

Verhalten und zirkadiane Glukokortikoide bei präpubertären monozygoten Zwillingen mit Geburtsgewichtsunterschieden aufgrund des fetofetalen Transfusionssyndroms

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Nora Helen Eberhardt

aus Walla Walla/USA

2026

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Bettina Christine Gohlke
2. Gutachter: Prof. Dr. Lorenz Grigull

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2026

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde, Sektion Kinder-Endokrinologie, -Diabetologie,
-Adipositas und Stoffwechsel

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	5
1.1	Einleitung	5
1.2	Material und Methoden	7
1.3	Ergebnisse	14
1.4	Diskussion	26
1.5	Zusammenfassung	32
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	34
2.	Veröffentlichungen	41
3.	Erklärung zum Eigenanteil	42
4.	Danksagung	43

Abkürzungsverzeichnis

AGA	Appropriate for gestational age, Geburtsgewicht liegt zwischen -2 bis +2 SDS bezogen auf das entsprechende Gestationsalter
Delta Δ	Differenz zwischen den Zwillingen innerhalb eines Paares (Δ = ehemals kleinerer Zwilling - ehemals größerer Zwilling)
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom
LASSO-Verfahren	„least absolute shrinkage and selection operator“
SD/SDS	Standardabweichung/Standard deviation score
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SGA	Small for gestational age, Geburtsgewicht liegt unter -2 SDS bezogen auf das Gestationsalter

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Ein niedriges Geburtsgewicht kann durch verschiedene intrauterine Beeinträchtigungen entstehen. Dies kann wiederum im späteren Leben Folgen haben und zu metabolischen, kardiovaskulären und endokrinen Beeinträchtigungen sowie zu neurologischen Entwicklungsstörungen (Boo und Harding, 2006; Fowden und Forhead, 2004) führen. Eine Patientengruppe, bei der gehäuft niedrige Geburtsgewichte durch intrauterine Mangelversorgung entstehen, sind monozygote Zwillinge mit fetofetalem Transfusionssyndrom (FFTS). Bei diesem Krankheitsbild kommt es durch ungleich gerichtete Anastomosen in der geteilten Plazenta zu einer unterschiedlichen Verteilung von Blut und in der Folge auch von Nährstoffen und Fruchtwasser zwischen den Zwillingen (Baschat et al., 2011). Diese Anastomosen können durch eine gezielte intrauterine Laserbehandlung aufgehoben werden (Mosquera et al., 2012). Bis dahin und bei unvollständigem Verschluss auch noch danach kommt es aufgrund dieses Ungleichgewichts zu einer unterschiedlichen Entwicklung der sonst genetisch identischen Zwillinge. Der sogenannte Donor erhält weniger Blut und Nährstoffe, sodass die Entwicklung und somit auch das Gewicht beeinträchtigt sind. Der Akzeptor-Zwilling ist durch die Blutverteilung zu seinen Gunsten gut versorgt bis sogar überversorgt (Hecher et al., 2018). Somit liegen in einem solchen Zwillingspaar ein Donor mit niedrigerem Geburtsgewicht und ein Akzeptor mit höherem Geburtsgewicht vor. Dies eignet sich für Untersuchungen, bei denen die Auswirkungen eines unterschiedlichen Geburtsgewichts auf das metabolische und das endokrine System im Fokus stehen. Die Kohorte der genetisch identischen, monozygoten Zwillinge hat darüber hinaus dieselben maternalen Bedingungen. Die Probanden unterscheiden sich also lediglich in den pränatalen Bedingungen, die das unterschiedliche Geburtsgewicht zur Folge haben.

Die meisten Untersuchungen zu den Folgen eines niedrigen Geburtsgewichts wurden an Einlingen und Kontrollprobanden vorgenommen. So wurde festgestellt, dass Kinder, die mit niedrigem Geburtsgewicht (Ibáñez et al., 2011) oder als „small for gestational age“ (SGA) geboren wurden (Veening et al., 2004) später hormonelle Auswirkungen zeigen

können, wie zum Beispiel eine frühere Adrenarche, eine Hyperandrogenämie und einen früheren Pubertätsbeginn. Im Hinblick auf Glukokortikoide sind die Studienergebnisse jedoch widersprüchlich. Einige Studien fanden im Vergleich zu normalgewichtigen Neugeborenen höhere Kortisolspiegel bei Kindern mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (Gohlke et al., 2015) sowie bei Jugendlichen ohne Aufholwachstum („catch-up growth“), die SGA zur Welt gekommen waren (Petratiené et al., 2019). Auch bei Erwachsenen, die mit einem niedrigen Geburtsgewicht geboren wurden, wurden höhere Kortisolspiegel nachgewiesen (Szathmári et al., 2001). Demgegenüber wurden in anderen Studien niedrigere Kortisolkonzentrationen im Speichel von Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (Wadsby et al., 2014) sowie in der ersten Lebenswoche von SGA-Kindern gemessen (Osterholm et al., 2012).

Außerdem konnte ein Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht mit psychischer Gesundheit aufgewiesen werden. Ein höheres Risiko für psychiatrische Erkrankungen konnte bei Probanden mit einem niedrigem Geburtsgewicht aufgezeigt werden (Boyle et al., 2011; Franzek et al., 2008; Faa et al., 2016). Bei ehemals SGA geborenen treten vermehrt Angststörungen auf (Boyle et al., 2011). Es wurde vermutet, dass eine Erklärung für diese psychologischen Auffälligkeiten in einem Zusammenhang von Geburtsgewicht und Psyche zu den Veränderungen im Glukokortikoidmetabolismus liegen könnte. Junge Erwachsene, ehemals mit extrem niedrigem Geburtsgewicht geboren, gaben selbst mehr internalisierendes Problemverhalten an, wenn sie in der Messung nach einem Stressgespräch einen höheren Kortisolspiegel hatten (Waxman et al., 2015). Andererseits wurden bei Kindern mit sehr niedrigem Geburtsgewicht und geringeren Kortisolkonzentrationen mehr Verhaltensprobleme berichtet (Wadsby et al., 2014).

Bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität ergaben Studien, dass die Befragung der Eltern bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht eine geringere Lebensqualität ergab im Vergleich zur Selbsteinschätzung. Diese Studien bezogen sich jedoch auf Effekte einer Wachstumshormontherapie (Bannink et al., 2005; Lem et al., 2012) oder untersuchten nicht den Zusammenhang mit adrenalen Hormonen (Baumann et al., 2016; Zwicker und Harris, 2008).

Im Rahmen von Studien an Einlingen ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Folgen für den Glukokortikoidmetabolismus und Verhaltensprobleme bei niedrigem Geburtsgewicht.

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob ein Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht, Glukokortikoiden und Verhaltensauffälligkeiten bei monozygoten Zwillingen mit unterschiedlichem Geburtsgewicht bestätigt werden kann.

1.2 Material und Methoden

Studiendesign und -teilnehmer

Die für diese Studie rekrutierte Kohorte besteht aus monozygoten Zwillingen, welche während der Schwangerschaft mit FFTS diagnostiziert wurden und zwischen Februar 2010 und Oktober 2015 am Universitätsklinikum Bonn eine intrauterine Lasertherapie erhalten haben. Diese Kohorte wurde bereits für andere Studien unserer Arbeitsgruppe rekrutiert, sodass auch diese Studie Teil einer longitudinalen, prospektiven Kohortenstudie ist. In der ersten Studie an dieser Kohorte haben 71 Zwillingspaare, von denen beide Zwillinge überlebt hatten, teilgenommen. In der aktuellen Studie konnten 46 Paare eingeschlossen werden. Die Teilnehmerzahl unterscheidet sich, da Ausschlusskriterien wie körperliche Behinderung, schwere Erkrankung oder begonnene Pubertät berücksichtigt werden mussten. Ein weiteres Ausschlusskriterium aufgrund der Untersuchung von Glukokortikoiden im Speichel war, dass keiner der Zwillinge eine systemische Steroidtherapie erhalten hatte. Die Familien wurden zunächst telefonisch kontaktiert und zu diesen Punkten befragt. Einige Familien waren nicht erreichbar oder lehnten eine Teilnahme ab. Von den 46 teilnehmenden Paaren waren 19 weiblich und 27 männlich. Ein Übersichtsflussdiagramm zum Einschlussverfahren der Teilnehmer ist in der ersten Abbildung dargestellt (Abbildung 1. Flussdiagramm des Einschlussverfahrens der Studienkohorte. „Figure 1. Flowchart of the process of the cohort recruitment.“ (Eberhardt et al., 2024)).

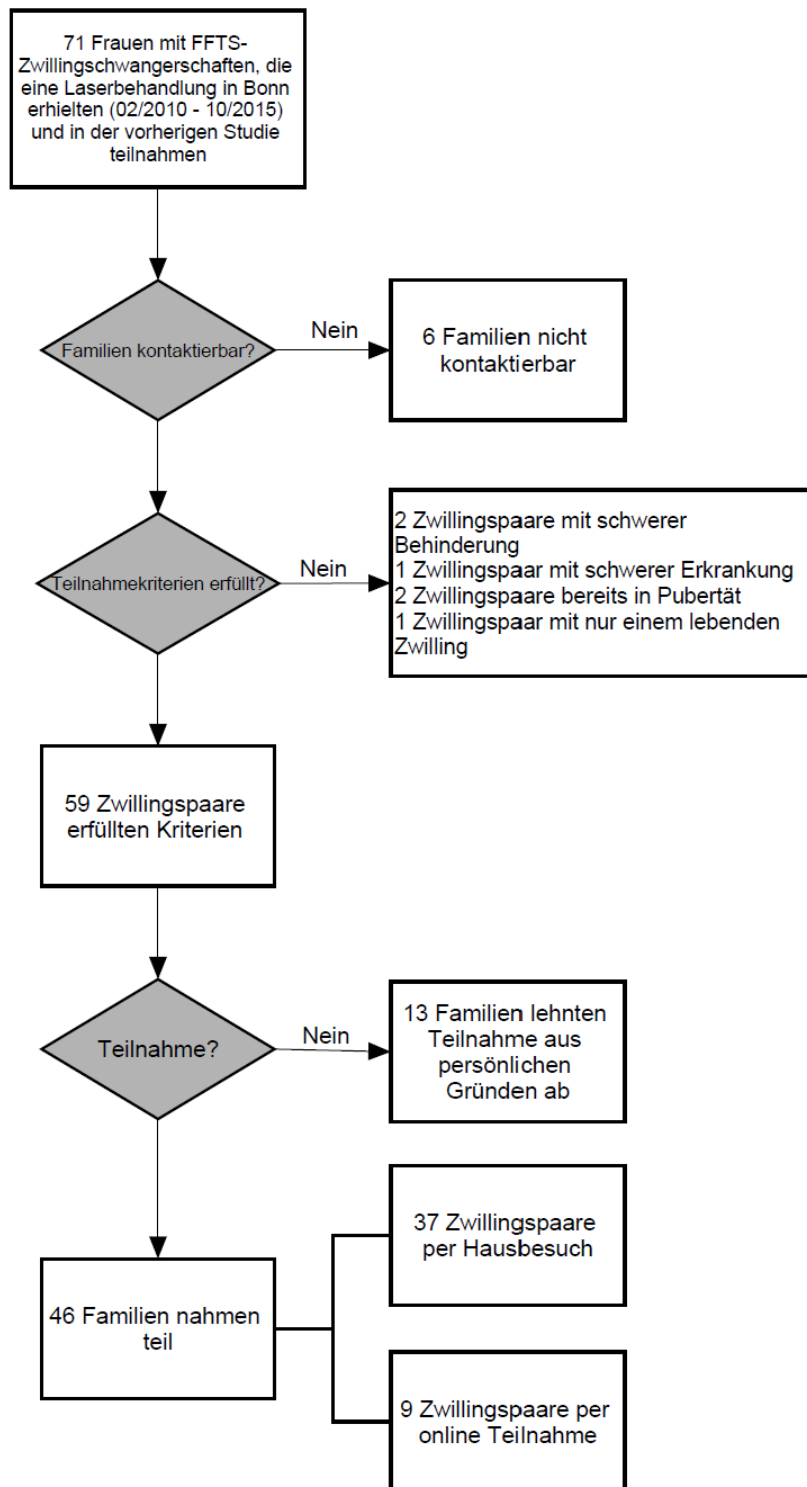


Abb. 1: Flussdiagramm des Einschussverfahrens der Studienkohorte. FCTS = Fetofetales Transfusionssyndrom. Abbildung entnommen und adaptiert aus „Figure 1. Flowchart of the process of the cohort recruitment.“ (Eberhardt et al., 2024). Eine Druckgenehmigung hierfür sowie für alle weiteren Abbildungen und Tabellen aus der o.g. Publikation liegt vor.

Zwischen September 2020 und März 2021, also während der Corona-Pandemie, wurden die Studiendaten erhoben. Die Teilnahme erfolgte entweder im Rahmen eines Hausbesuches oder durch eine Online-Videokonferenz. Letzteres wurde durch neun von 46 Familien bevorzugt. Alle Familien gehörten der gesellschaftlichen Mittelschicht an. Der Großteil (41 Paare) waren deutschstämmig, drei Familien hatten eine slavische Abstammung und jeweils eine Familie hatte eine mediterrane beziehungsweise arabische Abstammung.

In diesen FFTS-Zwillingspaaren wird beim ehemals kleineren Zwilling vom Donor gesprochen und beim ehemals größeren Zwilling vom Akzeptor. Die Kinder wurden in einem Durchschnittsalter von 6,9 Jahren gesehen (die jüngsten waren 4,9 Jahre und die ältesten 10,6 Jahre) und waren alle präpubertär.

Das durchschnittliche Entbindungsalter betrug 30,6 Wochen mit einer Spanne vom Minimum mit 23,3 Wochen bis zum Maximum von 36,4 Wochen. In unserer Arbeitsgruppe wurde eine Klassifikation der Geburtsgewichtsunterschiede innerhalb eines Zwillingspaares etabliert (Gohlke et al., 2010; Schulte et al., 2016). So sind Zwillinge mit einem Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS konkordant und mit einem Unterschied von ≥ 1 SDS diskordant. In dieser Kohorte waren 29 Paare konkordant, davon 13 weiblich. In der konkordanten Subgruppe lag das durchschnittliche Gestationsalter bei 30,22 Wochen (Spannweite 23,29 - 35,86 Wochen). 17 Paare waren diskordant, davon sechs weiblich. Im Durchschnitt wurden die Kinder in dieser Gruppe mit einem Gestationsalter von 31,18 Wochen entbunden (Spannweite 26,29 - 36,43 Wochen). Fünf Kinder hatten ein Geburtsgewicht von < -2 SDS und waren somit SGA, davon waren alle ehemals kleinere Zwillinge. Vier davon waren männlich.

Alle Vergleiche wurden innerhalb eines Zwillingspaares vorgenommen, da diese im selben Umfeld aufgewachsen und denselben Stressoren ausgesetzt waren. So konnten möglichst viele Störfaktoren ausgeschlossen werden.

Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Universitätsklinik Bonn genehmigt (Studennummer 410/20). Jede teilnehmende Familie hat schriftlich eingewilligt. Die Studienbedingungen entsprechen den ethischen Vorgaben der Universitätsklinik Bonn

und stimmen überein mit der Helsinki Deklaration von 1964 sowie deren späteren Änderungen.

Datenerhebung

Im Rahmen der Hausbesuche wurden in der Anamnese Fragen zur Gesundheit und Entwicklung der Kinder gestellt. In den Untersuchungen während der Hausbesuche wurden alle Zwillinge mit derselben Waage, portablen Messlatte und demselben Maßband - für den Kopfumfang - vermessen. Es wurden außerdem die Maße aus allen Vorsorgeheften („U-Hefte“) gesammelt. Somit konnten die Daten der ersten vier Lebensjahre ausgewertet werden und es war feststellbar, ob ein Aufholwachstum stattgefunden hatte. In dieser Studie war dies folgendermaßen definiert: Standardabweichung des Größenunterschieds innerhalb eines Zwillingspaares im Alter von vier Jahren - Standardabweichung des Geburtslängenunterschieds innerhalb eines Zwillingspaares = Aufholwachstum innerhalb eines Zwillingspaares. Bei der körperlichen Untersuchung wurde anhand der Klassifikation nach Tanner eine bereits begonnene Pubertät ausgeschlossen.

Bei den Hausbesuchen wurden zwei Fragebögen ausgehändigt. Für alle Teilnehmer wurde der sogenannte „Strengths and Difficulties Questionnaire“ (SDQ) verwendet. Dieser Fragebogen dient der Erhebung von Verhaltensweisen und enthält 25 Fragen zu folgenden Kategorien: emotionale Probleme, Verhaltensprobleme, Hyperaktivität, Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen, prosoziales Verhalten. Anhand einer drei Punkt Likert Skala zu Beschreibungen von Situationen sollten die Eltern die Zwillinge individuell beurteilen (Tsang et al., 2012; Woerner et al., 2002).

Um einen Vergleich der Selbst- und Fremdeinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität („health related quality of life“) zu erhalten, wurde bei den Kindern, die acht Jahre oder älter waren, der KIDSCREEN-52 ausgehändigt. Dies traf auf zehn Zwillingspaare zu. Der Fragebogen wurde pro Zwilling vom Kind selbst und von einem Elternteil ausgefüllt. Es sollte beim Beurteilen von geschilderten Szenarien anhand einer fünf Punkt Likert Skala an die vergangene Woche gedacht werden. Insgesamt besteht der Fragebogen aus 52 Situationsschilderungen hinsichtlich des körperlichen und

psychologischen Wohlbefindens, Stimmungen und Emotionen, Selbstwahrnehmung, Autonomie, Beziehung zu Eltern und zum Zuhause, der finanziellen Möglichkeiten, Beziehungen zu Gleichaltrigen und sozialer Unterstützung, des schulischen Umfelds und der sozialen Akzeptanz (Ravens-Sieberer et al., 2008; Ravens-Sieberer et al., 2014). In einem Zwillingspaar beantwortete eines der Kinder keine Fragen der Kategorie „Stimmungen und Emotionen“ und sowohl die Eltern als auch die Zwillinge gaben keine Antwort an bei zwei von drei Fragen in der Kategorie „finanzielle Möglichkeiten“.

Neben der Erhebung von Verhaltensauffälligkeiten und Problemen im Alltag der Kinder waren Glukokortikoide ein weiterer Gegenstand der Untersuchung. Diese wurden in Speichelproben gemessen und mit den Ergebnissen des SDQ korreliert, um mögliche Zusammenhänge zu untersuchen. Um zirkadiane Steroidprofile zu erhalten, wurden die Familien gebeten, die Proben nach dem Aufwachen (7 Uhr), um 13 Uhr, 18 Uhr sowie vor dem zu Bett gehen (21 Uhr) zu sammeln. Die Eltern erhielten dafür schriftliche sowie mündliche Anweisungen und durften selbst einen Tag wählen, der für die Familie am günstigsten war. Wichtig war jedoch, dass die Proben eines Zwillingspaars am selben Tag gewonnen wurden. Der Speichel wurde durch Wattestangen gesammelt, welche für mindestens 60 Sekunden im Mund belassen werden sollten. Die Proben wurden durch die Familien per Post zurückgesandt und dann bei -20°C gelagert bis zur Auswertung. Im gefrorenen Zustand wurden die Proben ins auswertende Labor in Kiel gesendet, sodass die Proben nur einmal aufgetaut wurden. Die Auswertung im kinderendokrिनologischen Labor des universitären MVZ, Kiel wurde durch „liquid chromatography-tandem mass spectrometry“ (LC-MS/MS) durchgeführt und es wurden insgesamt 13 Hormone untersucht. Da in dieser Studie Glukokortikoide im Fokus standen, wurden sechs dieser Hormone weiter analysiert: Kortisol, Kortison, 11-Deoxykortisol, 21-Deoxykortisol, Kortikosteron und 11-Deoxycorticosteron. Aufgrund einer nicht ausreichenden Speichelmenge in manchen Proben, konnten nicht alle sechs Glukokortikoide zu allen vier Zeitpunkten gemessen werden. Von einem Zwillingspaar wurden keine Speichelproben zur Verfügung gestellt. Kortisol und Kortison wurden priorisiert und wenigstens eines dieser Glukokortikoide konnte in einer der Proben der Probanden untersucht werden. Es wurden auch die kumulativen Tageswerte der Glukokortikoide untersucht. Dafür wurden die Konzentrationen der vier Zeitpunkte addiert. Da Vergleiche immer innerhalb eines

Zwillingspaares stattfanden, wurde ein Paar automatisch aus dieser Analyse ausgeschlossen, wenn bei einem der beiden Zwillinge einer von vier Werten fehlte.

Im Unterschied zu den Hausbesuchen wurden bei den per Videokonferenz teilnehmenden Familien mündlich detaillierte Anweisungen gegeben, um Körpergröße und -gewicht sowie den Kopfumfang beider Kinder möglichst genau zu messen. Aus dieser Gruppe wurden von einer Familie keine Daten zu diesen Parametern gestellt. Um eine bereits beginnende Pubertät anhand der Tanner Stadien auszuschließen, wurden den Eltern genaue Anweisungen für diese Untersuchung und Beurteilung gegeben. Bezüglich der Fragebögen wurde diesen Familien der SDQ im Sinne eines Interviews vorgelesen und beantwortet und die KIDSCREEN-52 Fragebögen wurden per Post an sie geschickt, damit diese von den Eltern und Zwillingen beantwortet werden konnten. Allen Familien wurde aufgetragen, die Zwillinge nicht miteinander zu vergleichen. Die Zwillinge sollten beim Beantworten der Fragebögen individuell betrachten werden.

Statistische Auswertung

In dieser Studie lag der Fokus insbesondere auf Unterschieden innerhalb der Zwillingspaare. So wurde der Wert des ehemals größeren Zwillings vom Wert des ehemals kleineren Zwillings subtrahiert, um „delta“ (Δ) als Differenz innerhalb eines Zwillingspaares, beispielsweise für das Geburtsgewicht, zu erhalten (Δ intra-twin = kleinerer Zwilling - größerer Zwilling). Die Standard Deviation Scores (SDS) für die auxologischen Parameter zum Zeitpunkt der Studie sowie bei Geburt wurden anhand eines Datensatzes einer deutschen Studie bestimmt (Kromeyer-Hauschild et al., 2001; Voigt et al., 2006).

In den dargestellten Ergebnissen wurden die Werte (für auxologische Daten, Fragebögen und Glukokortikoide) als Mittelwerte und Standardabweichung (SD) angegeben.

Durch den Kolmogorov-Smirnov-Test wurde jeder Parameter auf Normalverteilung geprüft. Nicht-parametrische Testung wurde dann verwendet, wenn keine Normalverteilung vorlag oder $n < 10$. Durch den gepaarten t-Test oder Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden Werte innerhalb eines Zwillingspaares bezüglich der

auxologischen Parameter, Hormonkonzentrationen oder Ergebnisse der Fragebögen verglichen. Durch Spearman-rho Tests wurden Korrelationen innerhalb eines Zwillingspaares bezüglich der Unterschiede der Hormonkonzentrationen sowie der SDQ-Ergebnisse bestimmt.

Entsprechend der Anleitung der SDQ-Auswertung wurden die Punkte jeder einzelnen Kategorie addiert und die Werte jeder Kategorie, abgesehen von „prosozialem Verhalten“ zu einem Gesamtproblemwert zusammengerechnet (Vostanis, 2006; Woerner et al., 2002). Um eine Einteilung der psychiatrischen Vulnerabilität zu erhalten, wurde anhand etablierter Cut-off-Werte das Ergebnis des Gesamtproblemwertes in Kategorien eingeordnet („nah am Durchschnitt“/ Verhaltensunauffällig („close to average“), „geringfügig erhöht“ („slightly raised“), „hoch“ („high“) und „sehr hoch“ („very high“) (Vostanis, 2006). Mögliche Einflussfaktoren auf Unterschiede innerhalb eines Zwillingspaares hinsichtlich der SDQ-Ergebnisse wurden durch das LASSO-Verfahren („least absolute shrinkage and selection operator“) ermittelt. Das LASSO-Verfahren ist entwickelt worden, um Datensätze mit vielen Variablen zu untersuchen und die herauszufiltern, die Zusammenhänge zeigen und mögliche Ergebnisse voraussagen können. Somit können für eine abhängige Variable viele unabhängige Variablen untersucht werden und diejenigen ermittelt werden, die einen Zusammenhang zeigen und das Ergebnis beeinflussen. Das LASSO-Verfahren ist robust gegen Multikollinearität und Überanpassung. Die Δ SDQ-Ergebnisse wurden als unabhängige Variablen verwendet, als abhängige Variablen eingegeben wurden Δ Größe- und Δ BMI-SDS, ob das Paar konkordant oder diskordant hinsichtlich des Geburtsgewichts war, Δ Geburtsgewicht-SDS und Δ Geburtslänge-SDS, Gestationsalter, Geschlecht, Aufholwachstum und das Alter bei der Untersuchung. Durch bivariate Regressionsanalyse wurden dann die im LASSO identifizierten Co-Variablen weiter untersucht hinsichtlich eines Einflusses auf die Ergebnisunterschiede innerhalb der Zwillingspaare in den einzelnen SDQ-Subkategorien.

Entsprechend der Anleitung für die Auswertung des KIDSCREEN-52 Fragebogens wurden die Werte innerhalb der zehn Kategorien addiert (Ravens-Sieberer et al., 2008; Ravens-Sieberer et al., 2014).

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics verwendet (Versionen 27 und 28) sowie STATA (Version 17, Stata Corp.).

Da in den Analysen die Werte innerhalb der Zwillingspaare verglichen wurden, wurden Zwillingspaare ausgeschlossen, wenn die Daten eines der Kinder fehlten.

1.3 Ergebnisse

Auxologie

Die Messungen bei Geburt und im durchschnittlichen Alter von 6,9 Jahren im Rahmen dieser Studie wurden tabellarisch zusammengestellt (Tabelle 1. Auxologische Daten aller Zwillingspaare bei Geburt und im durchschnittlichen Alter von 6,9 Jahren. „Table 1. Auxological data in all twin pairs at birth and mean age of 6.9 years (Eberhardt et al., 2024)). Diese Übersicht zeigt, ob es ein Aufholwachstum, gemessen an der Veränderung des SDS der ehemals kleineren Zwillinge zu denen der ehemals größeren Zwillinge, gab. In der diskordanten Subgruppe fiel auf, dass es kein aufholendes Wachstum des Kopfumfanges gab. Dies ist in der zweiten Abbildung dargestellt (Abbildung 2. Durchschnittliche Kopfumfangs-SDS im durchschnittlichen Alter von 6,9 Jahren bei den jeweils ehemals kleineren und größeren Zwillingen der konkordanten und diskordanten Gruppe. „Figure 2. Mean head circumference SDS at mean age of 6.9 years of the smaller twins and larger twins in the concordant and discordant group.“ (Eberhardt et al., 2024)).

Das sogenannte „Catch-up“ Wachstum (= Standardabweichung des Größenunterschieds innerhalb eines Zwillingspaares im Alter von vier Jahren - Standardabweichung des Geburtslängenunterschieds innerhalb eines Zwillingspaares = Aufholwachstum innerhalb eines Zwillingspaares) für die Körperlänge wurde für die gesamte Gruppe ermittelt und betrug im Mittel 0,32 SDS (Spannweite -1,75 bis +1,90 SDS). In der konkordanten Gruppe lag dieser Wert bei 0,30 SDS (Spannweite -0,92 bis +1,90 SDS) und in der diskordanten bei 0,35 SDS (Spannweite -1,75 bis +1,32 SDS).

Tab. 1: Auxologische Daten aller Zwillingspaare bei Geburt und im durchschnittlichen Alter von 6,9 Jahren. ST = smaller twin/kleinerer Zwilling, LT = larger twin/größerer Zwilling, konkordant = Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS, diskordant = Geburtsgewichtsunterschied von ≥ 1 SDS. BW = Geburtsgewicht, BL = Geburtsgröße, BMI = Body-Mass-Index, fett gedruckt = statistisch signifikant. Daten dargestellt als Mittelwert, SD und p-Wert. Tabelle entnommen und adaptiert aus „Table 1. Auxological data in all twin pairs at birth and mean age of 6.9 years (Eberhardt et al., 2024)“

	Auxologische Daten bei Geburt und im durchschnittlichen Alter von 6,9 Jahren									
Parameter		Alle Paare (n=45)	SD	p	Konkordant (n=28)	SD	p	Diskordant (n=17)	SD	p
	Daten bei Geburt									
BW [g]	ST	1292,54	477,60	0,000	1357,17	474,92	0,000	1182,29	475,76	0,000
	LT	1554,37	537,77		1450,62	518,56		1731,35	538,50	
BW SDS	ST	-0,92	0,74	0,000	-0,54	0,47	0,000	-1,57	0,66	0,000
	LT	-0,16	0,51		-0,27	0,41		0,02	0,60	
BL [cm]	ST	37,93	4,58	0,000	38,34	4,41	0,001	37,22	4,91	0,000
	LT	40,15	4,47		39,71	4,52		40,91	4,42	
BL SDS	ST	-0,95	0,88	0,000	-0,64	0,69	0,001	-1,48	0,94	0,000
	LT	-0,25	0,59		-0,21	0,55		-0,33	0,66	
Kopfumfang bei Geburt [cm]	ST	27,27	3,51	0,000	27,31	3,56	0,127	27,21	3,54	0,000
	LT	28,42	3,34		27,89	3,22		29,32	3,44	
Kopfumfang bei Geburt SDS	ST	-0,86	0,90	0,000	-0,66	0,95	0,134	-1,18	0,73	0,000
	LT	-0,25	0,49		-0,35	0,45		-0,08	0,52	
	Daten im Altern von 6,9 Jahren									
Gewicht [kg]	ST	21,77	5,82	0,001	21,64	5,90	0,387	21,97	5,87	0,001
	LT	23,38	6,45		21,95	5,50		25,72	7,34	
Gewicht SDS	ST	-0,83	1,24	0,000	-0,72	1,22	0,124	-1,00	1,29	0,000
	LT	-0,31	0,94		-0,56	0,96		0,11	0,78	
Größe [cm]	ST	1,20	0,11	0,000	1,20	0,10	0,352	1,21	0,13	0,000
	LT	1,22	0,11		1,20	0,10		1,25	0,13	
Größe SDS	ST	-0,49	1,02	0,000	-0,40	1,02	0,354	-0,65	1,04	0,000
	LT	-0,18	0,89		-0,33	0,92		0,07	0,79	
BMI [kg/m²]	ST	14,80	1,52	0,001	14,84	1,54	0,305	14,74	1,55	0,001
	LT	15,44	1,56		15,01	1,37		16,16	1,63	
BMI SDS	ST	-0,71	0,98	0,001	-0,64	0,91	0,194	-0,82	1,10	0,000
	LT	-0,27	0,83		-0,49	0,78		0,09	0,81	
Kopfumfang [cm]	ST	50,98	2,06	0,000	51,14	2,05	0,142	50,72	2,11	0,000
	LT	51,62	1,94		51,38	1,97		52,02	1,86	
Kopfumfang SDS	ST	-0,81	1,48	0,000	-0,60	1,44	0,155	-1,16	1,52	0,000
	LT	-0,31	1,26		-0,41	1,35		-0,14	1,12	

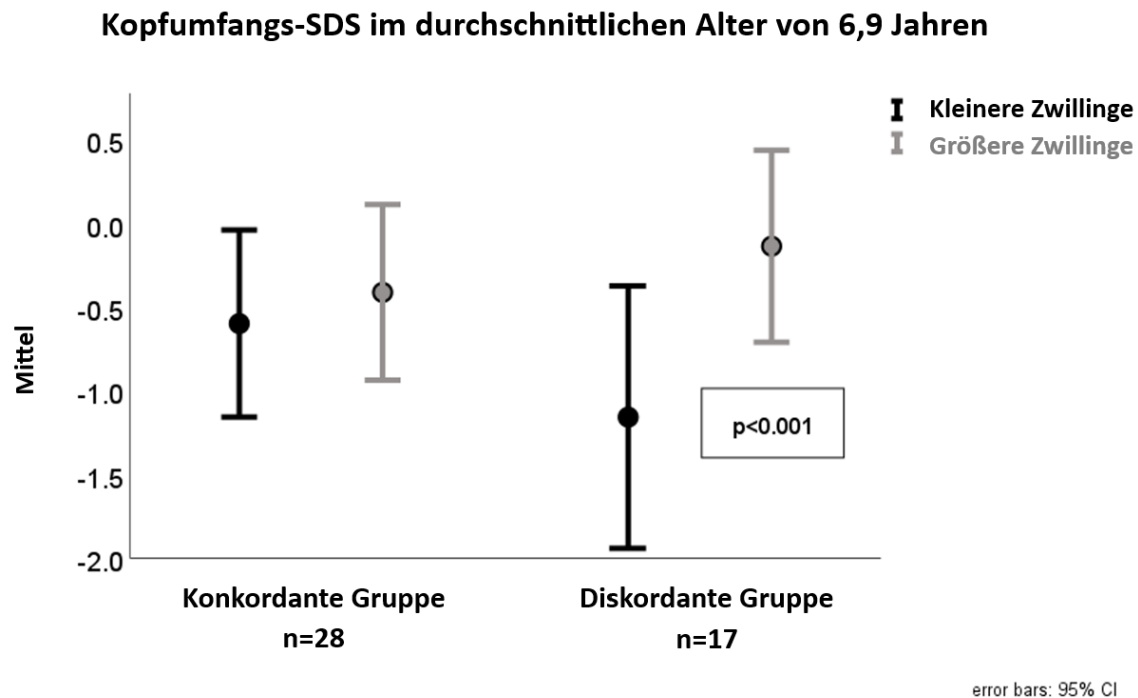


Abb. 2: Durchschnittlicher Kopfumfangs-SDS im durchschnittlichen Alter von 6,9 Jahren bei den jeweils ehemals kleineren (schwarz) und größeren Zwillingen (grau) der konkordanten und diskordanten Gruppe. Konkordant = Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS, diskordant = Geburtsgewichtsunterschied von ≥ 1 SDS. Abbildung entnommen und adaptiert aus „Figure 2. Mean head circumference SDS at mean age of 6.9 years of the smaller twins and larger twins in the concordant and discordant group.“ (Eberhardt et al., 2024)

Glukokortikoide

In einer weiteren Publikation zu dieser Kohorte wurden die Korrelationen der zirkadianen Glukokortikoidkonzentrationen innerhalb eines Zwillingspaares analysiert (Schulte et al., 2023). Kortisol (bei drei von vier Messzeitpunkten) und Kortison (bei allen vier Messzeitpunkten) wiesen signifikant hohe Korrelationen innerhalb eines Zwillingspaares auf. In der hier vorliegenden Studie wurden die kumulativen Kortisol- und Kortisonkonzentrationen berechnet. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Zwillingspaare, ebenfalls in Bezug auf die Konzentrationen der 7 Uhr Messungen (Tabelle 2).

Tab. 2: Glukokortikoidkonzentrationen der Zwillingspaare. Werte von 7 Uhr sowie kumulative Werte. ST = smaller twin/kleinerer Zwilling, LT = larger twin/größerer Zwilling, konkordant = Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS, diskordant = Geburtsgewichtsunterschied von ≥ 1 SDS. ns = nicht signifikant. Ränge: - entspricht ST $<$ LT, + entspricht ST $>$ LT, = entspricht ST = LT. Daten dargestellt als Mittelwert, SD und p-Wert

	Glukokortikoidkonzentrationen in nmol/L												
Metabolite		Alle Paare	SD	p	Ränge - ; + ; =	Kon- kordant	SD	p	Ränge - ; + ; =	Dis- kordant	SD	p	Ränge - ; + ; =
	Kortisol												
07:00	ST	6,92	2,75	ns	21; 23; 0	6,51	2,61	ns	13; 15; 0	7,64	2,93	ns	8; 8; 0
	LT	7,84	6,51			7,93	7,98			7,66	2,62		
Kumulativ	ST	18,14	4,39	ns	11; 15; 0	17,24	4,44	ns	9; 8; 0	19,83	3,96	0,066	2; 7; 0
	LT	22,99	25,36			25,78	31,25			17,73	3		
	Kortison												
07:00	ST	16,63	6,74	ns	16; 28; 0	17,32	6,73	0,071	7; 21; 0	15,42	6,79	0,066	9; 7; 0
	LT	16,13	6,86			14,74	6,84			18,57	6,37		
Kumulativ	ST	28,74	8,98	ns	15; 17; 0	29,46	8,04	ns	9; 13; 0	27,16	11,08	ns	6; 4; 0
	LT	29,03	7,4			27,67	8,23			32,02	4,03		

KIDSCREEN 52

Eine Übersicht der Daten der Selbst- und Fremdeinschätzung anhand dieses Fragebogens kann der folgenden Tabelle entnommen werden (Tabelle 3. Mittelwerte des KIDSCREEN-52 als Eltern- und Selbsteinschätzung. „Supplement. Table 2: Mean scores of the KIDSCREEN-52 questionnaires: proxy (by parents) and self-report.“ (Eberhardt et al., 2024)).

Die Eltern ordneten den ehemals größeren Zwillingen in einigen Kategorien höhere Werte zu, darunter beispielsweise „psychologisches Wohlbefinden“. Die Fragebögen, die durch die Zwillinge selbst ausgefüllt wurden, ergaben keine signifikanten Unterschiede. Zur Erklärung der Werte der einzelnen Kategorien: je höher der Wert, desto besser wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität eingeschätzt.

Tab. 3: Mittelwerte des KIDSCREEN-52 als Eltern- und Selbsteinschätzung. ST = smaller twin/kleinerer Zwilling, LT = larger twin/größerer Zwilling. Fett gedruckt = statistisch signifikant. Daten dargestellt als Mittelwert, SD und p-Wert. Tabelle entnommen und adaptiert aus „Supplement. Table 2: Mean scores of the KIDSCREEN-52 questionnaires: proxy (by parents) and self-report.“ (Eberhardt et al., 2024)

KIDSCREEN-52							
		Elterneinschätzung			Selbsteinschätzung		
Kategorien		Alle Paare (n=10)	SD	p	Alle Paare (n=10)	SD	p
Körperliches Wohlbefinden	ST	55,39	7,62	0,671	59,08	9,22	0,484
	LT	54,36	6,66		57,64	9,49	
Psychologisches Wohlbefinden	ST	59,66	6,24	0,043	60,22	5,86	1,000
	LT	62,95	6,26		59,39	8,36	
Stimmungen & Emotionen	ST	52,82	11,60	0,498	55,90	12,50	0,204
	LT	56,54	12,40		60,99	9,65	
Selbstwahrnehmung	ST	59,86	8,77	0,551	64,50	6,96	0,197
	LT	62,26	8,75		62,09	6,87	
Autonomie	ST	55,48	5,70	0,011	53,26	10,21	0,859
	LT	50,67	4,37		53,13	5,28	
Beziehung zu Eltern	ST	53,86	8,43	0,674	61,64	5,99	0,147
	LT	53,13	7,86		58,44	4,32	
Finanzielle Möglichkeiten	ST	62,49	3,00	0,180	55,79	13,29	0,461
	LT	61,42	3,64		57,01	12,97	
Beziehungen zu Gleichaltrigen	ST	46,89	14,50	0,343	48,04	10,51	0,635
	LT	46,11	13,56		50,57	8,53	
Schulisches Umfeld	ST	56,84	11,71	0,091	61,10	11,21	0,400
	LT	53,57	12,31		59,52	12,55	
Soziale Akzeptanz	ST	48,22	12,82	0,345	51,19	10,63	0,223
	LT	52,69	10,43		47,59	8,44	

SDQ

In der Auswertung des SDQ spricht ein höherer Wert in einer Kategorie dafür, dass die Eltern mehr solcher Schwierigkeiten bei einem Kind wahrgenommen haben. Demgegenüber steht bei prosozialem Verhalten ein höherer Wert für eine positive Einschätzung des Verhaltens durch die Eltern. Zusammengefasst bewerteten die Eltern die ehemals kleineren Zwillinge mit höheren Werten in den Kategorien Hyperaktivität und

emotionale Probleme. Die Ergebnisse sind hier tabellarisch dargestellt (Tabelle 4. Mittelwerte der SDQ-Ergebnisse nach Befragung der Eltern. „Table 2. Mean SDQ score values as reported by parents.“ (Eberhardt et al., 2024)).

Tab. 4: Mittelwerte der SDQ-Ergebnisse nach Befragung der Eltern. SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire, ST = smaller twin/kleinerer Zwilling, LT = larger twin/größerer Zwilling, konkordant = Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS, diskordant = Geburtsgewichtsunterschied von ≥1 SDS. Fett gedruckt = statistisch signifikant. Daten dargestellt als Mittelwert, SD und p-Wert. Tabelle entnommen und adaptiert aus „Table 2. Mean SDQ score values as reported by parents.“ (Eberhardt et al., 2024)

Mittelwerte der SDQ-Ergebnisse nach Befragung der Eltern										
Kategorien		Alle Paare (n=46)	SD	p	konkordant (n=29)	SD	p	diskordant (n=17)	SD	p
Emotionale Probleme	ST	2,67	2,404	0,042	2,79	2,336	0,084	2,47	2,577	0,283
	LT	2,02	2,155		2,14	2,013		1,82	2,430	
Verhaltensprobleme	ST	1,83	1,403	0,168	1,83	1,256	0,327	1,82	1,667	0,269
	LT	2,22	1,763		2,14	1,575		2,35	2,090	
Hyperaktivität	ST	4,63	2,611	0,003	5,17	2,713	0,012	3,71	2,201	0,080
	LT	3,48	2,536		3,90	2,807		2,76	1,855	
Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen	ST	1,00	1,247	0,353	0,83	1,002	0,055	1,29	1,572	0,397
	LT	1,24	1,649		1,45	1,764		0,88	1,409	
Gesamtproblemwert	ST	10,13	5,119	0,062	10,62	5,165	0,194	9,29	5,084	0,193
	LT	8,96	5,951		9,62	6,020		7,82	5,833	
Prosoziales Verhalten	ST	8,11	1,433	0,774	8,21	1,497	0,907	7,94	1,345	0,595
	LT	8,13	1,544		8,10	1,589		8,18	1,510	

Um die Ergebnisse insgesamt innerhalb eines Zwillingspaares einzuschätzen, wurde die sogenannte „SDQ four-band categorisation“ durchgeführt. Dabei wurden zunächst die Ergebnisse der Individuen den Kategorien „nah am Durchschnitt“/Verhaltensunauffällig („close to average“), „geringfügig erhöht“ („slightly raised“), „hoch“ („high“) und „sehr hoch“ („very high“) anhand ihrer Punktzahl des Gesamtproblemwertes zugeordnet. Die Verteilung der Häufigkeiten der ehemals kleineren und größeren Zwillinge in diesen

Kategorien kann der Tabelle 5 entnommen werden (Tabelle 5. Verteilung der Kategorien der SDQ Cut-off Werte für den Gesamtproblemwert).

Tab. 5: Verteilung der Kategorien der SDQ Cut-off Werte für den Gesamtproblemwert. SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire, ST = smaller twin/kleinerer Zwilling, LT = larger twin/größerer Zwilling, konkordant = Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS, diskordant = Geburtsgewichtsunterschied von ≥ 1 SDS

Verteilung der Kategorien der SDQ Cut-off Werte für den Gesamtproblemwert							
		Alle		Konkordant		Diskordant	
Kategorien		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
Nah am Durchschnitt "close to average"	ST	36	78,3	21	72,4	15	88,2
	LT	37	80,4	22	75,9	15	88,2
Geringfügig erhöht "slightly raised"	ST	3	6,5	3	10,3	0	0
	LT	5	10,9	4	13,8	1	5,9
Hoch "high"	ST	7	15,2	5	17,2	2	11,8
	LT	2	4,3	2	6,9	0	0
Sehr hoch "very high"	ST	0	0	0	0	0	0
	LT	2	4,3	1	3,4	1	5,9

Diese Einteilungen wurden dann innerhalb eines Zwillingspaares betrachtet und miteinander verglichen, um zu sehen, ob der ehemals größere oder der ehemals kleinere Zwilling eines Paares in einer schlechter bewerteten Kategorie war. Dies kann der Abbildung 3 entnommen werden (Abbildung 3. Four-Band Categorisation der Gesamtproblemwerte des SDQs. „Supplement. Figure 1: Four-Band categorisation of “total difficulties” in SDQ.” (Eberhardt et al., 2024)). Insgesamt waren in 7/46 (15,2 %) der Paare die kleineren Zwillinge in einer höheren Kategorie als der Co-Zwilling und in 5/46 (10,9 %) der Paare war es umgekehrt.

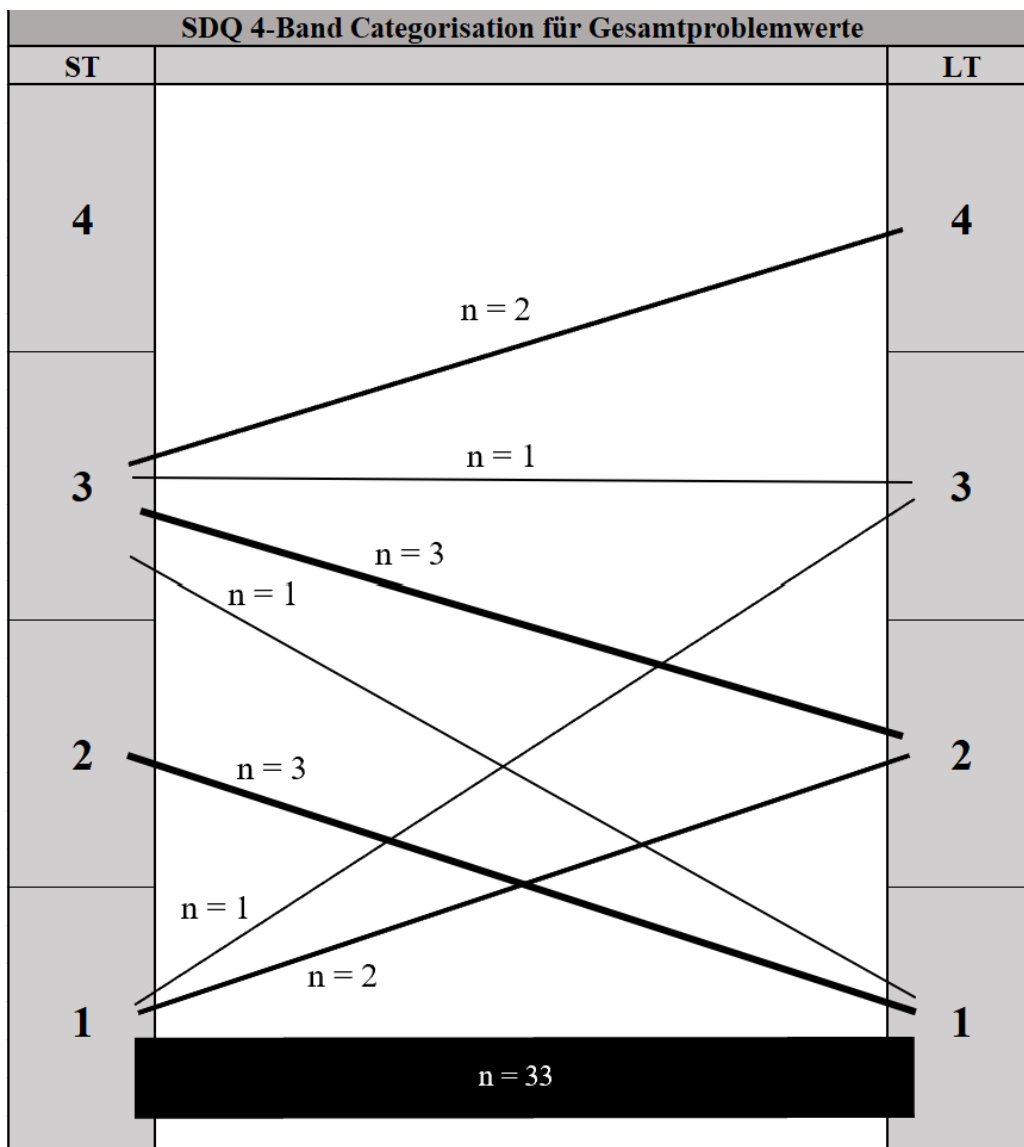


Abb. 3: „Four-Band Categorisation“ der Gesamtproblemwerte des SDQs. Die Gesamtproblemwerte nach Four-Band Categorisation wurden innerhalb der Zwillingspaare verbunden. SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire, ST = smaller twin/kleinerer Zwilling, LT = larger twin/größerer Zwilling, 4 = sehr hoch, 3 = hoch, 2 = geringfügig erhöht, 1 = nah am Durchschnitt. Abbildung entnommen und adaptiert aus „Supplement. Figure 1: Four-Band categorisation of “total difficulties” in SDQ.” (Eberhardt et al., 2024)

Regressionsanalyse der Δ innerhalb der Zwillingspaare bezüglich der SDQ-Ergebnisse

Mittels des obengenannten LASSO Verfahrens wurden Variablen (Δ aktuelle Körpergröße SDS, Δ aktueller BMI SDS, Zugehörigkeit zur konkordanten oder diskordanten Gruppe, Δ

Geburtsgewicht SDS, Δ Geburtslänge SDS, Aufholwachstum und Geschlecht) analysiert bezüglich des Einflusses, welchen sie auf die SDQ-Ergebnisunterschiede innerhalb eines Zwillingspaares hatten. Diese durch das LASSO-Verfahren ermittelten Co-Variablen wurden dann durch bivariate Regressionsanalyse weiter untersucht, um Zusammenhänge mit den Ergebnisunterschieden innerhalb der Zwillingspaare in den einzelnen SDQ-Subkategorien festzustellen.

Für Δ intra-twin Hyperaktivität konnte in der LASSO Analyse Aufholwachstum innerhalb eines Paares als mögliche Kovariate nachgewiesen werden ($= -1,88$). Die Regressionsanalyse dazu ist in Abbildung 4 dargestellt (Abbildung 4. Bivariate lineare Regressionsanalyse für Δ intra-twin in der Kategorie „Hyperaktivität“. „Figure 3. Bivariate linear regression analyses Δ intra-twin hyperactivity.“ (Eberhardt et al., 2024)).

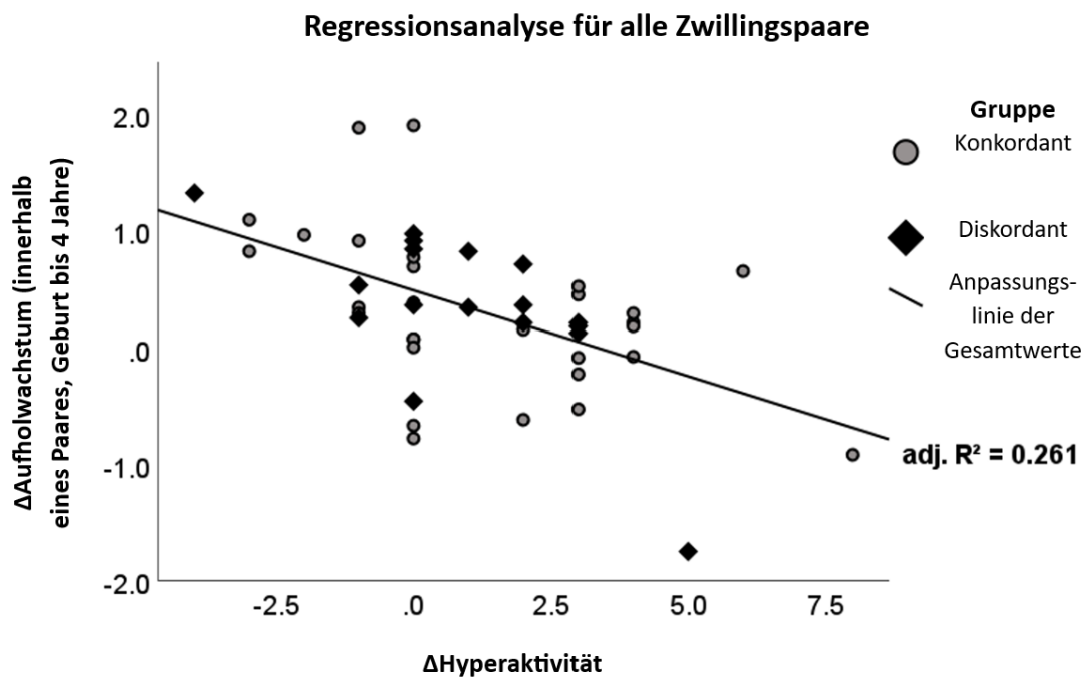


Abb. 4: Bivariate lineare Regressionsanalyse für Δ intra-twin in der Kategorie „Hyperaktivität“. Δ = Kleinerer Zwilling - größerer Zwilling, bw = Geburtsgewicht, konkordant = Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS, diskordant = Geburtsgewichtsunterschied von ≥ 1 SDS. Abbildung entnommen und angepasst aus „Figure 3. Bivariate linear regression analyses Δ intra-twin hyperactivity.“ (Eberhardt et al., 2024)

Das negative β ($\beta = -1,88$) für Aufholwachstum impliziert, dass weniger Aufholwachstum mit höheren Werten in der Kategorie Hyperaktivität beim kleineren Zwilling assoziiert war. Aufholwachstum wird berechnet durch das Delta zwischen Δ Geburtslänge-SDS und Δ Körpergröße-SDS im Alter von vier Jahren. Somit spricht ein größeres Delta für größeres Aufholwachstum des ehemals kleineren Zwillings. Daher bedeutet ein negatives β in dieser Analyse, dass der ehemals kleinere Zwilling höher bewertet wurde in der Kategorie Hyperaktivität, wenn dieser weniger Aufholwachstum vorwies. 26,1 % der Varianz der Differenz innerhalb der Zwillingspaare im Ergebnis für Hyperaktivität wurde dadurch erklärt, was einer mittleren Effektgröße ($f^2 = 0,35$) entspricht. Als mögliche Kovarianten für Δ Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen wurden mittels LASSO Δ Geburtsgewicht-SDS und Δ Geburtslänge-SDS erkannt. In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass ein geringerer Geburtsgewichts- sowie Geburtslängen-SDS beim ehemals kleineren Zwilling einen Zusammenhang hatten mit höheren Werten bezüglich Verhaltensproblemen im Umgang mit Gleichaltrigen (Elternfragebögen). Die Werte können der Tabelle 6 entnommen werden (Tabelle 6. Bivariate lineare Regressionsanalyse der Δ intra-twin der SDQ-Ergebnisse. „Supplement. Table 3. Bivariate linear regression analyses of Δ intra-twin SDQ-Scores.“ (Eberhardt et al., 2024)).

Tab. 6: Bivariate lineare Regressionsanalyse der Δ intra-twin der SDQ-Ergebnisse. Nicht dargestellt, da die Analyse keinen Einfluss nachgewiesen hat: Gestationsalter (GA), Alter. ¹ Δ = Kleinerer Zwilling – Größerer Zwilling; ²1 = weiblich, 2 = männlich, ³1 = konkordant, 2 = diskordant, ⁴Catch-up/Aufholwachstum = Δ intra-twin Größe SDS im Alter von 4 Jahren – Δ intra-twin Geburtsgröße SDS. Bivariate Regression war erfüllt, wenn die LASSO-Analyse einen möglichen Einfluss aufwies. Fett gedruckt: bivariate Regression mit $p \leq 0.05$, normale Buchstaben: Regressionsmodell mit $p > 0.05$, leere Zeilen: Kein Einfluss nachgewiesen in LASSO-Analyse. Konkordant = Geburtsgewichtsunterschied von <1 SDS, diskordant = Geburtsgewichtsunterschied von ≥ 1 SDS, SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire. Tabelle entnommen und adaptiert aus „Supplement. Table 3. Bivariate linear regression analyses of Δ intra-twin SDQ-Scores.“ (Eberhardt et al., 2024)

Abhängige Variablen	Bivariate lineare Regressionsanalyse Δ SDQ-Werte							
	Unabhängige Variablen							
	LASSO	Geschlecht ²	Gruppe: Kon-/diskordant ³	Catch-up ⁴	Δ bw SDS ¹	Δ bl SDS ¹	Δ Größe SDS ¹	Δ BMI SDS ¹
Δ Emotionale Probleme								
Δ Verhaltensprobleme								
Δ Hyperaktivität	Catch-up = -1.88			Adj.R ² =0.261 p<0.001 β = -1.88 F(1,44)=16.86 n=46 f ² =0.35				
Δ Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen	Δ bw SDS = -0.71 Δ bl SDS = -0.28				Adj.R ² =0.135 p=0.007 β = -0.87 F(1,44)=8.03 n=46 f ² =0.16	Adj.R ² =0.085 p=0.028 β = -0.78 F(1,44)=5.19 n=46 f ² =0.09		
Δ Prosoziales Verhalten								
Δ Gesamtproblemwert								

Korrelationen der Δ SDQ-Ergebnisse und Glukokortikoidkonzentrationen

Die Daten hierzu sind in einer tabellarischen Übersicht dargestellt (Tabelle 7. Korrelationen von Δ intra-twin für Glukokortikoidkonzentrationen und SDQ-Ergebnisse. „Table 3. Correlation of Δ intra-twin for glucocorticoids and Δ SDQ-scores.“ (Eberhardt et al., 2024)).

Tab. 7: Korrelationen von Δ intra-twin für Glukokortikoidkonzentrationen und SDQ-Ergebnisse. Korrelationskoeffizient als Spearman rho's Rang-Korrelation dargestellt. SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire, Δ = kleinerer Zwilling – größerer Zwilling, fett gedruckt = statistisch signifikant. Nicht dargestellt, da keines der Ergebnisse der Korrelation signifikant war: Kortisol 13:00 h, 18:00 h, 21:00 h; Kortison 18:00 h, 21:00 h, kumulativ; Kortikosteron 13:00 h, 18:00 h, 21:00 h, kumulativ; 11-Deoxykortikosteron 7:00 h, kumulativ; Kortikosteron, 11-Deoxykortisol, 21-Deoxykortisol. Tabelle entnommen und adaptiert aus „Table 3. Correlation of Δ intra-twin for glucocorticoids and Δ SDQ-scores.“ (Eberhardt et al., 2024)

Korrelationen von Δ intra-twin für Glukokortikoide und SDQ-Werte aller Paare (n=46)													
	n	Δ Emotionale Probleme		Δ Verhaltensprobleme		Δ Hyperaktivität		Δ Probleme mit Gleichaltrigen		Δ Gesamtpunktwert		Δ Prosoziales Verhalten	
		rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
		Δ Kortisol											
7:00 h	42	-0,093	0,557	0,337	0,029	0,079	0,620	0,167	0,290	0,114	0,473	-0,073	0,647
kumulativ	24	-0,123	0,568	0,458	0,024	0,353	0,090	0,192	0,370	0,350	0,094	-0,093	0,666
	n	Δ Kortison											
		rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
		Δ Kortikosteron											
7:00 h	44	0,060	0,701	0,329	0,029	0,160	0,298	-0,036	0,818	0,122	0,431	-0,202	0,189
13:00 h	40	0,113	0,488	0,436	0,005	0,164	0,312	-0,095	0,562	0,252	0,116	-0,028	0,863
	n	Δ 11-Deoxykortikosteron											
		rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
		Δ 11-Deoxykortisol											
7:00 h	15	-0,103	0,716	0,685	0,005	0,712	0,003	-0,063	0,823	0,431	0,109	-0,327	0,234
13:00 h	17	-0,678	0,003	-0,299	0,244	0,212	0,414	0,246	0,342	-0,136	0,604	0,081	0,758
18:00 h	15	-0,113	0,688	-0,228	0,414	-0,549	0,034	0,138	0,625	-0,559	0,030	0,069	0,806
21:00 h	15	-0,431	0,109	0,115	0,683	0,167	0,552	-0,586	0,022	-0,189	0,500	-0,479	0,071

Es wurden von den Glukokortikoidkonzentrationen Δ kumulativ, Δ 7 Uhr, Δ 13 Uhr, Δ 18 Uhr und Δ 21 Uhr mit den Δ SDQ-Ergebnissen der einzelnen Kategorien korreliert. Dies diente dem Versuch, einen möglichen Einfluss der Glukokortikoide auf das Verhalten der Kinder – bzw. die Wahrnehmung der Eltern davon – zu analysieren. Dabei zeigte sich unter anderem eine signifikante Korrelation von Δ Kortisol um 7 Uhr und Δ Verhaltensproblemen (rho=0,377, p=0,029, n=42). Das positive rho spricht dafür, dass

höhere Kortisolwerte um 7 Uhr beim kleineren Zwilling mit höheren Werten in der Kategorie Verhaltensprobleme aus Sicht der Eltern einhergehen.

1.4 Diskussion

Diese Studie erfolgte anhand einer besonderen Kohorte monozygoter Zwillinge, welche vom fetofetalen Transfusionssyndrom betroffen waren. Das Ziel dabei war, Langzeitauswirkungen von niedrigem Geburtsgewicht infolge ungünstiger in-utero Bedingungen zu ermitteln. Hierbei lag der Fokus auf Glukokortikoide und psychologischer Entwicklung beziehungsweise Verhalten.

Um die Kohorte generell zu untersuchen, wurden auxologische Parameter erhoben. Dabei konnte bestätigt werden, wie in anderen Studien bereits gezeigt, dass ein gewisses Aufholwachstum für Größe und Gewicht festzustellen ist (Gohlke et al., 2006; Groene et al., 2023). Eine Konvergenz der SDS der auxologischen Parameter fand statt, sodass die SDS-Unterschiede innerhalb eines Zwillingspaares von Geburt bis zum Zeitpunkt der Studie abnahmen. Allerdings blieb dieses Aufholwachstum für den Kopfumfang bei den ehemals kleineren Zwillingen der diskordanten Gruppe aus und es bestand weiterhin ein Unterschied innerhalb der Zwillingspaare von 1 SDS. Ein ausbleibendes Aufholwachstum des Kopfumfanges innerhalb der diskordanten Gruppe wurde ebenfalls in einer weiteren Studie beobachtet (Gohlke et al., 2006). Ergebnisse weiterer Studien zeigten, dass der Kopfumfang assoziiert werden kann mit kognitiven Parametern, insbesondere mit schulischen Leistungen, dem Intelligenzquotienten, aber auch mit psychischen Herausforderungen wie Angststörungen (Gampel und Nomura, 2014; Ivanovic et al., 2004; Jaekel et al., 2019; Ochiai et al., 2008). Aufgrund dieser Zusammenhänge mit einem kleinen Kopfumfang ist es ratsam, regelmäßige Untersuchungen und Messungen des Kopfumfanges durchzuführen, und es sollte ein Bewusstsein dieser möglichen Auswirkungen auf die Entwicklung vorhanden sein.

Anhand des KIDSCREEN-52 konnte bei den Kindern, die acht Jahre oder älter waren, eine Selbst- sowie Fremdeinschätzung durch die Eltern bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden. Aufgrund der genannten

Altersbegrenzung konnte dieser Fragebogen nur bei einem kleinen Teil der Kohorte angewandt werden. Dennoch war ein Vergleich der Wahrnehmung durch die Eltern und durch die Zwillinge selbst möglich. Es war zu beobachten, dass die Selbstwahrnehmung des ehemals kleineren und des größeren Zwillings sich in keiner Kategorie unterschieden. Die Eltern hingegen schätzten den kleineren Zwilling zwar autonomer ein, jedoch mit einem niedrigeren psychologischen Wohlbefinden. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedliche Wahrnehmung ist, dass die Zwillinge eher den aktuellen Zustand beurteilen und nicht den Verlauf der Entwicklung und die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen nach Geburt im Fokus haben. So wäre es möglich, dass sie in ihrer Einschätzung im Vergleich zu ihren Eltern eher objektiv sind und einen unbeeinträchtigten Blick haben und daher keine Unterschiede sehen. Möglich ist, dass die Eltern die vorangegangenen Entwicklungen in ihrer Beurteilung schwer ausblenden können und die aktuelle Einschätzung nicht losgelöst von früheren Erfahrungen mit den Zwillingen werden kann, sodass sie daher „subjektiver“ sind. So könnte sich hieraus ergeben, dass die Eltern den kleineren Zwilling autonomer wahrnehmen, da die Eltern fälschlicherweise dem kleineren Zwilling mehr Probleme oder Schwierigkeiten zuteilen, wobei tatsächlich kein Unterschied zwischen den Kindern besteht. Andererseits könnte es sein, dass die Eltern objektiv waren bei dem Fragebogen und einen tatsächlichen Unterschied zwischen den Zwillingen beobachten, welcher nicht vom ehemals kleineren Zwilling wahrgenommen wird. Diese Differenzen in der Wahrnehmung zwischen Eltern und Kindern bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ebenfalls in Studien mit Jugendlichen beobachtet, welche mit einem niedrigen Geburtsgewicht geboren wurden (Schmitz et al., 2020; Baumann et al., 2016; Zwicker und Harris, 2008).

Der SDQ wurde für alle Kinder von den Eltern beantwortet. Insgesamt fiel auf, dass die Eltern den ehemals kleineren Zwillingen mehr Hyperaktivität, emotionale Probleme und somit tendenziell auch mehr Punkte hinsichtlich des Gesamtproblemwerts zuordneten. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer vorherigen Studie an einer anderen FFTS-Kohorte beobachtet werden (Schmitz et al., 2020). Andere Arbeitsgruppen, beispielsweise Bickle Graz et al. verwendeten ebenfalls den SDQ und beschrieben, dass ein SGA-Status mit höheren Werten in der Kategorie Hyperaktivität assoziiert war (Bickle Graz et al., 2015). In einer Studie von Cornforth et al., ebenfalls mit Nutzung des SDQ, wurden bei 3,5-jährigen

SGA und AGA („appropriate for gestational age“, Geburtsgewicht liegt zwischen - 2 bis + 2 SDS bezogen auf das entsprechende Gestationsalter) Kindern keine signifikanten Ergebnisunterschiede festgestellt (Cornforth et al., 2012). Chmait et al. nutzen einen anderen Fragebogen (Children's Behavior Questionnaire – Very Short Form), untersuchten jedoch ebenfalls FFTS-Zwillinge und stellten keine Verhaltensunterschiede innerhalb der Zwillingspaare fest (Chmait et al., 2021). Es wurde ebenfalls untersucht, in welche Kategorie (four-band Categorisation) die Teilnehmer anhand der Punktzahl des Gesamtproblemwertes fielen. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Großzahl der Zwillingspaare in derselben Kategorie war, davon wiederum hauptsächlich in der Kategorie „nah am Durchschnitt“. Sowohl der ehemals kleinere als auch größere Zwilling war in einigen Fällen in einer höheren (sprich schlechteren) Kategorie als der zugehörige Zwilling. Insgesamt trat dies etwas häufiger beim ehemals kleineren Zwilling auf. Da höhere Kategorien bei größeren und kleineren Zwillingen auftraten, kann nicht davon ausgegangen werden, dass der kleinere Zwilling eindeutig mehr Verhaltensprobleme aufweist. Jedoch scheinen die Eltern, dem kleineren Zwilling etwas mehr Probleme oder Auffälligkeiten zuzuordnen. Wenn die Kinder alt genug sind, um selbst diesen Fragebogen zu beantworten, wäre ein Vergleich zwischen Selbst- und Fremdwahrnehmung möglich. Generell empfiehlt sich bei Kindern, die mit niedrigem Geburtsgewicht geboren wurden, regelmäßig Untersuchungen und Befragungen durchzuführen, um Verhaltensprobleme festzustellen.

Anhand der Regressionsanalyse konnte festgestellt werden, dass nicht stattgefundenes Aufholwachstum des ehemals kleineren Zwillings die Wahrnehmung der Eltern beeinflusste, sodass der kleinere Zwilling hyperaktiver als der größere Zwilling eingeschätzt wurde. Da aus ausbleibendem Aufholwachstum hervorgeht, dass dieser Zwilling eine kleinere Körpergröße hatte, wurden diese Ergebnisse mit anderen Studien verglichen, welche Kinder oder Jugendliche mit kleiner Körpergröße untersuchten. Sommer et al. beschrieben, dass Kinder mit kleiner Körpergröße und deren Eltern vor allem soziale und emotionale Sorgen angaben (Sommer et al., 2017). Zudem wurden bei solchen Kindern mehr internalisierende Probleme durch die Eltern berichtet (Quitmann et al., 2016). In letzterer Studie schätzen sowohl Kinder als auch die Eltern die gesundheitsbezogene Lebensqualität niedriger ein als bei normalgroßen Kontroll-

Teilnehmern. Somit ist davon auszugehen, dass die Körpergröße einen Einfluss auf die Fremd- und Selbstwahrnehmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat. Vermutlich assoziieren Eltern mit der kleineren Körpergröße mehr Probleme oder Herausforderungen für das Kind. In dieser Studie hatte zwar die aktuelle Körpergröße keinen Einfluss auf die SDS-Differenzen der SDQ-Ergebnisse, es wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen Hyperaktivität und ausbleibendem Aufholwachstum gesehen. Aus letzterem resultiert ein Größenunterschied zwischen den Zwillingen. Vermutlich hat das Auftreten beziehungsweise Ausbleiben von Aufholwachstum einen Einfluss auf die Wahrnehmung der Eltern bezüglich des Verhaltens der Kinder. Dieser Aspekt sollte weiter untersucht werden. Bei Kindern, die mit niedrigem Geburtsgewicht geboren wurden und insbesondere bei ausbleibendem Aufholwachstum, sollten Verhaltensauffälligkeiten regelmäßig erfragt werden. Die Regressionsanalyse zeigte außerdem, dass Eltern den kleineren Zwillingen mehr Verhaltensprobleme mit Gleichaltrigen zuordneten. Dies wurde durch niedriges Geburtsgewicht und geringe Geburtsgröße beeinflusst. Eventuell liegen bei diesen Kindern mehr solcher Probleme vor, sodass von einer Objektivität der Eltern auszugehen ist. Andererseits ist eine solche Assoziation von Größe bei Geburt und diesem Verhaltensproblem denkbar, da die Kinder aufgrund des niedrigen Gewichts vulnerabler wirkten und generell eine schwierigere Entwicklung hatten.

Des Weiteren wurden die Unterschiede innerhalb der Zwillingspaare bezüglich der SDQ-Ergebnisse und der Glukokortikoidkonzentrationen korreliert. Da hierbei signifikante Korrelationen gesehen wurden, spricht dies eher für eine Objektivität der Eltern, da der Fragebogen aus deren Sicht beantwortet wurde und höhere Hormonkonzentrationen mit höheren SDQ-Ergebnissen beim ehemals kleineren Zwilling einher gingen. Aus diesen Korrelationen lässt sich jedoch nicht ableiten, ob die Verhaltensprobleme durch die erhöhten Glukokortikoidkonzentrationen beeinflusst sind, oder ob die Verhaltensprobleme zu erhöhten Hormonkonzentrationen führten. In Studien mit ähnlichen Untersuchungen an Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht wurden unterschiedliche Ergebnisse aufgezeigt. Beispielsweise beschrieben Waxmann et al., dass Jugendliche, welche ehemals mit extrem niedrigem Geburtsgewicht geboren wurden, bei sich selbst mehr internalisierende Probleme sahen, wenn bei ihnen höhere Kortisolwerte nachgewiesen wurden (Waxman et al., 2015). In einer weiteren Studie wurde ein Zusammenhang

zwischen externalisierenden Problemen und Verhaltensproblemen mit Kortisolwerten im Speichel bei Vorschulkindern festgestellt (Kao et al., 2018). Im Gegensatz zu den eigenen und den oben aufgeführten Ergebnissen, wurde in einer anderen Studie ebenfalls der SDQ durch Eltern bei sehr frühgeborenen Kindern erhoben. Diesen wurden mehr Verhaltensprobleme zugeordnet als den Kontrollen und dies war mit niedrigeren Kortisolwerten morgens und abends assoziiert (Perkinson-Gloor et al., 2015). Wadsby et al. wiesen in ihrer Studie an präpubertären Kindern nach, dass diejenigen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht mehr Verhaltensprobleme aufzeigten. Dabei konnte jedoch keine Korrelation mit Kortisolwerten festgestellt werden (Wadsby et al., 2014). In einer weiteren Studie durch unsere Arbeitsgruppe wurden in derselben Kohorte die Korrelationen der Glukokortikoidkonzentrationen innerhalb der Zwillingspaare untersucht. Es konnten signifikante Korrelationen der Hormonkonzentrationen aufgewiesen werden, welche am ehesten durch den identischen genetischen Einfluss innerhalb eines Zwillingspaares erklärbar sind (Schulte et al., 2023). Dies wäre eine mögliche Erklärung für die Diskrepanzen der oben aufgeführten Ergebnisse, da Vergleiche zwischen Kindern mit normalem und niedrigem Geburtsgewicht stattfanden und diese nicht genetisch identisch waren. Es wäre daher zu empfehlen, Glukokortikoidkonzentrationen im Zusammenhang mit Verhaltensproblemen bei genetisch identischen Kindern zu untersuchen, um eine Verzerrung zu vermeiden. Wie vorhin genannt, sollten Verhaltensprobleme oder Besonderheiten bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht regelmäßig erfragt und untersucht werden. Sollte es Auffälligkeiten geben, wäre es interessant, die Glukokortikoide zu messen. Es ist jedoch keine klinische Relevanz bekannt für erhöhte Werte bekannt.

Eine Einschränkung dieser Studie war, dass insgesamt nur 17 diskordante Paare teilnahmen, wovon nur fünf Kinder definitionsgemäß ein SGA-Geburtsgewicht hatten. Wäre letztere Anzahl höher und hätten noch ausgeprägtere Geburtsgewichtsunterschiede innerhalb der Zwillingspaare vorgelegen, wären die gefundenen Unterschiede vermutlich ausgeprägter. Außerdem wurden die Fragebögen von den Eltern ausgefüllt, also von Personen, die bereits vor Geburt der Zwillinge die Risiken und Folgen von FFTS kannten und möglicherweise davon immer noch in ihrer Perspektive beeinflusst waren. Es ist daher nicht sicher festzustellen, ob die Einschätzung durch die Eltern tatsächlich objektiv

war, auch nachdem mehrfach aufgeklärt wurde, die Zwillinge nicht untereinander zu vergleichen, sondern jedes Kind einzeln zu betrachten. Es könnte zum Vergleich eine Beantwortung der Fragebögen durch neutrale Personen sinnvoll sein, beispielsweise durch die Lehrer der Kinder. Aufgrund des jungen Alters der Kinder konnte der SDQ nur von den Eltern beantwortet werden und nur zehn Zwillingspaare füllten den KIDSCREEN-52 selbst aus. Es wäre daher sinnvoll, eine „follow-up“ Studie durchzuführen, wenn die Kinder alt genug sind, um beide Fragebögen selbst beantworten zu können. So könnte untersucht werden, ob Kinder und Eltern eine unterschiedliche Wahrnehmung des Verhaltens und möglicher Probleme haben und es könnte überprüft werden, ob Eltern tatsächlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität des kleineren Zwilling schlechter einschätzen als die Kinder selbst. Als weitere Herausforderung in der Studie zeigte sich die Auswertung der Hormonkonzentrationen im Speichel. Auch nach detaillierter Angabe von Anweisungen, reichte in einigen Fällen die Menge nicht aus, um alle Metabolite zu bestimmen. Da alle Rechnungen sich auf ein Zwillingspaar als Ganzes bezogen, führte das Fehlen eines Wertes bei einem Zwilling automatisch zum Ausschluss des Paares. Um die Materialgewinnung zu verbessern, könnten die Teilnehmer pro Zeitpunkt drei Probenbehälter füllen und die Probensammlung über drei Tage fortführen. Eine Wiederholung der Studie im jugendlichen Alter oder nach der Pubertät wäre interessant, um zu untersuchen, ob die Einschätzung der Eltern sich mit der Zeit verändert und ob es Änderungen gibt in den Unterschieden innerhalb des Zwillingspaares bezüglich der Glukokortikoidkonzentrationen. Hinsichtlich des ersten Punktes könnten die Fragebögen erneut erhoben werden, wenn die Kinder ganz ausgewachsen sind, um zu überprüfen, ob das ausbleibende Aufholwachstum weiterhin einen Einfluss auf die Wahrnehmung der Eltern hat. Die Kohorte basierte auf Müttern mit FFTS-Zwillingsschwangerschaften, welche eine Lasertherapie am Uniklinikum Bonn erhalten hatten. Durch eine multizentrische Studie wäre es möglich, eine größere Kohorte zusammenzustellen.

Ein eindeutiger Vorteil dieser Kohorte ist, dass monozygote Zwillingspaare untersucht wurden und somit jedes Kind mit geringem Geburtsgewicht einen genetisch identischen Kontrollteilnehmer hatte. Diese FFTS-Zwillinge stellen ein sehr gutes Modell zur Untersuchung von Langzeitfolgen von niedrigem Geburtsgewicht beziehungsweise von

pränataler Wachstumsretardierung dar. In dieser Kohorte waren außerdem die bisherigen Lebensumstände identisch, sodass weitere Störfaktoren minimiert werden konnten. Da nicht auszuschließen ist, dass das FFTS selbst Auswirkungen hat, wäre ein ideales Modell eine Gruppe monozygoter Zwillinge, bei denen kein FFTS vorliegt, sondern selektive fetale Wachstumsrestriktion (Groene et al., 2023). Da dies selten vorkommt, wäre die größte Schwierigkeit gewesen, eine ausreichend große Kohorte zu rekrutieren. Es bleibt entsprechend weiterhin festzustellen, dass durch die Kohorte aus FFTS-Zwillingen ein Minimum an Verzerrungsfaktoren präsent war, welche bei „Einling“-Studien – wie sie am häufigsten durchgeführt werden bei diesen Fragestellungen (Osterholm et al., 2012; Szathmári et al., 2001) – nicht vermieden werden können.

Anhand dieser Studie konnten interessante Ergebnisse aufgezeigt werden, die auf eine Wechselbeziehung von Glukokortikoiden, Verhalten, Geburtsparametern und Wachstum hinweisen. Diese Themen sollte jedoch weiter an monozygoten Zwillingen untersucht werden.

1.5 Zusammenfassung

Es ist bekannt, dass ein niedriges Geburtsgewicht negative Folgen auf die Gesundheit und Entwicklung haben kann. Studien hierzu wurden überwiegend als „Fall-Kontroll-Studien“ durchgeführt, sodass Verzerrungen durch unterschiedliche Lebensumstände und ungleiche Genetik möglich waren. In einer Kohorte aus monozygoten, präpubertären Zwillingen mit fetofetalem Transfusionssyndrom wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht, Verhaltensauffälligkeiten und Glukokortikoiden gibt. Beim fetofetalen Transfusionssyndrom kommt es durch ungleich gerichtete Anastomosen der geteilten Plazenta zu einer unterschiedlichen Blutversorgung der Zwillinge. So ist ein Kind mangelversorgt, was ein niedrigeres Geburtsgewicht zur Folge haben kann. Da die Zwillinge innerhalb eines Paares genetisch identisch sind und unter denselben Bedingungen aufgewachsen sind, konnten Verzerrungen deutlich reduziert werden. Die Kohorte bestand aus 46 Zwillingspaaren, die in einem durchschnittlichen Alter von 6,9 Jahren untersucht wurden. Es wurden auxologische

Parameter erhoben sowie Geburtsdaten. Um Verhaltensprobleme zu erfragen, erhielten die Eltern pro Zwilling den Strengths and Difficulties Questionnaire. Bei einem kleinen Anteil der Kinder, die älter als acht Jahre waren, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den KIDSCREEN-52 aus Sicht der Kinder und der Eltern erhoben. Für die Auswertung von Glukokortikoidkonzentrationen wurden Speichelproben zu vier Zeitpunkten an einem Tag gesammelt. Die Unterschiede innerhalb eines Zwillingspaares bezüglich der Ergebnisse des Strengths and Difficulties Questionnaires und der Glukokortikoidkonzentrationen wurden korreliert. Das LASSO-Verfahren („least absolute shrinkage and selection operator“) sowie anschließende bivariate Regressionsanalyse wurde verwendet, um mögliche Einflussfaktoren auf Unterschiede innerhalb eines Zwillingspaares hinsichtlich der SDQ-Ergebnisse zu ermitteln.

Es zeigte sich, dass die Eltern beim ehemals kleineren Zwilling signifikant mehr Hyperaktivität und emotionale Probleme beschrieben. Insgesamt lagen jedoch die Ergebnisse des erhobenen Fragebogens bei den Individuen überwiegend innerhalb des Normbereichs. Es konnte dabei ein Einfluss von ausbleibendem Aufholwachstum des ehemals kleineren Zwillings sowie Geburtsgewicht und -länge bezüglich der Einschätzung der Eltern aufgezeigt werden. Anhand des KIDSCREEN-52 fiel eine Diskrepanz zwischen Selbst- und Elterneinschätzung auf. Auch wenn es bei nur zehn Kindern angewendet werden konnte, war dennoch deutlich erkennbar, dass die Eltern dem ehemals kleineren Zwilling eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität zuschrieben. Außerdem hatten die ehemals kleineren Zwillinge höhere Kortisol- und Kortisonwerte als die anderen Zwillinge, wenn diese auch höhere Werte für Verhaltensprobleme in der Auswertung des Fragebogens hatten.

Bei der Auswertung der auxologischen Daten fiel auf, dass der Kopfumfang bei den ehemals kleineren Zwillingen in der diskordanten Subgruppe kein Aufholwachstum aufwies. Neben generellen regelmäßigen körperlichen Untersuchungen sollte der Kopfumfang ebenfalls erhoben werden, da ein Zusammenhang dieser Größe mit dem Intelligenzquotienten sowie der allgemeinen Entwicklung bekannt ist. Somit besteht auch die Möglichkeit eines Zusammenhanges mit Verhaltensproblemen und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es ist insgesamt zu empfehlen, dass Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht engmaschig medizinisch betreut werden, um psychologische

oder Verhaltensprobleme festzustellen. So kann den Familien frühzeitig bei Auffälligkeiten Unterstützung angeboten werden.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen Verhaltensproblemen, Glukokortikoiden und Geburtsgewicht festgestellt werden. Allerdings konnte der Fragebogen zu Verhaltensproblemen nur aus Sicht der Eltern beantwortet werden, da die Zwillinge zu jung waren. Die Sicht der Eltern war jedoch beeinflusst durch das Geburtsgewicht und ausbleibendes Aufholwachstum. Daher sollten Folgestudien durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob sich die Wahrnehmung der Eltern mit dem Heranwachsen der Kinder ändert und wie sich die jugendlichen oder erwachsenen Zwillinge selbst einschätzen. Es sind außerdem weitere Studien notwendig, um einzugrenzen, ob erhöhte Glukokortikoidkonzentrationen Verhaltensprobleme bedingen oder umgekehrt.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Bannink EMN, van Pareren YK, Theunissen NCM, Raat H, Mulder PGM, Hokken-Koelega ACS. Quality of life in adolescents born small for gestational age: does growth hormone make a difference? *Hormone research* 2005; 64: 166–174

Baschat A, Chmait RH, Deprest J, Gratacós E, Hecher K, Kontopoulos E, Quintero R, Skupski DW, Valsky DV, Ville Y. Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). *Journal of perinatal medicine* 2011; 39: 107–112

Baumann N, Bartmann P, Wolke D. Health-Related Quality of Life Into Adulthood After Very Preterm Birth. *Pediatrics* 2016; 137

Bickle Graz M, Tolsa J-F, Fischer Fumeaux CJ. Being Small for Gestational Age: Does it Matter for the Neurodevelopment of Premature Infants? A Cohort Study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0125769

Boo HA de, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2006; 46: 4–14

Boyle MH, Miskovic V, van Lieshout R, Duncan L, Schmidt LA, Hoult L, Paneth N, Saigal S. Psychopathology in young adults born at extremely low birth weight. *Psychological Medicine* 2011; 41: 1763–1774

Chmait HR, Chon AH, Korst LM, Putnam SP, Llanes A, Vanderbilt DL. Child Temperament Outcomes After Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 2021; 42: 41–45

Cornforth CM, Thompson JMD, Robinson E, Waldie KE, Pryor JE, Clark P, Becroft DMO, Sonuga-Barke EJS, Mitchell EA. Children born small for gestational age are not at special risk for preschool emotion and behaviour problems. *Early Human Development* 2012; 88: 479–485

Eberhardt N, Roedig T, Schmidt L, Bartmann P, Holterhus P-M, Kulle AE, Schulte S, Gohlke B. Behavior and circadian glucocorticoids in prepubertal monozygotic twins with birthweight differences: A prospective longitudinal cohort study on twin-to-twin transfusion syndrome patients. *Psychoneuroendocrinology* 2024; 167: 107082

Faa G, Manchia M, Pintus R, Gerosa C, Marcialis MA, Fanos V. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 2016; 108: 207–223

Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127: 515–526

Franzek EJ, Sprangers N, Janssens ACJW, van Duijn CM, van de Wetering BJM. Prenatal exposure to the 1944-45 Dutch 'hunger winter' and addiction later in life. *Addiction* 2008; 103: 433–438

Gampel SB, Nomura Y. Short and Long-Term Effects of Compromised Birth Weight, Head Circumference, and Apgar Scores on Neuropsychological Development. *Journal of psychological abnormalities in children* 2014; 3

Gohlke B, Wudy SA, Stutte S, Bartmann P, Hartmann MF, Woelfle J. Increased Steroid Excretion in Children with Extremely Low Birth Weight at a Median Age of 9.8 years. *HRP* 2015; 84: 331–337

Gohlke BC, Huber A, Bartmann P, Fimmers R, Hecher K, Bouret SG, Roth CL. Cord blood leptin and IGF-I in relation to birth weight differences and head circumference in monozygotic twins. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2006; 19: 3–9

Gohlke BC, Schreiner F, Fimmers R, Bartmann P, Woelfle J. Insulin-like growth factor-I in cord blood is predictive of catch-up growth in monozygotic twins with discordant growth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010; 95: 5375–5381

Groene SG, Gremmen IJ, van Zwet EW, Roest AAW, Haak MC, van Klink JMM, Lopriore E, Heijmans BT, Bruin C de. Fetal growth restriction inhibits childhood growth despite catch-up in discordant identical twins: an observational cohort study. *European Journal of Endocrinology* 2023; 189: 183–189

Hecher K, Gardiner HM, Diemert A, Bartmann P. Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *The Lancet Child & Adolescent Health* 2018; 2: 525–535

Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV. Endocrinology and gynecology of girls and women with low birth weight. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30: 243–249

Ivanovic DM, Leiva BP, Pérez HT, Olivares MG, Díaz NS, Urrutia MSC, Almagià AF, Toro TD, Miller PT, Bosch EO, Larraín CG. Head size and intelligence, learning, nutritional

status and brain development. Head, IQ, learning, nutrition and brain. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1118–1131

Jaekel J, Sorg C, Baeuml J, Bartmann P, Wolke D. Head Growth and Intelligence from Birth to Adulthood in Very Preterm and Term Born Individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2019; 25: 48–56

Kao K, Doan SN, St John AM, Meyer JS, Tarullo AR. Salivary cortisol reactivity in preschoolers is associated with hair cortisol and behavioral problems. *Stress* 2018; 21: 28–35

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, Hippel A von, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen H-U, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A, Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 807–818

Lem AJ, Jobse I, van der Kaay DCM, Ridder MAJ de, Raat H, Hokken-Koelega ACS. Health-related quality of life in short children born small for gestational age: effects of growth hormone treatment and postponement of puberty. *HRP* 2012; 77: 170–179

Mosquera C, Miller RS, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Seminars in perinatology* 2012; 36: 182–189

Ochiai M, Nakayama H, Sato K, Iida K, Hikino S, Ohga S, Tsukimori K, Wake N, Masumoto K, Taguchi T, Hara T. Head circumference and long-term outcome in small-for-gestational age infants. *Journal of perinatal medicine* 2008; 36: 341–347

Osterholm EA, Hostinar CE, Gunnar MR. Alterations in stress responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in small for gestational age infants. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1719–1725

Perkinson-Gloor N, Hagmann-von Arx P, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Grob A, Weber P, Lemola S. The role of sleep and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis for behavioral and emotional problems in very preterm children during middle childhood. *Journal of Psychiatric Research* 2015; 60: 141–147

Petraitienė I, Valūnienė M, Albertsson-Wikland K, Verkauskienė R. Adrenal Function in Adolescence is Related to Intrauterine and Postnatal Growth. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2019; 55

Quitmann JH, Bullinger M, Sommer R, Rohenkohl AC, Da Bernardino Silva NM. Associations between Psychological Problems and Quality of Life in Pediatric Short Stature from Patients' and Parents' Perspectives. *PLOS ONE* 2016; 11: e0153953

Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Power M, Duer W, Auquier P, Cloetta B, Czemy L, Mazur J, Czimbalmo A, Tountas Y, Hagquist C, Kilroe J. The KIDSCREEN-52 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11: 645–658

Ravens-Sieberer U, Herdman M, Devine J, Otto C, Bullinger M, Rose M, Klasen F. The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances. *Quality of Life Research* 2014; 23: 791–803

Schmitz L, Schulte S, Stoffel-Wagner B, Bartmann P, Plamper M, Schreiner F, Woelfle J, Gohlke B. Birthweight Differences in Adolescent Monozygotic Twins Influence Androgens, Psychological Morbidity, and Health-Related Quality of Life. *HRP* 2020; 93: 433-441

Schulte S, Eberhardt N, Roedig T, Schreiner F, Plamper M, Bartmann P, Holterhus P-M, Kulle AE, Gohlke B. Salivary diurnal glucocorticoid profiles in monozygotic twins with intra-twin birthweight-differences. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2023

Schulte S, Wölfle J, Schreiner F, Stoffel-Wagner B, Peter M, Bartmann P, Gohlke B. Birthweight Differences in Monozygotic Twins Influence Pubertal Maturation and Near Final Height. *The Journal of pediatrics* 2016; 170: 288-94.e1-2

Sommer R, Bullinger M, Chaplin J, Do J-K, Power M, Pleil A, Quitmann J. Experiencing health-related quality of life in paediatric short stature - a cross-cultural analysis of statements from patients and parents. *Clinical Psychology & Psychotherapy* 2017; 24: 1370–1376

Szathmári M, Vásárhelyi B, Tulassay T. Effect of low birth weight on adrenal steroids and carbohydrate metabolism in early adulthood. *Hormone research* 2001; 55: 172–178

Tsang KLV, Wong PYH, Lo SK. Assessing psychosocial well-being of adolescents: a systematic review of measuring instruments. *Child: care, health and development* 2012; 38: 629–646

Veening MA, van Weissenbruch MM, Roord JJ, Delemarre-van Waal HA de. Pubertal development in children born small for gestational age. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2004; 17: 1497–1505

Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider K. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2006; 66: 956–970

Vostanis P. Strengths and Difficulties Questionnaire: research and clinical applications. *Current Opinion in Psychiatry* 2006; 19: 367–372

Wadsby M, Nelson N, Ingemansson F, Samuelsson S, Leijon I. Behaviour problems and cortisol levels in very-low-birth-weight children. *Nordic Journal of Psychiatry* 2014; 68: 626–632

Waxman JA, van Lieshout RJ, Boyle MH, Saigal S, Schmidt LA. Linking extremely low birth weight and internalizing behaviors in adult survivors: Influences of neuroendocrine dysregulation. *Developmental Psychobiology* 2015; 57: 486–496

Woerner W, Becker A, Friedrich C, Klasen H, Goodman R, Rothenberger A. Normierung und Evaluation der deutschen Elternversion des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Ergebnisse einer repräsentativen Felderhebung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie* 2002; 30: 105–112

Zwicker JG, Harris SR. Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics* 2008; 121: e366-76

2. Veröffentlichungen

Dieser Publikationsdissertation liegt die folgende, unabhängig begutachtete Veröffentlichung zugrunde:

Eberhardt N, Roedig T, Schmidt L, Bartmann P, Holterhus P-M, Kulle AE, Schulte S, Gohlke B. Behavior and circadian glucocorticoids in prepubertal monozygotic twins with birthweight differences: A prospective longitudinal cohort study on twin-to-twin transfusion syndrome patients. *Psychoneuroendocrinology* 2024; 167: 107082

<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107082>

Weitere Publikationen

Sandra Schulte, Nora Eberhardt, Thea Roedig, Felix Schreiner, Michaela Plamper, Peter Bartmann, Paul-Martin Holterhus, Alexandra E Kulle, Bettina Gohlke, Salivary Diurnal Glucocorticoid Profiles in Monozygotic Twins With Intratwin Birthweight Differences, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 109, Issue 1, January 2024, Pages e40–e50

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgad492>

Thea Roedig, Nora Eberhardt, Peter Bartmann, Felix Schreiner, Paul-Martin Holterhus, Alexandra E. Kulle, Sandra Schulte, Bettina Gohlke; Similarities and Differences in Diurnal Salivary Adrenal Hormones in Monozygotic Twins with Discordant Birthweight. *Horm Res Paediatr* 2024

<https://doi.org/10.1159/000542549>

3. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Zentrum für Kinderheilkunde in der Sektion Kinder-Endokrinologie, -Diabetologie, -Adipositas und Stoffwechsel unter Betreuung von Prof. Dr. med. Bettina Gohlke, Doktormutter, durchgeführt.

Die Konzeptualisierung der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr. med. Peter Bartmann (Zweitbetreuer) und Prof. Dr. med. Bettina Gohlke (Doktormutter).

Zur Rekrutierung der aktuellen Kohorte wurden die Kontaktdaten der Familien durch mich zusammengestellt, sowie Einladungen zur Studienteilnahme an die Familien geschickt. Ein SOP für die Studie wurde durch mich erstellt. Telefonate zur Rekrutierung erfolgten durch Thea Rödiger und mich. Die benötigten Materialien (Fragebögen, Anamnese- und Untersuchungsbögen, Probenbehälter für Speichel) wurden durch mich zusammengestellt. Im Rahmen der Hausbesuche erfolgten die Anamnesen, Fragebogenerhebungen und Messungen durch Thea Rödiger und mich. Die durch die Familien per Post zurückgeschickten Proben wurden durch mich für die Lagerung sortiert und später für den Versand an das externe Labor vorbereitet und zwillingspaarweise verpackt. Die Online-Teilnahme von neun Familien wurde durch Thea Rödiger betreut. Die Digitalisierung der erhobenen Daten erfolgte durch mich.

Die Messungen der Speichelproben wurden durch das kinderendokrinologische Labor des universitären MVZ, Kiel von Dr. Alexandra Kulle und Prof. Dr. med. Martin Holterhus durchgeführt und die Rohdaten wurden zur weiteren Auswertung tabellarisch zur Verfügung gestellt.

Das zur Auswertung verwendete Datenmaterial wurde eigenständig zusammengestellt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Hilfestellung durch Dr. med. Sandra Schulte.

Bei der Interpretation der Ergebnisse haben Prof. Dr. med. Bettina Gohlke, Dr. med. Sandra Schulte mich unterstützt. Das Manuskript für die Publikation in „Psychoneuroendocrinology“ habe ich eigenständig verfasst und eingereicht sowie die Revisionen durchgeführt. Die Kommunikation mit dem Journal führte ich eigenständig durch. Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während meiner Dissertation unterstützt und begleitet haben. Ohne ihre Hilfe und ihr Vertrauen wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Prof. Dr. med. Bettina Gohlke und Prof. Dr. Dr. med. Peter Bartmann, für die hervorragende Betreuung und für die Möglichkeit, dieses außergewöhnliche Projekt durchführen zu können. Ich bin dankbar, mit einer so interessanten Kohorte zusammengearbeitet haben zu dürfen. Durch die Hausbesuche habe ich zahlreiche Familien persönlich kennengelernt und einen kleinen Einblick in ihr Leben erhalten – eine Erfahrung, die weit über das Auswerten von Zahlen und Daten hinausgeht.

Ein herzlicher Dank geht auch an die teilnehmenden Familien, die mir ihre Zeit, ihr Vertrauen und ihre Unterstützung geschenkt haben. Ohne ihre Bereitschaft, an dieser Studie teilzunehmen, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso danke ich meiner Betreuerin, Dr. med. Sandra Schulte, für ihre Geduld und ihre stets wertvolle Unterstützung. Unsere zahlreichen Telefonate und Treffen haben mir nicht nur bei wissenschaftlichen Fragen geholfen, sondern auch bei der persönlichen Weiterentwicklung. Ich danke ihr vor allem für ihre Bereitschaft, immer mit einem Rat zur Seite zu stehen – auch zu später Stunde, wenn es nötig war.

Ein weiterer Dank geht an die Mitglieder meines Dissertationsteams, insbesondere Thea Rödiger sowie den Mitarbeitenden der Labore in Kiel und in Bonn für die Zusammenarbeit und Unterstützung.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie und meinem Partner für all die Geduld und Ermutigung in den intensiven Phasen meiner Dissertation. Ohne ihren Rückhalt wäre dieser Weg viel schwieriger gewesen.