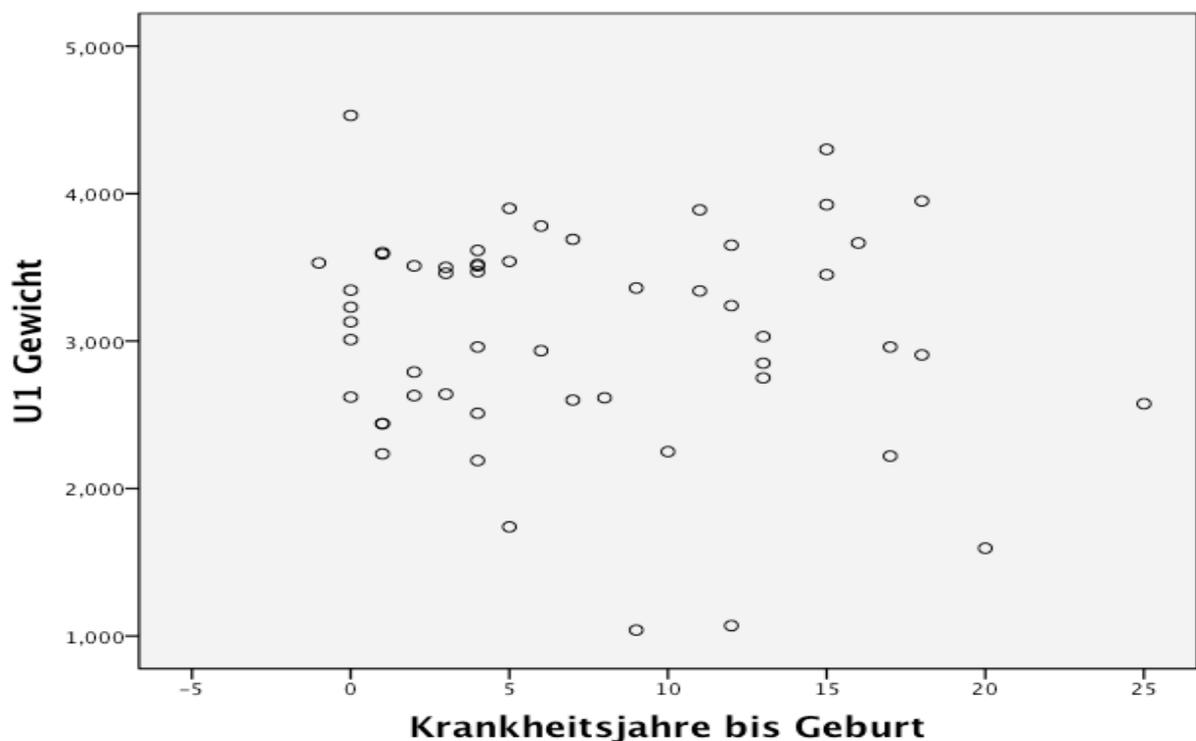


Abb. 18: Streudiagramm: U1 Gewicht/Krankheitsjahre bis Geburt

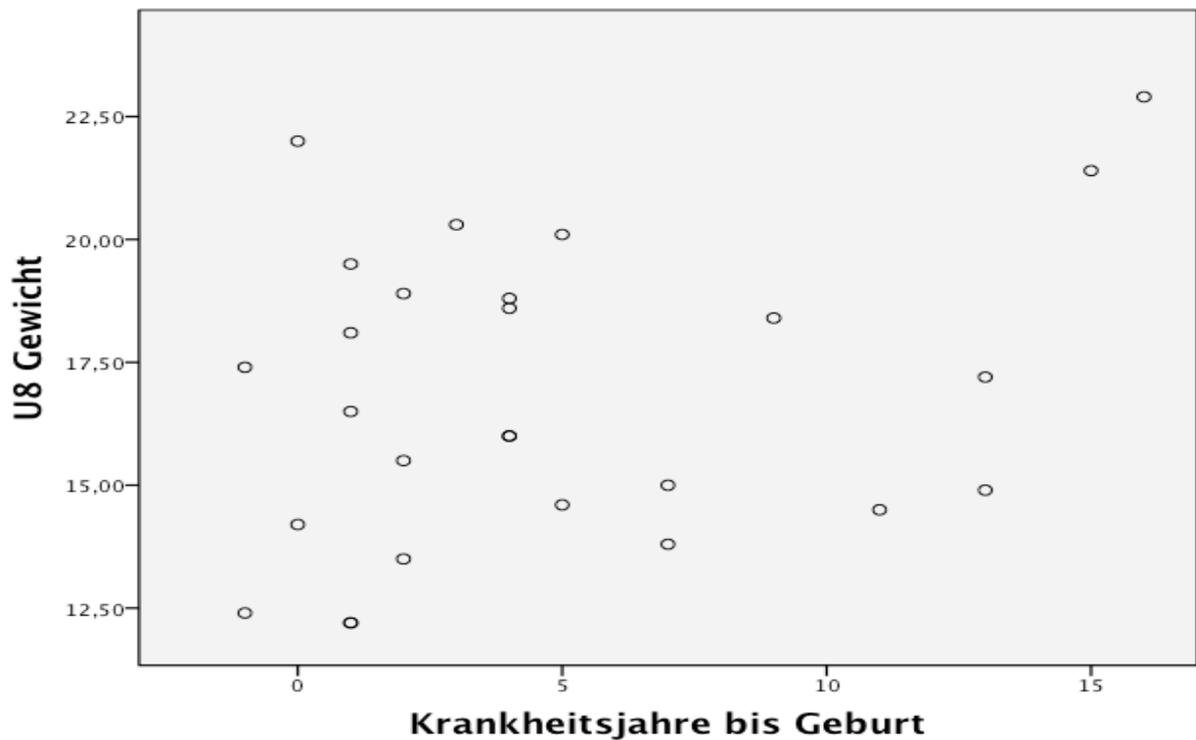


Abb. 19: Streudiagramm: U8 Gewicht/Krankheitsjahre bis Geburt

Im Alter von 4 Jahren (Zeitpunkt der U8) ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,291 bei einem Signifikanzniveau von  $p=0,141$  ( $n=27$ ). Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Erkrankungsdauer der Mutter auch zum Zeitpunkt der U8 keinen signifikanten Einfluss auf das Gewicht des Kindes hatte.

Ein ähnliches Bild ergibt sich zum Zeitpunkt der U9. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,171 und  $p=0,394$  ( $n=27$ ). Die Korrelation nimmt von U8 zur U9 sogar noch ab, dieses bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer der Mutter und dem Gewicht des Kindes sehr unwahrscheinlich ist.

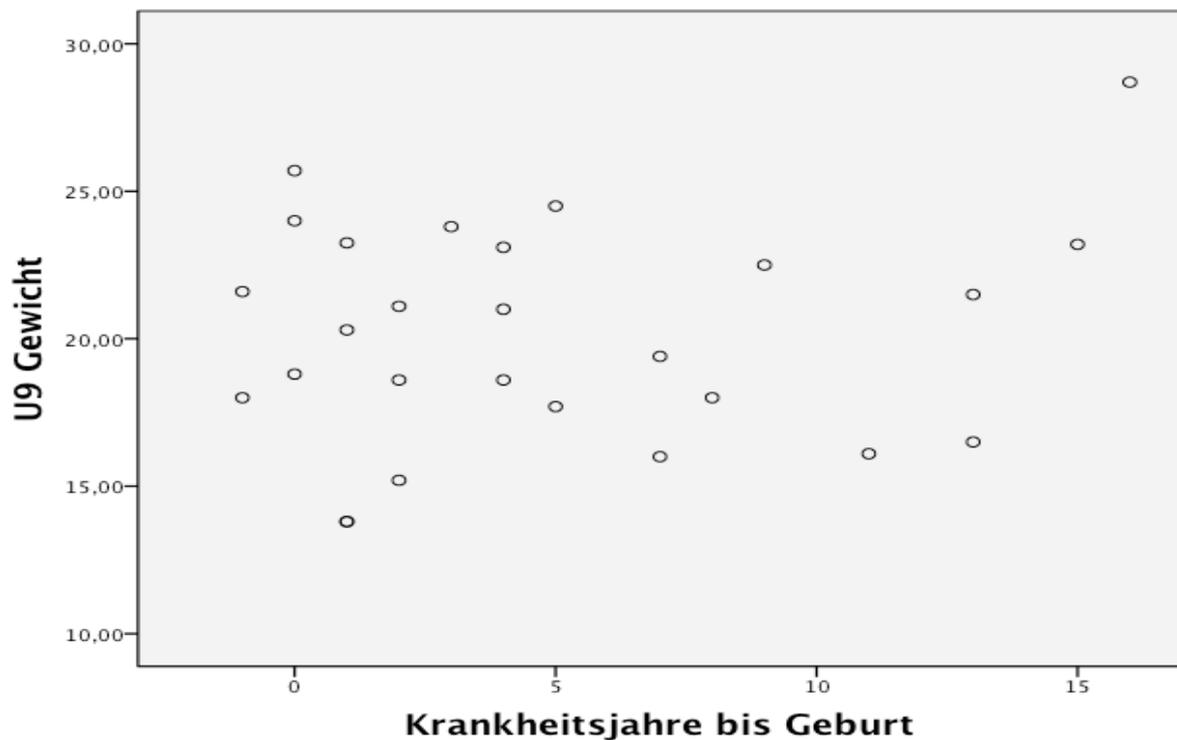


Abb. 20: Streudiagramm: U9 Gewicht/Krankheitsjahre bis Geburt

### 3.2.5.2 Größe

Betrachtet man nach dem Parameter „Gewicht“ nun die Größe des Kindes in Bezug auf die Erkrankungsdauer der Mutter, so ergibt sich ein vergleichbares Bild:

Der Korrelationskoeffizient für den Einfluss der Erkrankungsdauer der Mutter auf die gemessene Körperlänge bei der U1 beträgt -0,066 und der dazugehörige p-Wert 0,634 (n=53).

Zum Zeitpunkt der U8 bzw. U9 beträgt der Korrelationskoeffizient 0,104 (p=0,607; n=27) bzw. 0,017 (p=0,931; n=27).

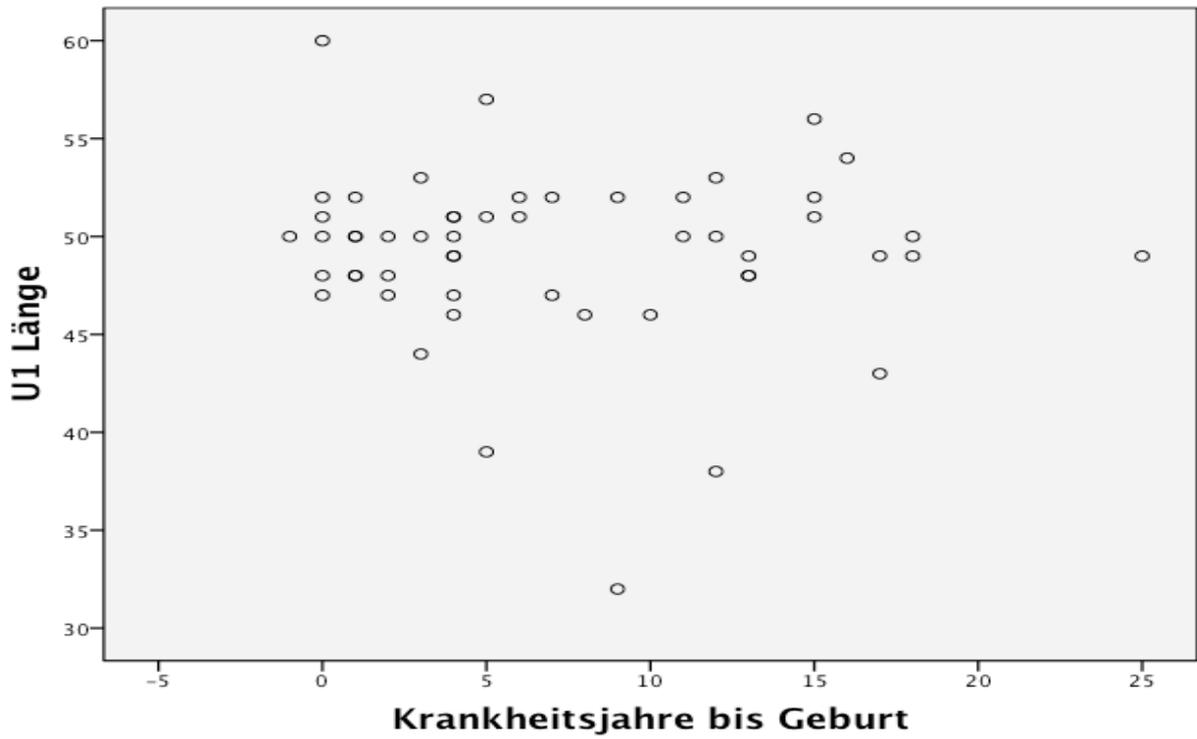


Abb. 21: Streudiagramm: U1 Länge/Krankheitsjahre bis Geburt

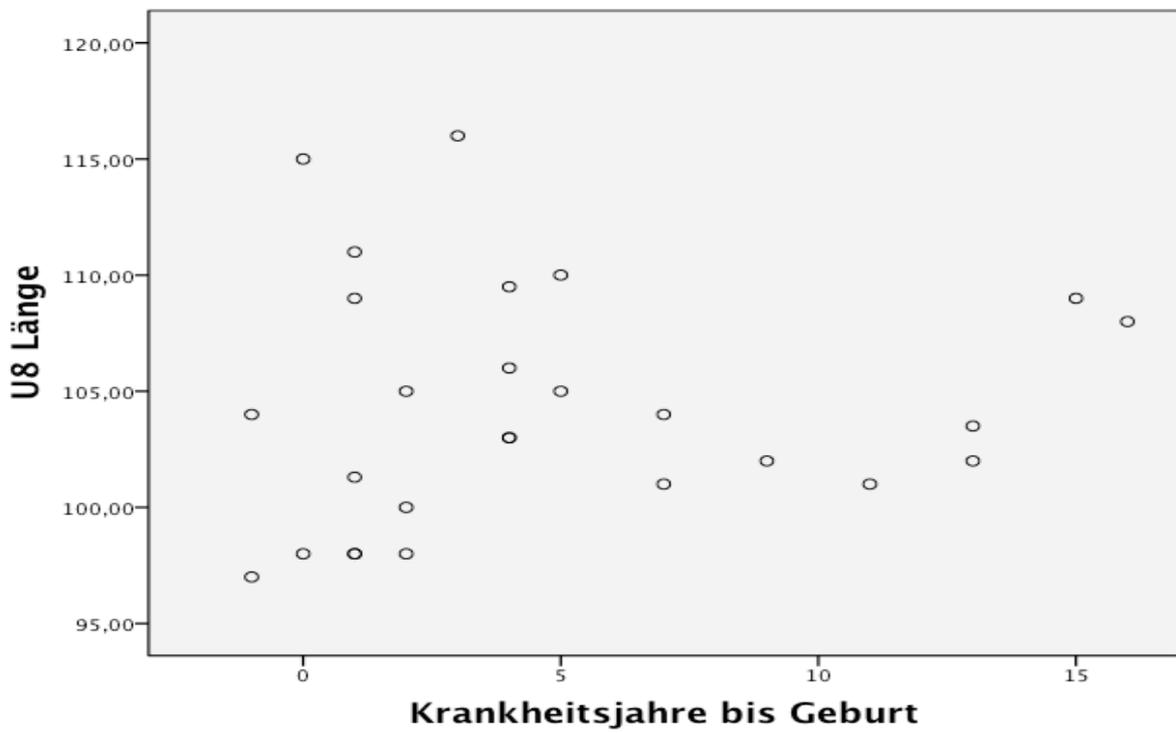


Abb. 22: Streudiagramm: U8 Länge/Krankheitsjahre bis Geburt

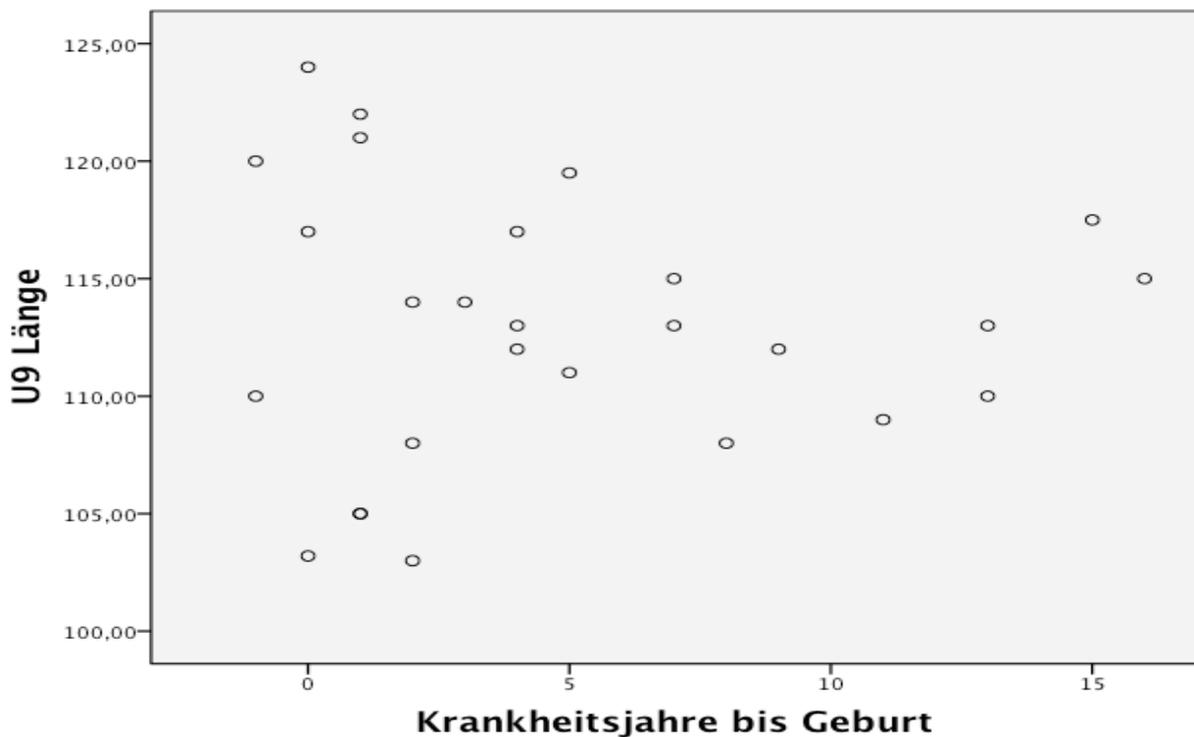


Abb. 23: Streudiagramm: U9 Länge/Krankheitsjahr

### 3.2.5.3 BMI

Es folgt die Betrachtung des Einflusses der Erkrankungsdauer auf den BMI, also der Relation zwischen Körpergewicht und Körpergröße. Dieser wird nur zum Zeitpunkt der U8 und U9 erhoben, da der BMI nicht für Neugeborene geeignet ist.

Zum Zeitpunkt der U8 ergibt sich der Korrelationskoeffizient 0,346 ( $p=0,77$ ;  $n=27$ ) zwischen der Erkrankungsdauer der Mutter und dem Geburtsgewicht. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass es keinen Zusammenhang gibt.

Betrachtet man nun die Korrelation zum Zeitpunkt der U9, also im Alter von 5 Jahren, so ergibt sich der Koeffizient 0,249 ( $p=0,210$ ;  $n=27$ ).

Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf eine Korrelation zwischen den Faktoren „Krankheitsjahre bis Geburt“ und „BMI“.

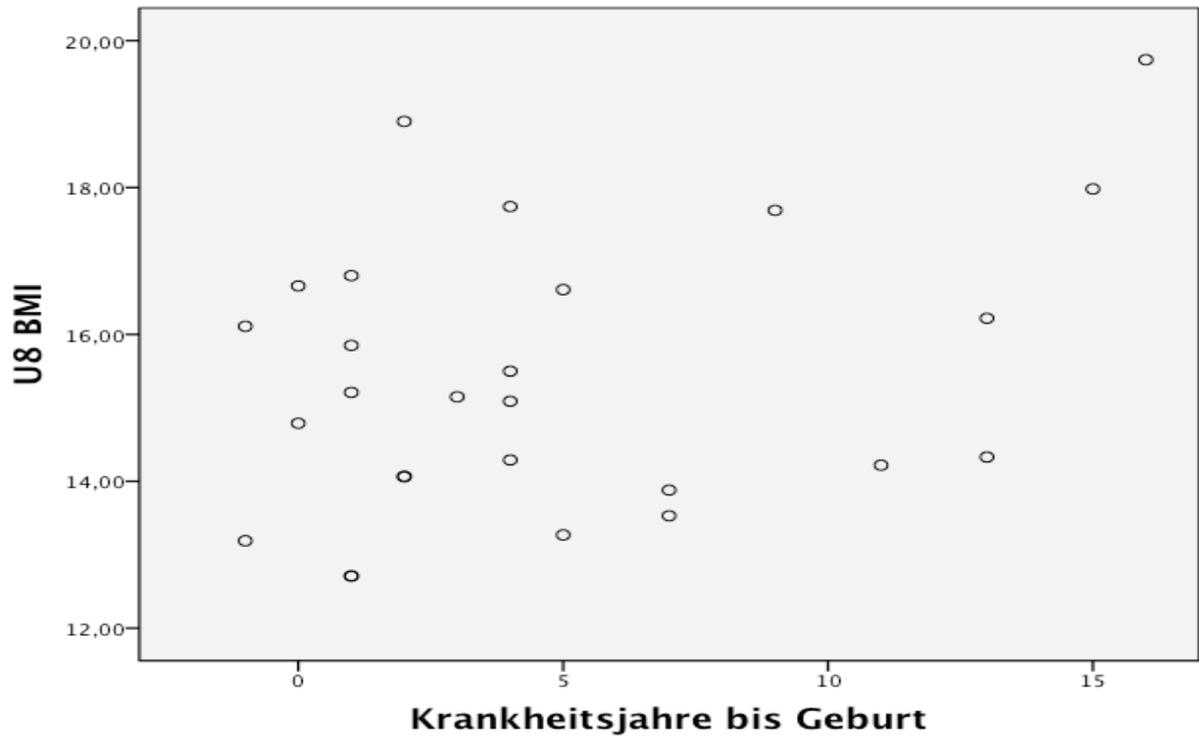


Abb. 24: Streudiagramm: U8 BMI/Krankheitsjahre bis Geburt

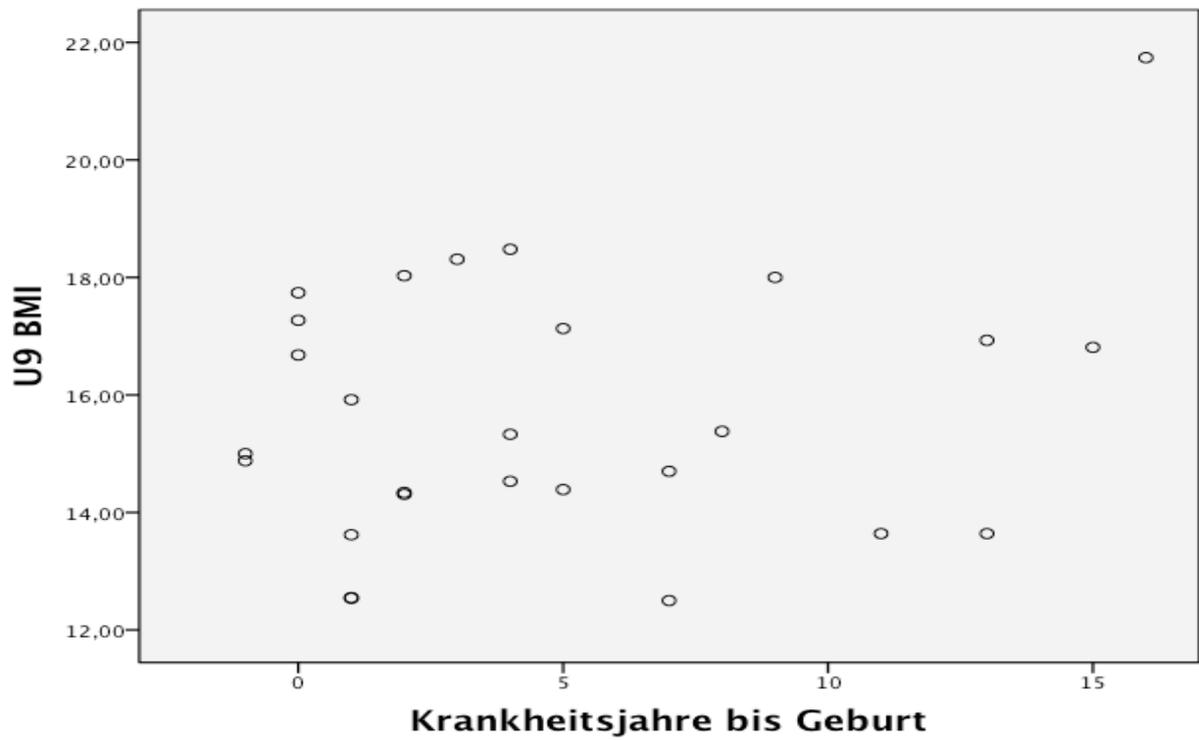


Abb. 25: Streudiagramm: U9 BMI/Krankheitsjahre bis Geburt

### 3.2.6 Morbus Crohn versus Colitis Ulcerosa

Differenziert man die Ergebnisse der Studie getrennt nach den Diagnose MC und CU, so ergibt sich folgendes Bild:

Zum Zeitpunkt der U1 wogen Kinder von Müttern mit CU im MW 2,93 kg und Kinder von Müttern mit MC 3,11 kg. Die „Mittlere Differenz“ des Körpergewichts (im Weiteren MD) betrug 0,183 kg ( $p=0,381$ ;  $n=53$ ). In der U8 bzw. U9 betrug die MW bei CU 16,2 kg und 19,07 kg und bei MC 17,55 kg und 21,2 kg. Die MD betragen 1,346 kg ( $p=0,261$ ;  $n=27$ ) bzw. 2,127 kg ( $p=0,143$ ;  $n=27$ ).

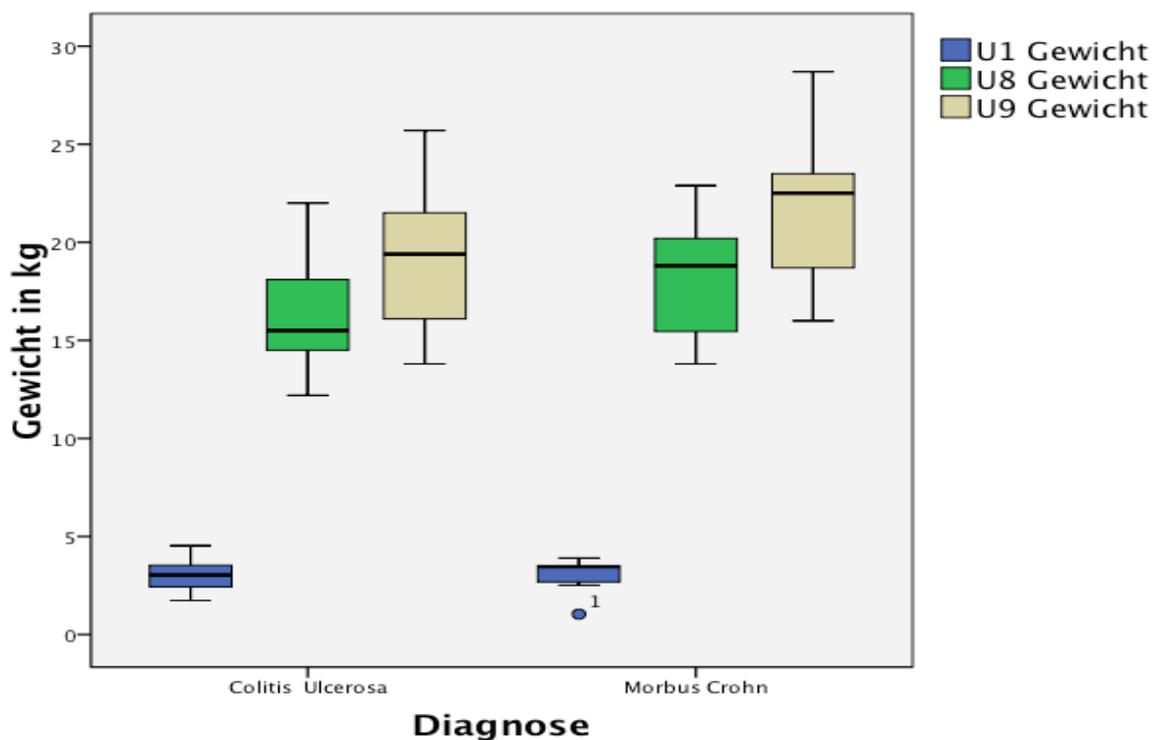


Abb. 26: Boxplot: Gewicht über U1, U8 und U9 nach Diagnose

Auch wenn die MW bei MC durchweg höher waren, so ergab sich doch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Parameters „Gewicht“, wenn dieser einzeln nach Diagnose betrachtet wurden. Jedoch war festzustellen, dass der Trend zur Signifikanz eindeutig vorlag und diese höchstwahrscheinlich bei einer höheren Fallzahl erreicht worden wäre.

In der Analyse der Körperlänge über die Zeit differenziert nach Diagnose ergab sich ein vergleichbares Bild:

Zum Zeitpunkt der U1 betrug der MW bei Kindern von Müttern mit CU 48,38 cm und bei Kindern von Müttern mit MC 49,71 cm. Die MD betrug 1,329 cm ( $p=0,294$ ;  $n=52$ ). Im Verlauf der Entwicklung betrugen die MW bei Kindern mit Müttern mit CU 104,45 cm bzw. 113,77 cm. Bei Kindern von Müttern mit MC betrugen die MW 104,23 cm bzw. 112,3 cm. Die MD betrugen -0,219 cm ( $p=0,915$ ;  $n=27$ ) zum Zeitpunkt der U8 und -1,469 cm ( $p=0,511$ ;  $n=27$ ) zum Zeitpunkt der U9.

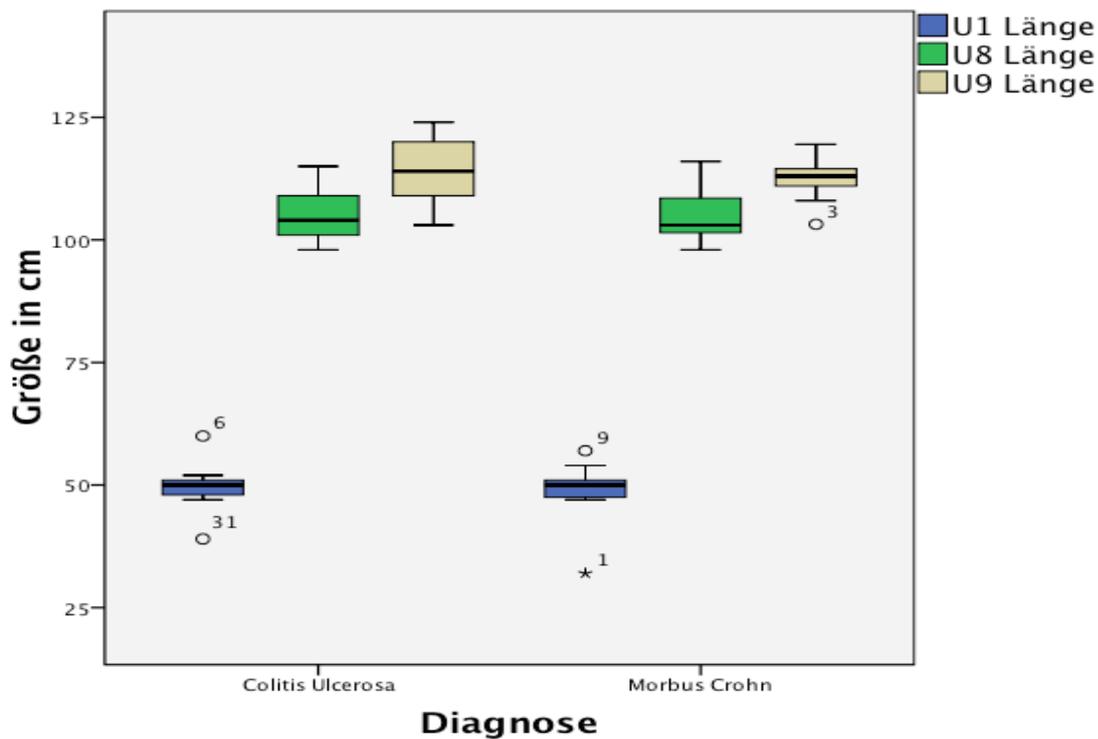


Abb. 27: Boxplot: Körperlänge über U1, U8 und U9 nach Diagnose

Der BMI setzt die Körperlänge in Relation zum Gewicht. Es ergab sich folgendes Bild:

Zum Zeitpunkt der U8 betrug der BMI im MW bei Kindern von Müttern mit CU 14,8 und bei Kindern von Müttern mit MC 16,07. Die MD betrug 1,274 ( $p=0,086$ ;  $n=27$ ). Zum Zeitpunkt der U9 betrug der MW des BMI bei Kindern von Müttern mit CU 14,61 und bei Kindern von Müttern mit MC 16,75. Die MD betrug 2,134 ( $p=0,009$ ;  $n=27$ ). Es ließ sich also feststellen, dass Kinder von Müttern mit CU einen signifikant geringeren BMI im Alter von fünf Jahren hatten als Kinder von Müttern mit MC.

Zuletzt der Kopfumfang: Zum Zeitpunkt der Geburt hatten die Kinder von Müttern mit CU einen Kopfumfang im MW von 33,4 cm ( $n=5$ ) und Kinder von Müttern mit MC 35,17 cm ( $n=6$ ). Auf Grund der geringen Fallzahl wurde auf eine Signifikanztestung und grafische Darstellung verzichtet.

Zum Zeitpunkt der U8 hatten Kinder von Müttern mit CU im MW einen Kopfumfang von 50,05 cm und Kinder von Müttern mit MC 50,63 cm. Die MD betrug 0,581 ( $p=0,315$ ;  $n=27$ ). Bei der U9 waren die Fallzahlen zu niedrig, um eine sinnvolle Analyse durchzuführen.

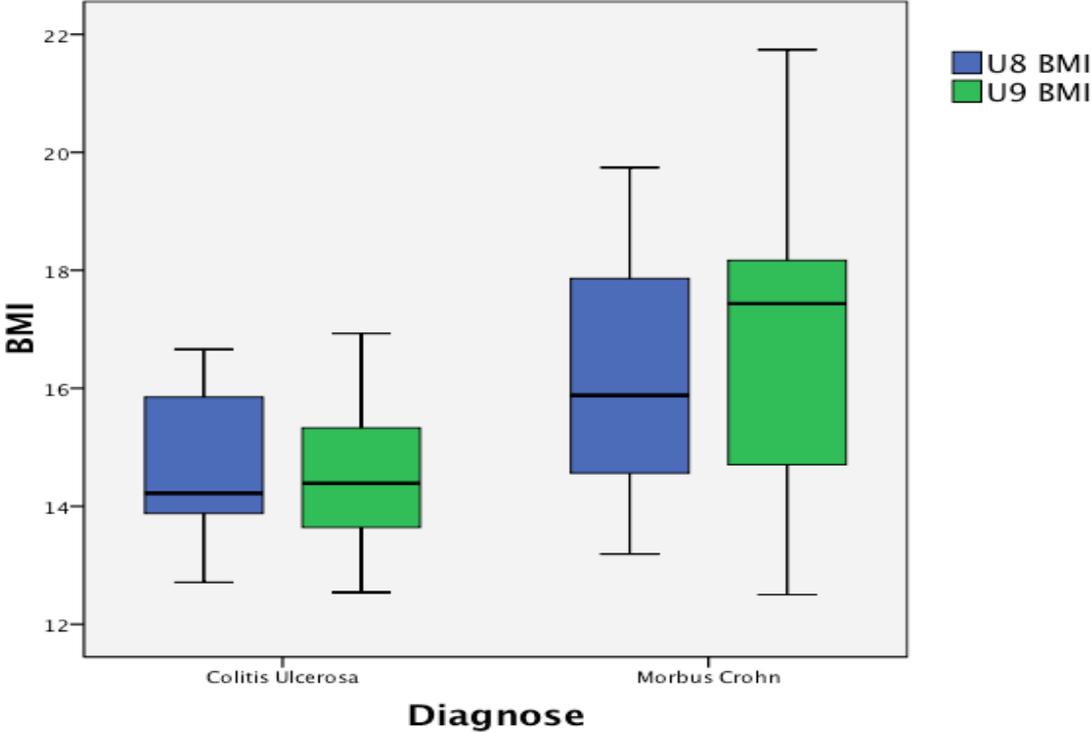


Abb 28: Boxplot: BMI über U8 und U9 nach Diagnose

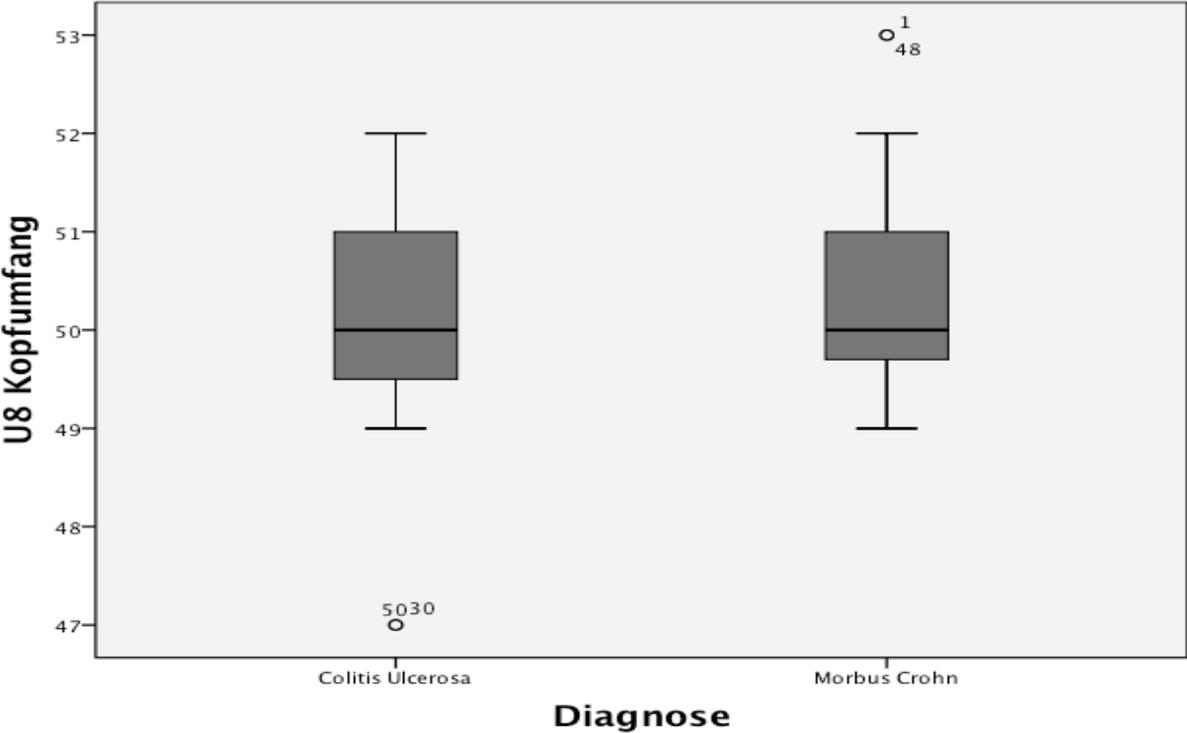


Abb. 29: Boxplot: Kopfumfang bei der U8 nach der Diagnose

Es folgt die deskriptive Auswertung der Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der Prävalenz der Hypo- und Hypertrophie. Auf eine statistische Signifikanzprüfung wurde auf Grund der geringen Fallzahlen verzichtet (Beispiel: n=5 vs. n=0).

Zum Zeitpunkt der Geburt waren 28,13% (n=9) der Kinder von Müttern mit MC hypotroph und 47,62% (n=10) der Kinder von Müttern mit CU.

Im Alter von 4 Jahren waren 15,38% (n=2) der MC-Kinder und 42,86% (n=6) der CU-Kinder hypotroph.

Die Prävalenz der Hypotrophie zum Zeitpunkt der U9 betrug bei MC-Kindern 14,29% (n=2) und bei CU-Kindern 30,77% (n=4).

Bezüglich der Hypertrophie sah das Bild wie folgt aus:

Zum Zeitpunkt der U1 betrug die Prävalenz der Hypertrophie bei MC-Kindern 3,13% (n=1) und bei CU-Kindern 4,17% (n=1).

Im Alter von 4 Jahren betrug die Prävalenz bei MC-Kindern 38,46% (n=5) und bei CU-Kindern 0%.

Ein Jahr später betrug die Prävalenz bei CU-Kindern weiterhin 0%, jedoch bei MC-Kindern 42,86% (n=6).

### 3.2.7 Männlich versus Weiblich

Neben den Unterschieden bezüglich der Outcome-Parameter zwischen „gesunden“ Kindern und Kindern von Müttern, die an CU oder MC erkrankt sind, ist es sinnvoll die Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu untersuchen. Es sollen die Parameter „Gewicht“ und „Länge“ zum Zeitpunkt der Geburt, der „BMI“ zum Zeitpunkt der U8 und U9 sowie Hypo- und Hypertrophie über den gesamten Zeitverlauf untersucht werden.

Beim Körpergewicht zum Zeitpunkt der Geburt ergab sich folgendes Bild: Der MW der männlichen Neugeborenen lag bei 3,186 kg (n=32), bei den weiblichen Neugeborenen lag der Wert bei 2,857 kg (n=22). Die MD betrug 0,329 kg (p=0.106; n=55). Es bestand kein signifikanter Unterschied.

Bei der Körperlänge zum Zeitpunkt der Geburt lag der MW der männlichen Neugeborenen bei 49,77 cm (n=31) und bei den weiblichen Neugeborenen bei 48,36 cm (n=22). Es ergab sich eine MD von 1,411 cm (p=0,260; n=52). Auch hier fand sich kein signifikanter Unterschied.

Nach der Geburt entwickeln sich männliche und weibliche Kinder unterschiedlich, daher empfahl es sich statt des Gewichts oder der Körperlänge den BMI zu vergleichen.

Im Alter von 4 Jahren betrug der BMI der männlichen Kinder im MW 15,59 (n=17) und der BMI unter den weiblichen Kindern 15,13 (n=10). Die MD lag bei 0,458 (p=0,518; n=27).

Zum Zeitpunkt der U9 betrug der durchschnittliche BMI der Jungen 15,71 (n=17) und der BMI der Mädchen 15,72 (n=10). Die MD betrug -0,005 (p=0,996; n=27).

Es gab bezüglich des Gewichts, der Körperlänge als auch des BMI keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Kindern von Müttern mit CED.

Abschließend folgte die Auswertung der Differenz in der Prävalenz der Hypo- und Hypertrophie zwischen Mädchen und Jungen. Die Überprüfung auf statistische Signifikanz erfolgte nur, wenn n-gesamt  $\geq 10$  war.

Zum Zeitpunkt der Geburt waren 28,13% (n=9) der männlichen Neugeborenen hypotroph. Bei den weiblichen Neugeborenen betrug die Prävalenz 45,45% (n=10). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Im Alter von 4 Jahren betrug die Prävalenz der Hypertrophie unter den Jungen 35,29% (n=6) und die der Mädchen 20% (n=2). Ein Jahr später waren 23,52% (n=4) der Jungen hypotroph und immer noch 20% (n=2) der Mädchen.

Betrachtet man abschließend den Parameter „Hypertrophie“, so stellten wir fest, dass zum Zeitpunkt der U1 6,25% (n=2) der Jungen übergewichtig waren, sowie 0% der Mädchen. 4 Jahre später waren 23,53% (n=4) der Jungen und 10% (n=1) der Mädchen hypertroph. Abschließend waren zum Zeitpunkt der U9 29,41% (n=5) der Jungen und immer noch 10% (n=1) der Mädchen hypertroph.

Zusammenfassend fand sich weder in Bezug auf die Hypotrophie noch in Bezug auf die Hypertrophie ein tendenziell signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

### **3.3 Schwangerschaftskomplikationen**

#### **3.3.1 Dauer der Schwangerschaften und Frühgeburten**

Im Folgenden wird die Dauer der Schwangerschaften sowie die Anzahl der Frühgeburten in den verschiedenen Diagnosegruppen miteinander verglichen.

Die Geburt vor der Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche gilt laut den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe als Frühgeburt. Der MW der Schwangerschaftswochen (im Weiteren SSW) bis zur Geburt innerhalb unserer Studiengruppe lag bei 37,89 (SD 2,743; n= 53). Die früheste Geburt fand in SSW 26 statt und die späteste in SSW 41. Die Anzahl der Frühgeburten betrug 15 bzw. 28,3% (n=53). Im Bundesdurchschnitt betrug die Rate der Frühgeburten im Jahr 2010 9,2%, war also deutlich niedriger als in unserer Studie.

In der Analyse der vollendeten Schwangerschaftswochen differenziert nach Diagnose, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Diagnose MC oder CU (MW 38 vs. 37,62; p=0,629).

Die Anzahl der Frühgeburten war nicht signifikant unterschiedlich zwischen MC und CU (MW 0,23 vs. 0,38; p=0,250).

Es folgt die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Krankheitsdauer der Mutter bis zur Geburt und der Dauer der Schwangerschaft, mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Mit einem Koeffizienten von 0,093 (p=0,507) ist nicht davon auszugehen, dass es einen solchen Zusammenhang gab.

Im MW hatten die Mütter 11,77 Vorsorgeuntersuchungen (SD 3,562). Das Minimum lag bei 4 und das Maximum bei 23 Untersuchungen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den MW der Mütter mit MC oder CU (12,07 vs. 11,38; p=0,477).

#### **3.3.2 Geburtsmodus**

Vorherrschend sind drei Geburtsmodi. Der häufigste in der Gesamtbevölkerung ist die spontane Geburt, gefolgt von der Sektio, die primär geplant sein kann oder sekundär auf Grund von

Komplikationen vorgenommen wird. Danach folgt die vaginale Operation durch den Einsatz der Saugglocke oder der Geburtszange.

In unserer Studienpopulation stellte die spontane Geburt mit 49,1% (n=27) den häufigsten Geburtsmodus dar. Dieser wurde gefolgt durch die Sektio mit 34,5% (n=19). Weitere 12,7% (n=7) wurden mittels vaginaler Operation geboren. Bei 2 Studienteilnehmerinnen war der Geburtsmodus nicht bekannt.

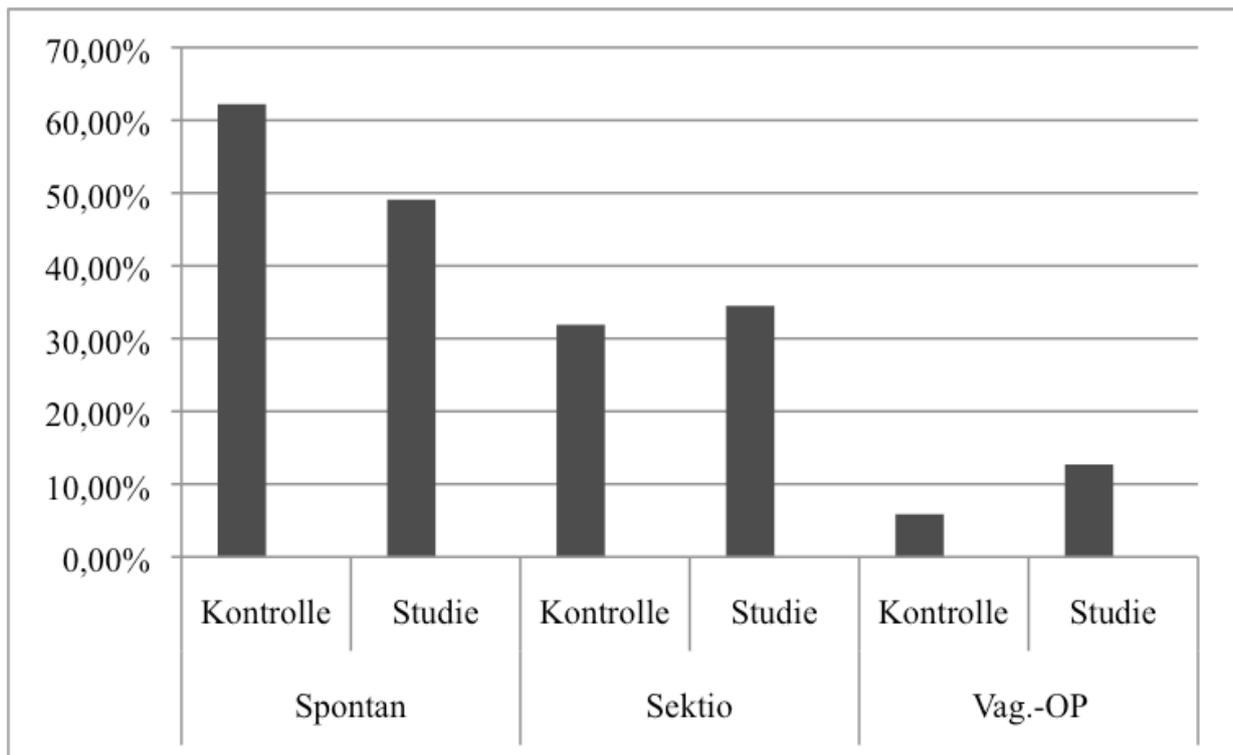


Abb. 30: Verteilung der Geburtsmodi

Im bundesdeutschen Durchschnitt ergibt sich nach Auskunft des Statistischen Bundesamtes folgendes Bild: Im Jahr 2010 wurden insgesamt 656.390 Entbindungen in deutschen Krankenhäusern durchgeführt. Davon wurden 62,22% (n=408.399) Kinder spontan entbunden. Weitere 31,91% (n=209.441) wurden per Sectio geboren und 5,87% (n=38550) wurden per vaginaler Operation entbunden.

Vergleichend konnten wir zeigen, dass innerhalb unserer Studiengruppe deutlich seltener spontan entbunden wurde, dafür sehr viel häufiger per vaginaler Operation (s. Abb. 30).

Da das Bundesamt für Statistik nur Zusammenfassungen veröffentlicht und die Datensätze nicht herausgibt, musste auf eine statistische Analyse verzichtet werden.

### **3.3.3 Fehlgeburten**

Neben den Lebendgeborenen ist es relevant, auch die Anzahl der Fehl- und Totgeburten zu erfassen. In der Literatur ist bereits beschrieben, dass Frauen mit CED häufiger Fehlgeburten erleiden als Frauen ohne CED.

In unsere Studienkohorte wurden insgesamt 55 Frauen mit CED eingeschlossen. Es wurden innerhalb der Kohorte insgesamt 17 Fehl- oder Totgeburten dokumentiert. Dieses bedeutet, dass jede Studienteilnehmerin im MW 0,31 Fehl- oder Totgeburten hatte. Hochgerechnet auf 1000 Geburten, gäbe es in unserer Studienkohorte 309 Fehl- oder Totgeburten.

Es ist leider nicht möglich die Anzahl der Fehl- und Totgeburten direkt miteinander zu vergleichen, da in Deutschland nur totgeborene Kinder ab einem Geburtsgewicht von 500 g als „Totgeburten“ erfasst werden. Auch ist es nicht möglich das Gleiche mit den Daten aus unserer Studie zu tun, da die Informationen über die vollendeten Schwangerschaften auf den U-Bögen, keinen Unterschied zwischen einem Abort und einer Totgeburt machen. Daher wird die aktuelle Situation in Deutschland entsprechend den Daten des Statistischen Bundesamtes im Folgenden geschildert: Im Beobachtungszeitraum 2004 bis 2007 gab es in Deutschland 2.623.064 Geburten, 6.865 hiervon waren sogenannte „Totgeburten“. Dieses bedeutet eine Inzidenz von 2,61 auf 1000 Geburt. Weltweit beträgt die Anzahl der Totgeburten 18,9 auf 1000 Geburten.

In der Betrachtung der Anzahl der Fehl- oder Totgeburten, aufgeschlüsselt nach Diagnose, zeigte sich, dass der MW bei Müttern mit MC bei 0,33 (n=11) Fehl- oder Totgeburten lag und bei Müttern mit CU bei 0,29 (n=6). Dieser Unterschied war nicht signifikant.

### **3.3.4 CED-Schübe in der Schwangerschaft**

Im MW erlitten die Teilnehmerinnen unserer Studie 0,31 Schübe (17 Schübe in 55 Schwangerschaften) ihrer CED während der Schwangerschaft (SD 0,466; n=55).

Es gab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,110$ ) zwischen den MW der Anzahl der Schübe, wenn man diese nach MC und CU aufschlüsselte (0,21 vs. 0,43).

Analysierte man das Geschlecht des Neugeborenen zeigte sich, dass die Mutter 0,39 Schübe im MW erlitt wenn sie mit einem Mädchen schwanger war versus 0,18 Schübe bei einem Jungen. Dieser Unterschied war in der Analyse nicht signifikant ( $p=0,085$ ).

### 3.3.5 Schwangerschaftskomplikationen

Die Befragung der Teilnehmerinnen beinhaltete auch die Frage nach dem Auftreten der 5 häufigsten Schwangerschaftskomplikationen. Diese sind der Gestationsdiabetes, die Anämie, Übelkeit/Erbrechen, die Hypotonie und die Hypertonie.

Mit einer Prävalenz von 23,6% (n=13) war die Anämie mit Abstand am häufigsten unter den Studienteilnehmerinnen. Mit 16,4% (n=9) folgt die Komplikation „Übelkeit/Erbrechen“. 9,1% (n=5) litten unter Hypertonie und 1,8% (n=1 vs. 1,3% in der Normalbevölkerung) unter Hypotonie. Bei keiner Patientin wurde ein Schwangerschaftsdiabetes dokumentiert.

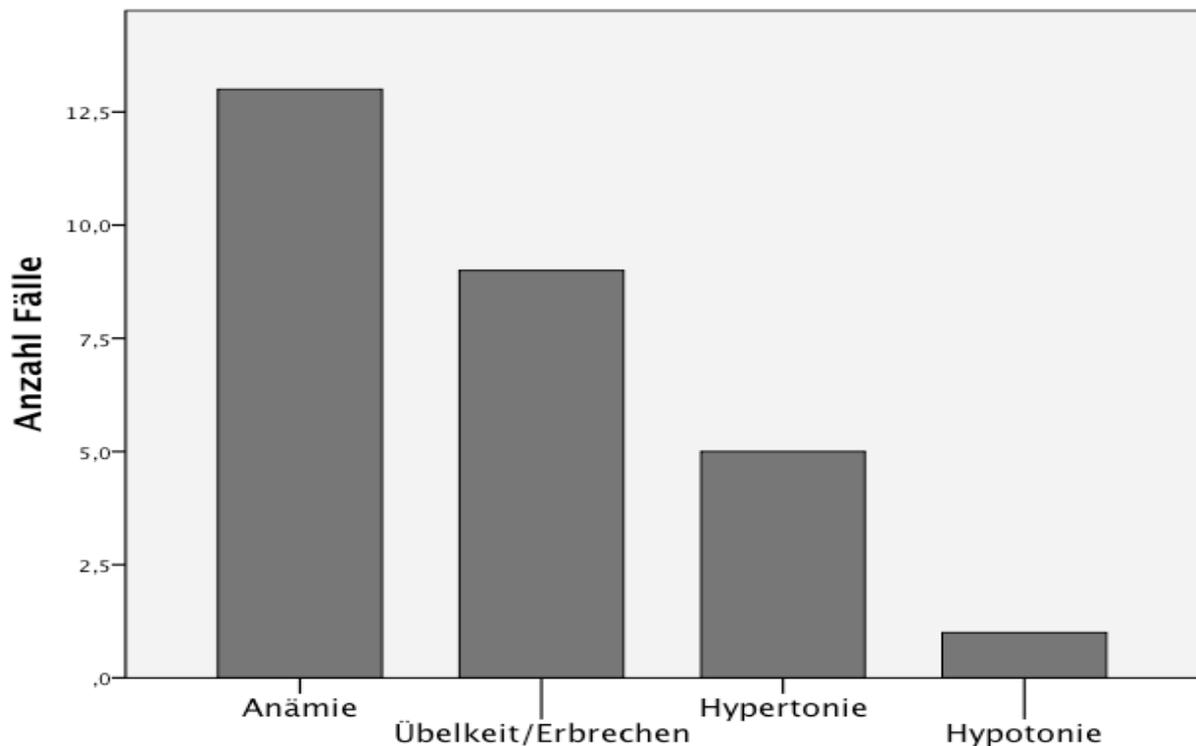


Abb. 31: Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen

Im Folgenden soll geklärt werden, ob es einen Unterschied in der Prävalenz der Schwangerschaftskomplikationen zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen gab.

Innerhalb der Studie litten 37,5% (n=9) der Teilnehmerinnen mit MC unter einer Anämie während der Schwangerschaft. Frauen mit CU litten nur in 19,05% (n=4) der Schwangerschaften unter dieser Komplikation.

15,15% (n=5) der Patientinnen mit MC gaben an „unter „Übelkeit/Erbrechen“ gelitten zu haben. Unter den Patientinnen mit CU betrug diese Häufigkeit 19,04% (n=4).

13,79% (n=4) der Mütter mit MC wurden während der Schwangerschaft mit einer Hypertonie diagnostiziert und 4,76% (n=1) der Mütter mit CU.

Hypoton war nur eine Patientin mit MC (3,03%).

Keiner dieser Unterschiede erwies sich in der statistischen Analyse als signifikant. Die Grunderkrankung hatte also vermutlich keinen Einfluss auf das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen.

In der Auswertung der Komplikationen aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht der Neugeborenen, zeigte sich, dass Mütter, deren Neugeborenes männlich war, in 21,21% (n=7) der Schwangerschaften unter eine Anämie litten. Bei weiblichen Neugeborenen betrug die Prävalenz 27,27% (n=6).

Die zweithäufigste Komplikation „Übelkeit/Erbrechen“ trat mit 22,73% (n=5) am häufigsten bei weiblichen Foeten auf und mit 12,12% (n=4) bei männlichen.

Hyperton waren sowohl 9,09% der Mütter mit weiblichen Neugeborenen (n=2) als auch 9,09% der Mütter mit männlichen Neugeborenen (n=3).

Hypoton war nur eine Mutter (4,76%) mit einem weiblichen Neugeborenen.

Keiner dieser Unterschiede erwies sich als signifikant in der statistischen Analyse. Das Geschlecht des Neugeborenen hatte also keinen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von Schwangerschaftskomplikationen.

### **3.4 ADHS**

Von 27 Kindern, die im Rahmen der Studie 6 Jahre oder älter waren, wurde ein Kind mit ADHS diagnostiziert. Dieses entspricht einer Prävalenz von 3,7 %. Brühl et al. bezifferten im Jahr 2000 die Prävalenz von ADHS in Deutschland bei 6 bis 10 Jährigen Kindern mit 6 % (nach DSM IV).<sup>60</sup> Auf Grund der geringen Prävalenz von nur einem betroffenen Kind in einer Gruppe mit 27 Kindern, erfolgte, nach Rücksprache mit der Statistikerin, neben der deskriptiven Auswertung, keine weitere statistische Analyse.

Zum Zeitpunkt der Geburt war die Mutter 26 Jahre alt und war 9 Jahre vorher mit MC diagnostiziert worden. Das Kind wurde in der 26. Schwangerschaftswoche per Sektio entbunden, eindeutig zu früh. Die Mutter wurde für den Schub des MC in der Schwangerschaft mit Kortison behandelt.

Mit einem Geburtsgewicht von 1040 g und einer Länge von 32 cm war das Kind zum Zeitpunkt der Geburt noch nicht reif und litt am Atemnotssyndrom. Im weiteren Verlauf der Kindheit entwickelte sich das Kind jedoch von einem hypotrophen Kind zu einem hypertrophen. Der BMI

bei der U8 bzw. der U9 lag bei 17,69 bzw. 18, deutlich zu hoch für ein Kind von 4 bzw. 5 Jahren.

### 3.5 Einfluss von Medikamenten

Es folgt die Auswertung des Medikamenteneinsatzes während der Schwangerschaft. Im MW nahmen die Teilnehmerinnen 0,71 (SD 0,786) verschiedene Medikamente während der Schwangerschaft ein. Am häufigsten wurden 5-ASA-Derivate eingesetzt (21,8%; n=12), darunter fallen auch Salofalk und Sulfasalazin. Azathioprin wurde mit 18,2% (n=10) der Schwangerschaften am zweithäufigsten eingenommen. Kortison folgte mit 14,5% (n=8). Danach kam Prednisolon (7,3%; n=4), und mit jeweils 3,6% (n=2) Remicade und Budenofalk. Adalimumab wurde nur einmal eingesetzt.

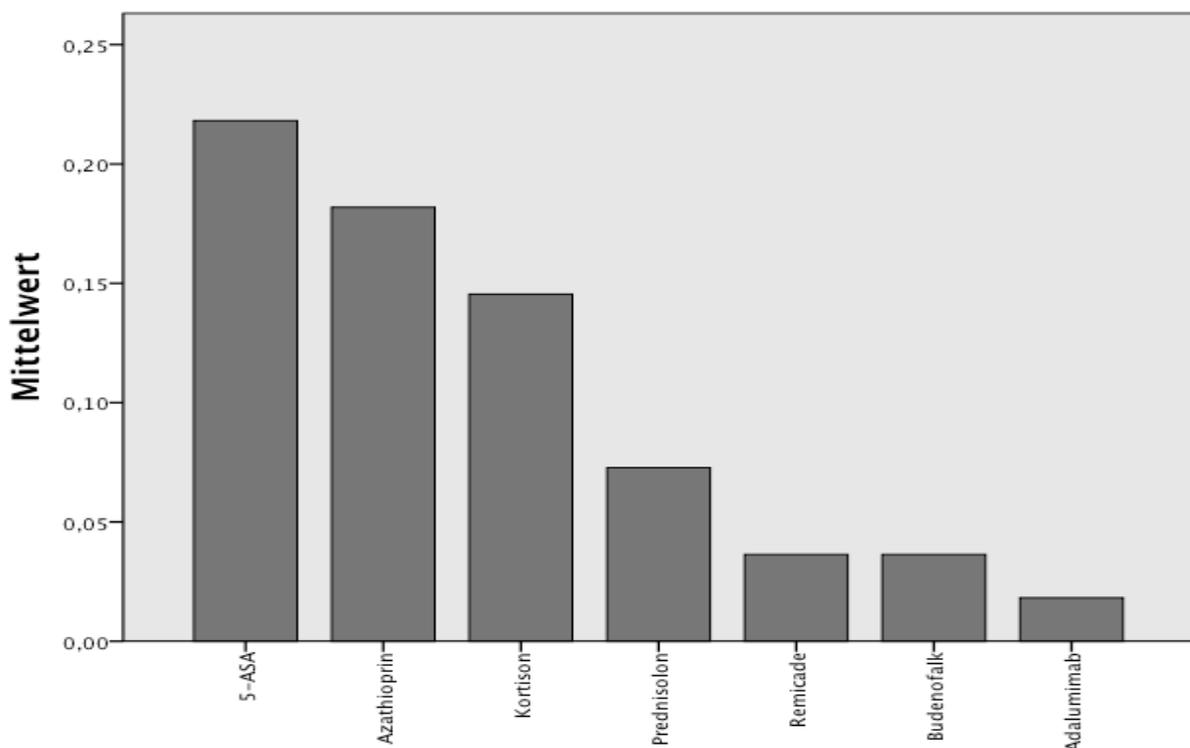


Abb. 32: Medikamenteneinsatz in der Schwangerschaft

Analysiert man die Korrelation zwischen der Anzahl der Medikamente und dem Geburtsgewicht, so ergab sich ein Korrelationskoeffizient von -0,193 ( $p=0,162$ ). Zum Zeitpunkt der U8 betrug die Korrelation zwischen Medikamenten und Gewicht 0,012 ( $p=0,953$ ) und zum Zeitpunkt der U9 - 0,039 ( $p=0,848$ ). Es fand sich kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente und dem Gewicht des Kindes.

In Bezug auf die Körperlänge ergab sich zum Zeitpunkt der Geburt eine Korrelation von -0,199

( $p=0,153$ ). Im Alter von 4 Jahren betrug die Korrelation 0,018 ( $p=0,929$ ) und im Alter von 5 Jahren -0,150 ( $p=0,454$ ) Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente und der Körperlänge des Kindes.

Beim Zusammenhang zwischen der Anzahl der Medikamente und dem BMI im Alter von 4 Jahren ergab sich ein Korrelationskoeffizient von -0,033 ( $p=0,870$ ) und im Alter von 5 Jahren 0,021 ( $p=0,918$ ).

Es gab keine Korrelation zwischen der Anzahl der Medikamente in der Schwangerschaft auf der einen Seite und dem Gewicht, der Körperlänge und dem BMI auf der anderen Seite.

### **3.6 Autoimmunerkrankungen der Kinder**

In der Gruppe der untersuchten Kinder wurde ein männliches Kind mit einer CU im Alter von 12 Jahren diagnostiziert, dieses entspricht einer Prävalenz von 1,8 % ( $n=55$ ).

Zum Zeitpunkt der Geburt war die Mutter 36 Jahre alt und hatte im gleichen Jahr die Diagnose einer CU erhalten. Das Kind wurde in der 41. Schwangerschaftswoche per vaginaler Operation entbunden. Während der Schwangerschaft litt die Mutter an keinerlei schwerwiegenden Komplikationen und nahm auch keine Medikamente ein.

Mit 4530 g Geburtsgewicht und einer Körperlänge von 60 cm war das Kind zum Zeitpunkt der Geburt deutlich hypertroph. Die Ergebnisse der folgenden Untersuchungen waren unauffällig.

Bei einem weiteren Kind der Studienpopulation wurde eine nicht näher spezifizierte Erkrankung aus dem rheumatoiden Formenkreises diagnostiziert. Die entsprechende Mutter entband im Alter von 25 Jahren spontan in der 34. Schwangerschaftswoche und hatte 5 Jahre zuvor die Diagnose CU gestellt bekommen. Während der Schwangerschaft nahm sie durchgehend Kortison ein und erlitt keinen Schub.

Zur Geburt wog das Kind 1740 g und hatte eine Körperlänge von 39 cm. Dieses bedeutet, dass das Kind sowohl untergewichtig war als auch zu früh geboren wurde. Im weiteren Verlauf der Entwicklung war das Kind im Alter von 4 Jahren noch hypotroph, jedoch im Alter von 5 Jahren normalgewichtig.

## 4 Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss einer möglichen maternalen CED-Erkrankung auf die Geburt und die weitere Kindesentwicklung zu erforschen. Im Kontext zur Fragestellung stellen sich die Ergebnisse wie folgt dar:

### U1 (Geburt)

Eines der wichtigen Ergebnisse der Studie ist, dass wir nach anderen Studiengruppen<sup>4,6,8,32,61-64</sup> nochmals bestätigen konnten, dass Kinder deren Mütter an einer CED erkrankt sind, zum Zeitpunkt der Geburt signifikant leichter und kürzer sind als ihre Altersgenossen ( $p < 0,0001$  bzw.  $p = 0,001$ ). Der Kopfumfang unterschied sich jedoch nicht von dem der Vergleichsgruppe. In der Literatur wurde wiederholt beschrieben, dass der negative Einfluss von MC auf das Geburtsgewicht größer ist als der von CU<sup>7,65</sup>. Dieses Ergebnis konnte unsere Studie nicht reproduzieren. Die Neugeborenen von Müttern mit MC waren nicht signifikant schwerer als die von Müttern mit CU.

Ein Grund, der für das allgemein geringere Geburtsgewicht und die kürzere Körperlänge im Vergleich zur gesunden Bevölkerung aktuell in der Literatur diskutiert wird, ist unter anderem eine mögliche Mangelernährung der Mutter auf Grund der Grunderkrankung während der Schwangerschaft. Die daraus folgende Mangelernährung des Ungeborenen würde somit das geringere Geburtsgewicht erklären. Chamandari et al., sowie Diego et al. stellten außerdem fest, dass eine erhöhte Krankheitsaktivität der CED während der Schwangerschaft zu veränderten Mengen von Entzündungsmediatoren, sowie intrauterinen Stress führen kann<sup>66,67</sup>. Diese wirken sich auf das Ergebnis der Schwangerschaft aus. Eine andere Möglichkeit wäre eine Beeinträchtigung der Plazenta durch die bestehende Autoimmunerkrankung der Mutter.

Die vergleichende deskriptive Auswertung der APGAR-Scores, sowie des Nabelschnur-PH, war unauffällig.

### U8 (4 Jahre)

Die eigentliche Fragestellung der Studiengruppe befasste sich mit der weiteren Entwicklung von Kindern von Müttern mit einer CED. Da bereits bekannt ist, dass das Geburtsgewicht häufiger vermindert ist, als das der „gesunden“ Kontrollen, war es das Ziel dieser Studie zu evaluieren, ob

die „CED-Kinder“ diesen Nachteil im Laufe der Kindheit wieder aufholen. Zu dieser Fragestellung gibt es bisher keine bereits existierenden äquivalenten Studien.

Im Alter von 4 Jahren waren die Teilnehmer unserer Studie immer noch signifikant leichter ( $p=0,024$ ) und kürzer ( $p=0,003$ ) als die Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass es den Kindern bis zum Alter von 4 Jahren nicht möglich war den bestehenden körperlichen Nachteil auszugleichen.

Der BMI unterschied sich nicht von dem der Vergleichsgruppe. Die Ursache liegt vermutlich darin, dass der BMI eine Relation zwischen Gewicht und Körperlänge ist und somit normal erscheint, wenn beide Körpermaße signifikant erniedrigt sind. Der BMI würde sich unterscheiden, wenn nur eines der beiden Körpermaße von der Norm abweichen würde.

Der Kopfumfang der Kinder unterschied sich nicht von dem der gleichaltrigen Kontrollen.

#### U9 (5 Jahre)

Zum Zeitpunkt der U9 waren die Teilnehmer unserer Studie nicht mehr signifikant leichter oder kleiner als ihre gleichaltrigen Kontrollen. Die Mittelwerte der Körpermaße lag bei der Studiengruppe und der Vergleichsgruppe nun sehr dicht beieinander. Es lässt sich also in Betracht ziehen, dass die „CED-Kinder“ im Laufe des 5. Lebensjahr einen Teil der Entwicklung nachgeholt hatten, sodass diese nun nicht mehr körperlich benachteiligt waren gegenüber ihren Altersgenossen.

Die gleichen Beobachtungen machten auch Ajslev et al. aus Kopenhagen, die genau wie andere Studien reproduzieren konnten, dass Kinder von Müttern mit CED signifikant leichter und kürzer zur Geburt sind als ihre Altersgenossen. Jedoch stellten sie genau wie diese Studiengruppe fest, dass es eine klare Aufholungstendenz bezüglich der Körperparameter gibt. Genau wie in dieser Studie im Alter von 5 Jahren, unterschieden sich die dänische Kinder im Alter von 7 Jahren nur noch gering von ihren Altersgenossen.<sup>64</sup>

Der BMI der Kinder war weiterhin nicht signifikant verändert zu dem der Vergleichsgruppe.

Auf Grund einer geringen Fallzahl in Bezug auf den Kopfumfang konnte dieser Parameter nicht hinreichend statistisch analysiert werden und ist somit von dieser Zusammenfassung ausgeschlossen.

## Hypo- und Hypertrophie

Unter- und Übergewicht von Kindern sind schwer zu beurteilen an Hand von reinen Körperparameter. Es erfordert die Festlegung von Grenzwerten, die nicht immer alle Parameter berücksichtigen können. So war es für diese Studie passend sich der 10. und 90. Perzentile zu bedienen, um die Hypo- und Hypertrophie zu evaluieren. Andere Studien legten beispielsweise die Grenzwerte zur Geburt auf  $<2500$  g und  $>4000$  g. Dieses erschien für diese Studie aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der KiGGS-Studie als nicht passend, da die KiGGS-Studie sich nicht fester Parameter bedient, sondern die aktuelle Situation erfasst. Die KiGGS-Studie bot die exakten Körperparameter der letzten Erhebung in Deutschland, daher war es möglich mittels der 10. und 90. Perzentile wesentlich genauerer Grenzwerte ermitteln. Diese Möglichkeit stand anderen Studiengruppen nicht zur Verfügung.

Zum Zeitpunkt der U1 stellten wir fest, dass 35,2% der Studienteilnehmer im Parameter „Körpergewicht“ unterhalb der 10. Perzentile lagen und nur 3,6% oberhalb der 90. Perzentile. Zum Zeitpunkt der U8 lagen noch 29,6% der Teilnehmer unterhalb der 10. Perzentile und 18,5% oberhalb der 90. Im Alter von 5 Jahren waren schließlich jeweils 22,9% der Kinder unterhalb der 10. Perzentile und 22,9% oberhalb der 90. Perzentile.

Abschließend lässt sich feststellen, dass ungefähr ein Drittel der Kinder von Müttern mit CED untergewichtig geboren wurden. Die Prävalenz der Hypotrophie reduzierte sich jedoch innerhalb der Studiengruppe auf 22,9% innerhalb der ersten fünf Jahre. Dieses Ergebnis lässt die Vermutung zu, dass die Kinder von Müttern mit CED entwicklungsverzögert geboren wurden, diese Entwicklung jedoch begannen nachzuholen.

## Einfluss der Erkrankungsdauer der Mutter

Bei der Erstellung des Studienprotokolls wurde die Idee geäußert, dass die Erkrankungsdauer der Mutter evtl. einen Einfluss auf das Gewicht oder die Körperlänge des Kindes haben könnte, unabhängig vom Untersuchungszeitraum (U1, U8, U9). Mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersuchten wir diese Fragestellung.

Bei keiner der getesteten Hypothesen ergab sich eine Korrelation, die die Annahme, dass die Erkrankungsdauer der Mutter einen Einfluss auf die Körperparameter hat, gestützt hätte. Es gab zwar einige untergewichtige Kinder bei der Geburt, deren Mütter waren aber nicht besonders lange erkrankt gewesen vor der jeweiligen Schwangerschaft. Dieses Ergebnis stellte sich sowohl für das Körpergewicht des Kindes als auch für die Körperlänge gleichermaßen dar.

## Morbus Crohn vs. Colitis Ulcerosa

Interessant war auch die Frage, ob es zwischen den Erkrankungen MC und CU Unterschiede gibt. Wie zuvor schon beschrieben, konnten einige Studie feststellen, dass der MC einen größeren negativen Einfluss auf das Geburtsgewicht hat als die CU. Dieses Ergebnis konnten wir jedoch nicht reproduzieren.

In unserer Auswertung stellten wir fest, dass es keinen signifikanten Unterschied in den Kategorien „Gewicht“ und „Körperlänge“ gab, wenn man diese differenziert nach Diagnose betrachtete.

Interessanterweise gab es einen signifikanten Unterschied in Bezug auf den BMI zum Zeitpunkt der U9. Hier hatten Kindern von Müttern mit CU einen signifikant ( $p=0,009$ ) geringeren BMI als die Vergleichsgruppe der Kinder von Müttern mit MC. Zum Zeitpunkt der U8 gab es auch schon einen erkennbaren Unterschied, der sich in der statistischen Analyse jedoch nicht als signifikant erwies.

Des Weiteren stellten wir rein deskriptiv fest, dass Kinder von Müttern mit CU deutlich häufiger hypotroph waren als Kinder von Mütter mit MC (U1: 47,62% vs. 28,13%; U8: 42,86% vs. 15,38%; U9: 30,77% vs. 14,29%)

Bezüglich der Hypertrophie ergab sich folgendes Bild: Zum Zeitpunkt der U1 gab es keinen deutlichen Unterschied. In der weiteren Entwicklung wurden knapp die Hälfte der Kinder von Müttern mit MC innerhalb unserer Studiengruppe übergewichtig. Jedoch keines der Kinder von Müttern mit CU. Diese Ergebnisse sollten auf Grund der geringen Fallzahl jedoch nicht überbewertet werden.

## Männlich vs. Weiblich

In der Betrachtung der Geschlechter bezüglich der Körperparametern gab es keine signifikanten Unterschiede, jedoch gab es Unterschiede, die rein deskriptiv auffällig waren.

Beispielsweise betrug der Mittelwert des Geburtsgewichts von Jungen 3,186 kg und der von Mädchen 2,857 kg. Wie schon zuvor erwähnt ist dieser Unterschied in der statistischen Analyse nicht signifikant, rein deskriptiv jedoch deutlich. Es ist möglich das geringere Geburtsgewicht der Mädchen in Zusammenhang zu setzen mit der gesteigerten Häufigkeit von CED-Schüben, die die Mütter unserer Studie erlitten, wenn sie mit einem Mädchen schwanger waren.

Die Körperlänge unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Geschlechtern. Auch im weiteren Verlauf der Betrachtung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Bei der Betrachtung der Hypo- und Hypertrophie ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Problematisch war hierbei die geringe Fallzahl bei den älteren Kindern.

### Schwangerschaft/Geburtsmodus/Komplikationen

Die durchschnittliche Dauer der Schwangerschaft innerhalb unserer Studiengruppe betrug 37,89 SSW und lag somit innerhalb der Norm. Jedoch wurden 28,3% (n=15) der Kinder vor der Vollendung der 37. SSW geboren. Die Häufung der Frühgeburten wurde auch schon von anderen Studiengruppen bestätigt<sup>7,8,32,61-64</sup>, war jedoch in den meisten Studien geringer ausgeprägt als in der vorliegenden Studie.

Unsere Studie konnte bezüglich des Geburtsmodus die Ergebnisse anderer Studien reproduzieren, die festgestellt hatten, dass Mütter mit einer CED häufiger per Sektio entbinden<sup>64,68</sup>.

Insgesamt war die Inzidenz von Fehl- und Totgeburten innerhalb der Studie erhöht im Vergleich zur Gesamtbevölkerung.

Die mit Abstand häufigste Komplikation während der Schwangerschaft war die Anämie, gefolgt von Übelkeit/Erbrechen und Hypertonie.

### ADHS:

Da innerhalb der Studiengruppe nur ein einzelner Fall von ADHS diagnostiziert wurde, können keine konkreten Schlüsse gezogen werden. Es lässt sich jedoch feststellen, dass die in unserer Studie festgestellte Prävalenz der ADHS niedriger war als die der Allgemeinbevölkerung.

Es lässt sich nicht sagen, ob ADHS häufiger bei Kindern von Müttern mit MC oder mit CU vorkommt. Dieses ist der zu geringen Fallzahl geschuldet. Nötig wäre eine Studie mit deutlich höherer Fallzahl, um die Unterschiede zu analysieren.

Erschwert wurde diese Studie durch die komplizierte und langwierige Akquise der Studiengruppe. Gründe hierfür waren ein schwieriger Rücklauf der Fragebögen, sowie veraltete Adressen in den Datenbanken der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Jedoch gilt auch zu

berücksichtigen, dass es in der Natur der Studie liegt die Entwicklung der Kinder über einen sehr langen Beobachtungszeitraum zurückzuverfolgen. Somit ist es unvermeidbar, dass ein gewisser Anteil der Daten nicht mehr auf dem aktuellen Stand ist. Ähnliche Studien mussten sich mit der gleichen Problematik bereits auseinandersetzen. Weitere Gründe für die Ablehnung der Teilnahme an der Studie konnten nicht eruiert werden. Es wäre jedoch denkbar bei einer Vertiefung der Fragestellung, evtl. im Rahmen einer weiteren Dissertation, auf die Möglichkeiten einer prospektiven Studie zurückzugreifen.

In eine weitere Studie sollten auch der Raucherstatus der Mutter, sowie die Aktivität der CED während der Schwangerschaft eingeschlossen werden, da diese einen Einfluss auf den Langzeitverlauf nach Entbindung haben. Beispielweise wurde das Rauchen der Mutter mit einem erniedrigten Geburtsgewicht in Verbindung gebracht<sup>69</sup>. Dieser spezifische Aspekt wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt, um nicht zu viele mögliche Beeinflussungsfaktoren auf die Kindesentwicklung zu untersuchen. Jedoch blendet diese Studie damit auch eine mögliche Beeinflussungsgröße aus.

Eine weitere Limitation dieser Studie, auf die die Studiengruppe jedoch keinen Einfluss hatte, ist die Tatsache, dass sich der Inhalt der „U“-Untersuchungen über die Zeit geändert hat. So erklärt sich beispielsweise die geringe Fallzahl beim Kopfumfang der Studienkinder. Gleichzeitig liegt hier auch eine Stärke dieser Studie im Vergleich zu anderen Untersuchungen, da die Daten von Ärzten erhoben wurden und somit als sehr akkurat einzuschätzen sind.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Kinder von Müttern zwar mit einen geringeren Körpergewicht und einer geringeren Körperlänge geboren werden, diese Defizite jedoch im Laufe der Kindheit tendenziell wieder ausgleichen. Dies ist eine erfreuliche Nachricht für Mütter oder werdende Mütter mit CED.

## 5 Abkürzungsverzeichnis

CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
MC	Morbus Crohn
CU	Colitis Ulcerosa
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
MTX	Methotrexat
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
Abb.	Abbildung
RKI	Robert-Koch-Institut
BMI	Body-Mass-Index
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
MD	Mittlere Differenz
MW	Mittelwert
SSW	Schwangerschaftswoche

## 6 Abbildungsanhang

- Abb. 1            Entwicklungsphasen der Schwangerschaft; ©Dr. Mark Hill, The University of New South Wales, Australia
- Abb. 2            Maternale Diagnoseverteilung
- Abb. 3            Boxplot bzgl. des Alters der Mutter bei Geburt und zum Zeitpunkt der Studie
- Abb. 4            Boxplot bzgl. des Diagnosealters und der Krankheitsjahre
- Abb. 5            Histogramm des Geburtsgewichts in kg mit Normalverteilung
- Abb. 6            Histogramm der Körperlänge in cm mit Normalverteilung bei der U1
- Abb. 7            Histogramm des Gewichts in kg mit Normalverteilung bei der U8
- Abb. 8            Histogramm der Körperlänge in cm mit Normalverteilung bei der U8
- Abb. 9            Histogramm des Kopfumfangs in cm mit Normalverteilung bei der U8
- Abb. 10           Histogramm des BMI mit Normalverteilung bei der U8
- Abb. 11           Histogramm der Gewichts in kg mit Normalverteilung bei der U9
- Abb. 12           Histogramm der Körperlänge in cm mit Normalverteilung bei der U9
- Abb. 13           Histogramm des BMI mit Normalverteilung bei der U9
- Abb. 14           Vergleich Gewicht in kg über die Zeit
- Abb. 15           Vergleich Größe in cm über die Zeit
- Abb. 16           Übersichtstabelle der Körperparameter
- Abb. 17           Definitionen Hypo- und Hypertrophie U1, U8 und U9
- Abb. 18           Streudiagramm: Gewicht/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 19           Streudiagramm: U8 Gewicht/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 20           Streudiagramm: U9 Gewicht/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 21           Streudiagramm: U1 Länge/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 22           Streudiagramm: U8 Länge/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 23           Streudiagramm: U9 Länge/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 24           Streudiagramm: U8 BMI/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 25           Streudiagramm: U9 BMI/Krankheitsjahre bis Geburt
- Abb. 26           Boxplot: Gewicht über U1, U8 und U9 nach Diagnose
- Abb. 27           Boxplot: Körperlänge über U1, U8 und U9 nach Diagnose
- Abb. 28           Boxplot: BMI über U8 und U9 nach Diagnose
- Abb. 29           Boxplot: Kopfumfang bei der U8 nach Diagnose
- Abb. 30           Verteilung der Geburtsmodi
- Abb. 31           Häufigkeiten der Schwangerschaftskomplikationen

Abb. 32      Medikamenteneinsatz in der Schwangerschaft

## 7 Anhang

### Fragebogen:

Betrifft nur ihr 1. Kind!!

Zusätzliche Fragen:

1. Wurde bei Ihnen ein Morbus Crohn (chronisch entzündliche Darmerkrankung) diagnostiziert?

Nein

Ja

Wenn ja, in welchem Jahr? \_ \_ \_ \_

2. Wurde bei Ihnen eine Colitis Ulzerosa (chronische entzündliche Darmerkrankung) diagnostiziert?

Nein

Ja

Wenn ja, in welchem Jahr? \_ \_ \_ \_

3. Falls 1. oder 2. „Ja“:  
Hatten Sie einen Schub Ihrer Darmerkrankung während der Schwangerschaft?

Nein

Ja

4. Gab es Komplikationen während Ihrer Schwangerschaft?

Nein

Ja

Wenn ja, welche?

Schwangerschaftsdiabetes

Übelkeit/Erbrechen

Bluthochdruck

Niedriger Blutdruck

Anämie (Blutarmut)

Andere: \_\_\_\_\_

5. Haben Sie während der Schwangerschaft eines oder mehrere der folgenden Medikamente eingenommen?

Kortison  Ja  Nein

Tacrolimus	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Infliximab/Remicade	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Azathioprin	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Methotrexat	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Puri-Nethol	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Prograf	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>
Humira/Adalumimab	Ja	<input type="checkbox"/>	Nein	<input type="checkbox"/>

6. Wurde bei Ihrem Kind ein Morbus Crohn ärztlich diagnostiziert?

Nein   
Ja

Wenn ja, in welchem Jahr? \_ \_ \_ \_

7. Wurde bei Ihrem Kind eine Colitis Ulzerosa ärztlich diagnostiziert?

Nein   
Ja

Wenn ja, in welchem Jahr? \_ \_ \_ \_

8. Wurde jemals von einem Arzt ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom) bei Ihrem Kind diagnostiziert?

Nein   
Ja

Wenn ja, in welchem Jahr? \_ \_ \_ \_

Ist Ihr Kind schulpflichtig? Wenn nicht, dann nicht zu beantworten.

9. In welchem Alter wurde Ihr Kind eingeschult?

\_ \_ Jahre

U1:

AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knapp- schaft	PKV	Sonstige

# U1

①

## Neugeborenen- Erstuntersuchung

Schwangerschaft

Serie

②

Geburtsjahr der Mutter 19

Schwangerschaften (mit dieser)

Anzahl der Vorsorge-Untersuchungen

Geburten (mit dieser) vor Entbindung in Klinik vorgestellt

Erst-Untersuchung in SSW stat. Aufenthalt ante partum in Wochen

Nach Katalog A/B dokumentierte wichtigste Risikoziffern<sup>1</sup>

Geburtsdatum

vollendete SSW  extern entbunden  ja

③

Geburt

Geschlecht  m  w  Mehrling

Geburtsmodus  spontan  Sektio  vaginale Operation

Kindslage  Schädel-  
lage  Beckenendlage  Querlage

Körpergewicht  g

Körperlänge  cm

Apgar-Zahl 5'/10'

pH-Wert (Nabelarterie)

auffällige Fehlbildung Besonderheiten  ja  nein

Sonstige Bemerkungen:	Datum
	20
Vitamin-K-Prophylaxe <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

U8:

	AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knepp-schalt	PKV	Sonstige	
--	-----	-----	-----	-----	------	-----	--------------	-----	----------	--

U8

43.-48. Lebensmonat

①

---

②

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">männl.</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">weibl.</td> </tr> </table>	männl.	weibl.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">20</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> </table> Geburtsjahr des Kindes	20				
männl.	weibl.							
20								

---

③

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">Körpergewicht</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">g</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>	Körpergewicht					g					<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">Körperlänge</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">cm</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>	Körperlänge					cm					<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">Kopfumfang</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">cm</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>	Kopfumfang					cm				
Körpergewicht																																
g																																
Körperlänge																																
cm																																
Kopfumfang																																
cm																																

---

④

Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt  ja  nein

---

⑤

Gesicherte Diagnosen (ICD)	Abzuklärende Verdachtsdiagnosen (Klartext oder ICD)

---

⑥

Aufklärung über Impfungen erfolgt:  ja  nein

Impfungen altersentsprechend erfolgt:  ja  nein

Nächster Impftermin: 

T	T	M	M	J	J
---	---	---	---	---	---

Sonstige Bemerkungen:

Arztstempel/Unterschrift

20
----

  
 Datum

Bitte Kohlepapier einlegen

Bitte – falls zutreffend – die auffälligen Befunde bzw. Angaben ankreuzen U8

**A) Erfragte Befunde**

**Bauchorgane**

- Krampfanfälle
- Miktionsstörungen
- gehäufte Infektionen
- altersgem. Sprache fehlt (z. B. kein Sprechen in Sätzen in der Ich-Form\*)
- Aussprachestörungen (z. B. Stottern, schwere Stammlefehler, unverständliche Sprache)
- Verhaltensauffälligkeiten (z. B. Einmässen, ausgeprägte nächtl. Durchschlafstörungen, Störungen des sozialen Kontaktes, Stereotypien, unkonzentriertes Spielen)
- auffällige motorische Ungeschicklichkeit

**Bauchorgane**

- Hernie re/li
- Lebervergrößerung
- Milzvergrößerung
- anderer path. Befund

**Geschlechtsorgane**

- Hodenhochstand re/li
- Phimose
- andere Anomalie (z. B. Hydrocele, Hypospadie, Hymenalatresie)

**Harn**

- auffälliger Harnbefund

**Skelettsystem**

**Schädel** (bitte Schädelumfang in Diagramm eintragen)

- abnormer Kopfumfang

**Brustkorb/Wirbelsäule**

- Fehlbildung oder Fehllage (im Stand Skoliose, vermehrte Brustkyphose oder Lendenlordose, Lendenkyphose, Beckenschiefstand)

**Gliedmaßen**

- unphysiol. X-Beine oder O-Beine, Frage: Schuhwerk richtig? (Zwischen Großzehe und Schuhkappe mind. 1 cm Abstand, biegsame Sohle)

**Erhöbte Befunde**

**Körpermaße** (bitte in das Somatogramm eintragen)

- Untergewicht
- Übergewicht
- Minderwuchs
- Disproportion

**Haut**

- auffällige Blässe
- Cyanose
- Pigmentanomalie
- Hämatom
- ernste Verletzungsfolge
- chron. entzündliche Hautveränderung

**Brustorgane**

**Hals/Herz**

- Struma
- lageunabh. Herzgeräusch
- Rhythmusstörung
- verlagerter oder hebender Herzspitzenstoß
- Pulsdiff. zwischen Arm- und Beinarterien

**Lunge**

- path. Auskultationsbefund
- Dyspnoezeichen bei Belastung

**Sinnesorgane**

**Augen**

- Schielen re/li
- auffällige Kopfhaltung beim Fixieren
- Sehschwäche re/li (monokulare Sehprüfung mit Bildtafel oder Sehtest)

**Mund**

- Karies
- Kiefer- und/oder Zahnstellungsanomalie

**Nase**

- behinderte Nasenatmung

**Ohren**

- beeinträchtigtes Hörvermögen re/li (Hörtest)

**Motorik und Nervensystem**

- Gangasymmetrie
- bei Stand mit geschlossenen Augen (10 Sek.) unsicheres Gleichgewicht
- Einbeinstand weniger als 3 Sek. re/li
- konstante Asymmetrie von Tonus, Bewegungen, Reflexen
- Muskelschwäche

**C) Ergänzende Angaben**

- Fluoridprophyl. nicht fortgeführt
- Eltern unzufrieden mit Entwicklung und Verhalten des Kindes, weil:
- seit letzter Früherkennungsuntersuchung entwicklungsgefährdende Erkrankung oder Operation, welche:

U9:

	AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knepp-schalt	PKV	Sonstige	
--	-----	-----	-----	-----	------	-----	--------------	-----	----------	--

U9

60.-64. Lebensmonat  
5 Jahre

①

---

②

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;">männl.</td> <td style="width: 50%; text-align: center;">weibl.</td> </tr> </table>	männl.	weibl.	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">20</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> </table> Geburtsjahr des Kindes	20				
männl.	weibl.							
20								

---

③

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">Körpergewicht</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">g</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>	Körpergewicht					g					<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">Körperlänge</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">cm</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>	Körperlänge					cm					<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center;">Kopfumfang</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">cm</td> <td colspan="4"></td> </tr> </table>	Kopfumfang					cm				
Körpergewicht																																
g																																
Körperlänge																																
cm																																
Kopfumfang																																
cm																																

---

④

Gesamteindruck: Kind altersgemäß entwickelt  ja  nein

---

⑤

Gesicherte Diagnosen (ICD)	Abzuklärende Verdachtsdiagnosen (Klartext oder ICD)

---

⑥

Aufklärung über Impfungen erfolgt:  ja  nein

Impfungen altersentsprechend erfolgt:  ja  nein

Nächster Impftermin: 

T	T	M	M	J	J
---	---	---	---	---	---

Sonstige Bemerkungen:

Arztstempel/Unterschrift

20
----

  
 Datum

Bitte Kohlepapier einlegen

Bitte – falls zutreffend – die auffälligen Befunde bzw. Angaben ankreuzen U9

**A) Erfragte Befunde**

**Brustorgane**

- Eltern besorgt über Entwicklung des Kindes
- Krampfanfälle (Fieberkrämpfe)
- gehäufte länger dauernde Infektionen
- Sprachstörungen (deutl. Fehler in Grammatik und/oder Satzbildung)
- Aussprachestörungen (z. B. Stammeln, Stottern, Poltern)
- Sprachverständnis (verst. häufig nicht, wenn ihm etwas gesagt wird)
- Verhaltensauffälligkeiten (z. B. - eingeschränkte Blasen- und Darmkontrolle, - ausgeprägte Ein- u. Durchschlafstörungen, - Störungen des Sozialverhaltens (Aggressivität, keine Freunde, spielt nicht mit Gleichaltrigen), - kann sich nicht anziehen, - spielt nicht planvoll und ausdauernd)
- auffällige motorische Ungeschicklichkeit (z. B. beim Ballspiel, Laufen, Springen)
- malt/bastelt nicht oder ungern
- Atemnot in Ruhe und/oder bei Belastung

**Brustorgane**

- Struma
- lageunabh. Herzgeräusch
- Rhythmusstörung
- path. Auskultationsbefund

**Bauchorgane**

- Hernien
- Lebervergrößerung
- Milzvergrößerung
- anderer path. Befund

**Geschlechtsorgane**

- Hodenhochstand re/li
- Variocele re/li
- Phimose
- Auffälligkeiten am äußeren weiblichen Genitale

**Harn**

- auffälliger Harnbefund (Mehrfachteststreifen)

**Skelettsystem**

**Brustkorb/Wirbelsäule**

- Fehlbildung oder Fehllage (z. B. Skoliose, Beckenschiefstand)

**Gliedmaßen**

- unphysiol. X-Beine oder O-Beine, Frage: Schuhwerk richtig? (Zwischen Großzehe und Schuhkappe mind. 1 cm Abstand, biegsame Sohle)

**Erhöbte Befunde**

**Körpermaße** (bitte in das Somatogramm eintragen)

- Untergewicht
- Übergewicht
- Minderwuchs
- Hochwuchs

**Haut**

- Pigmentanomalie
- Hämatome
- ernste Verletzungsfolge
- chron. entzündliche Hautveränderung (z. B. bei atopischer Dermatitis)

**Sinnesorgane**

**Augen**

- Schielen re/li
- auffällige Kopfhaltung beim Fixieren
- Sehschwäche re/li (monokulare Sehprüfung mit Bildtafel oder Sehtest)
- auffälliger Stereotest

**Mund**

- Karies
- Kiefer- und/oder Zahnstellungsanomalie

**Nase**

- behinderte Nasenatmung

**Ohren**

- beeinträchtigtes Hörvermögen re/li (Hörtest)

**Motorik und Nervensystem**

- Gangasymmetrie
- Hüpfen auf einem Bein mind. dreimal re/li, unsicher
- Gehen auf einer Linie von 2 m Ferse zu Zehe mehr als 3 Abweichungen
- reduzierte Muskelkraft (Arm re/li, Bein re/li)
- Patellarsehnenreflex fehlend oder auff. Seitendiff.
- Abzeichnen von Kreis, Quadrat und Dreieck von Vorlage auffallend fehlerhaft

**C) Ergänzende Angaben**

- Fluoridprophyl. nicht fortgeführt
- seit letzter Früherkennungsuntersuchung entwicklungsgefährdende Erkrankung oder Operation, welche:

**Ethikvotum:**



Charité | 10117 Berlin

Herrn  
Prof. Dr. med. Andreas Sturm  
Med. Klinik, Hepatologie, Gastroenterologie

CVK

cc: Lorenz Stoehr

Ethikkommission  
Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum  
Vorsitzender: Prof. Dr. jur. R. Seeland

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-517222  
Fax: 030/450-517952

[www.charite.de/ethikkommission](http://www.charite.de/ethikkommission)

Datum: 21.05.2012

Einfluss chronisch entzündlicher Darmerkrankungen auf die Schwangerschaft und  
Kindesentwicklung

**Antragsnummer: EA2/018/12**

Vorgang vom 16.05.2012 per E-Mail

Sehr geehrter Herr Professor Sturm,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang des Schreibens von Herrn Stoehr vom 16.05.2012 mit  
folgender Anlage:

- Prüfbescheid des Datenschutzbeauftragten

Die Auflagen laut Votum vom 28.02.2012 somit erfüllt.  
Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. jur. R. Seeland  
Vorsitzender

## 8 Literaturverzeichnis

1. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases* 2006;12 Suppl 1:S3-9.
2. Monsen U, Brostrom O, Nordenvall B, Sorstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:214-8.
3. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:655-7.
4. Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:847-55.
5. Heetun ZS, Byrnes C, Neary P, O'Morain C. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:513-33.
6. Molnar T, Farkas K, Nagy F, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2010;45:1302-6.
7. Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *The American journal of gastroenterology* 2002;97:641-8.
8. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830-7.
9. Ludvigsson JF, Ludvigsson J. Inflammatory bowel disease in mother or father and neonatal outcome. *Acta Paediatr* 2002;91:145-51.
10. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med* 2000;67:263-8.
11. Svartz N. Sulfasalazine: II. Some notes on the discovery and development of salazopyrin. *The American journal of gastroenterology* 1988;83:497-503.
12. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16.
13. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1959;1:387-94.

14. Lundberg IE, Grundtman C, Larsson E, Klareskog L. Corticosteroids--from an idea to clinical use. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:7-19.
15. Xu CT, Meng SY, Pan BR. Drug therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004;10:2311-7.
16. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:630-42.
17. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1048-56.
18. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:589-97.
19. Benson A, Barrett T, Sparberg M, Buchman AL. Efficacy and safety of tacrolimus in refractory ulcerative colitis and Crohn's disease: a single-center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:7-12.
20. Naganuma M, Fujii T, Watanabe M. The use of traditional and newer calcineurin inhibitors in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2011;46:129-37.
21. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD000545.
22. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1604-9.
23. Ananthkrishnan AN, Attila T, Otterson MF, et al. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:682-8.
24. Bastida G, Nos P, Aguas M, et al. The effects of thiopurine therapy on health-related quality of life in Inflammatory Bowel Disease patients. *BMC Gastroenterol* 2010;10:26.
25. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD007216.
26. Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics. *The American journal of gastroenterology* 2011;106:214-23; quiz 24.

27. Rubin DT, Mulani P, Chao J, et al. Effect of adalimumab on clinical laboratory parameters in patients with Crohn's disease: Results from the CHARM trial. *Inflamm Bowel Dis* 2011.
28. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984;25:52-6.
29. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO, 3rd, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981;75:265-9.
30. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, Stein J. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. *Dig Dis* 2009;27:341-6.
31. Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut* 2003;52:159-61.
32. Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-53.
33. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011;5:95-100.
34. Siegmund B, Zeitz M. [Inflammatory bowel disease and pregnancy]. *Z Gastroenterol* 2009;47:1069-74.
35. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:88-110.
36. Penn I, Makowski EL, Harris P. Parenthood following renal transplantation. *Kidney Int* 1980;18:221-33.
37. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-8.
38. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut* 2005;54:890.
39. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The successful use of adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci* 2006;51:2045-7.
40. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995;38:1722-32.
41. Kane SV, Sable K, Hanauer SB. The menstrual cycle and its effect on inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: a prevalence study. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1867-72.

42. Hoffmann JC, Autschbach F, Bokemeyer B, et al. [Short version of the updated German S3 (level 3) guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:1924-9.
43. Moody G, Probert CS, Srivastava EM, Rhodes J, Mayberry JF. Sexual dysfunction amongst women with Crohn's disease: a hidden problem. *Digestion* 1992;52:179-83.
44. de Rooy EC, Toner BB, Maunder RG, et al. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: results from a clinical population. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1816-21.
45. Mussell M, Bocker U, Nagel N, Singer MV. Predictors of disease-related concerns and other aspects of health-related quality of life in outpatients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1273-80.
46. Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:329-34.
47. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106-12.
48. Hesse V, Voigt M, Salzler A, et al. Alterations in height, weight, and body mass index of newborns, children, and young adults in eastern Germany after German reunification. *J Pediatr* 2003;142:259-62.
49. Heller G, Schnell RR, Misselwitz B, Schmidt S. [Umbilical blood pH, Apgar scores, and early neonatal mortality]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003;207:84-9.
50. Public Use File KiGGS, Kinder- und Jugendgesundheitssurvey 2003-2006, Robert Koch-Institut, Berlin 2008.
51. Dt. Ges. f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jungendalter. Deutscher Ärzte Verlag, 3. überarbeitete Auflage 2007 - ISBN: 978-3-7691-0492-9, S. 239-254.
52. Kirksey A, Wachs TD, Yunis F, et al. Relation of maternal zinc nutriture to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. *Am J Clin Nutr* 1994;60:782-92.
53. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, et al. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr* 2002;140:165-70.
54. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:889-94.

55. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003;29:587-93.
56. Bath SC, Steer CD, Golding J, Emmett P, Rayman MP. Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Lancet* 2013.
57. Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:193-7.
58. S3-Leitlinie "Therapie der Adipositas im Kinder- und Jugendalter", Version 2009, herausgegeben durch die "Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. In.
59. Moss A, Klenk J, Simon K, Thaiss H, Reinehr T, Wabitsch M. Declining prevalence rates for overweight and obesity in German children starting school. *Eur J Pediatr* 2012;171:289-99.
60. Brühl, B., Döpfner, M., Lehmkuhl, G.: Der Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) – Prävalenz hyperkinetischer Störungen im Elternurteil und psychometrische Kriterien. *Kindheit und Entwicklung* 9, 115-125 (2000)
61. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J* 2002;78:23-6.
62. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2426-30.
63. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-6.
64. Ajslev TA, Sorensen TI, Jess T. Maternal inflammatory bowel disease and offspring body size: a prospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:709-17.
65. Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:328-32.
66. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Chrousos GP. Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm Res* 2003;59:161-79.
67. Diego MA, Jones NA, Field T, et al. Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. *Psychosom Med* 2006;68:747-53.
68. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:509-15.
69. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:201-10.

## **Selbstständigkeitserklärung**

„Ich, Lorenz Stoehr, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der Einfluss maternaler chronisch entzündlicher Darmerkrankungen auf die Geburt und Kindesentwicklung“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf:**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.