

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

	<b>Titel, Autoren, Klinik/Institut</b>	<b>S.</b>
1.1	<b>TRUFFLE Study</b> A.K. Ertan <sup>1</sup> , C. Hofstätter <sup>1</sup> , J. Hentschel <sup>2</sup> , G. Shamdeen <sup>2</sup> , L. Gortner <sup>2</sup> , W. Schmidt <sup>1</sup> 1:Frauenklinik, 2: Kinderklinik, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar	4
1.2	<b>Der venöse Kreislauf</b> Hecher, UFK Hamburg	k.a.
1.3	<b>Einsatz von venösem Doppler bei Kreislaufzentralisation</b> Cornelia Hofstaetter UFK Homburg/Saar	6
1.4	<b>Intrauterine Coronarperfusion</b> Gembruch UFK Bonn	k.a.
1.5	<b>Die Rolle der fetalen Magnetokardiographie als neue, komplementäre Methode in der Untersuchung intrauteriner Wachstums – und Reifungsvorgänge</b> Uwe Schneider, Frank B, Hoyer D, Fiedler A, Grimm B, Kähler C, Schleussner E    Frauenklinik Universität Jena	7
1.6	<b>Fetale Herz-Kreislaufregulation während Hypoxie und intrauteriner Infektion – Assoziation zu perinatalen Hirnschäden</b> Yves Garnier    Universitätsfrauenklinik Köln	16
1.7	<b>Can inhaled nitric oxide (NO) decrease the risk of chronic lung disease (CLD) in the premature and small for gestational age (SGA) infant?</b> Jean-Christophe Mercier, Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Robert Debré, Paris, France	18
2.1	<b>Insulinresistenz und Atherosklerose</b> Konrad, Institut für Stoffwechselforschung – Frankfurt	21
2.2	<b>Die Rolle der 11-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase nach intrauteriner Wachstumshemmung</b> Udo Meißner    Kinder- und Jugendklinik Universitätsklinikum Erlangen	23
2.3	<b>Messung der Endothelfunktion</b> Clemens Kamrat, Hans-Josef Böhles, Thomas Konrad* UKK Frankfurt, *Stoffwechselzentrum Frankfurt	24
2.4	<b>Normwerte für Intima-Media-Dicke und Elastizität der A. carotis im Kindes- und Jugendalter</b> Elke Wühl, UKK Heidelberg	26

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

- 2.5 **Gefäßveränderungen bei IUGR – Tierexperimentelle Daten** 29  
Andrea Hartner, Universitätskinderklinik Erlangen
- 2.6 **Nierenveränderungen bei SGA - ein Update** 32  
Christian Plank und Jörg Dötsch, UKK Erlangen
- 2.7 **Blutdruck im Schulkindesalter: Ist das Geburtsgewicht, ein Aufholwachstum oder die genetische Prädisposition, die entscheidende Einflussgröße?** 35  
Ludwig Gortner UKK Homburg und  
Eva Landmann UKK Gießen
- 2.8 **Einfluss der intrauterinen Hypoxie auf die Entwicklung des pulmonalen Gefäßsystems** 37  
Jens C. Möller, Kinderklinik Winterberg Saarbrücken
- 3.1 **FIPS-Studienzwischenbericht** k.a.
- 4.1 **Akute Effekte von exogenen Glukokortikoiden auf die Herzfrequenzvariabilität und die cardialen und peripheren Flussverhältnisse beim Feten** 40  
Ekkehard Schleußner Uni-Frauenklinik Jena
- 4.2 **Effekte der pränatalen Glukokortikoidgabe auf endotheliale Funktionen.** 42  
Schwab Neurologie Uni Jena
- 5.1 **Genetik renaler Erkrankungen** 44  
Thomas Eggermann, Humangenetik RWTH Aachen
- 5.2 **Genetik kardiovaskulärer Störungen** 45  
Yasmin Mehraein, Institut für Humangenetik Universität Homburg/Saar
- 5.3 **The developmental origins of coronary heart disease** 47  
Keith Godfrey, University of Southampton
- 6.1 **Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants** 48  
WA Mihatsch, J Hoegel, F Pohlandt, UKK Ulm
- 6.2 **Oxydativer Stress an der Plazenta: Beeinflussung durch alimentäre Intervention** H. Böhles UKK Frankfurt k.a.

- 6.3 **Comparison between children born after natural conception and those who born after assisted reproduction technology with regard to Small for gestation age (SGA).** Hammadeh ME; Ertan K, Rosenbaum P; Schmidt W; Fischer-Hammadeh C. Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Saarland Homburg/Saar 50
- 6.4 **Einfluss mütterlicher Faktoren auf kindliche Wachstumsretardierung und Makrosomie** 55
- Michael Kirschbaum<sup>1</sup>, Daniel Webelsiep<sup>2</sup>, Rosi Stillger<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> Caritasklinik St. Theresia, Frauenklinik, Saarbrücken  
<sup>2</sup> Fachhochschule Giessen-Friedberg - Fachbereich MNI, Giessen  
<sup>3</sup> Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen, Eschborn
- 6.5 **Nutritional protein and obesity. The importance of glutamate in the regulation of appetite** 57
- Michael Hermanussen<sup>1</sup>, JAF Tresguerres<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup> Aschauhof, Germany, <sup>2</sup> Madrid, Spain

### **1.1 Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE Study)**

Randomisierte Studie über die Wahl des richtigen Entbindungszeitpunktes bei fetaler Wachstumsretardierung auf der Basis früher und später Veränderungen im venösen Doppler versus Kardiotokographie - Überwachung.

A.K. Ertan<sup>1</sup>, C. Hofstätter<sup>1</sup>, J. Hentschel<sup>2</sup>, G. Shamdeen<sup>2</sup>, L. Gortner<sup>2</sup>, W. Schmidt<sup>1</sup> 1: Universitäts-Frauenklinik, 2: Universitäts-Kinderklinik, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Der optimale Zeitpunkt für die Beendigung der Schwangerschaft bei schwerer Wachstumsretardierung vor der 32. SSW wird von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedlich bewertet. Bei jeder Entscheidung zur Entbindung müssen die Risiken der Frühgeburtlichkeit gegen die Risiken einer möglichen intrauterinen Hypoxämie und Azidämie, die bei abwartendem Verhalten und Fortsetzen der Schwangerschaft zu einer Schädigung oder zum Tod des Feten führen können, abgewogen werden. Hierzu wird im Rahmen einer prospektiven Multicenterstudie unter der Leitung von Prof. C. Lees aus Cambridge, die diagnostische Wertigkeit von verschiedenen biophysikalischen Überwachungsmethoden überprüft. In dieser Hinsicht stellt die Dopplersonographie des fetalen venösen Gefäßsystems, insb. Ductus venosus, in Kombination mit der CTG-Überwachung ein wichtiges Instrument zum fetalen Monitoring dar. Die Entscheidung zur Entbindung bei schwer wachstumsretardierten Feten wird in den meisten Zentren auf der Basis von computerisierten CTG-Registrierungen getroffen. Die Analyse der Kurzzeitvariationen (STV) der fetalen Herzaktion hat sich als bester Indikator für eine Verschlechterung des fetalen Zustandes bei chronischer Plazentainsuffizienz erwiesen. Die meisten Geburtshelfer und Fetalmediziner nutzen eine Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden, auf denen sie ihre Entscheidung zur Entbindung begründen. Insbesondere haben sich die arteriellen und venösen Dopplerergebnisse der fetalen Blutgefäße als sehr nützlich erwiesen. Da-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

mit können kardiovaskuläre Veränderungen des gefährdeten Feten verfolgt werden

Das Outcome wachstumsretardierter Feten, die auf der Basis der STV im computerisierten CTG oder venöser Dopplerergebnisse entbunden werden, wird in dieser prospektiven Multizenterstudie untersucht.

Für die Aufnahme in diese Studie müssen im Wesentlichen folgende Einschlusskriterien erfüllt werden;

IUGR < 10. Perzentile, path. Nabelarteriendoppler, geschätztes Fetalgewicht bei Studieneintritt > 500 g, Gestationsalter bei Studieneintritt  $\geq 26+0$  SSW bis <  $32+0$  SSW, STV nach 1 Std. CTG-Aufzeichnung > 3.5 msec in  $26+0$  bis  $\leq 29+0$  SSW und > 4.0 msec in  $29+0$  bis <  $32+0$  SSW, unauffälliges Ductus venosus Flussmuster, Einlingsschwangerschaft.

Die Intervention besteht in der Entbindung des Feten, basierend auf den Kriterien für die randomisierte Gruppe.

**GRUPPE 1** : Die Entbindung wird auf Basis von CTG, Nabelarteriendoppler durchgeführt. Eine venöse Doppleruntersuchung kommt nicht zur Anwendung.

**GRUPPE 2** : Die Entbindung wird auf Basis von Veränderungen im dopplersonographisch untersuchten Ductus venosus indiziert.

**Zielkriterien**

*Primär*: Neurologische Beurteilung mit 2 Jahren(Griffiths Entwicklungs-Score). *Sekundär*: Kombinierte neonatale Morbidität und Mortalität Kindersterblichkeit im ersten Lebensjahr

**Teilnehmende Zentren**: Amsterdam, Berlin, Brescia, Cambridge, Erlangen, Hamburg, Homburg/Saar, Innsbruck, London, Lübeck, Mailand, München, Paris, Tarragona, Turin, Utrecht, Zürich, Zwolle.

### **1.3 Einsatz von venösem Doppler bei Kreislaufzentralisation**

Cornelia Hofstaetter  
Universitätsfrauenklinik Homburg/Saar

Die venöse Dopplersonografie wird seit 15 Jahren zur Beurteilung der fetalen Hämodynamik eingesetzt. Die triphasischen Flusskurven der zentralen Venen, dem Ductus venosus (DV), der Vena cava inferior (IVC) und der rechten Lebervene (HV), reflektieren die kardiale Funktion und die intrakardialen Druckverhältnisse mit einem zweizipfligen antegraden Blutfluss während der ventrikulären Entleerung (S- Welle) und in der frühen Diastole (D-Welle) mit einer Einsenkung am Ende der Systole (ES-Welle) und dem niedrigsten Blutfluss in der späten Diastole während der aktiven Vorhofkontraktion (A-Welle). Der zentral-venöse Druck determiniert den intra-atrialen Druck und reflektiert sich im Blutfluss während der Vorhofkontraktion. Änderungen der kardialen Vorlast und der kardialen Nachlast bedingen typische Veränderungen der venösen Flusskurven, speziell der Blutfluss während der Vorhofkontraktion nimmt ab. Eine zusätzliche Myokardischämie vermindert zusätzlich den antegraden Blutfluss mit Abnahme der S- und ES-Welle. Dann sieht man auch meist einen Null- oder Rückwärtsfluss im DV und Pulsationen in der Nabelschnur. Beides ist mit einer hohen perinatalen Mortalität und Morbidität verbunden.

Neuere Studien zeigten eine fetale Gefährdung bereits bei einer Verminderung der A-Welle unter der 5. Perzentile im DV. Diese Erkenntnisse sind die Basis für die internationale, multizentrische und randomisierte TRUFFLE-Studie, in der die Korrelation zwischen der neurologischen Entwicklung von wachstumsrestriktiven Feten zu frühen und späten Veränderungen im DV und zur Kurzzeitvariabilität im computerisiertem Oxford CTG ermittelt werden sollen.

[1.5]

## **1.5 Die Rolle der fetalen Magnetokardiographie als neue, komplementäre Methode in der Untersuchung intrauteriner Wachstums- und Reifungsvorgänge**

Schneider Uwe, Frank B, Hoyer D, Fiedler A,  
Grimm B, Kähler C, Schleussner E  
Frauenklinik Universität Jena

**Einleitung:** Die fetale Magnetokardiographie (fMKG) stellt eine elegante, nicht-invasive Methode dar, ein informatives Biosignal des menschlichen Feten in einer zeitlichen und räumlichen Auflösung im gesamten Verlauf der zweiten Gestationshälfte kontaktfrei aufzuzeichnen, wie es mit keiner anderen derzeit verfügbaren Methode gelingt [1]. Physikalische Grundlage des Messprinzips ist die Entstehung messbarer biomagnetischer Felder durch die gleichzeitige, gleichgerichtete, intrazelluläre Bewegung von Ladungsträgern während der Ausbreitung von elektrischer Erregung im Gewebe entsprechend den Grundlagen der Maxwell'schen Gesetze. Die Aufzeichnung dieser biomagnetischen Felder erfordert die Anwendung hochsensibler Messtechnik in magnetisch geschirmter Umgebung. Erstmals beschrieben wurde die Methode von Kariniemi et al. in den siebziger Jahren [hier beispielhaft 2]. Die Messung erfolgt rein passiv, es wird keinerlei Energie zum Fetus übertragen.

Das fetale MKG bildet die Herzerregungskurve ab und ist damit in der Aussage dem EKG vergleichbar. Mittels fMKG lassen sich die fetalen QRS Komplexe jenseits der 20. Gestationswoche (SSW) bereits im Rohsignal erfassen und sowohl Aussagen über den Herzrhythmus treffen als auch eine millisekundengenaue Analyse der fetalen Herzschlag – zu – Schlagvariabilität durchführen [1]. Die Ermittlung der Herzzeitintervalle erfordert die Mittelung der Herzerregungskurve über die Detektion von 100 – 400 normalen QRS – Komplexen [3]. Die Anwendung von Multikanal-Systemen liefert

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

zudem eine räumliche Information der Erregungsausbreitung. Es besteht eine direkte Abhängigkeit der Signalmorphologie von der räumlichen Beziehung zwischen Sensor und Quelle. Das fMKG unterliegt einer bewegungsabhängigen Amplitudenmodulation, die in der Zukunft signalanalytisch zugänglich sein wird [4]. Das Verfahren ist in seiner Anwendung international standardisiert [3].

Diesen Vorteilen im Vergleich zu den anderen Möglichkeiten des ‚fetalen Herzmonitorings‘ stehen die hohen technischen Vorhaltungen in Zusammenhang mit dem auf Supraleitung basierenden Messprinzip in geschirmter Umgebung und damit zwangsläufig die Konzentration auf wenige Zentren in der Welt gegenüber [1].

Klinische Indikation ist die zweifelsfreie elektrophysiologische Abklärung fetaler Arrhythmien. Das Verfahren hat bereits Anwendung gefunden zum Schwangerschaftsmonitoring und Risikoscreening bei inherentem fetalen Arrhythmierisiko (hereditäres Long-QT-Syndrom, mütterliche Autoimmunerkrankungen mit Ro-Autoantikörpern) sowie im Therapiemonitoring bei transplazentarer antiarrhythmischer Behandlung.

Sowohl die Dauer der P –Welle als auch die des QRS – Komplexes ist als Ausdruck zunehmender Myokardmasse signifikant positiv mit dem Gestationsalter korreliert, daneben besteht für letzteren jenseits der 30. SSW ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Feten [5]. PQ – Intervall und QT – Zeit sind herzfrequenzabhängig.

Die fetale Herzfrequenzvariabilität (fHRV) unterliegt einerseits Variationen im Gestationsverlauf wie auch in Zusammenhang mit der Herausbildung des fetalen neurovegetativen Aktivitätszustandes [6,7]. Darüber hinaus ergeben sich negative Einflüsse auf die fHRV bei eingeschränkter fetaler Versorgung [8]. Die Ergebnisse der statistischen Schlag – zu – Schlag – Analyse werden durch die Länge der Zeitreihe und den Artefaktanteil beeinflusst [2]. Van Leeuwen et al. beobachteten einen Anstieg der linearen Parameter



**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

der fHRV sowie eine Zunahme der Komplexität in der fHRV mit steigendem Gestationsalter (siehe Methoden) [6]. In der Frequenzdomäne zeigt sich eine Konzentration der spektralen ‚Power‘ im niedrigen Frequenzbereich unter 0.2 Hz. Unterschieden werden der LF – und HF – Bereich. Mit steigender Reife ist eine Zunahme des HF – Anteils im Spektrum als Ausdruck parasymphatischer Reifung mit Abnahme der LF/HF – Ratio beschrieben sowie das Auftreten respiratorischer Sinus-Arrhythmie [4,9].

Wir stellen hier zusammenfassend unsere Untersuchungen zu den verschiedenen Einflussfaktoren auf die Parameter der fMKG unter Einbeziehung der intrauterinen Wachstumsrestriktion auf dem Boden der chronischen Plazentainsuffizienz vor.

**Methoden:** Alle an den beschriebenen Untersuchungen teilnehmenden Schwangeren gaben nach ausführlicher Aufklärung ihre schriftliche Einwilligung in die Messungen. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Jena prüfte und bestätigte die Studienvorhaben in Zusammenhang mit der fetalen MKG. Es wurden ausnahmslos Einlingsschwangerschaften in die Untersuchungen eingeschlossen. Eine detaillierte Aufstellung der in den einzelnen Untersuchungen betrachteten Studiengruppen gibt Tabelle 1.

Alle beschriebenen Untersuchungen wurden in Kooperation mit dem Biomagnetischen Zentrum der Friedrich – Schiller – Universität Jena durchgeführt. Zur Verfügung stand ein SQUID – Biomagnetometer (Philips) basierend auf 31 Gradiometern in kreisförmiger Anordnung mit einem Durchmesser von 145 mm in einem heliumgekühlten Dewar. Das Messsystem ist in einer magnetisch geschirmten Kammer des Typs AK 3b (Vakuumschmelze Hanau) installiert.

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

**Tabelle 1 –Übersicht über die einzelnen Studiengruppen**

r	Untersuchung	Untersuchungs- gruppe	(SSW)	Design/ Kommentare
	Normalwerte der Herzzeitintervalle	163 Messungen, unkompl. Schwangerschaftsverläufe	19 – 42	offen, gruppierte Auswertung
	Herzzeitintervalle bei SGA – Feten	30 IUGR (< 5. Gew.-Perc.)	27 – 41	Matching nach SSW im Verhältnis 2:1
	Methodik der fHRV	60 Normkollektiv 103 Untersuchungen	25 - 41	69 x 5 min, 34 x 2 min; 69 x ruhig, 34 x aktiv
	fHRV und ‚fetal state‘	39 Feten, Normkollektiv	35 – 40	keine Doppelmessungen, Artefaktgrenze 3 %
	Entwicklung der fHRV	111 Untersuchungen, Normkollektiv	25 - 41	offen
	fHRV bei SGA +/- Kreislaufzentralisation	36 IUGR (<5. Gew.Perc.), davon 12 mit ‚brain sparing‘, 29 Normkollektiv	28 – 39	Methodenbereinigtes Matching (SSW, ruhiges HF Muster)
	HRV und Betamethason-Wirkung	6 Pat., klin. Indikation zu Lungenreifeinduktion	29 - 33	Intraindividueller Vergleich vorher/nachher

Nach bequemer Lagerung der Schwangeren auf einer nicht-magnetischen Liege und sonographischer Lokalisation des fetalen Herzens erfolgte die kontaktfreie Positionierung des Messkopfes über dem mütterlichen Abdomen. Es wurden über 2 bzw. 5 Minuten das fetale MKG-Signal und eine Ableitung des mütterlichen Einthorven-EKG´s mit einer Abtastrate von 1 kHz aufgezeichnet.

Anhand der mütterlichen Herzaktionen im EKG wurde zunächst das fMKG von mütterlichen cardialen Artefakten bereinigt. Die Ermittlung der Herzzeitintervalle erfolgte nach Mittelung der Rohdaten über die detektierten normalen fetalen QRS – Komplexe, die Berechnung der Parameter der Herzzeitvariabilität aus der Zeitreihe der Schlag – zu – Schlag Abstände. In der Zeitdomäne diente die SDNN (Standard Deviation of Normal to Normal) als Maß der Gesamtvariabilität, die RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) als Maß der Kurzzeitvariabilität. Nach Fourier – Trans-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

formation des Herzfrequenzmusters wurden das LF- (low frequency; 0.04 – 0.15 Hz) und HF- Band (high frequency; 0.15 – 0.4 Hz) sowie die LF/HF Ratio in der Frequenzdomäne bestimmt. Als Komplexitätsmaße (non – lineare Maße der Vorhersagbarkeit einer Zeitreihe) wurden die Entropie nach Kullback-Leibler (KLE), die Approximierte Entropie (ApEn) bzw. in anderem Zusammenhang die Auto Mutual Information (AMIF) berechnet [6,10,11]. Verblindet hierzu wurde aus den Herzfrequenzmustern der Feten in Kenntnis des jeweiligen Gestationsalters von einem in der Beurteilung des klinischen ‚non-stress-Testes‘ erfahrenen Geburtshelfer der fetale Aktivitätszustand abgeschätzt. Vor der vollendeten 33. SSW erfolgte die Klassifikation in ‚ruhig‘ und ‚aktiv‘, jenseits der 33. SSW in die von Nijhuis et al. postulierten Aktivitätszustände 1F bis 4F [referiert in 13].

**Ergebnisse (Nummern in Bezug auf Tabelle 1)**

Im Normalkollektiv (1) zeigt die Länge des QRS – Komplexes einen signifikanten Anstieg mit dem Gestationsalter von  $36 \pm 4.7$  ms in der Gruppe 21.-24. SSW auf  $48 \pm 5.2$  ms am Termin. Eine vergleichbare Entwicklung ist für die P – Wellen – Dauer zu verzeichnen. Hier liegen die Normalwerte zwischen  $47 \pm 5.9$  ms und  $53 \pm 9.5$  ms. Im nach Gestationsalter gematchten direkten Vergleich zwischen einem Normalkollektiv und einem Studienkollektiv ‚IUGR‘ (2) beobachteten wir im Studienkollektiv sowohl ein Fehlen der im Normalkollektiv signifikanten Korrelation zum steigenden Gestationsalter für beide genannten Intervalle als auch signifikant kürzere Intervalllängen für den QRS – Komplex (bivariate Varianzanalyse  $p=0.009$ ).

In einer methodischen Vorbetrachtung (3) stellten wir fest, dass im Normalkollektiv vor allem die linearen Maße der fHRV Unterschiede zwischen Feten mit ruhigen und aktiven Herzfrequenzmustern aufwiesen. Die Länge der untersuchten Herzschlagreihe beeinflusst die Komplexitätsmaße signifikant, so dass für die weite-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

ren Betrachtungen die Zeitreihen auf 256 Herzschläge standardisiert wurden. Jenseits der 35. SSW (4) bestehen signifikante Unterschiede in der SDNN, RMSSD und im LF – Band zwischen 1F und den aktiven Zuständen 2F und 4F. Das Komplexitätsmaß der KLE vermag zwischen 2F und 4F zu trennen, so dass es im Untersuchungsgut möglich war, mittels Diskriminanzanalyse in 94.3% den visuell vorhergesagten fetalen Aktivitätszustand mittels zweier fHRV Parameter zu bestimmen. Das typische Muster der fHRV Parameter von 1F und 2F ‚state‘ ist über das gesamte III. Trimenon zu verfolgen, während das 4F Muster erst zum Termin hin zu beobachten ist (5).

Feten mit IUGR (6) und vor allem mit zusätzlicher Kreislaufzentralisation zeigen in früheren Gestationsaltern eine höhere mittlere Herzfrequenz und signifikant niedrigere lineare Parameter der fHRV im Vergleich zum Normkollektiv und als zu späteren Zeitpunkten der Schwangerschaft, was im Trend zu einem virtuellen ‚Herzfrequenzabfall‘ und Anstieg der SDNN und RMSSD im ‚Gestationsverlauf‘ in dieser Gruppe führt ( $p=0.025$ ) (6). Gleiches gilt für die LF/HF – Ratio, diese fällt in der Studiengruppe mit steigender SSW ab ( $p=0.022$ ). Die ‚gestationsalterabhängige‘ Veränderung aller Parameter ist in der Studiengruppe insgesamt größer als in der Vergleichsgruppe der adäquat entwickelten Feten. Das Komplexitätsmaß der AMIF steigt in allen Gruppen mit steigendem Gestationsalter an, in den Studiengruppen signifikant ( $p=0.049$  bzw.  $0.039$ ). Die Komplexität der Herzfrequenzmuster in der Studiengruppe ist in höheren SSW signifikant höher als zu früheren Zeitpunkten in der Schwangerschaft und im höheren Entwicklungsalter der in der Kontrollgruppe vergleichbar. Keiner der fHRV – Parameter vermochte zwischen wachstumsretardierten Feten mit und ohne Kreislaufzentralisation zu diskriminieren.

Unter dem Einfluss von Betamethason (7) beobachteten wir einen Anstieg der klassischen Parameter der Herzfrequenzvariabili-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

tät, signifikant für die RMSSD ( $p=0.028$ ), im Trend zur Signifikanz für HF ( $p=0.071$ ). Im Gegensatz hierzu nimmt die Komplexität insbesondere die für kurze Zeitreihen ab.

**Diskussion:** Sowohl die Streckenlängen im fetalen PQRST – Komplex als auch die Parameter der fHRV zeigen entwicklungsbedingte Veränderungen im Normalkollektiv. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bestätigen die Erfahrungen anderer Autoren [2,5,6]. Darüber hinaus besteht eine ausgeprägte Abhängigkeit der Herzfrequenzvariabilität vom fetalen neurovegetativen Aktivitätszustand. Die von van Leeuwen et al. beobachtete Zunahme der ‚Streubreite‘ sowohl linearer als auch komplexer Parameter mit allgemein zunehmender Tendenz im Schwangerschaftsverlauf könnte hierin ihren Ursprung haben [6]. Die geringere Komplexität zwischen 4F – im Vergleich zu 2F – Frequenzmustern erklärt sich aus der höheren mathematischen Vorhersagbarkeit gehäufte Akzelerationen. Das Auftreten des 3F – ‚states‘ wird in der Literatur als sehr selten beschrieben [13]. Aus diesem Grunde wurden die als 3F klassifizierten Herzfrequenzmuster nachträglich aus der statistischen Betrachtung genommen.

Während die verkürzten Intervalle von P – Welle und QRS – Komplex Ausdruck einer verringerten Myokardmasse im Falle von IUGR sind, ist die atrioventrikuläre Überleitung nicht notwendigerweise gestört [14]. Die Tatsache, dass innerhalb der Studiengruppe kein Zusammenhang zwischen Gestationsalter und Herzzeitintervall erkennbar war, lässt darauf schließen, dass das Studienkollektiv bezogen auf den Zeitraum zwischen Beginn der placentaren Einschränkung und dem tatsächlichen Zeitpunkt der fMKG – Messung sowie bezüglich des Ausmaßes individueller Kompensationsmechanismen der Mangelversorgung inhomogen ist. Aus diesem Aspekt ergeben sich neue Fragestellungen für weiterführende Studien.

Im Gegensatz hierzu deutet die Kombination aus erhöhter fetaler Herzfrequenz, eingeschränkter linearer Parameter der fHRV

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

und erhöhter LF/HF – Ratio vor allem in frühen Schwangerschaftswochen auf eine erhöhte Beanspruchung des sympathischen Schenkels des Vegetativums hin. Hier kann der Zeitpunkt der Messung als Surrogatmarker für den Diagnosezeitpunkt und auch mittelbar den Zeitpunkt des Auftretens der Störung interpretiert werden, die, je später sie im Schwangerschaftsverlauf manifest wird, um so weniger in ihren fHRV – Parametern vom Normalkollektiv abweicht. Sowohl im Studien – als auch im Normalkollektiv wurde eine Vorauswahl ‚ruhiger‘ Herzfrequenzmuster getroffen. Die Unterschiede in der Komplexitätsanalyse deuten darauf hin, dass der Mechanismus der Entstehung ruhiger Frequenzmuster im Normal – und Studienkollektiv unterschiedlich ist. Das Normalkollektiv dieser Untersuchung ist zu klein, um graduelle quantitative Unterschiede im Gestationsverlauf statistisch zu sichern. Aus diesen Ergebnissen ergeben sich Ansätze für weitere Fragestellungen, z.B. die Störung genauer zu differenzieren, im Verlauf zu verfolgen und das ‚perinatale outcome‘ einzubeziehen, um in Zukunft die fMKG komplementär als diagnostische Methode zu etablieren.

Angesichts einer berichteten Abnahme der spektralen ‚power‘ der fetal Herzfrequenzvariabilität von 30 % [15] und der klinischen Erfahrung eingengter Herzfrequenzmuster nach Lungenreifeinduktion bedarf die Beobachtung eines Anstieges linearer Variabilitätsparameter der Bestätigung in einer weiteren Untersuchung. Es scheint unter Steroidwirkung zu einer Rhythmisierung der Regulationskreise mit kurzer Schwingungsperiode zu kommen.

### **Referenzen**

1. Peters M.J., Crowe J., Pieri J.F., Quartero H., Hayes-Gill B., James D., Stinstra J., Shakespeare S.: Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J. Perinat. Med.* **2001**, 29, 408-416.
2. Kariniemi V., Hukkinen K.: Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct electrocardiography. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1977**, 128, 526-530.
3. Grimm Standards Grimm B., Haueisen J., Huotilainen M., Lange S., van Leeuwen P., Menendez T., Peters M.J., Schleussner E., Schnei-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

- der U.: Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **2003**, 26, 2121-2126.
4. Wakai R.T.: Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magnetocardiography. *Exp. Neurol.* **2004**, 190 Suppl. 1, S65-S71.
  5. van Leeuwen P., Lange S., Klein A., Geue D., Gronemeyer D.H.: Dependency of magnetocardiographically determined fetal cardiac time intervals on gestational age, gender and postnatal biometrics in healthy pregnancies. *BMC Pregn. Childbirth.* **2004**, 2, 4/6.
  6. van Leeuwen P., Lange S., Bettermann H., Gronemeyer D., Hatzmann W.. Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy. *Early Hum. Dev.* **1999**, 54, 259-269.
  7. Pillai M., James D. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **1990**, 76, 812 – 816.
  8. Maulik D., Saini V., Zigrossi S.T.: Clinical significance of short-term variability computed from heart-rate waveforms. *J. Perinat. Med.* **1983**, 11, 243-248.
  9. Zhuravlev Y.E., Rassi D., Mishin A.A., Emery S.J.: Dynamic analysis of beat-to-beat fetal heart rate variability recorded by SQUID magnetometer: quantification of sympatho-vagal balance. *Early Hum. Dev.* **2002**, 66, 1-10.
  10. Bandt C., Pompe B.: Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys. Res. Lett.* **2002**, 88, 174102.
  11. Hoyer D., Leder U., Hoyer H., Pompe B., Sommer M., Zwiener U.: Mutual information and phase dependencies: measures of reduced nonlinear cardiorespiratory interactions after myocardial infarction. *Med. Eng. Phys.* **2002**, 24, 33-43.
  12. van Leeuwen P., Lange S., Hackmann J., Klein A., Hatzmann W., Gronemeyer D.: Assessment of intra-uterine growth retardation by fetal magnetocardiography in: *BIOMAG 2000, Proc. 12<sup>th</sup> Int. Conf. on Biomagnetism*, Nenonen J., Ilmoniemi R.J., Katila T. (eds), 2001, Helsinki Univ. Technology, Espoo.
  13. Pillai M., James D. Behavioural states in the normal mature human fetus. *Arch Dis Child.* **1990**, 65, 39 – 43.
  14. Luzetti R., Erkkola R., Hasbargen U., Mattson L.A., Thoulon J.M., Rosen K.G.: European Community Multicentre Trial "Fetal ECG Analysis During Labour": the P-R Interval. *J. Perinat. Med.* **1997**, 25, 27-35.
  15. Mulder E.J., Derks J.B., Visser G.H. Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* **1997**, 104, 1239-1247.

## **1.6 Fetale Herz-Kreislaufregulation während Hypoxie und intrauteriner Infektion – Assoziation zu perinatalen Hirnschäden**

Yves Garnier Universitätsfrauenklinik Köln

In den vergangenen zwanzig Jahren haben zahlreiche experimentelle Studien die pathophysiologischen Mechanismen der perinatalen Hirnschädigung untersucht. Akute hypoxisch-ischämische Hirnläsionen in der Perinatalperiode werden überwiegend durch eine schwere intrauterine Asphyxie verursacht, die wiederum Folge einer akuten Reduktion der uterinen oder umbilikalen Durchblutung ist (1).

Auf einen schweren Sauerstoffmangel reagiert der Fet nach Aktivierung des sympathikoadrenergen Systems mit einer Umverteilung des Herzminuten-Volumens zu Gunsten der zentralen Organe (Gehirn, Herz und Nebennieren). Dauert der Sauerstoffmangel an, sinkt die zerebrale Perfusion. Die oxidative Phosphorylierung im Gehirn erliegt. Der membranständigen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe steht keine Energie mehr zur Verfügung, um die Ionengradienten aufrechtzuerhalten. Nach Verlust des Membranpotentials dringen über spannungsabhängige und Glutamat-gesteuerte Ionenkanäle große Mengen von Kalzium als Folge des hohen Konzentrationsgradienten in die Zelle ein. Diese sog. Kalzium-Überladung der Zelle vermittelt durch Aktivierung von Proteasen, Lipasen und Endonukleasen die neuronale Zellschädigung (2,3). Auch in der Reperfusionphase, im Anschluß an eine zerebrale Ischämie, werden durch unterschiedliche Mechanismen die betroffenen Hirnareale geschädigt. Von besonderer Bedeutung sind hierbei die post-ischämische Freisetzung von Sauerstoffradikalen, die Synthese von Stickstoffmonoxid, entzündliche Reaktionen und ein Ungleichgewicht des exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittersystems (1).



**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Mittlerweile ist bekannt, dass der Großteil der chronischen neurologischen Entwicklungsstörungen im Kindes- und Erwachsenenalter bereits antenatal angelegt werden und somit häufig nicht das Ergebnis einer intrapartalen Asphyxie bzw. Geburtstrauma darstellen. Allerdings muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass unterschiedliche antenatale Störungen der fetalen Entwicklung durchaus durch eine intrapartale Hypoxie intensiviert werden können. So ist bekannt, dass eine schwere intrauterine Wachstumsrestriktion die Vulnerabilität gegenüber einer intrapartalen Asphyxie erhöht. Darüber hinaus belegen epidemiologische und experimentelle Studien eine enge Korrelation zwischen einer intrauterinen Infektion und der Ausbildung der periventrikulären Leukomalazie. Dieses Schädigungsmuster wird heute als wesentliche Ursache für die spätere Entwicklung einer spastischen Zerebralparese angesehen. In einem Frühgeborenenkollektiv (<1500g Geburtsgewicht bzw. < 32 SSW) erhöht sich das Risiko für die Ausbildung einer periventrikulären Leukomalazie bzw. Zerebralparese bei klinischem bzw. histologischem Nachweis einer Chorioamnionitis um den Faktor 1.5 – 2 (4). Demgegenüber resultiert ein 11fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer periventrikulären Leukomalazie bzw. Zerebralparese bei Nachweis einer fetalen Inflammationsantwort (fetal inflammatory response syndrom, FIRS) (5).

Pathophysiologisch sind in diesem Zusammenhang mehrere Faktoren bedeutsam. Experimentell ist eine neurozytotoxische Wirkung von bakteriellen Mediatoren und proinflammatorischen Zytokinen nachweisbar. Hinzu kommt eine inflammationsvermittelte Störung in der Entwicklung von Oligodendrozyten-Vorläufern zu markscheidenbildenden, reifen Oligodendrozyten. Von wesentlicher Bedeutung ist darüber hinaus eine Einschränkung der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation mit chronischer plazentarer Hypoperfusion, zerebraler Hypoxie und periventrikuläre

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Inflammation während intrauteriner Infektion (5). In dem vorliegenden Übersichtsreferat werden der Stellenwert der fetalen Herz-Kreislauf-Regulation während intrauteriner Hypoxie und antenataler Infektion bzw. Inflammation in der Pathogenese der perinatalen Hirnschädigung diskutiert.

### **Literatur**

1. Berger R, Garnier Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;30:107-34
2. Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1989;29:365-402
3. Kristian T, Siesjo BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998;29:705-718
4. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999;46:566-575
5. Garnier Y, Coumans ABC, Jensen A, Hasaart THM, Berger R. Infection related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2002;10:450-9

### **1.7 Can inhaled nitric oxide (NO) decrease the risk of chronic lung disease (CLD) in the premature and small for gestational age (SGA) infant?**

Jean-Christophe Mercier,  
Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Despite the liberal use of antenatal steroid therapy and surfactant treatment, less aggressive ventilatory support using continuous positive airway pressure (CPAP), about 20-25% of very premature infants (24-29 weeks GA) experience CLD, as defined by oxygen-dependency at 36 weeks post-menstrual age (PMA)[1]. This 'new form' of bronchopulmonary dysplasia is characterized clinically by a few days spent on room air before the oxygen requirements steadily increase, and anatomically by less fibrosis and epithelial metaplasia, but fewer and larger alveoli with marked re-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

duction of the lung capillary vessels [2]. SGA infants develop a significantly greater risk of developing CLD [3]. Interestingly, rapid onset of alveolar loss, regeneration, and changes in mouse lung gene expression have been shown in mice subjected to calorie restriction and refeeding, suggesting that denutrition activates various cells initiating a series of molecular events that results in alveolar destruction [4].

The critical role of NO in promoting normal lung growth has been recently demonstrated in various animal models. Exposure to mild hypoxia during a critical period of lung development in eNOS-deficient mice impaired alveolarization and reduced pulmonary vessel density. Likewise, daily injection of antiangiogenic agents for two weeks significantly reduced lung to body weight ratio and pulmonary arterial density in rat pups. A single injection of a more specific inhibitor of type-2 VEGF receptor at birth decreased alveolarization and arterial density in the infant and adult rats. Conversely, intratracheal VEGF<sub>145</sub> gene adenoviral transfer or rhVEGF increased lung capillary growth and improved alveolarization in rat pups exposed to 0.85 FIO<sub>2</sub> for 15 days. Furthermore, inhaled NO therapy was shown to enhance lung growth after VEGFR inhibition or hyperoxia exposure in neonatal rats. Finally, substantial benefits of prolonged low-dose inhaled NO therapy have been shown in the preterm baboon model of CLD.

The effectiveness of inhaled NO in preventing CLD in preterm human infants has been tested in several clinical trials. Kinsella et al. studied 80 preterm infants in a placebo-controlled trial of inhaled NO at 5 ppm [5]. Oxygenation improved, but survival was not statistically different. However, the median duration of mechanical ventilation was significantly shorter. Schreiber et al. treated 207 preterm infants with inhaled NO (10 ppm on day 1, followed by 5 ppm for 6 days) [6]. Compared with the control group, infants treated with inhaled NO had a 24% reduction in the inci-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar  
Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR  
Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

dence of CLD ( $p=0.03$ ). Furthermore, this beneficial effect on the lung translated in significantly less neurodevelopmental delay (24% vs. 46%,  $p=0.01$ ) at two years follow-up [7]. Van Meurs et al. randomly allocated preterm (401-1500 g BW) infants with persistent respiratory insufficiency >4h of surfactant, but <120h of life to inhaled NO or placebo [8]. The trial was stopped when 420 of the scheduled 440 infants have been enrolled. No significant difference was observed between the treated and control groups : death or CLD 80% vs. 80%, death 52% vs. 45%, and, after centralized re-readings of the head US severe, IVH 39% vs. 32%. However, the infants were 'pretty sick' at enrollment, and study gas exposure was rather short ( $76\pm 73$  vs.  $38\pm 63$  hrs) to expect any significant long-term effects on lung vascular growth and alveolarization.

Two other randomized trials of inhaled NO to reduce the risk of CLD have been completed in the US, and results are pending. Another trial is ongoing in Europe to test the hypothesis that the early (<12 hrs of life) low-dose (5ppm) inhaled NO therapy for 1 week minimum - 3 weeks maximum would resume lung growth and lower the incidence of oxygen-dependency at 36 wks PMA. Long term follow up will be perform up to 7 years of age.

**References :**

1. Egreteau L, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation : incidence and risk factors. *Pediatrics* 2001 ; 108 :e26.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ; 163 :1723-9
3. Lal MK, et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: A population-based study. *Pediatrics* 2003; 111:483-7.
4. Massaro D, DeCarlo Massaro G, Baras A, Hoffman EP, Clerch LB. Calorie-related rapid onset of alveolar loss, regeneration, and changes in mouse lung gene expression. *Am J Physiol* 2004; 286:L896-L906.
5. Kinsella JP, et al. Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe respiratory failure : a randomised clinical trial. *Lancet* 1999 ; 354 :1061-5

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

6. Schreiber MD, et al. Inhaled nitric oxide in premature infants with the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 349 :2099-107
7. Mestan Mestan KL, Marks JD, Hecox K, Huo D, Schreiber MD. Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005; 353:23-32.
8. Van Meurs KP, et al. Inhaled nitric oxide for preterm infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005; 353:13-22.

## **2.1 Insulinresistenz und Atherosklerose**

Thomas Konrad  
Institut für Stoffwechselforschung – Frankfurt,  
Akademische Lehrereinrichtung des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe Universität

Übergewicht und Bewegungsmangel sind die Hauptursachen für die Entwicklung einer länger andauernden, „chronischen“ Insulinwirkungverminderung, mit der Folge einer komplexen Störung im gesamten Stoffwechsel, der Gerinnung und der Gefäße (Ferrannini, 1997). Neben erhöhten Blutzuckerspiegeln und Störungen des Lipidstoffwechsels kommt hierbei vaskulären und hämorheologischen Störungen eine wesentliche Bedeutung zu. Störungen der Fibrinolyse, endotheliale Funktionsstörungen und die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie belegen eine hohe Assoziation zur Insulinresistenz und können als Parameter einer vaskulären Beteiligung im Rahmen dieser Stoffwechselstörung herangezogen werden (Ginsberg, 2000).

Eine Störung der Insulinwirkung verursacht nicht nur eine verminderte Bereitstellung und Translokation der Glucose transportierenden Transporter (GLUT), sondern auch eine reduzierte Stickoxydfreisetzung (NO) in den Endothelzellen (Hsueh 2001). Endotheliale Dysfunktion, d.h. die Abnahme der Bioverfügbarkeit von Endothel - eigenem NO, ist ein Schlüssel-Event in der Entstehung von Atherosklerose, das lange vor strukturellen Veränderungen auftritt.

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Erhaltung des niedrigen arteriellen Tonus in Ruhe, Hemmung der Leukozyten - Endothel Interaktion, der Plättchenaggregation sowie die Hemmung der glatten Muskelzellproliferation und Aktivierung der Fibrinolyse sind die wesentlichen Aufgaben des NO.

Unter endothelialer Dysfunktion versteht man die Unfähigkeit des Gefäßes auf äußere oder interne Stimuli mit einer Gefäßerweiterung zu reagieren (Verma 2002). Eine reduzierte Endothelzellen abhängige Vasodilatation kann bereits Jahre vor Manifestation einer Arteriellen Hypertonie oder Diabetes mellitus nachgewiesen werden (Balletshofer et al. 2000).

Die Anwendung neuer therapeutischer Verfahren zur Therapie der Insulinresistenz darf deshalb nicht nur unter dem Aspekt einer Verbesserung der Stoffwechselfparameter eingesetzt werden, vielmehr muss die Gefäßprotektion als wichtigstes Effizienzmerkmal im Mittelpunkt der Therapie stehen.

### **Literatur**

- Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, Matthaei S, Rett K, Häring HU (2000) Endothelial dysfunction in young normotensive first - degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 101:1780-1784
- Ferrannini E (1997) Insulin resistance is central to the burden of diabetes. *Diabetes / Metab Rev* 13:81-86
- Ginsberg HN Insulin resistance and cardiovascular disease. (2000) *J Clin Invest* 106:453-458
- Hsueh WA, Law RE (2001) PPAR $\gamma$  an atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 21:1891-1895
- Verma S, Anderson TJ (2002) Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105:546-549

## **2.2 Die Rolle der 11-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase nach intrauteriner Wachstumshemmung**

Udo Meißner

Kinder- und Jugendklinik Universitätsklinikum Erlangen

Die Plazenta verfügt über ein eigenes System zur Regelung mineralokortikoider und glucokortikoider Aktivität. Die 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase Typ 2 (11b-HSD2) konvertiert Glucokortikoide (Cortisol) in 11-keto Produkte (Cortison) und spielt eine zentrale Rolle beim Schutz des Feten vor möglicherweise erhöhten, maternalen Glucokortikoid Konzentrationen.

Das Isoenzym der 11b-HSD2, die 11-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase Typ 1 (11b-HSD1) ist in der Lage, Cortisol wieder zu Cortison zu verwandeln. Dennoch ist die enzymatische Aktivität der plazentaren 11b-HSD2 so überragend, das im Regelfall die fetale Cortisol Konzentration um einiges unter der mütterlichen Cortisol Konzentration liegt. So geht man davon aus, dass etwa 75% des fetal zirkulierenden Cortisols aus den fetalen Nebennieren stammen.

Glucokortikoid Exzess führt zu einem reduzierten Geburtsgewicht. Weiterhin ist bekannt, dass eine verminderte Expression/Funktion der 11b-HSD2, nicht nur auf Grund von Gendefekten oder Präeklampsie, sondern auch bei normalen Schwangerschaften ebenfalls mit einer intrauterinen Wachstumsreduzierung einhergeht.

Ein Milieu mit niedrigen Cortisolkonzentrationen – gesichert durch die plazentare Expression der 11b-HSD2 – gilt als unverzichtbar für die Reifung der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Achse. Immer mehr Studien belegen, daß die plazentare 11b-HSD2, auf Grund ihres Einflusses auf die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Achse, welcher der bis in das Erwachsenenalter persistieren kann, eine Schlüsselrolle zwischen einem reduzierten

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar  
Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR  
Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Geburtsgewicht und der Entstehung des metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter spielen könnte.

Intrauterine Wachstumsretardierung und Präeklampsie gehen mit einer deutlich verminderten Funktion der 11b-HSD2 einher. Dadurch kommt es in diesen Fetten zu einem Glukokortikoid-Exzess. Dieser (endogene) Überschuss wird oftmals durch iatrogene Gaben von Glukokortikoiden (etwa zur Verbesserung der fetalen Lungenreife bei drohender Frühgeburt) verstärkt.

Schließlich konnte in einer Vielzahl von Studien bei Nagern eine veränderte 11b-HSD2 Funktion mit einem reduzierten Geburtsgewicht und einer dauerhaft gestörten 11b-HSD2 Aktivität im Gewebe in Verbindung gebracht werden. Diese führten im Tierrmodell zu Bluthochdruck, einer veränderten Expression des Glukokortikoid-Rezeptors und sogar Verhaltensauffälligkeiten. Auch diese sollen im Rahmen dieses Übersichtsvortrags Berücksichtigung finden.

### **2.3 Messung der Endothelfunktion**

Clemens Kamrat\*, Hans-Josef Böhles\*, Thomas Konrad\*\*

\*Universitätskinderklinik Frankfurt,

\*\*Frankfurt Institut für Stoffwechselforschung

Die Atherosklerose ist eine chronische systemische Gefäßerkrankung, welche in Deutschland für etwa 48% aller Todesfälle verantwortlich ist. Postmortemuntersuchungen zeigten, dass atherosklerotische Veränderungen schon im Kindesalter bestehen. Somit handelt es sich bei der Atherosklerose um einen Prozess, der im Kindesalter entsteht und chronisch schleichend ins Erwachsenenalter fortschreitet und dann symptomatisch wird.

Frühzeitig in der Atherogenese kommt es zu einer Störung der Endothelfunktion. Das Endothel als einlagiger Zelllayer produziert im gesunden Gefäß vasoaktive Stoffe, die den Kontraktionszustand des Gefäßes, die Thrombozytenadhäsion und die



**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Inflammation lokal steuern. Der wichtigste gefäßprotektive Mediator ist Stickstoffmonoxid. Im Frühstadium der Atherosklerose kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen vasodilatativen und vasokonstriktiven Mediatoren.

Durch neue hochauflösende Ultraschallgeräte ist es möglich, frühzeitig präsymptomatische atherosklerotische Veränderungen nicht-invasiv darzustellen.

Das Prinzip liegt in der flussvermittelten Vasodilatation. Durch eine Steigerung des Blutflusses kommt es durch steigende Wandschubspannung am Endothel lokal zur Stickstoffmonoxidfreisetzung und Gefäßdilatation. Dafür erzeugt man zuerst eine Ischämie am Unterarm, indem eine Blutdruckmanschette 5 Minuten über den systolischen Blutdruck am Unterarm aufgepumpt wird. Nach Lösen der Manschette kommt es durch die Ischämie im Unterarm zu einer metabolisch induzierten Vasodilatation und infolgedessen zu einer Steigerung des Blutflusses im davor gelegenen Gefäßsystem. Durch die erhöhte Schubspannung kommt es auch dort zur so genannten flussvermittelten Vasodilatation. Als Gefäß hat sich die Arteria brachialis bewährt. Die Gefäßweite wird mittels Ultraschall vor und nach Unterarmischämie gemessen. Das Ausmaß der flussvermittelten Vasodilatation ist ein Marker der Endothelfunktion. Es konnte gezeigt werden, dass die flussvermittelte Vasodilatation direkt abhängig von der Stickstoffmonoxidfreisetzung des Endothels ist.

Beim Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass die flussvermittelte Vasodilatation der A. brachialis eng mit der coronaren Gefäßfunktion korreliert. Untersuchungen an Kindern konnten zeigen, dass bei Kindern mit atherosklerotischen Risikofaktoren eine Dysfunktion des Endothels schon im jungen Alter besteht und somit die Atherogenese begonnen hat. Bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie, Homocystinurie, Adipositas und Diabetes mellitus Typ I konnte eine verminderte Endothelfunktion gezeigt

werde. Die Endothelfunktion korreliert positiv mit dem Geburtsgewicht und ist bei SGA Kindern eingeschränkt, so dass ein niedriges Geburtsgewicht einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose darstellt.

## **2.4 Normwerte für Intima-Media-Dicke und Elastizität der A. carotis im Kindes- und Jugendalter**

Elke Wühl

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg

**Hintergrund:** Nicht-invasive, sonographische Untersuchungsmethoden werden zunehmend zur Beurteilung des Gefäßstatus eingesetzt. Bei Erwachsenen konnte ein eindeutiger, signifikanter Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke der Carotiden (cIMT) und dem kardiovaskulären Risiko nachgewiesen werden. Bekannte Risikofaktoren für eine Zunahme der cIMT bei Erwachsenen sind höheres Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, eine arterielle Hypertonie und erhöhte Cholesterin-, Homocystein-, Fibrinogen- oder CRP- Werte im Serum. Die dopplersonographische Bestimmung der arteriellen Elastizität oder Steifigkeit erlaubt weitere Aussagen zum Gefäßstatus.

Die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos ist vor allem bei Patienten mit zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren, z.B. arterieller Hypertonie, Diabetes oder dialysepflichtiger Niereninsuffizienz von Interesse.

Bei Kinder gibt es bisher nur wenige Untersuchungen, die sich auf Patienten mit Hypertonie, familiärer Hypercholesterinämie oder Diabetes beschränken. In diesen Risiko-Populationen ließen sich signifikante Veränderungen der cIMT im Vergleich zu gesunden Kindern gleichen Alters nachweisen. Es gibt aber keine umfassenden

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar  
Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR  
Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

den Untersuchungen zu Normwerten für IMT und Elastizität bzw. Steifigkeit der A. carotis bei gesunden Kindern.

**Methoden:** Die hier vorgestellten Daten wurden in dem größten, bislang untersuchten Kollektiv gesunder Kinder und Jugendlicher erhoben. Untersucht wurden 247 gesunde Kinder aus Heidelberg und Warschau im Alter von 10 bis 20 Jahren. Mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät (Acuson Sequoia bzw. Philips TL 5000) wurden mit einem 12.5 – 15 MHz Schallkopf die Intima-Media Dicke der A. carotis communis beidseits bestimmt.

Hierzu wurde beim liegenden Kind die A. carotis 1-2 cm unterhalb der Bifurkation dargestellt und an der schallkopffernen Gefäßwand über die Strecke eines Zentimeters fünfmal die Gefäßwanddicke gemessen (Kalipermethode, Messung des Abstandes der Grenzflächen Lumen-Intima zu Media-Adventitia).

Im Anschluss wurden im M-Mode die Bewegungen der Gefäßwand über 5 Pulsphasen dargestellt und die systolischen und diastolischen Gefäßdurchmesser mehrfach bestimmt. Zeitgleich mit der Bestimmung der Gefäßdurchmesser wurden auf der jeweils ipsilateralen Seite der Blutdruck oszillometrisch gemessen (Dynamap). Zusätzlich erfolgte die Bestimmung der Intima-Media-Dicke der A femoralis superficialis (fIMT).

Berechnet wurden die mittleren cIMT und fIMT-Werte für jeden gesunden Probanden, sowie der Steifigkeitsindex (Stiffness index,  $\beta$ ), die Dehnbarkeit (Distensibilität Coefficient, DC), der Elastizitäts Modulus (Incremental Modulus of Elasticity,  $E_{inc}$ ) und der Circumferential Wall Stress (CWS) der A. carotis. Für alle Parameter wurde mit der LMS Methode nach Cole and Green Perzentilen-Kurven und Tabellen erstellt, die die Berechnung von alters- oder längenkorrigierten SDS-Werten (oder Z-Scores) für nicht normalverteilte Daten erlauben.

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

**Ergebnisse:** Die IMT-Werte und die funktionellen Parameter zeigten, bis auf die Werte für CWS, keine signifikanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen, so dass geschlechts- unabhängige Perzentilenkurven für cIMT, fIMT,  $\beta$ ,  $E_{inc}$  und DC erstellt werden konnten.

Die cIMT nahm leicht mit dem Alter zu und war bei den jüngeren Kindern normalverteilt, bei den älteren zeigte sich eine nonparametrische Verteilung mit einer Betonung hin zu höheren Werten bei den peri- und postpubertären Kindern.

Die fIMT nahm deutlicher mit Alter und Längenwachstum zu als die cIMT und war in der postpubertären Gruppe ebenfalls nicht normalverteilt.

Während die DC-Werte signifikant mit dem Alter abnahmen, stiegen die  $\beta$ -,  $E_{inc}$ - und CWS-Werte signifikant an. Alle Parameter waren über die untersuchten Altersbereiche hinweg nonparametrisch verteilt, mit einer Schiefe der Verteilung hin zu höheren Werten.

cIMT, fIMT,  $E_{inc}$  und CWS waren positiv, DC hingegen invers mit Alter, Körperlänge, Body Mass Index, systolischem Blutdruck und Brachialis-Pulsdruck korreliert ( $r=0.56$  -  $-0.45$ ;  $p < 0.05$  -  $0.0001$ ).

Hohe cIMT-Werte waren mit Body Mass Index- und Pulsdruckwerten über der 90. Perzentile korreliert. 22 Jugendliche gaben an regelmäßig zu rauchen. Bei diesen Probanden fand sich eine signifikante Korrelation zwischen cIMT, fIMT und quantitativem Zigarettenkonsum ( $r=0.43$ ,  $p<0.05$ ). Im Gesamtkollektiv waren DC und  $E_{inc}$  signifikant und altersunabhängig mit der cIMT korreliert.

Multiple Regressionanalysen ergaben einen unabhängigen positiven Einfluss von Pulsdruck und Body Mass Index SDS auf cIMT SDS und von Body Mass Index SDS und Geschlecht auf fIMT.

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

DC wurde invers vom systolischen Blutdruck und der cIMT beeinflusst,  $\beta$  positiv von der cIMT und  $E_{inc}$  und CWS vom systolischen Blutdruck und dem Body Mass Index.

**Zusammenfassung:** Die Gefäßwandmorphologie der A. carotis communis und der A. femoralis superficialis lässt sich durch Messung der IMT, die Funktion der A. carotis durch Bestimmung von  $\beta$ ,  $E_{inc}$ , DC und CWS beschreiben. Diese Parameter sind weitgehend non-parametrisch verteilt und bedürfen einer Normalisierung der Daten mittels der LMS-Methode für die Berechnung von SDS-Werten. Bereits im Kindesalter sind alle beschriebenen Parameter, bis auf  $\beta$ , mit zunehmendem Alter und Längenwachstum diskreten Veränderungen unterworfen. Ein relativ erhöhter Body Mass Index, erhöhter systolischer Blutdruck und/oder Pulsdruck beeinflussen die Intima-Media-Dicke selbst bei gesunden Kindern und Jugendlichen.

**Tabellen und Normwerttafeln wurden publiziert in:**

Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. Jourdan C, Wühl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, Schenk JP, Grenda R, Mehls O, Tröger J, and Schaefer F. *J Hypertens* 2005 (in press)

**Unterstützung der Studie durch:** European Commission (5<sup>th</sup> Framework Programme, QLGT-CT-2002-00908) und Boehringer Ingelheim Fund.

## **2.5 Gefäßveränderungen bei IUGR – Tierexperimentelle Daten**

Andrea Hartner  
Klinik für Kinder und Jugendliche,  
Universitätsklinikum Erlangen, Universität Erlangen

Klinische Untersuchungen der letzten Jahre zeigten eine Assoziation zwischen IUGR und einem erhöhten Risiko eine kardiovaskulären Erkrankung (Hypertonie, Atherosklerose) zu entwickeln (1, 2), insbesondere für den Fall, dass ein ausgeprägtes Aufhol-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

wachstum nach der Geburt stattgefunden hat (3). Wahrscheinlich spielt dabei die frühzeitige Entstehung struktureller und funktioneller Veränderungen der Blutgefäße durch die IUGR eine wesentliche Rolle. So sind schon im ungeborenen Foetus bei IUGR strukturelle Veränderungen, nämlich eine Verschiebung des Kollagen-Elastin Verhältnisses, großer arteriellen Gefäße gefunden worden (4). Bereits Neugeborene weisen nach IUGR verdickte Aortenwände auf (5) und bei jungen Erwachsenen mit ehemals IUGR konnten Veränderungen in der endothelialen Funktion und beim Gefäßwachstum nachgewiesen werden (6, 7).

Zur Untersuchung der Mechanismen der Entstehung von IUGR und ihrer Folgeerkrankungen wurden eine Reihe Tiermodelle der IUGR v.a. an Schaf, Ratte und Maus etabliert. Im Tierexperiment führt eine IUGR in vielen Fällen zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Besonders gut ist dieses Phänomen an der Ratte untersucht. Eine systolische arterielle Hypertonie lässt sich durch eine Reduktion der Proteinzufuhr beim Muttertier während der Schwangerschaft erzeugen (8). Eine endotheliale Dysfunktion konnte kürzlich in einem weiteren Rattenmodell mit IUGR gezeigt werden: Nach reduzierter Uterusperfusion hatte der Nachwuchs der Muttertiere eine deutliche Verminderung der Endothel-vermittelten Vasodilatation im Vergleich zu nicht wachstumsretardierten Kontrolltieren (9). Als mögliche Mechanismen für veränderte Gefäßreagibilität und Bluthochdruck werden aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse eine reduzierte Nephronenzahl (10), Veränderungen im Renin-Angiotensin-System (11) oder der Expression des Enzyms 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 (11 $\beta$ -HSD) (12) diskutiert. Bisher sind im Tiermodell die Mechanismen der frühen Gefäßveränderungen (verdickte Aorta, strukturelle Veränderungen der Gefäße, endotheliale Dysfunktion) noch wenig untersucht. Bei intrauterin mangelernährten Ratten konnte eine verminderte Antwort

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

der glatten Muskelzellen auf NO und eine Verminderung der NO Synthese gezeigt werden (13, 14).

Erste eigene Untersuchungen zu frühen Gefäßveränderungen im Modell der mangelernährten Ratte zeigten, dass bei Neugeborenen nach IUGR die Aortenwanddicke nicht verändert war im Vergleich zu nicht wachstumsretardierten Kontrolltieren. Außerdem konnten bisher keine signifikanten Unterschiede in der Media-Lumen-Ratio, der Kollagenverteilung und Zellproliferation in der Media der Aorta detektiert werden. Dies ist in Diskrepanz zu den Daten bei menschlichen Neugeborenen (5). Vielleicht lassen sich diese Unterschiede dadurch erklären, dass die Ratte bei der Geburt noch nicht so weit entwickelt ist wie der Mensch. Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass Wachstumsretardierung alleine nicht ausreicht, um solche Veränderungen zu induzieren, sondern dass zusätzliche Faktoren hinzukommen müssen, um Gefäßschäden zu induzieren, z.B, eine genetische Prädisposition, Atherosklerose zu entwickeln. Eine solche „two-hit“ Hypothese werden wir in Atherosklerosemodellen an Ratte und Maus untersuchen, um besser zu klären, wie IUGR die Entstehung und Progression von Atherosklerose beeinflusst.

**Literatur:**

1. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298: 564-7
2. Martyn CN, Gale CR, Jespersen S, Sherriff SB (1998) Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet* 52: 173-78
3. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, de Swiet M (2002). Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 105: 1088-92
4. Martyn CN, Greenwald SE (1997). Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet* 350: 953-55

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

5. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS (2005). Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 365: 1484-86
6. Goodfellow J, Bellamy MF, Gorman ST, Brownlee M, Ramsey MW, Lewis MJ, Davies DP, Henderson AH (1998) Endothelial function is impaired in fit young adults of low birth weight. *Cardiovasc Res* 40: 600 -606
7. Brodzki J, Lanne T, Marsal K, Ley D (2005). Impaired vascular growth in late adolescence after intrauterine growth restriction. *Circulation* 111: 2623-8
8. Battista MC, Oligny LL, St-Louis J, Brochu M. (2002) Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:124-31
9. Payne JA, Alexander BR, Khalil RA (2003) Reduced Endothelial Vascular Relaxation in Growth-Restricted Offspring of Pregnant Rats With Reduced Uterine Perfusion . *Hypertension* 42: 768-774
10. Mitchell EK, Louey S, Cock ML, Harding R, Black MJ (2004) Nephron endowment and filtration surface area in the kidney after growth restriction of fetal sheep. *Pediatr Res* 55: 769-73
11. Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ, Nwagwu MO, Gardner DS, Jackson AA (1999) Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem Soc Trans* 27: 88-93
12. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB (2001) The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucokortikoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* 142: 2841-53
13. Lamireau D, Nuyt AM, Hou X, Bernier S, Lahaie I, Varma DR (2002). Altered vascular function in fetal programming of hypertension. *Stroke* 33: 2992-98
14. Franco MCP, Dantas APV, Arruda RMP, Kawamoto EM, Fortes ZB, Scavone C (2002). Intrauterine undernutrition: expression and activita of the endothelial nitric oxide synthase in male and female adult offspring. *Cardiovasc Res* 56: 145-53

## **2.6 Nierenveränderungen bei SGA - ein Update**

Christian Plank und Jörg Dötsch  
Klinik für Kinder und Jugendliche, Universitätsklinikum Erlangen,  
Universität Erlangen

In der Entwicklung der Folgeerkrankungen nach intrauteriner Wachstumsrestriktion kommt der Niere eine Schlüsselposition zu. Arterielle Hypertonie, Veränderung glomerulärer Entzündungspro-



**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

zesse und Niereninsuffizienz sind als renale Folgeerkrankungen von besonderem Interesse.

Neuere Daten zur Nephrogenese unter IUGR zeigen eine geschlechtsunabhängige Reduktion der Nephronzahl sowohl in Proteinnangelmodellen als auch in Uterusligaturmodellen (McMillen IC, 2005). Auch ohne Induktion einer IUGR konnte sowohl an der Ratte (Schreuder MF, JASN, 2005) als auch am Menschen eine inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Nephronzahl nachgewiesen werden (Manalich R, KI, 2000; Hughson M, KI, 2003). Auch sonographische Nierengrößenbestimmungen bei ehemaligen SGA-Kindern zeigen eine reduzierte Nierengröße und ein vermindertes Nierenwachstum (Schmidt I.M, 2005). Humane Autopsiedaten konnten zwischenzeitlich bei erwachsenen Patienten mit primärer arterieller Hypertonie eine reduzierte Nephronanzahl (Keller G, NEJM, 2003) nachweisen. Durch frühe postnatale Nephronreduktion in der Ratte lässt sich am adulten Tier auch ohne IUGR eine arterielle Hypertonie induzieren (Woods LL, Am J Physiol, 1999). Im Bereich der Mechanismen der Hypertonie spielt die Kochsalzretention mit vermehrter Expression des renalen Glucocorticoid-rezeptors und von tubulären Natriumtransportern eine Rolle (Mamillen IC, 2005). Auch hier liegen Daten vor, die im Tierexperiment die Salzsensitivität der arteriellen Hypertonie nach IUGR nachweisen konnten (Woods LL; KI, 2004). Durch postnatale Salzrestriktion von der 3. bis zur 6. Lebenswoche lässt sich die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie nach IUGR in der Ratte verhindern (Manning J, Vehaskari M, Am J Physiol Regul Comp, 2005).

Im Bezug auf den Verlauf glomerulärer Entzündungsprozesse nach IUGR zeigen epidemiologische Daten bei Kindern mit IgA-Nephropathie eine ausgeprägtere Glomerulosklerose (Zidar N, Nephron, 1998). Auch bei Kindern mit idiopathischem nephrotischen Syndrom findet sich nach IUGR ein ungünstigerer

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Krankheitsverlauf (Sheu JN, Am J Kid Dis, 2001). Ob es sich um eine kausale Beziehung handelt, ist aber unklar. Daher überprüften wir den Verlauf der akuten mesangioproliferativen Glomerulonephritis (GN) bei Ratten nach intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR). Nach Induktion der IUGR durch isokalorische Proteinmangel-Ernährung (8% vs. 17% Proteinanteil) der schwangeren Wistar-Ratten erfolgte postnatal eine Wurfreduktion auf 6 männliche Tiere, um ein Aufholwachstum zu ermöglichen. Bei den Jungtieren in beiden Gruppen wurde in der 8. Lebenswoche durch Injektion von Anti-Thy1.1-Antikörper (ER4G) eine GN ausgelöst. Am Tag 4 bzw. 14 der GN erfolgte die Organentnahme. Zusätzlich wurden Organe bei gleichaltrigen gesunden Tieren mit (IUGR) und ohne IUGR (Co) untersucht.

Die IUGR Tiere hatten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht (IUGR:  $5,0 \pm 0,1g$ ; Co  $6,2 \pm 0,1g$ ,  $p < 0,05$ ). Bereits am 10. Lebenstag hatten die IUGR Tiere das Gewicht der Co Tiere erreicht. Zum Zeitpunkt der Organentnahme war eine signifikante Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks um im Mittel 10 mmHg ( $p < 0,05$ ) nachweisbar. Bei Tieren ohne GN zeigte sich histologisch und molekularbiologisch keinerlei profibrotische Veränderung in den Nieren. Die Anzahl der Glomeruli war im Mittel um 15% in IUGR Tieren reduziert (IUGR:  $60940 \pm 2664$  vs. Co:  $70680 \pm 2857$ ,  $p < 0,05$ ). In der Frühphase der GN zeigten sich zwischen IUGR und Co Tieren vergleichbare Befunde im Bezug auf die initiale Mesangiolyse, glomeruläre Inflammation und Fibroseinduktion. In der Reparationsphase der GN (Tag 14) wiesen IUGR-Tiere einen höheren Glomerulosklerose Score ( $2,13$  ( $1,92-3,03$ ) vs.  $1,17$  ( $0,03-2,4$ ) mit einem höheren Anteil an stärker sklerosierten Glomeruli ( $p < 0,05$ ) und ausgeprägterer Collagen I Synthese ( $p < 0,05$ ) auf. Auch der Score für die interstitielle Schädigung war bei IUGR-Tieren am Tag 4 ( $0,20$  ( $0,10-0,45$ ) vs.  $0,10$  ( $0-0,10$ ),  $p < 0,05$ ) und am Tag 14 ( $1,10$  ( $1,10-1,30$ ) vs. ( $0,60$  ( $0,10-1,25$ ))

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

höher. Am Tag 14 fand sich in IUGR-Tieren im Vergleich zu Co-Tieren eine gesteigerte kortikale mRNA Expression für TNF (Faktor 10,  $p < 0,05$ ), MCP-1 (Faktor 19,7;  $p < 0,05$ ), Osteopontin (Faktor 2;  $p < 0,05$ ) und TGF- $\beta$ 1 (Faktor 2,5;  $p < 0,05$ ).

**Zusammenfassend** weisen die neueren Daten zur Wirkung der IUGR an der Niere der Nephronreduktion eine zentrale Rolle zu. Kochsalz-Retention, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und schrittweiser Nephronverlust werden als Folge diskutiert. Eine IUGR scheint aber auch den Verlauf glomerulärer Entzündungsprozesse im späteren Leben negativ zu beeinflussen. Dies könnte ein Hinweis auf eine perinatale Programmierung sein, die die Regenerationsfähigkeit bei renalen Entzündungsprozessen moduliert.

**2.7 Blutdruck im Schulkindesalter:**  
**Ist das Geburtsgewicht, ein Aufholwachstum oder**  
**die genetische Prädisposition, die entscheidende**  
**Einflussgröße?**

Ludwig Gortner\* und Eva Landmann\*\*

\*Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin, Universität des Saarlandes, Homburg/Saar, \*\*Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Justus-Liebig-Universität, Gießen

**Hintergrund:** Mit Einführung der Barker-Hypothese wurde der Blutdruck im Erwachsenenalter mit dem Geburtsgewicht korreliert, es fand sich hierbei, in mehreren Arbeiten reproduziert, ein signifikanter inverser Zusammenhang. In den Folgejahren wurden jedoch, u. a. in tierexperimentellen und in Zwillingsstudien sowie in langfristigen Nachsorgestudien an Frühgeborenen hinterfragt (1, 2).

Wir untersuchten daher prospektiv an einer Kohorte gesunder Kinder im Alter von 6 Jahren im Rahmen der Einschulungsuntersuchung

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

die genannten Variablen, um einen möglichen Zusammenhang von Geburtsgewicht, Aufholwachstum, genetischer Prädisposition und Blutdruckverhalten zu untersuchen.

**Untersuchte Individuen und Methoden:** Im Rahmen der Schuleingangs-untersuchung wurden mittels Schleimhautabstrichen DNA von 768 Kindern im Alter von 5 bis 7 Jahren gewonnen. Als Ausschlusskriterien dienten hierbei Mehrlingsschwangerschaften, mütterlicher oder Gestationsdiabetes, ein Gestationsalter < 37 bzw. 42 Wochen sowie chronische mütterliche Erkrankungen.

Die postnatale Gewichtsentwicklung wurde aus den Vorsorgeheften entnommen, im Rahmen der Vorstellung zur schulärztlichen Untersuchung wurden sämtliche anthropometrische Daten sowie die Blutdruckwerte entsprechend den APA-Empfehlungen gemessen.

**Resultate:** Das mittlere Geburtsgewicht der Untersuchten lag bei  $3.464 \pm 443$  g, die Gewichtszunahme innerhalb des 1. Lebensjahres lag bei 205 Kinder (26,7 %) > 0,67 SDS und entsprach damit definitiv einem Aufholwachstum.

Als Risikofaktoren für das Aufholwachstum zeigte sich ein vermindertes Geburtsgewicht ( $3.212$  g  $\pm$  383 g) bei den Kindern mit Percentilen-schneidendem Wachstum. Als signifikant assoziiert dem postnatalen Aufholwachstum zeigten sich in der univariaten Analyse weiterhin das mütterliche Rauchen, dahingegen war die Muttermilchernährung negativ zum Aufholwachstum korreliert. Der Blutdruck lag systolisch bei Kindern mit Aufholwachstum bei  $107 \pm 9$  mmHg signifikant höher als bei Kindern mit Percentilen-gerechtem Wachstum ( $104 \pm 9$  mmHg;  $p < 0,001$ ).

Der diastolische Blutdruck lag in beiden Gruppen bei  $66 \pm 6,5$  mm Hg und war somit nicht statistisch unterschiedlich. Im logistischen Regressionsmodell zeigten sich nicht die untersuchten genetischen Polymorphismen im IGF-1 Promotor-Gen sowie die Polymorphismen im Insulin-Gen (VNTR-Polymorphismen) signifikant dem Blutdruck assoziiert.

**Schlussfolgerung:** In unserem Untersuchungskollektiv konnte kein Zusammenhang von Blutdruck und Geburtsgewicht sowie genetischen Polymorphismen im IGF-1 bzw. Insulin-Gen nachgewiesen werden. Hingegen war der Blutdruck im Alter von 6 Jahren statistisch signifikant assoziiert dem postnatalen Gewichtsverlauf im 1. Jahr im Sinne eines Aufholwachstums. Diese Zusammenhänge müssen in Präventionsprogrammen Berücksichtigung finden.

## **2.8 Einfluss der intrauterinen Hypoxie auf die Entwicklung des pulmonalen Gefäßsystems**

Jens C. Möller Kinderklinik Winterberg Saarbrücken

Die Evaluation von Neugeborenen, die an persistierender pulmonaler Hypertension (PPHN) verstarben und histologisch untersucht wurden, zeigte in Fallstudien schon seit den 70er Jahren einen engen Zusammenhang mit einer anamnestisch vermuteten oder diagnostizierten intrauterinen Hypoxie. Es gibt mehrere Berichte über eine Häufung der PPHN bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) mit Hypoxie. Charakteristisch bei den meisten Formen ist eine erhebliche Zunahme der Mediadicke gegenüber der Intima (1). Tierexperimentell wurde insbesondere an der Fawnhooded rat, die spontan pulmonalhypertensiv ist, der deletäre Effekt zusätzlicher Hypoxie gezeigt (2). Die pathophysiologische Hypothese zur Entstehung dieser persistierenden pulmonalen Hypertension des Neugeborenen postuliert eine initiale langandauernde Vasokonstriktion über Hypoxie direkt oder indirekt über die inflammatorisch nach Hypoxie induzierte Vasokonstriktion (Hypoxia-inducible factor, hypoxieinduziertes Fetal inflammatory reaction syndrome-FIRS).

Die moderne Konzeption der „new Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)“, die sowohl IUGR (hypoxieinduziert) als auch bei

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Sepsis und FIRS (direkt inflammatorisch) häufiger vorkommt und der eine „vascular driven lung hypoplasia“ (3) entspricht, passt zu diesen bei der PPHN gefundenen Zusammenhängen. Die Hypothese zur Entstehung der „new BPD“ führt schon zu Studien des Einsatzes von NO wie bei der PPHN. Dies allerdings auch wegen der antiinflammatorischen Eigenschaft von NO.

Für nach IUGR Frühgeborene kommt als Faktor für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertension neben Hypoxie, der direkt vasokonstriktive Effekt von Nikotin hinzu, der tierexperimentell primär pulmonale Hypertensionen erzeugt.

Bei sehr unreifen Frühgeborenen kommt eine weitere Hypothese zum Zug, die eine postnatale pulmonale Hypertension durch vaskuläre Lungenhypoplasie erklärt: Dort ist die relative Hypoxie in utero ein Faktor zur Produktion von Wachstumsfaktoren, Geburt unterbricht diesen Prozess. Ähnlich wie bei der Retinopathie Frühgeborener wird hieraus die Hypothese einer positiven Wirkung von IGF 1 abgeleitet.

Neben den inflammatorischen Veränderungen durch intrauterine Hypoxie konnte die Arbeitsgruppe von Gortner et al. zeigen, dass es im Hypoxiemausmodell zu einer Downregulation der Gene vieler Wachstumsfaktoren und Immunmodulatoren kommt (HIF 2a, VEGF, IL 10)(4). Andere zeigten eine Upregulation auch von NOS, ohne dass mehr NO produziert wird (Substratmangel, Arginin/O<sub>2</sub>?)(5).

Als Hinweis für eine Verbesserung des postnatalen Routine-managements zeigen Tierversuche an Kaninchen, dass die Lunge auch eine Art hypoxemic preconditioning aufweist, d.h. akute dann chronische Hypoxie führt zu adaptiven Veränderungen, die zu einem bessern Überleben führten als zunächst Hyperoxie (Reanimation) dann chronische Hypoxie, eine Situation die im Management sehr kleiner Frühgeborener häufig auftritt (6).

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Die Umsetzung der komplexen pathophysiologischen Konzepte in die Therapieforschung ist schwierig. Neben Studien mit postnatal gegebenem NO für längere Perioden gibt es welche zum Einsatz von IGF 1 und immer wieder von Sauerstoff-Scavengers (zur Vermeidung von starken Schwankungen zwischen Hypoxie und Hyperoxie und dem dadurch induzierten Wechsel von Vasokonstriktion und Vasodilatation, der auch ein Risikofaktor für pulmonale Hypertension und BPD ist). Eine Reanimation unter guter Kontrolle der Oxygenierung (Pulsoximetrie) ist auch aus anderen Gründen zunehmend Standard in der Neonatologie.

**Literatur:**

1. Widlitz A und Barst RJ: Pulmonary arterial hypertension in children, *Eur Respir J* 21:155-176, 2003
2. Muramatsu M: Fawn hooded rat: an animal model of development of pulmonary hypertension, *Nippon Rinsho* 59: 1070-1075, 2001
3. Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Kwang-Sung L, Pryde PG: Special relationship between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinat*
4. Hilgendorff A, Rudloff S, Kumar S, Tchatalbachev S, Chakraborty T, Gortner L, Hossain H: Pulmonary gene expression in a mouse model of intrauterine growth retardation.. *Pediatr. Res. Suppl*, 2004
5. Balasubramaniam V, Tang JR, Maxey A, Plopper CG, Abman SH: Mild hypoxia impairs alveolarization in the endothelial nitric oxide synthase deficient mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284: L964-71, 2003
6. Bitar FF, Feldbaum DM, Kohman LJ, Litovsky S, Veit LJ: Effect of early versus delayed hypoxic environment on neonatal rabbits. *J Surg Res* 57: 264-267, 1994

#### 4.1 Akute Effekte von exogenen Glukokortikoiden auf die Herzfrequenzvariabilität und die cardialen und peripheren Flussverhältnisse beim Feten

Ekkehard Schleußner  
Abteilung Geburtshilfe, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinikum der Friedrich Schiller Universität Jena

**Fragestellung:** Bei Kindern und Erwachsenen können Glukokortikoide eine Reihe von kardiovaskulären Nebenwirkungen hervorrufen. Bekannt sind pränatal Effekte auf die fetale Herzfrequenzvariabilität und des fetalen Bewegungsmusters. Wir untersuchten ausgehend von eigenen Daten zur Beeinflussung der Herzfrequenzparameter Effekte der Gabe von Betamethason (BM) zur Lungenreifeinduktion auf die intracardialen, arteriellen und venösen Flussverhältnisse beim Feten.

**Methode:** Zunächst wurde bei 38 Einlingsschwangerschaften zwischen der 25. – 34. SSW während 80 Behandlungszyklen mit 2 x 8 mg Betamethason standardisiert die fetale Aktivität mittels CTG und Zählen der Kindsbewegungen über 4 Tage erfasst.

Im weiteren erfolgte bei 27 Einlingsschwangerschaften (24. – 33. SSW) vor der 1. Betamethasongabe und nach ½, 8, 24, 48 und 72h die Messung der Flowparameter in den Aa. Uterinae, A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus, V. cava inferior, V. hepatica dextra, Truncus pulmonalis, Ductus arteriosus und Aorta descendens mittels Farbdoppler (HDI 5000, ATL).

**Ergebnisse:** Die Zahl der registrierten Kindsbewegungen sank signifikant von durchschnittlich 50 pro Tag vor BM auf 36 und 29 an den Tagen 1 und 2 nach BM ab und erreichte erst nach 4 Tagen wieder das Ausgangsniveau. Die fetale Herzfrequenzvariabilität wurde von 13 spm auf minimal 7,7 spm am Tag 2 reduziert und normalisierte sich erst am Tag 4. Bei 11 % der Patienten wurde ein silentes CTG abgeleitet. In 30 % der Fälle traten am Tag 2 keine Akzelerationen auf.



**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Der Resistance Index der Umbilicalarterien sank 30 min nach der 2. Betamethasongabe signifikant ab ( $p = 0.024$ ), um in den weiteren Messungen wieder das Ausgangsniveau zu erreichen (Abb.1). Intracardial stieg die maximale systolische Flussgeschwindigkeit im Ductus arteriosus nach 30 min transient significant an ( $p = 0.009$ ) (Abb.2). Alle anderen untersuchten intracardialen, venösen und arteriellen Gefäßgebiete blieben von der akuten Glukokortikoidbelastung unbeeinflusst.

**Schlussfolgerungen:** Betamethason verursacht ein klinisch relevante Verminderung der fetalen Aktivität innerhalb der ersten 48 h, die jedoch nicht als fetale Gefahrensituation fehlinterpretiert werden darf. Gleichzeitig werden in den klinisch üblichen Dosierungen zur Lungenreifeinduktion transient signifikante, jedoch reversible Effekte im fetalen Gefäßsystem hervorgerufen.

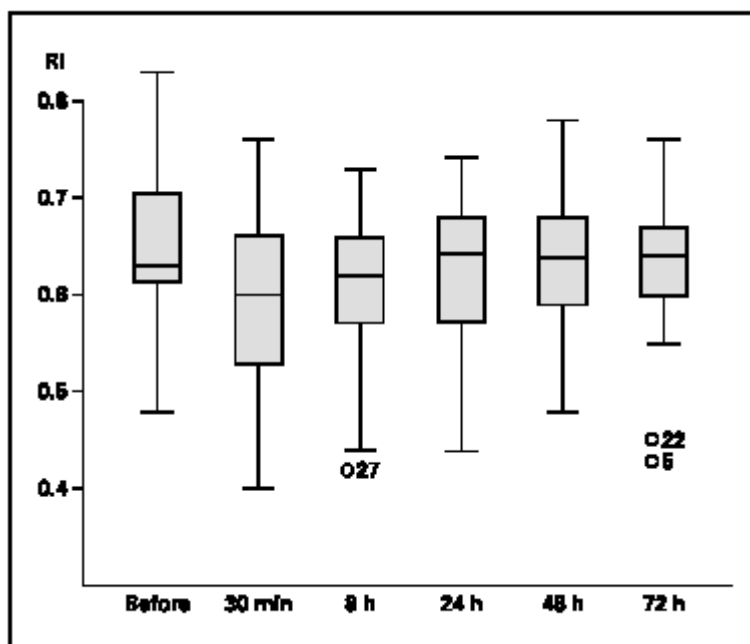


Abb.1. Effekte von Betamethason auf den Resistance Index der A.umbilicalis

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

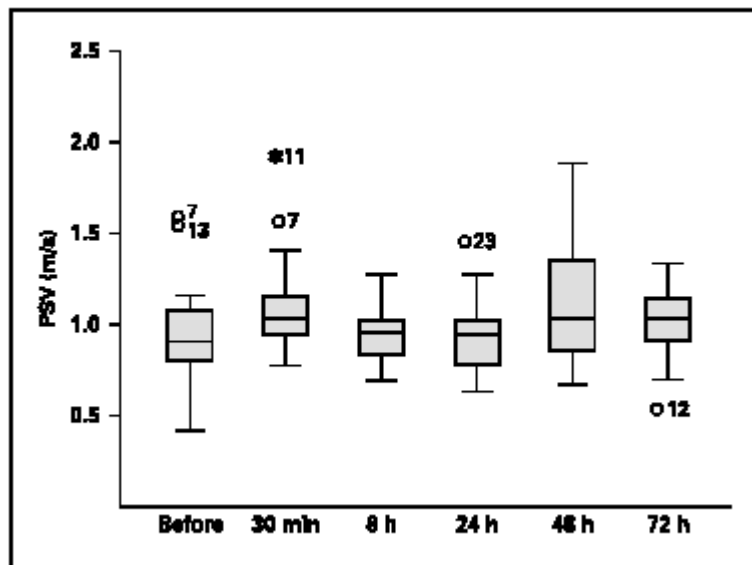


Abb.2. Effekte von Betamethason auf die maximale systolische Flussgeschwindigkeit im Ductus arteriosus Botalli

## **4.2 Effekte der pränatalen Glukokortikoidgabe auf endotheliale Funktionen**

M. Schwab

Klinik für Neurologie Friedrich-Schiller-Universität Jena

Pränatal verabreichte Glukokortikoide wie Betamethason oder Dexamethason führen zu einer akuten peripheren und zerebralen Vasokonstriktion mit den Folgen einer Erhöhung des arteriellen Blutdruckes und einer verminderten zerebralen Sauerstoffversorgung sowohl beim fetalen Primaten als auch beim fetalen Schaf, dem Tiermodell, in dem die pränatale Glukokortikoidtherapie zur Förderung der Lungenreifung entwickelt wurde. Dieser Effekt ist über das gesamte letzte Trimenon nachweisbar und unabhängig von der Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und des kardiovaskulären Systems. Der vasokonstriktorische Glukokortikoideffekt tritt damit auch in dem Zeitraum (24.-34. SSW) auf, in dem Glukokortikoide klinisch zur Förderung der Lun-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

genreifung verabreicht werden. Die klinisch genutzte Dosis von 12mg ist dabei supramaximal, da mit einem Viertel der Dosis die gleichen vaskulären Effekte erreicht werden. Der Mechanismus der peripheren Vasokonstriktion ist multifaktoriell, wobei eine gesteigerte Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber  $K^+$ -Ionen eine Schlüsselrolle spielt. Die zerebrale Vasokonstriktion beruht auf einer Hemmung der COX-2 und damit der Prostaglandinsynthese sowie der eNOS und iNOS. Prostaglandine und NO sind die wichtigsten physiologischen Vasodilatoren in der fetalen zerebralen Zirkulation.

Unter den Bedingungen einer Asphyxie führt der erhöhte zerebrale Gefäßtonus zu einer verminderten Umverteilung der zerebralen Durchblutung von kortikalen zu subkortikalen Hirnregionen und zu einer Verminderung der späten postasphyktischen Hyperperfusion. In der Folge verstärkt eine Betamethasonbehandlung beim Schaffeten selektive neuronale Untergänge nach einer fetalen Asphyxie.

Die zerebrale Vasokonstriktion führt zu einer Verschiebung der unteren und oberen Grenze der zerebralen Autoregulation hin zu höheren Blutdruckwerten. Die Verschiebung der oberen Grenze der zerebralen Autoregulation ist wahrscheinlich der wesentliche Mechanismus für den protektiven Effekt von Betamethason gegenüber intraventrikulären Blutungen im Rahmen einer Asphyxie. Die Verschiebung der unteren Grenze der zerebralen Autoregulation macht das Gehirn wahrscheinlich empfindlicher gegenüber Blutdruckabfällen und trägt so zu einer Verstärkung der selektiven neuronalen Untergänge nach einer fetalen Asphyxie bei.

In der umbilikalen und plazentaren Zirkulation führt Betamethason in der klinisch genutzten Dosis beim fetalen Schaf zu einer transienten Zunahme des umbilikalen Widerstandes, der von einer Zunahme des umbilikalen Flusses gefolgt wird. Letzterer beruht auf einer Zunahme der fetalen Herzfrequenz und damit des

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

cardiac outputs. Parallel dazu sinkt der Gefäßwiderstand in der plazentaren Mikrozirkulation, ein negativer Effekt von Betamethason auf die Nährstoffversorgung des Feten ist damit ausgeschlossen. Die Dynamik der Durchblutungsänderungen spiegelt sich nicht in Doppler indices wider, was die widersprüchlichen klinischen Ergebnisse zu den Effekten einer Betamethasonbehandlung auf die umbilikale Zirkulation erklärt.

Die vaskulären Glukokortikoideffekte tragen damit zum Schutz vor intraventrikulären Blutungen auf Kosten einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen bei. Dabei ist die klinisch genutzte Betamethasondosis hinsichtlich der vaskulären Glukokortikoideffekte deutlich zu hoch.

## **5.1 Genetik renaler Erkrankungen**

Thomas Eggermann

Institut für Humangenetik Universitätsklinikum der RWTH Aachen

Aufgrund der komplexen Funktion der Niere ist eine große Anzahl erblicher Nierenerkrankungen bekannt, so listet die OMIM-Datenbank unter dem Begriff „renal disease“ 608 Einträge auf. (Online Mendelian Inheritance in Man: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Durch diese Komplexität und den steten Zuwachs von Erkenntnissen ergeben sich ständig neue Aspekte, die selbst für den Spezialisten kaum zu überblicken sind. Dementsprechend unterliegt die molekulargenetische Diagnostik ständigen Veränderungen.

Neben der Bedeutung für die Diagnostik hat die Molekularbiologie mit der Entdeckung einer Vielzahl von Genen Erkenntnisse über deren Funktion erbracht, die Einsichten in die Ätiologie und Pathogenese erlaubt. In vielen Fällen ist es möglich geworden, Krankheitsentitäten neu zu ordnen, deren Abgrenzung bisher unklar war.

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Von großem Wert ist dabei aber die die genaue klinische Charakterisierung erblicher Krankheiten, die für die molekulargenetische Analyse von unschätzbare Bedeutung ist und diese erst ermöglichen. Im Rahmen des Referats kann nur ein Einblick über aktuelle Erkenntnisse der molekulargenetischen Forschung hereditärer Nephropathien gegeben werden. Daher sollen wichtige Erkenntnisse einzelner Erkrankungen beispielhaft zusammengefasst und vor allem aus humangenetischer Sicht bewertet werden. Grobes Einteilungsprinzip sind dabei Fehlbildungen, glomeruläre und tubuläre Krankheitsbilder und Neoplasien.

## **5.2 Genetik kardiovaskulärer Störungen**

Yasmin Mehraein  
Institut für Humangenetik Universität Homburg/Saar

Störungen des kardiovaskulären Systems können sowohl die Struktur/Funktion des Herzens als auch des extrakardialen Gefäßsystems betreffen. Ein Großteil der eigentlichen Herzfehler liegt angeboren vor und ist aus genetischer Perspektive multifaktoriell bedingt; d.h. sowohl genetische als auch exogene Faktoren können an der Entstehung beteiligt sein. Der jeweilige Anteil entsprechender Faktoren kann hierbei variieren. Im Rahmen einer Vielzahl klassischer genetischer Syndrome, z.B. bei chromosomalen Anomalien, stellen angeborene Herzfehler ein eng assoziiertes Symptom dar. Zudem sind verschiedene monogene Defekte identifiziert, die isoliert oder als Teilaspekt komplexer Fehlbildungsmuster zu primär erblichen kardiovaskulären Störungen führen (z.B. Marfan-Syndrom, Holt-Oram-Syndrom, familiäre Cardiomyopathien). Je nach Art dieser genetischen Störungen können auch ein geringes Geburtsgewicht oder eine pränatale Wachstumsretardierung im Sinne eines SGA ein für die Grunderkrankung typisches Phänomen

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

darstellen wie z.B. beim Down-, Edwards- oder Wolf-Hirschhorn-Syndrom.

Daneben sind eine Reihe anderer genetischer Defekte bekannt, die u.a. mit einem über die Lebenszeit erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert sind, z.T. ohne dass der Pathomechanismus in Bezug auf die zugrunde liegende genetische Veränderung geklärt ist (z.B. Ullrich-Turner-Syndrom, Neurofibromatose Typ I).

Aus empirischen Daten zeigt sich weiterhin, dass darüberhinaus familiäre, genetisch determinierte Risiken für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen der zweiten Lebenshälfte wie z.B. Hypertonus und KHK als erbliche Kondition bestehen. Die Forschung in diesem Bereich konzentriert sich zur Zeit auf ein weites Spektrum genetischer Polymorphismen risikoassoziierter Gene.

Pränatalmedizinische Aspekte des SGA wiesen in den letzten Jahren auf eine ggf. fetale Determinierung späterer kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. kardiovaskulärer Risikofaktoren im Sinne des sog. „Metabolischen Syndroms“ hin. So scheint in bestimmten Fällen infolge eines nicht genetisch bedingten SGA ein erhöhtes Risiko u.a. für Hypertonie wie auch KHK im mittleren bzw. höheren Lebensalter vorzuliegen. Da hier eine substanzielle genetische Mutation des Erbgutes auf DNA-Ebene nicht zu erwarten ist, sind andere Mechanismen der langfristigen Determinierung insbesondere durch epigenetische Modulation von Genen denkbar. Interessant sind hierbei Beobachtungen auch von Bezügen zu Ernährungskonditionen, die bis in die eigene Fetalperiode des mütterlichen Organismus zurückreichen. Die Erforschung solcher epigenetischer „plastischer Mutationen“ im Rahmen eines SGA befindet sich derzeit jedoch noch weitgehend in empirischen bzw. spekulativen Bereichen.

### **5.3 The developmental origins of coronary heart disease**

Keith Godfrey

Professor of Epidemiology & Human Development and Deputy Director, Centre for the Developmental Origins of Health and Disease, University of Southampton, UK.

Research worldwide has established that people who were small at birth and had poor growth in infancy have an increased risk of adult coronary heart disease, particularly if this is followed by increased childhood weight gain. The relations between smaller infant size and an increased risk of ill-health and adult disease extend across the normal range of infant size in a graded manner.

The observations have led to the hypothesis that coronary heart disease originates through developmental plastic responses made by the fetus and infant as part of a prediction of the subsequent environment to which it anticipates that it will be exposed. Critical periods in development result in irreversible changes; if the environment in childhood and adult life differs from that predicted during fetal life and infancy, the developmental responses may increase the risk of adult disease.

Although the mechanisms underlying developmental effects on coronary heart disease are yet to be defined, there is strong evidence linking impaired early growth with risk factors for coronary heart disease, including hypertension, obesity and type 2 diabetes. People with impaired early development may be vulnerable to these disorders through a variety of processes. First, they have altered structure in key organs, such as the kidney and vasculature. For example, a reduced number of glomeruli in people who were small at birth leads to increased blood flow through each glomerulus, and ultimately to glomerular loss and hypertension. Another process by which slow fetal growth may be linked to later

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar  
Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR  
Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

disease is in the setting of hormones and metabolism, including insulin resistance and dyslipidemia. A third link is that people who were small at birth have enhanced stress responses and are more vulnerable to psychosocial stress and other adverse environmental influences in later life.

It is now clear that the associations between early development and later outcomes do not simply reflect genetic influences; rather the findings indicate that interactions between the genetic influences and the early life environment determine disease and susceptibility to adverse influences in adult environment. Recent animal studies and epidemiological data have demonstrated that while maternal thinness and unbalanced diet during pregnancy may have modest effects on size at birth, they are nonetheless associated with raised blood pressure and altered glucose-insulin metabolism and stress responsiveness in the adult offspring. Understanding these developmental effects may allow the design of targeted public health interventions, both before and during pregnancy, to enhance early development and thereby improve the health of the offspring throughout life.

**6.1 Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants**

WA Mihatsch<sup>1</sup>, J Hoegel<sup>2</sup>, F Pohlandt<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, Deaconry Hospital, Schwaebisch Hall;

<sup>2</sup>Department of Biometry and Human Genetics and <sup>3</sup>Section of Neonatology and Paediatric Critical Care Medicine, Department of Paediatrics, Ulm University, Germany

**Aim:** To investigate whether a mixture of prebiotic non-digestible oligosaccharides (GosFos; referring to galacto- and fructo-oligosaccharides) would improve feeding tolerance in preterm infants on full enteral formula feeding. We hypothesized that



**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

GosFos would: 1) reduce stool viscosity and 2) accelerate gastrointestinal transport.

**Methods:** In a placebo-controlled double-blind trial 20 pre-term infants on full enteral nutrition (gestational age 27(24-31) weeks, postnatal age 42 (11-84) days, and weight at study entry 1570 (1080-2300) g were randomly allocated to have their feedings supplemented with either GosFos (1g/100mL) or placebo for 14 days. Stool viscosity was measured by high pressure capillary rheometry. Gastrointestinal transport time was assessed as the time from feeding carmine red to its appearance in the diaper. The hypotheses were tested as a-priori-ordered hypotheses. Data are shown as median (range).

**Results:** Birth weight, gestational age, postnatal age, and weight at study entry did not differ between groups. GosFos significantly reduced both stool viscosity, as measured by extrusion force (32 (2-67) vs. 158 (24-314) N), and gastrointestinal transit time (12 (4-33) vs. 26 (5-52) h). No adverse effects were observed.

**Conclusion:** Formula supplementation with GosFos reduced stool viscosity and accelerated gastrointestinal transport. Further trials are required to investigate whether GosFos facilitates enteral feeding advancement and early enteral nutrition thereby eventually reducing the incidence of catheter-related nosocomial infections and improving long term outcome.

### **6.3 Comparison between children born after natural conception and those who born after assisted reproduction technology with regard to Small for gestation age (SGA).**

Hammadeh ME; Ertan K, Rosenbaum P;  
Schmidt W; Fischer-Hammadeh C.  
Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Saarland  
Homburg/Saar, Germany.

Assisted reproduction techniques (ART) have become widely accepted treatment methods of infertile couple with more than 125.000 in vitro fertilization (IVF) cycles in Europa per year (Agustsson et al., 1997). In the Nordic countries 2.2-3.9% of Children (1.7%-3.1% of births) were born with help of IVF in 2001 (Nyboe et al., 2005). Approximately 1 million children world-wide have been born through assisted reproduction technology (ART) (Powell., 2003).

Worldwide, assisted reproductive technologies (ARTs) are increasingly used to overcome infertility (CDC, 2002). However, the outcomes other than live birth rates have become an important focus of investigation as many adverse outcome associated with these procedures have been reported.

The outcome of pregnancies following assisted conception have revealed adverse results compared to natural conception such as a higher rate of preterm deliveries, low birth weight and small-for-gestational-age (SGA) in live born singleton (Tan et al., 1992; Doyle et al., 1992; Olivennes et al., 1993; Wang et al., 1994; Tough et al., 2000) and twin babies (Bernasko et al., 1997; Dhont et al., 1999; Moise et al., 1998; Olivennes et al., 1993). Small for gestation age (SGA), extremely low birth weight (LBW<1000g) survivors often remain small and or/ have subnormal school performance. Besides, small for gestation age (SGA) is one of the ma-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

major determinants of perinatal mortality and morbidity, and may relate in adult diseases.

The first studies comparing rates of congenital abnormalities in children conceived as a result of assisted reproductive techniques (ART) mainly IVF with those in children conceived spontaneously were published in the late 1980s and early 1990s (Lancaster., 1987; Morin et al., 1989; Rizk et al., 1991; Tan et al., 1992). However, most studies of ART outcomes (including ICSI) have shown an increase of congenital abnormality rate (1.3 fold) in comparison to normal pregnancies (Hansen et al., 2005).

It seems that, multiple gestations are the major complication after ART. In the year 2000, of the 35.000 infants that were born after ART procedures, 44% were twin and 9% were triples or higher -order multiple gestations (Reynolds et al., (2003). Furthermore, it has been estimated that more than 40% of the triplet and higher-order births in 1997 were the results of ART and another 40% due to use of ovulation-inducing drugs (Contribution, MMWR. 2000). Although, the major issue seems to be the increased occurrence of multiple pregnancies, risk of preterm birth and obstetric complications are higher even in singleton pregnancies (Filicore et al., 2005).

In a case control study of all assisted reproduction technology pregnancies in the Dutch-speaking part of Belgium (Dhont et al., 1999), perinatal outcome of singleton pregnancies after IVF was significantly worse than that of pregnancies after spontaneous conception, mainly because of the increased rate of preterm births. It is well established that infants conceived following IVF and ICSI are more likely to be born preterm, of low birth weight and to be a twin or higher order multiple than spontaneously conceived infants (Beral and Doyle, 1990; Helmerhorst et al., 2004; Jackson et al., 2004).

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

In studies where a higher incidence of preterm deliveries in ART twin pregnancies was found, the average birth weight of the IVF children was significantly lower than in the matched control group (Dhont et al., 1999; McMahan et al., 1997; Moise et al., 1998).

Forty six per cent of IVF children were from multiple births; 34.9% were from preterm deliveries; and 43.2% weight less than 2500 g at birth (D' Souza et al., 1997). Many studies suggested that infants delivered after in vitro fertilization and embryo transfer IVF/ET had low birth weights.

Other studies comparing IVF twin pregnancies with spontaneously conceived twin pregnancies have yielded conflicting results (Agustsson et al., 1997; Bernasko et al., 1997; Dhont et al., 1999; Fitzsimmons et al., 1998; Moise et al., 1998; Tan et al., 1995). Nevertheless, the greater risks for LBW and preterm delivery among singleton conceived with ART have been hypothesized to be related to the underlying infertility among women using ART (Michel., 2002). A study conducted by (Diamond et al., 1987) showed that infants conceived through IVF-ET are not predisposed per se to a low birth weight or delivery at an early gestational age.

Besides; twins who are ultimately discordant at birth may exhibit differences in growth as early as 11-14 weeks of gestation (Kalish et al., 2003). Various studies in the literature support the hypothesis that discordance following IVF-ET is significantly increased (Koudstaal et al., 2000; Daniel et al., 2000). Discordant ART pregnancies represent a high risk for SGA (Zàdori et al., 2004).

Doyle et al. (1992) investigated possible risk factors for prematurity, low birth weight and small-for gestation-age (SGA) in children born from singleton pregnancies after IVF. Analysis by multiple regression indicated that hypertension during pregnancy was an independent risk for preterm delivery, low birth weight and

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

SGA; bleeding during pregnancy was a risk factor for preterm delivery; whereas the number of embryos transferred and the type of infertility was a risk factor for low birth weight (Doyle et al. 1992). Recently, Bower and Hansen (2005) showed that even, in singleton ART infants, there are around two-fold increase in risk of perinatal mortality, low birth weight and preterm birth, about a 50% increase in small for gestation age and a 30-35% increase in birth defects, compared with singletons conceived spontaneously.

In addition, singleton infants conceived after assisted reproduction technology and born at 37 weeks of gestation were 2.6 times more likely to be of low birth weight (Filicori et al., 2005).

Recent studies assessing the relationship between ART and birth defects have been less consistent (Westegaard et al., 1999; Ericson et al., 2001; Sutcliff et al., 2001; Hansen et al., 2002)

Increased rate of birth defects have been found in children conceived with IVF. However, when the data were controlled for maternal age, parity, and plurality no significant difference could be found between children born after IVF treatment and those born without ART treatment (Ericson and Källen, 2001; Anthony et al., 2002).

There is a great heterogeneity in the population of parents who undergo ART. The problems inherited with the infertile couple are responsible for the birth defect outcomes like the presence, duration, and type of infertility as well as the age of the mother and father. The elevated birth defects risks could be consequences from the multitude of protocols used for ovarian stimulation, and procedural factors involving manipulations of oocytes, sperm, and embryos (Hansen et al., 2002).

Some Authors do not attribute elevated birth defect risks to treatments (Boundwelle et al., 2002; Anthony et al., 2002; Kallen et al., 2002; Boundwelle et al., 2003) but rather to factors associated with parental selection. Moreover, ICSI pregnancies have re-

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar  
Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR  
Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

vealed increase in de novo autosomal rearrangements and sex chromosomal abnormalities (Bonduelle et al., 2002). However, it is not established whether these chromosomal abnormalities are a direct results of ICSI procedure or are related to genetic or cytogenetic abnormalities that may occur in association with male factor infertility.

Nevertheless, couples with infertility might have higher rates of congenital abnormality, whether they conceive after ART or spontaneously. Many studies showed an increased risk of spontaneous abortion of patients conceived after clomiphene citrate treatment both with and without ART (Dickey et al., 1996; Balen 1993). Women who sought fertility advice or testing but not treatment were an increased risk of delivering a VLBW infant compared with a control group with no indication of Sub-fertility (Mc Elrath et al., 1997). Besides, increased concentrations of maternal serum human gonadotropin concentrations (MSHCG) are an independent risk factor for SGA among dichorionic twins MSHCG>2.5 MoM and associated with adverse maternal outcome among monochorionic twins (Reli Hershkovitz et al., 2005)

In Fact, ART pregnancies may be different from naturally conceived pregnancies in several ways. Controlled ovarian hyperstimulation and administration of hCG and /or progesterone for luteal support may result in non-physiological levels of estrogens, progesterone, and relaxin which in turn may have effects on endometrial and cervical tissues and placentation and /or may impair embryo-endometrial synchronization (Haning et al., 1996; de Ziegler et al., 1998; Barnes., 2000; Tavaniotou et al., 2002). Previous studies have demonstrated that placentas from ART pregnancies had increased pathological features compared with naturally conceived pregnancies (Daniel et al., 1999; Jamiaux et al., 1990).

In addition, the in vitro environmental in which embryos develop can affect various embryo parameters and might also impact

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

subsequent in vivo development of the embryo and foetus (Boiso et al., 2002). High concentrations of glucose have been associated with decreased embryo quality (Thompson et al., 1992; Conaghan et al., 1993; Coates et al., 1999).

The addition of serum to media also is linked to negative effects on cleavage rates and possibly to adverse effects on DNA methylation and imprinting (Khosla et al., 2001). Whereas, addition of amino acids, antioxidants, and co-culture with somatic cells has been associated with favourable effects on the embryos development (Guerin et al., 2001; Devreker et al., 2001). However, higher pre-gravid BMI and parity seem to reduce the occurrence of SGA triplets. The lean mothers, especially nulliparas, may be the most important target population for nutritional intervention in triplet pregnancies (Flidel-Rimon. 2005).

Therefore, monitoring of pregnancy and follow up-studies of children born after ART are very important as an early prediction of SGA could be helpful for health care providers and public health workers in guiding antenatal management and prevention.

#### **6.4 Einfluss mütterlicher Faktoren auf kindliche Wachstumsretardierung und Makrosomie**

Michael Kirschbaum<sup>1</sup>, Daniel Webelsiep<sup>2</sup>, Rosi Stillger<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Caritasklinik St. Theresia, Frauenklinik, Saarbrücken

<sup>2</sup> Fachhochschule Giessen-Friedberg - Fachbereich MNI, Giessen

<sup>3</sup> Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen, Eschborn

**Einleitung:** Die Perinatalerhebung beinhaltet eine Vielzahl von Informationen über mütterliche Risiken während Schwangerschaft und Geburt sowie Angaben zum kindlichen Outcome. Diese Daten könnten für eine optimale medizinische Beratung der Mütter während nachfolgender Schwangerschaften genutzt werden. Jedoch sind personenbezogene Daten aus datenschutzrechtlichen

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

Gründen anonymisiert, so dass eine Analyse von Datensätzen gleicher Mütter nicht möglich ist.

**Methode:** Ein von uns entwickeltes Softwareinstrument ermöglicht eine Verknüpfung von Datensätzen gleicher Mütter. Hierzu werden unveränderliche mütterliche Angaben mit Hilfe eines Algorithmus auf Übereinstimmung überprüft. Mit Hilfe dieser Software konnten aus dem Datenpool der Hessischen Perinatalerhebung (HEPE) der Jahre 1990 bis 2003 - insgesamt ca. 750 000 Datensätze - 19 104 Mütter mit zwei aufeinander folgenden Geburten extrahiert werden. Diese extrahierten Datensätze wurden in Hinblick auf Wachstumsretardierung und Makrosomie analysiert.

**Ergebnisse:** Die Häufigkeit der Wachstumsretardierung beim zweiten Kind beträgt 5,8%, sofern das erste Kind nicht wachstumsretardiert war. Wurde das erste Kind wachstumsretardiert geboren, steigt die Häufigkeit beim zweiten Kind auf 14,1% an. Die Häufigkeit der Makrosomie beim zweiten Kind beträgt 13,7%, sofern das erste Kind nicht makrosom war. Wurde das erste Kind mit einer Makrosomie geboren, steigt die Häufigkeit beim zweiten Kind auf 30,1% an.

**Diskussion:** Die Untersuchung quantifiziert den mütterlichen Einfluss auf die kindliche Wachstumsretardierung und Makrosomie. Die gewonnenen Informationen sollten für die Beratung dieser Mütter in Folgeschwangerschaften verwendet werden und eine intensivere Betreuung nach sich ziehen.



## 6.5 Nutritional protein and obesity. The importance of glutamate in the regulation of appetite

Michael Hermanussen<sup>1</sup>, JAF Tresguerres<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Aschauhof, Germany, <sup>2</sup> Madrid, Spain.

World-wide obesity has risen to alarming levels. The average weight of German conscripts now increases by almost 400 g/year. Similar data were obtained in Austria, Norway and the UK. The rising prevalence of obesity coincides with a rising popularity of protein-rich diets. On average, Germans consume meat at 100 kg/year. Children eat some threefold more protein than recommended; infants of 6 to 12 months receive daily up to 5 g/kg body weight of protein. We hypothesised that it is not the protein, but the amino acid glutamate that determines the propensity of obesity.

The regulation of appetite relies on complex hypothalamic neurocircuitry of which the AN, and the hormone leptin play important roles. AN neurones can be intoxicated by elevated serum levels of the amino acid glutamate (GLU). Hyperglutamataemia can disrupt the hypothalamic signalling cascade of leptin action, causing voracity, obesity and hyperleptinaemia. Hyperleptinaemia also exerts sympathetic effects including blood pressure elevation that are mediated via mechanisms different from the hypothalamic system, and other symptoms of the 'metabolic syndrome'. This may happen even before birth when in small-for-gestational-age foetuses with impaired umbilical plasma flow, foetal hyperglutamataemia induces AN damage followed by later impairment of feeding regulation, hyperleptinaemia and symptoms that characterise the 'thrifty phenotype'.

The neurotoxic effects of GLU are mediated by the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA-R). But they can be prevented. Concurrent administration of dizocilpine maleate (MK-801), a selective and highly potent non-competitive NMDA-R antagonist, antagonises GLU-gated Ca<sup>2+</sup> ion channels, protects AN neurones, and thereby

**4. SGA-/IUGR-Workshop 24.-25.2.2006 Homburg/Saar**  
**Risiken für das cardio-pulmo-reno-vasculäre System bei SGA bzw. IUGR**  
**Abstracts der Vorträge update 6.2.2006**

completely prevents the adverse effects of GLU in laboratory animals. Also the non-competitive NMDA-R antagonist memantine displays neuroprotective properties.

In view of the hypothesis that human obesity results from chronic over-consumption of GLU, we performed a therapeutic trial in five obese, but otherwise healthy women. Memantine treatment markedly decreased appetite within few hours and complete suppressed the binge-eating disorder within 24 hours. Body weight decreased by 7 to 15 kg within two months. The findings strongly support the hypothesis that elevated levels of nutritional GLU play an important role in the pathomechanism of human obesity.

We suggest abandoning the flavouring agent monosodium glutamate and reconsidering the recommended daily allowances of protein and amino acids, and if necessary treating human obesity by protecting the hypothalamic signalling cascade of leptin action with low to moderate affinity, non-competitive NMDA-R antagonists that selectively block the GLU-gated Ca<sup>2+</sup> ion channels.