

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Siegfried Zabransky (Hrsg.)

SGA-Syndrom

Small for gestational age

IUGR

Intrauterine Wachstumsrestriktion

Insulinresistenz

Glukosestoffwechsel

Metabolisches Syndrom

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

herausgegeben von

Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky

Institut für Pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP)

unter Mitarbeit von

Alejandro Alcazar M.A.(UKK Erlangen), Brune Thomas (UKK Magdeburg), Brune Bettina (Hochschule Anhalt), Dötsch Jörg (UKK Erlangen), Geisel Jürgen (Zentrallabor Uniklinikum Homburg(Saar), Grillhösl Christian (UKK Erlangen), Grulich-Henn Jürgen (UKK Heidelberg), Hartner Andrea (UKK Erlangen), Hermanussen Michael (Altenhof), Hoopmann Markus (UFK Köln), Hunger-Battefeld Wilgard (UFK Jena), Konrad Thomas (Stoffwechselforschungszentrum Frankfurt/Main), Lackmann Gerd Michael (Hamburg), Levy-Marchal Claire (UKK Paris), Liebhaber Gisela (UKK Erlangen), Martin David (UKK Tübingen), Mihatsch Walter (KK Schwäbisch-Hall), Nüsken Kai (UKK Erlangen), Prätorius Mark (HNO, Uni Heidelberg), Prawitt Dirk (UKK Mainz), Rodekamp Elke (UFK Berlin), Saenger Paul (UKK New York), Schwab Matthias (Neurologie, Uni Jena), Schwarz Hans-Peter (UKK München), Siemer Jörn (UFK Mannheim), Strowitzki Thomas (UFK Heidelberg), Tzschope Anja (UKK Erlangen), Zaiss Inka (UFK Mannheim)

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

6. interdisziplinärer SGA-Workshop

27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Abstraktband 2008

Themen der bisherigen Workshops:

- 07.-08.02.2003 SGA-IUGR: Ursachen und Spätfolgen
- 13.-14.02.2004 Ernährung und Wachstum
- 25.-26.02.2005 Risiken für die Entwicklung
des Nervensystems
- 24.-25.02.2006 Risiken für das Cardio-vasculäre System
- 01.-02.06.2007 Interdisziplinäre Betreuung
- 27.-28.06.2008 Insulinresistenz -Metabolisches Syndrom-
Epigenetik-Fetale Programmierung

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Vorwort

Der 6. Interdisziplinäre SGA-Workshop findet am 27.-28.6.2008 in Kloster Schöntal statt. In 28 Beiträgen werden die Hauptthemen Wachstum/Ernährung, Insulinresistenz, Metabolisches Syndrom, fetale Programmierung und Epigenetik, sowie verschiedene andere Themen aus den Bereichen der Neonatologie, Immunologie und Neurologie diskutiert. Die aus 70 Teilnehmern bestehende Gruppe setzt sich vorwiegend aus Pädiatern und Gynäkologen zusammen.

Als Gastreferenten sind Frau Prof. Dr. Claire Levy-Marchal aus Paris und Herr Prof. Dr. Paul Saenger aus New York dabei.

Herr Prof. Paul **Saenger** spricht über die Bedeutung der postnatalen Gewichtszunahme auf später auftretende metabolische Risiken. Frau Prof. Claire **Levy-Marchal** stellt die Daten der Haguenau Kohortenstudie vor, die verständlich machen, dass die Ursache der Insulinresistenz bei SGA fetalen Ursprungs sind.

Herr Dr. David **Martin** (Uni-Kinderklinik Tübingen) stellt eine neues, vollautomatisches Programm zur Knochenalterbestimmung vor (BoneXpert), das sich im Vergleich zur Routine- Knochenalterbestimmung in der Klinik als verlässlicher und präziser erwiesen hat. Die digitalisierten Röntgenbilder werden durch das Programm zur vollautomatischen Knochenalterbestimmung, BoneXpert Version 1.0 (Visiana, Holte, Dänemark), verarbeitet. BoneXpert beruht auf der Berechnung des Knochenalters von Radius, Ulna und den 11 kurzen Handknochen in Strahl 1, 3 und 5:

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Ossa metacarpalia 1, 3, 5; Phalanx proximalis 1, 3, 5; Phalanx media 3, 5 und Phalanx distalis 1, 3, 5 (Abbildung 1). Nach Meinung von Dr. Martin sollten alle künftigen pharmakologischen Studien von Hormonen und Substanzen, die das Knochenalter beeinflussen könnten, ein automatisches Verfahren zur Knochenalterbestimmung einer mit BoneXpert vergleichbaren Qualität in ihrem Studienprotokoll einbeziehen.

Die Berliner AG Experimentelle Geburtsmedizin (Prof. Plagemann, Uni-Frauenklinik Charite) vertritt Frau Dr. **Rodekamp**. Sie stellt die Frage, ob frühes Stillen das spätere Übergewichtsrisiko bei Kindern diabetischer Mütter via vermehrte neonatale Gewichtszunahme erhöht. In Normalpopulationen wirkt Stillen protektiv auf das spätere kindliche Adipositasrisiko, während erhöhte neonatale Gewichtszunahme prädisponiert. In einer Kohorte von 112 Kindern diabetischer Mütter führte frühneonatale Muttermilchernährung jedoch dosisabhängig zu erhöhtem Übergewichtsrisiko (Diabetes Care 2002;25:16). Die Berliner Gruppe folgert aus ihren Studienergebnissen, dass eine erhöhte neonatale Gewichtszunahme, bedingt durch frühneonatale Aufnahme diabetischer Muttermilch, einen möglichen Risikofaktor für Übergewicht bei Kindern diabetischer Mütter darstellt.

Das Problem **Insulinresistenz** wird an den Beispielen SGA (Prof.Dr.Hans-Peter **Schwarz**, UKK München), PCO-Syndrom (Prof.Dr.Thomas **Strowitzki**, UFK Heidelberg) und Schwangerschaftsdiabetes (Frau PD Dr. Wilgard **Hunger-Battefeld**) diskutiert. Herr Prof. Jörg **Dötsch**

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

(UKK Erlangen) geht auf die Besonderheiten der Glukoseregulierung Neugeborener und Frühgeborener ein.

Epigenetik und **Fetale Programmierung** sind Themen, die neben der Genetik zunehmend an Bedeutung gewinnen, da wir die Zusammenhänge von Umweltfaktoren und Ernährung auf die Genregulierung, sowie den Zusammenhang fetaler programmierender Vorgänge auf erst im späteren Leben manifest werdende Erkrankungen immer besser erkennen.

Prof. Jürgen **Geisel** (Zentrallabor Uniklinikum Homburg/Saar) stellt in seinem Übersichtreferat sehr anschaulich den Einfluss der Epigenetik auf die Genregulierung dar. Prof. Dr. Dirk **Prawitt** (UKK Mainz) veranschaulicht an den Beispielen Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS) und Silver-Russell Syndrom epigenetische Einflüsse auf die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsstörung. Anja **Tzschoppe** und Jörg **Dötsch** (UKK Erlangen) legen die aktuellen Verlaufsdaten zur **FIPS-Studie** (Fetale Programmierung- Intrauterine Wachstumsrestriktion- Plazentare Marker- Studie) vor. Ihr Resümee: Die aus der FIPS-Studie gewonnenen Daten scheinen durch die Identifikation von 11 β -HSD2 als plazentares Markergen eine Prognose über das prä- und postnatale Wachstum im ersten Lebensjahr zu erlauben, womit bereits ein erstes wichtiges Ziel dieser Studie erreicht wird.

Die Rolle der DNA-Methylierung beim Fetal Programming und der Entwicklung des Metabolischen Syndroms untersuchte PD Dr. **Thomas Brune** (UKK Magdeburg). Seine Ergebnisse zeigen, dass das Me-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

tabolische Syndrom mit einer unspezifischen Übermethylierung von Genen des Vitamin A-Stoffwechsel korreliert. Im Falle des RARB scheint es zwei Methylierungszustände zu geben, wobei der höhere Methylierungsgrad anscheinend eine Prädisposition für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms darstellt.

Frau **Betina Brune** (Hochschule Anhalt) und Mita. zeigen in dem Vortrag: **„Übergewicht der Mutter induziert während der Schwangerschaft geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wachstumsmuster: Ein Hinweis auf X-chromosomale Beeinflussung des kindlichen Wachstumsmusters“**, dass sowohl das intrauterine als auch das postnatale Wachstum der Kinder entscheidend von der Mutter geprägt wird. Es liegt daher eine x-chromosomale Beeinflussung des kindlichen Wachstumsmusters nahe. Diese Beobachtung ist bisher in der Literatur nicht beschrieben.

Inka Zaiss (UFK Mannheim) stellt **Indikationen und peripartales Management der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) am ECMO-Zentrum Mannheim** vor. Eine erst postpartale Verlegung ans ECMO-Zentrum führt zu schlechteren Ergebnissen beim Neugeborenen. Es ist daher wichtig, dass verlegende Kliniken über die Indikationen dieser sehr speziellen Beatmungsmethode Bescheid wissen und rechtzeitig kooperieren. **Neue Gewichtsformeln für Feten mit Bauchwanddefekt** wurden von Jörn **Siemer** et.al. (UFK Mannheim), neue **Gewichtsformeln für Feten bis 1500g** von Markus **Hoopmann** et al. (UFK Köln) erarbeitet.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Prof.Dr. Matthias **Schwab** (AG Fetale Hirnentwicklung und Programmierung von Krankheiten im späteren Leben, Klinik für Neurologie der FSU Jena) geht der Frage nach: **Was nehmen wir in utero wahr und was erinnern wir im späteren Leben?** Er kommt zu folgenden Schlussfolgerungen: Die intrauterinen Hintergrundgeräusche haben möglicherweise eine Bedeutung als basaler Stimulus für die funktionelle Entwicklung der Hörbahn und sind unspezifisch für die Entwicklung höherer zentralnervöser Funktionen. Bisher gibt es keine überzeugenden Beweise, dass eine externe pränatale akustische Stimulation einen Benefit für das sich entwickelnde Gehirn hat. Die beschriebenen positiven Effekte von z.B. klassischer Musik auf die Entwicklung des Feten und späteren Babies scheinen zu einem nicht unerheblichen Teil indirekt über die beruhigenden Effekte auf die Mutter und eine geringere Ausschüttung von Stresshormonen bestimmt zu sein.

Ich danke allen Referenten/innen für ihr Engagement bei den vorbereitenden Gesprächen und für ihre Beiträge.

Historische und musikalische Akzente werden gesetzt am Freitagabend von Herrn Fuhrmann (Vortrag: „Zur Geschichte des Zisterziensordens“) und von Frau Fichtner mit einem Orgelkonzert in der schönen Basilika Schöntal.

Das anhaltende Interesse an diesem thematisch anspruchsvollen Workshop im kleinen Kreis bei beschaulichem Ambiente lässt hoffen, dass wir 2009 den 7. SGA-Workshop ausrichten.

Homburg/Saar, Juni 2008 Siegfried Zabransky

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Programm

Tagungsort:

Bildungshaus Klosterhof 6, D -74214 **Schöntal**

Veranstalter: Prof.Dr.med.Siegfried Zabransky,
IPEP, Homburg/Saar in enger Zusammenarbeit mit der
Uni-Kinderklinik Erlangen (Prof.Dr. J. Dötsch) und
Uni-Frauenklinik Erlangen (Prof. R. Schild), sowie der
SGA-Arbeitsgruppe der Uni-Kliniken und Einrichtungen
Berlin, Frankfurt/M., Erlangen, Jena, Magdeburg, München,
Tübingen, u.a.

Kontakt: Prof.Dr.S.Zabransky, Im Fuchstal 8, 66424
Homburg/Saar; Tel. +49 6841 172785;
info@sga-syndrom.de; www.sga-syndrom.de

Zertifizierung: Die Veranstaltung ist nach der Fort-
bildungsordnung der Landesärztekammer
Baden-Württemberg mit **13 Punkten** bewertet.

Get to gether am Do.26.6.2008, 19h

in den Arkaden des Klosterhofs

Workshop:

Beginn: Fr. 27.6.2008 (8h30); Ende: Sa. 28.6.2008 (13h).

Event: Freitag, den 27.6.2008, in der Basilika:

19h Vortrag: „Zur Geschichte des Zisterzienserordens“;

19h30: Orgelkonzert

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Themen

TOP I: Wachstum - Ernährung

(Vorsitz: Hans Böhles, UKK Frankfurt/M.)

Postnatal weight gain and metabolic risk in children

SGA? Paul Saenger, New York (Abstrakt S.15)

**Knochenalter und Knochendichte vor und während
Wachstumshormonbehandlung bei kleinwüchsigen SGA-
Kindern: Ergebnisse der BoneXpert Methode**

David Martin, Dorothee Deusch, Roland Schweizer, Gerhard Binder, Michael Ranke, UKK Tübingen (Abstrakt S.18)

Ernährung Mangelgeborener

Walter Mihatsch, KK Schwäbisch-Hall (kein Abstrakt)

**Erhöht frühes Stillen das Übergewichtsrisiko bei Kindern
diabetischer Mütter via vermehrte neonatale Gewichts-
zunahme?**

Elke Rodekamp ¹, Harder T. ¹, Kohlhoff R. ², Dudenhausen J.W. ¹, Plagemann A. ¹ ¹ AG 'Experimentelle Geburtsmedizin', Klinik für Geburtsmedizin, CVK, Charité–Universitätsmedizin Berlin, und ² Frauenklinik Berlin-Kaulsdorf, Berlin (Abstrakt S.28)

TOP II: Insulinresistenz

(Vorsitz: S. Zabransky, IPEP Homburg; K. Ertan, FK Leverkusen)

Glukoseregulation bei Neugeborenen und Frühgeborenen

Jörg Dötsch, UKK Erlangen (Abstrakt S.30)

**Differentialdiagnose bei Hypoglykämien eines makroso-
men Neugeborenen**

Gisela Liebhaber, UKK Erlangen (Abstrakt S.33)

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Insulinresistenz bei Small for gestational age

Hans-Peter Schwarz, UKK München (Abstrakt S.35)

Metabolisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen

Jürgen Grulich-Henn, UKK Heidelberg (Abstrakt S.38)

Insulinresistenz bei Polyzystischem-Ovar-Syndrom

Thomas Strowitzki, UFK Heidelberg (Abstrakt S.40)

Das EGIR-RISC-Projekt Thomas Konrad, Frankfurt, Institut für Stoffwechselforschung (Abstrakt S.47)

Diabetes in der Schwangerschaft Wilgard Hunger-Battefeld, OA PD Dr., Uni Med.Klinik III, Jena (Abstrakt S.49)

**The fetal origins of insulin resistance:
the case of the Haguenau cohort**

Claire Levy-Marchal, UKK Paris (Abstrakt S.66)

TOPIII: **Epigenetik**

(Vorsitz: M. Schwab, Neurologie Uni Jena)

Einfluss der Epigenetik auf die Genregulierung

Jürgen Geisel, Zentrallabor Uniklinikum Homburg/Saar (Abstrakt S.69)

Epigenetische Einflüsse auf die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsstörung

Dirk Prawitt, Sektion Molekulargenetisches Labor, UKK Mainz (Abstrakt S.72)

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

TOP IV: Fetale Programmierung

(Vorsitz: D. Prawitt, UKK Mainz)

Umwelteinflüsse auf Prozesse der fetalen Programmierung Gerd-Michael Lackmann, Kinderärztl Praxis Hamburg
(kein Abstrakt)

Die Rolle der DNA-Methylierung beim „fetal programming“ und der Entwicklung des metabolischen Syndroms
Thomas Brune, UKK Magdeburg (Abstrakt S.74)

Übergewicht der Mutter induziert während der Schwangerschaft geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wachstumsmuster: Ein Hinweis auf x-chromosomale Ursache der i.ut. Wachstumsrestriktion
Bettina Brune, Hochschule Anhalt, FH (Abstrakt S.80)

FIPS-Studie (Fetale Programmierung-Intrauterine Wachstumsrestriktion-plazentare Marker-Studie)
Tzschoppe Anja und Jörg Dötsch, UKK Erlangen (Abstrakt S.89)

Unterschiede der Genexpression in Abhängigkeit von der Entnahmestelle im Bereich der Plazenta - aktuelle Daten aus der FIPS-Studie

Anja Tzschoppe¹, Ellen Struwe¹, Holger Blessing¹, Fabian Fahlbusch¹, Helmuth G. Dörr¹, Ralf L. Schild², Jörg Dötsch¹; ¹Klinik für Kinder und Jugendliche, ²Frauenklinik, Universität Erlangen-Nürnberg (Abstrakt S. 92)

Pränatale metabolische Programmierung in der Ratte: Was können unterschiedliche Tiermodelle aussagen?

Kai Nüsken, UKK Erlangen (Abstrakt S.93)

TOP V: Varia

(Vorsitz: Jörg Dötsch, Kubilay Ertan, Walter Mihatsch)

Was nehmen wir in utero wahr und was erinnern wir im späteren Leben?

Matthias Schwab, Neurologische Klinik Uni Jena (Abstrakt S.97)

ECMO-Zentrum Mannheim: Indikationen und peripartales Management

Zaiss Inka ¹, Hart N ¹, Schaible T ², Siemer J ¹

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

¹ Frauenklinik, Universitätsklinikum Mannheim; ² Kinderklinik
Universitätsklinikum Mannheim (Abstrakt S.100)

**Neue sonografische Gewichtsformel
für Feten mit Bauchwanddefekten**

Jörn Siemer, N. Hart, Hoopmann, Schneider, Girschick, Schild
UFK Mannheim, Köln, Jena, Würzburg, Erlangen (Abstrakt S.104)

Neue sonografische Gewichtsformel für Feten = 1500 g

Markus Hoopmann, Jörn Siemer, Britta Bernau, Nicola Hart,
Peter Mallmann, Ralf Schild (UFK Köln, Mannheim, Erlangen)
(Abstrakt S.108)

**IUGR führt zu veränderter Expression vasculärer extrazel-
lulärer Matrixmoleküle im Rattenmodell**

Andrea Hartner, Kathrin Zehnter, Christian Plank, Jörg Dötsch,
Wolfgang Rascher, Karl F. Hilgers (UKK Erlangen)
(Abstrakt S.122)

**Profibrotische und Proinflammatorische Prozesse in Lun-
gen nach IUGR: Prädispositon für allergische Atemweg-
serkrankungen.**

Alejandre Alcazar, Östreicher, Rascher, Plank, Dötsch
Kinder- und Jugendklinik und ²Institut für Pathologie der Fried-
rich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg (Abstrakt S.124)

**Immunologische Untersuchungen
am IUGR-Modell der Ratte**

Christian Grillhösl, Christian Plank, Manfred Lehner, Wolfgang
Holter und Jörg Dötsch (Abstrakt S.126)

Does our food approach the Common Optimum Taste?

Hermanussen M¹, Gonder U², Stegemann D³, Hoffmann G³

¹Aschauhof, Altenhof, Germany, ²Hünstetten, Germany,

³Childrens University Clinic, Heidelberg, Germany

(Abstrakt S.129)

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

**Abstrakts der Beiträge des
6. Interdisziplinären SGA-Workshops 2008**

SGA-postnatal weight gain and metabolic risk ?

Paul Saenger

Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY10467, USA

The prevention of SGA births is a formidable public health issue, and no ready answers are at hand. In stark contrast to the findings of Barker and coworkers, recent observational studies would strongly suggest that accelerated weight gain during infancy, even during the first weeks of life, can result in

- overweight,
- insulin resistance,
- high leptin and
- cholesterol levels and
- elevated blood pressure a few years later .

If indeed rapid weight gain in infancy is resulting in adult disease, then physicians are faced with a panoply of challenges in over-coming deep-seated cultural stereotypes that " a big baby is a healthy baby " .

Children, with former prenatal growth restraint and spontaneous catch-up growth during infancy tend to be *hyperinsulinemic and adipose by age 4 yr*, even when not obese.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Recent, unconfirmed, data by Ibanez L. et al (JCEM 2008, in press) would suggest that *visceral fat* excess is in post catch-up SGA children from Barcelona already present at age 6 yr.

It is unclear how many of these children actually advance to type 2 diabetes mellitus and therefore proposed medical intervention may be premature .

We have to consider whether our growth charts are appropriate and we have to question the widespread use of energy-enriched formula for SGA infants to "fatten them up" quickly.

Most of all, we have to devise effective strategies for ensuring an adequate duration and exclusivity of breast feeding (Gilman MW, NEJM 353,1848,2005).

- Currently we don't know what are the mechanisms that lead to programmed metabolic changes.?
- What characterizes SGA or premature infants who will exhibit catch-up growth ?
- Which if any of the children with metabolic changes will go on and develop type 2 diabetes mellitus?
- What, when and where do the changes in insulin secretion and action occur in those that develop diabetes ?

These are not academic considerations, the well-being of newborn children can have substantial health-promoting effects in the next generation

Lit.: Saenger P. et al, Endocrine Reviews 28, 219-51,2007

Knochenalter vor und während Wachstumshormonbehandlung bei kleinwüchsigen SGA-Kindern: BoneXpert vs. Manuelle Bewertung

David D. Martin, Dorothee Deusch, Gabriele v. Olderhausen, Roland Schweizer, Gerhard Binder, Michael B. Ranke
Universitätskinderklinik Tübingen

Hintergrund

Die Wirkung von Wachstumshormon auf das Knochenalter ist immer noch ein Gegenstand der Diskussion. Während manche Autoren ein Fortschreiten um mehr als ein Jahr pro Jahr in den ersten Jahren der Wachstumshormonbehandlung beobachten (1-4), tun das andere Autoren nicht (5).

Diese Frage ist besonders bei denjenigen Kindern relevant, die mit hohen Dosen an Wachstumshormon behandelt werden (Ulrich Turner Syndrom, Kinder mit intrauteriner Wachstumsverzögerung, Noonan Syndrom, u.a.).

Kleinwüchsige Kinder, die hypotroph geboren wurden (small for gestational age, SGA), stellen eine besondere Gruppe dar, da sie auch ohne Wachstumshormon zu einem frühen Schluss der Epiphysenfugen neigen (6;7).

Es stellt sich die Frage, ob die divergenten Ergebnisse der oben genannten Autoren mit der intra- und interuntersucher Variabilität der Knochenalterbestimmung zusammenhängen.

Wir haben zeigen können, dass BoneXpert, ein vollautomatisches Programm zur Knochenalterbestimmung, verlässlicher (8) und präziser ist (9) ist als die Routine Knochenalterbestimmung in der Klinik.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Das Ziel dieser Untersuchung ist, das Knochenalter bei kleinwüchsigen Kindern, die SGA geboren wurden, vor und im ersten Jahr einer Wachstumshormonbehandlung manuell nach Greulich und Pyle und automatisch mittels BoneXpert zu analysieren und die Ergebnisse zu vergleichen.

Methode

Aus unserer Datenbank in Tübingen wählten wir alle Kinder mit SGA aus, von denen jeweils zu Beginn und dann 12 Monate nach Beginn der Wachstumshormonbehandlung ein Röntgenbild vorlag.

Vor und während der Wachstumshormonbehandlung mit einer Dosierung von $49,8 \pm 13,04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) wurden 52 Bilder der linken Hände von 26 Kindern mit SGA von Hand unter der Verwendung des Greulich-Peyle-Atlases und maschinell mit Hilfe von BoneXpert® ausgewertet.

BoneXpert

Die digitalisierten Röntgenbilder wurden durch das Programm zur vollautomatischen Knochenalterbestimmung, BoneXpert Version 1.0 (Visiana, Holte, Dänemark), verarbeitet, dessen Methodik ausführlich in Thodberg et al. (10) nachlesbar ist.

BoneXpert beruht auf der Berechnung des Knochenalters von Radius, Ulna und den 11 kurzen Handknochen in Strahl 1, 3 und 5: Ossa metacarpalia 1, 3, 5; Phalanx pro-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

ximalis 1, 3, 5; Phalanx media 3, 5 und Phalanx distalis 1, 3, 5 (Abbildung 1).



Abbildung 1: Die 15 Knochen, die BoneXpert rekonstruiert.

Die BoneXpert -Methode ist vollkommen neuartig und unabhängig von den bereits bekannten Methoden. Um aber eine bestmögliche Kompatibilität mit der Greulich-Pyle-Methode zu erreichen, wurde eine Multi-Center/Multi-Rater Studie durchgeführt, um BoneXperts intrinsisches Knochenalter in ein „BoneXpert Greulich-Pyle Knochenalter“ (BoneXpert GP BA) überführen zu können, welches im Durchschnitt mit den Ergebnissen nach der manuellen Greulich-Pyle-Methode übereinstimmt. Abbildung 2 zeigt

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

die Korrelation zwischen dem BoneXpert GP BA und dem Atlas.

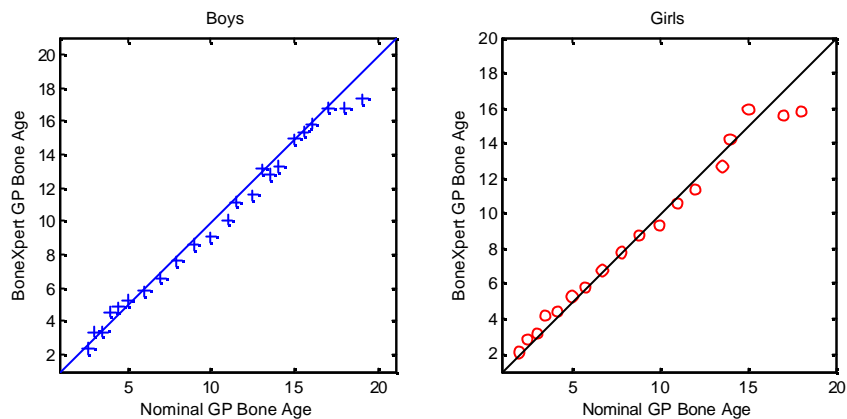


Abbildung 2: Übereinstimmung zwischen BoneXpert und dem Greulich Pyle Atlas. Unter Ausschluss der zwei Bilder mit dem höchsten Alter für Jungs und Mädchen beträgt die Standardabweichung 0,47 Jahre.

Die teilnehmenden Zentren waren Tübingen und Rotterdam, und die Röntgenbilder dieser zwei Zentren wurden jeweils durch einen von fünf Gutachtern ausgewertet, um interindividuelle Eigenarten herauszumitteln.

Die Knochenaltersspanne für die BoneXpert entwickelt wurde erstreckt sich von 2 - 15 Jahren bei Mädchen und 2,5 - 19 Jahren für Jungen. BoneXpert mustert automatisch diejenigen Röntgenbilder aus, die eine mangelnde Übereinstimmung mit seinen internen knochenmorphologischen Modellen zeigen. Dies kommt entweder dadurch zustande, dass die Bilder von schlechter Röntgenaufnahme-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

qualität sind oder dass sie sich außerhalb der angegebenen Altersspanne befinden.

Statistische Auswertung

Wenn normalverteilt und nicht anders bezeichnet, werden Werte als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die Raute (Abbildung 3) veranschaulicht einen Mittelwert der Probe und das 95%-Konfidenzintervall. Die Linie quer durch die Raute repräsentiert den Gruppenmittelwert. Die vertikale Spanne zeigt das 95%-Konfidenzintervall für jede Gruppe an. Signifikanz -Levels wurden mit einem gepaarten T-test ermittelt.

Ergebnisse

Vergleicht man die Werte beim Startzeitpunkt 0 und nach 12 Monaten ist das chronologische Alter (CA) um $1,05 \pm 0,05$ Jahre (Mittelwert \pm SD) fortgeschritten (das heißt, die Röntgenaufnahmen sind all ziemlich genau ein Jahr nach Beginn der WH-Behandlung erfolgt).

Das von Hand ermittelte Knochenalter ist in diesem Zeitraum um $1,06 \pm 0,62$ Jahre fortgeschritten (die Differenz zum chronologischen Alter zeigt einen Fortschritt von 0,01 Jahren, $P = 0,88$) und das von BoneXpert ermittelte Knochenalter um $1,41 \pm 0,60$ Jahren (die Differenz zum chronologischen Alter zeigt einen Fortschritt von 0,36 Jahren, $P = 0,005$; die Differenz zum manuell ermittelten Knochenalter ist 0,34, $P = 0,03$).

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

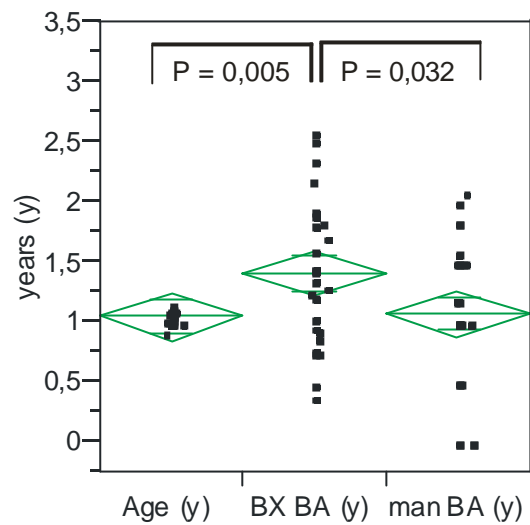


Abbildung 3: Änderung des Chronologischen Alters [(Age (y))], des von BoneXpert ermittelten Knochenalters nach Greulich und Pyle [BX BA (y)] und des manuell ermittelten Knochenalters nach Greulich und Pyle [man BA (y)]: BX BA zeigt einen um 1,4 Jahre fortgeschrittenes Knochenalter während das manuell ermittelte Knochenalter sich nicht signifikant von dem Altersfortschritt unterscheidet.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Table: Werte (Mittelwert und Standardabweichung) bei Beginn der Wachstumshormonbehandlung (Start) und nach 12 Monate und deren Differenz (Delta).

	Start	12 Monate	Delta Δ
Alter (Jahre)	6,7 (2,8)	7,8 (2,8)	1,0
BoneXpert BA (Jahre)	5,2 (2,8)	6,6 (2,9)	1,4
Manuelles BA (Jahre)	5,3 (3,0)	6,4 (3,0)	1,1
Größe SDS	- 3,5 (1,0)	- 2,7 (1,1)	0,8
Gewicht SDS	- 2,6 (0,8)	- 2,2 (0,9)	0,5
GH Dosis nach 6 Monate ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	49,82 (13,04)		
IGF-1 SDS	- 1,6 (1,7)	0,6 (1,7)	1,9
IGF-BP3 SDS	-0,7 (1,0)	0,2 (1,2)	0,8

Schlussfolgerung

Das Knochenalter dieser SGA-Kinder war im Vergleich zu ihrem chronologischen Alter bei Beginn der Wachstumshormonbehandlung um ca. 1,5 Jahre verzögert.

Mittels BoneXpert konnte gezeigt werden, dass das Knochenalter bei kleinwüchsigen SGA-Kindern im ersten Jahr der Wachstumshormonbehandlung um 1,4 Jahre fortschreitet. Dies entspricht dem von Arends et al gefundenen Wert (4).

Mit der manuellen Methode konnten während der Wachstumshormonbehandlung keine statistisch signifikanten Reifungseffekte des Wachstumshormons auf die Knochenreife aufgedeckt werden. Dies wird interpretiert als

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Resultat der Ungenauigkeit der manuellen Auswertung im Kontext der klinischen Routine, zusammen mit der Tatsache, dass der Radiologe, im Gegensatz zu BoneXpert weiß, dass es sich jeweils um das gleiche Kind handelt und dass seit der vorigen Untersuchung 1 Jahr vergangen ist.

(Wir wissen, dass der Kinderradiologe, der diese Bilder befundet hat, auf die Vorbefunde zurückgreift und dass er andererseits nicht wusste, wann die Wachstums-hormonbehandlung begonnen hatte, so dass er keinen Grund zu glauben hatte, dass das Knochenalter sich um mehr als ein Jahr entwickelt habe).

Dies, und die Intra- und Interindividuellen Unterschiede zwischen Beurteilern des manuell ermittelten Knochenalters, mögen der Grund sein, weshalb das Knochenalter während der Wachstumshormonbehandlung in multi-zentrisch entwickelten Wachstumsprädiktionsmodellen keinen Eingang (11-14) fand.

Streng kontrollierte Studien fanden eine Beziehung zwischen der Endgröße und der Differenz zwischen Knochenalter und chronologischem Alter zu Beginn der Behandlung (15).

Studienberichte, die einen nicht signifikanten Fortschritt des Knochenalters in Bezug auf das chronologische Alter während der Wachstumshormonbehandlung schildern (z.B. (5)), sollten vielleicht erneut mit der maschinell ermittelten Knochenalter-Methode überarbeitet werden.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Alle künftigen pharmakologischen Studien von Hormonen und Substanzen, die das Knochenalter beeinflussen könnten, sollten ein automatisches Verfahren zur Knochenalterbestimmung einer mit BoneXpert vergleichbaren Qualität in ihrem Studienprotokoll einbeziehen.

Literatur:

1. E.C.Burns JMTMAPaNC. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone.
European Journal of Pediatrics 1981; Volume 137, Number 2:155-164.
2. Ranke MB BJ. Long-term treatment of hypopituitarism.
Growth Hormone Deficiency 1983;120-133.
3. Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA).
European Journal of Endocrinology 2003; 149(5):425.
4. Arends NJT, Boonstra VH, Mulder PGH et al. GH treatment and its effect on bone mineral density, bone maturation and growth in short children born small for gestational age:
3-year results of a randomized, controlled GH trial.
Clinical Endocrinology 2003; 59(6):779-787.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

5. Argente J, Gracia R, Ibanez L et al. Improvement in Growth after Two Years of Growth Hormone Therapy in Very Young Children Born Small for Gestational Age and without Spontaneous Catch-Up Growth: Results of a Multicenter, Controlled, Randomized, Open Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3095-3101.
6. Ranke MB, Lindberg A. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age or with Silver-Russell syndrome: results from KIGS (Kabi International Growth Study), including the first report on final height. *Acta Paediatrica* 1996; 85:18-26.
7. Job JC, Rolland A. Natural history of intrauterine growth retardation: pubertal growth and adult height. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43(5):301-306.
8. Martin DD, Deusch D, Scwhweizer R, Thodberg HH, Ranke MB. Validation of Automatic Greulich-Pyle Bone Age on GHD, UTS, SGA and Silver-Russell Syndrome Children. *Hormone Research* 2007; (68(suppl.1)):69.
9. Martin DD, Neuhof J, Jenni OG, Ranke MB, Thodberg HH. Automatic determination of left and right hand bone age in the first Zurich longitudinal study. Nominated for a President Poster Award at the 47th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), September 20-23 2008, Istanbul 2008.
10. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A, Damgaard-Petersen K. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. Accepted for publication in *IEEE Trans Medical Imaging* 2008.
11. Ranke MB, Lindberg A, Cowell C et al. Prediction of Response to Growth Hormone Treatment in Short Children born small for gestational Age: Analysis of Data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(1):125-131.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

12. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. *J.Clin.Endocrinol.Metabol.* 84[4], 1174-1183. 1999.
13. Ranke MB, Lindberg A, Bakker B et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 88, 4748-4753. 2003.
14. Ranke M, Lindberg A, Chatelain P et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. *J.Clin.Endocrin.Metabol.* 85, 4212-4218. 2000.
15. de Ridder MAJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. Prediction Model for Adult Height of Small for Gestational Age Children at the Start of Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2):477-483.

Erhöht frühes Stillen das Übergewichtsrisiko bei Kindern diabetischer Mütter via vermehrte neonatale Gewichtszunahme?

Rodekamp E. ¹, Harder T. ¹, Kohlhoff R. ², Dudenhausen J.W. ¹, Plagemann A. ¹

¹ AG 'Experimentelle Geburtsmedizin', Klinik für Geburt s-
medizin, CVK, Charité-Universitätsmedizin Berlin, und
² Frauenklinik Berlin-Kaulsdorf, Berlin

In Normalpopulationen wirkt Stillen protektiv auf das spätere kindliche Adipositasrisiko, während erhöhte neonatale Gewichtszunahme prädisponiert. In einer Kohorte von 112 Kindern diabetischer Mütter (ODM) führte frühneonatale Muttermilchernährung (DBM, 1.-7. Lebenstag) jedoch dosisabhängig zu erhöhtem Übergewichtsrisiko (Diabetes Care 2002; 25:16).

Wir untersuchten deshalb, ob Stillen hier eine erhöhte neonatale Gewichtszunahme und konsekutiv ein erhöhtes Übergewichtsrisiko im 2. Lebensjahr (LJ) bedingt.

Die frühneonatale DBM-Aufnahme war positiv zum neonatalen Gewichtsanstieg ($\beta=0,41$; $p=0,047$) und Relativgewicht im 2. LJ assoziiert ($\beta=0,32$; $p=0,004$) und ebenso der neonatale Gewichtsanstieg selbst zum späteren Übergewicht (OR: 2,19, 95% CI: 1,03-4,63).

Die Einführung des neonatalen Gewichtsanstieges in das biostatistische Modell führte zu einer deutlichen Abschwächung der Beziehung zwischen aufgenommener DBM-Menge und Relativgewicht im 2. LJ ($\beta=0,28$; $p=0,01$), während der Körpergewichtsanstieg bis zum 28. LT selbst

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

positiv zum späteren Übergewicht assoziiert war ($\beta=0,24$; $p=0,03$).

Eine erhöhte neonatale Gewichtszunahme, bedingt durch frühneonatale Aufnahme diabetischer Muttermilch, ist somit ein möglicher Risikofaktor für Übergewicht bei Kindern diabetischer Mütter.

Glukoseregulation beim reifen Neugeborenen und Frühgeborenen

Jörg Dötsch

Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Rezidivierende Hypoglykämien beim Neugeborenen sind langfristig mit einem deutlich verschlechterten neurologischen und kognitiven Outcome der betroffenen Patienten assoziiert. Zu ihrer Vermeidung ist eine gute Kenntnis der physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge von elementarer Bedeutung.

Der Fetus ist gekennzeichnet durch das vollständige Fehlen einer eigenen Glukoneogenese.

Damit ist die komplette Glukoseversorgung abhängig von der maternalen, diaplazentaren Zufuhr. Die Glykogenspeicherung setzt erst mit dem Wirksamwerden von Insulin ca. ab der 27. SSW ein und erreicht ihr Maximum ab der 36. SSW.

Am Termin liegen ca. 50 mg/kg KG hepatischer Glukosespeicher vor.

Durch die nachgeburtliche Stressantwort kommt es zu einem steilen Anstieg von

- Katecholaminen,
- Glukagon und
- Cortisol.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Diese bewirken einen Wechsel der anabolen zu einer katabolen Stoffwechsellage, die die Phase bis zu einer adäquaten Nahrungsaufnahme überbrückt.

- Zunächst beginnt der Abbau der hepatischen Glycogenspeicher, die beim reifen Neugeborenen nach ca. 12 Stunden erschöpft sind.
- Parallel bewirken die Katecholamine eine cAMP-Erhöhung, durch die es zur Transkription der Phosphoenolpyruvat-carboxykinase (PEPCK) kommt. Dieser Prozess dauert mindestens 2 Stunden.
- In der Folge beginnt die Glukoneogenese, die ihr Maximum nach ca. 12 Stunden erreicht.
- Der Transport ins Gewebe erfolgt in Fetalzeit und Neugeborenenalter in erster Linie über den Insulin-unabhängigen Glucose-Transporter 1 (GLUT-1). Nachgeburtlich werden dann GLUT-2, -3 und -4 wesentlich in der Übernahme des Glucosetransports.

Mehrere Faktoren begünstigen die Entstehung von Hypoglykämien bei Frühgeborenen:

- Die Glykogenspeicher der Frühgeborenen sind aufgrund der erst im 3. Trimenon einsetzenden Insulin-Wirkung minimal.
- In der Folge ist der Zeitraum bis zum Einsetzen der Glukoneogenese nach frühestens 2 Stunden ungeschützt.
- Substrate für die Glukoneogenese (Alanin und Glycerol aus Triglyceriden) sind deutlich vermindert.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

- Das Schlüsselenzym Glukose-6-Phosphatase liegt in vermindelter Aktivität vor.
- Aufgrund fehlender Fettreserven ist zudem die Ketogenese nur eingeschränkt möglich.
- Begleitmorbidität wie Perinatale Asphyxie, Hypoxie, Hypothermie und Sepsis verstärken die oben genannten Mechanismen.

Die Behandlung der Hypoglykämien des Frühgeborenen mittels Glukoseinfusionen wird kompliziert durch eine deutliche Tendenz zu Hyperglykämien. Diese sind bedingt durch eine **Insulinresistenz** (wahrscheinlich auf Postrezeptorebene), quantitativ einen geringeren Anteil an Insulinresponsivem Gewebe (Fett, Muskulatur) und eine verminderte Aktivität der Glukose-6-Phosphatase.

Ein Teil dieser Pathomechanismen ist ohne Zweifel auch auf das SGA-Neugeborene mit vermindertem Fettgewebe und Glykogenspeicher zu übertragen. Unterschiedlich mögen bei diesen Neugeborenen Reifezustand der Enzyme und epigenetische Veränderungen in der hormonellen Antwort auf Hypoglykämien sein.

Differentialdiagnose bei Hypoglykämien eines makrosomen Neugeborenen

Liebhaber Gisela
Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Bei dem Neugeborenen der 42+1. SSW mit einem Geburtsgewicht von 4700g (96.Perzentile, +1,8 SDS) kam es im Alter von 8 Stunden zu einer Hypoglykämie von 22 mg/dl mit Somnolenz und Dyspnoe. Der Junge erhielt umgehend intravenös Glucose. Bei Infusionspausen kam es noch mehrfach zu subnormalen Blutzuckerwerten.

Aufgrund des makrosomen Aspektes des Kindes und der Hypoglykämien wurde ein bisher unbekannter Diabetes mellitus der Mutter angenommen. Bei einem mütterlichen HbA1c von 5,6% konnte dies jedoch ausgeschlossen werden.

Schließlich zeigte eine Sonographie des ZNS kein nachweisbares Septum pellucidum, so dass der Verdacht auf eine *septooptische Dysplasie* vermutet wurde, die im MRT bestätigt werden konnte. Biochemisch zeigte sich eine *Hypo-physeninsuffizienz mit Hypocortisolismus und Hypothyreose*, ophthalmologisch eine *Opticusdysplasie* und eine beidseitige *Amaurose*. Eine Therapie mit Hydrocortison und L-Thyroxin wurde begonnen. Darunter kam es nicht zu weiteren Hypoglykämien. Derzeit erfolgt die Betreuung des Jungen in der endokrinologischen Ambulanz. Ein Wachstumshormon-mangel konnte im Alter von 3 Jahren nicht festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Bei Hypoglykämien eines makrosomen Neugeborenen müssen außer einem Diabetes Mellitus der Mutter auch andere Faktoren ursächlich in die Differentialdiagnose miteinbezogen werden.

Insulinresistenz bei SGA

Hans Peter Schwarz, Universitätskinderklinik München

Der intrauterine Kleinwuchs (SGA) stellt weitweit ein grosses Problem dar, nicht nur anzahlmässig, sondern auch bezüglich Konsequenzen für das ganze weitere Leben der Betroffenen.

Mögliche Folgen eines niedrigen Geburtsgewichts sind

- prämatüre Adrenarche,
- verminderte Endgrösse,
- reduzierte intellektuelle Leistungsfähigkeit und
- metabolisches Syndrom mit dem Risiko von
- kardiovaskulären Folgeerkrankungen.

Ein ganz zentraler Faktor stellt dabei die Insulinresistenz dar. Bei intrauteriner Mangelernährung ist die Insulinresistenz nach der Barker-Hypothese teleologisch durchaus sinnvoll, wird aber extrauterin schädlich, besonders wenn sie durch starke Gewichtszunahme und andere Faktoren im Kindes- und Erwachsenenalter weiter verstärkt wird.

Insulinresistenz bedeutet verminderte Empfindlichkeit auf Insulin und damit verminderte Wirksamkeit von Insulin bezüglich metabolischer Effekte.

Der Goldstandard zur Messung der Insulinresistenz stellt der hyperinsulinämische euglykämische Glukose-Clamp dar.

Einfachere und praktikablere Surrogatparameter sind HOMA, QUICKI und ISI (Matsuda).

Eigene Untersuchungen

Wir konnten 76 junge Erwachsene (34 Frauen, 42 Männer) mit Zustand nach SGA im Alter von $19,2 \pm 0,5$ Jahren nachuntersuchen. Nur 2 Patienten hatten ihren Zielgrößenbereich nicht erreicht. Kein Patient war adipös, aber 4 waren übergewichtig.

Bei allen wurde ein OGTT mit Insulinbestimmung durchgeführt. Nur 1 Patient hatte eine eingeschränkte Glukosetoleranz, allerdings hatten 25/76 (32,9%) erhöhte basale oder stimulierte Insulinspiegel.

Eine Insulinresistenz im HOMA bestand bei 24/76 (31,5%) und im ISI bei 21/76 (27,6%).

Interessanterweise gab es eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI dieser Patienten im Alter von 4 Jahren und dem 2-Stunden-Blutzuckerwert und dem 2-Stunden-Insulinwert im OGTT mehr als 15 Jahre später ($p=0,019$, bzw. $p=0,002$).

Weiterhin führten wir bei 29 kleinwüchsigen SGA-Kindern im mittleren Alter von 8,8 Jahren (4,5-14,3) einen OGTT durch. Nach einem Jahr Behandlung mit Wachstumshormon wurde bei allen Kindern erneut ein OGTT durchgeführt. Eine Insulinresistenz (ISI) bestand bei 17,2% dieser Kinder bereits vor Beginn der Behandlung, sie erhöhte sich auf 48,3% nach einem Jahr Behandlung.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Insulinresistenz bei Zustand nach SGA bereits im Kindesalter vorhanden ist und im Laufe des Lebens zunehmen kann.

Eine Behandlung mit Wachstumshormon führt zu einer weiteren Zunahme der Insulinresistenz.

Durch eine Beeinflussung der Körperzusammensetzung durch Wachstumshormon ist es jedoch möglich, dass diese erhöhte Insulinresistenz nur transitorisch ist oder langfristig sogar vermindert wird. Auf jeden Fall sollten SGA-Patienten prospektiv langfristig beobachtet und betreut werden.

Metabolisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen

Jürgen Grulich-Henn
Zentrum f. Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg

Als Metabolisches Syndrom bezeichnet man die Assoziation bestimmter Funktionsstörungen wie arterieller Hypertonie, Dyslipidämie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ-2, Hyperurikämie, „*Polycystisches Ovar Syndrom*“ (PCOS) und Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) mit einer zumeist stammbetonten Adipositas.

Die Mehrzahl dieser oft als Folge einer Adipositas auftretenden Störungen stellen wesentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Während dieser Symptomen-Komplex früher ausschließlich bei Erwachsenen beobachtet wurde, sind die Betroffenen in den letzten Jahren zunehmend jünger.

Eine einheitliche pädiatrische Definition für das Metabolische Syndrom gibt es noch nicht. Es wurden mehrere Definitionen vorgeschlagen, die u.a. den BMI bzw. den Taillenumfang, den Blutdruck, die Triglyzeride, HDL-Cholesterin, den Blutzucker bzw. den HOMA-Index berücksichtigen.

Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindesalter (AGA) kann das Metabolische Syndrom bei adipösen Jungen und Mädchen bei vorliegender Kombination von Störungen im Glukosestoffwechsel, arterieller Hypertonie, oder Dyslipidämie gestellt werden. Alle diese Definitionen berücksichtigen aber

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

nicht den familiären Hintergrund, das Pubertätsstadium und besitzen gegenwärtig noch eine niedrige Sensitivität und Spezifität. Hinzu kommt, dass die Grenzwerte für den Body Mass Index (BMI) rein statistisch definiert sind und valide Longitudinalstudien von Kindern und Jugendlichen bisher fehlen.

Einer aktuellen US-Studie zufolge erfüllten bereits 40% der moderat und 50% der schwer adipösen Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 20 Jahren alle Kriterien für ein Metabolisches Syndrom. In eigenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass adipöse Jugendliche u.a. zu 74% eine Insulinresistenz und zu 52% erniedrigte HDL-Cholesterinwerte hatten. Es fanden sich ferner Veränderungen der Schilddrüsenhormonwerte. Eine moderate Gewichtsreduktion führte bereits zu einer Verminderung der Risikoparameter.

In den vergangenen Jahren wurde immer wieder ein Zusammenhang zwischen SGA und dem Risiko der Entwicklung einer Adipositas im Erwachsenenalter diskutiert. Das Ausmaß des Aufholwachstums von SGA-Kindern steht in Zusammenhang mit dem BMI, den sie als Erwachsene haben. Neuere Studien weisen aber darauf hin, dass vor allem eine anhaltende übermäßige Gewichtszunahme nach dem vollendeten 1. Lebensjahr die Entwicklung der Adipositas im späteren Lebensalter determiniert.

Insulinresistenz bei Polyzystischem Ovar-Syndrom (PCO)

Thomas Strowitzki,
Abt. Gynäkologische Endokrinologie und
Fertilitätsstörungen, FK Universitätsklinikum Heidelberg

Klinik und Pathophysiologie

Das PCO-Syndrom (PCOS) ist mit bis zu 10% eine der häufigsten endokrinen Störungen der Frau im fortpflanzungsfähigen Alter. Es gilt als gemeinsame klinische Endstrecke einer sehr heterogenen Pathophysiologie.

Die wesentlichen Hypothesen zur Entstehung des PCOS erfassen zum einen

- androgenen Exzess in der Pubertät,
- andererseits eine Hyperinsulinämie.

Entsprechend vielschichtig ist auch die Ausprägung klinischer Befunde, wie

- Sterilität,
- Oligo-/ Amenorrhoe,
- Hirsutismus,
- Oligo-/ Anovulation,
- Hyperandrogenämie, die
- typische Sonomorphologie oder auch eine
- Insulinresistenz.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Hauptgründe für die Vorstellung beim Frauenarzt sind

- Androgenisierungserscheinungen an Haut und Haar,
- Zyklusstörungen und
- unerfüllter Kinderwunsch.

Die enge Verbindung zum Metabolischen Syndrom (MBS) legt nahe, dass das PCOS nicht nur eine bedeutende endokrine Störung in der Jugend und der Phase der Fortpflanzung ist, sondern auch für die spätere Gesundheit erhebliche Auswirkungen haben kann (Pasquali und Gambineri, 2006).

Risikofaktoren für die Entstehung eines PCOS

Das früheste Zeichen eines erhöhten Risikos für das Auftreten eines PCOS ist eine *prämatüre Pubarche*. Bei diesen Mädchen um 8 Jahre finden sich erhöhte Spiegel für DHEA und häufig eine Hyperinsulinämie (Rosenfield et al., 2000). Die Ausbildung eines späteren PCOS scheint schon präpartal getriggert zu sein.

Mädchen mit niedrigem Geburtsgewicht haben ein erhöhtes Risiko, später nach der Pubertät ein PCOS zu entwickeln (Ibanez et al., 2004).

Das PCOS ist damit das gynäkologisch-endokrinologische Korrelat einer Reihe von metabolen Veränderungen, die in Folge einer intrauterinen Retardierung auftreten können.

Die intrauterine Retardierung und ein niedriges Geburtsgewicht sind assoziiert mit einem erhöhten Risiko

- für spätere Adipositas,
- Insulinresistenz,

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

- Diabetes mellitus Typ 2,
- Hypertonie,
- Lipidstoffwechselstörungen und
- konsekutiv kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter (Levy-Marchal und Jaquet 2004).

Schon vor mehr als 30 Jahren haben Ravelli et al. beobachtet, dass eine intrauterine Mangelernährung das Risiko für eine Adipositas im Erwachsenenalter erhöht (Ravelli et al., 1976). Barker et al. berichteten, dass ein geringes Geburtsgewicht signifikant mit späteren kardiovaskulären Erkrankungen und einem Diabetes mellitus Typ 2 korreliert (Barker et al., 1989, 1993). Insbesondere Kinder nach SGA-Mangelgeburt weisen schon präpubertär eine erniedrigte Insulinsensitivität auf (Veening et al., 2002) und ehemals Mangelgeborene haben im Alter von 20 Jahren eine Hyperinsulinämie (Leger et al., 1997).

Damit sind auch exakt die Risikofaktoren erfasst, die zur Ausbildung eines PCO-Syndroms führen.

Eine **genetische Disposition** kann heute als gesichert gelten. Wenn es auch molekulargenetisch noch keine klaren Beweise gibt, so zeigen doch zahlreiche Studien Belege für erbliche Verläufe. So gelten als weitere Risikofaktoren eine Familienanamnese von Diabetes mellitus und MBS (Leibel et al. 2006). Der Adipositas in der Pubertät scheint für die spätere Entwicklung eines MBS zentrale Bedeutung zuzukommen (Glueck et al., 2006). Mädchen, die zwischen 10 und 15 Jahren adipös geworden sind, zeigen

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

bzgl. des MBS identische Parameter zu Mädchen mit PCOS, obwohl sie keine Hyperandrogenämie aufweisen.

Die Diagnose im Jugendalter ist bedeutsam, da Jugendliche mit PCOS ein mehr als vierfaches Risiko im Vergleich zu gesunden Jugendlichen haben, ein MBS zu entwickeln (Coviello et al., 2006).

Diagnostische Kriterien

Während die Rotterdam-Kriterien in der überarbeiteten Fassung von 2003 das sonomorphologische Erscheinungsbild beim PCOS mit einbezogen haben, wurden Hyperinsulinämie bzw. Insulinresistenz noch nicht berücksichtigt.

30% bis 50% der Patientinnen mit einem PCO-Syndrom weisen aber eine Insulinresistenz auf.

Zur Diagnostik der Insulinresistenz gibt es keine einheitlichen Kriterien. Mit hoher Verlässlichkeit kann in der Praxis die Diagnostik problemlos auf die Bestimmung von Nüchtern-Glukose und Nüchtern-Insulin reduziert und z.B. der HOMA-Index bestimmt werden.

Nach den Empfehlungen der AES (Androgen Excess Society) wird ein 2 h OGTT für alle Patientinnen mit PCOS empfohlen unabhängig vom Körpergewicht (Salley et al., 2007).

Gerade bei Adoleszenten ist die Diagnose des PCO-Syndroms aber schwierig. Zyklusunregelmäßigkeiten, Hautunreinheiten und Anovulation finden sich häufig im Rahmen der normalen späten Pubertätsphase und werden deshalb meist nicht einem PCO-Syndrom zugeordnet (Chang und Coffler, 2007). Auch finden sich aufgrund der

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

in der Pubertät normalerweise häufig bestehenden Ovulationsstörungen selbst bei gesunden Mädchen sonomorphologische Kriterien eines PCO-Syndroms (Mortensen et al., 2006, Mastorakos et al., 2006).

Schwierig ist auch die frühe Bewertung einer Insulinresistenz. Insulinresistenz und Hyperinsulinämie finden sich passager in der normalen Pubertät und stimulieren das ovarielle Wachstum und die Steroidogenese. Nach der pubertären Reifung sinken in der frühen Erwachsenenphase die Werte aber wieder auf das präpubertär bestandene Niveau ab (Driscoll, 2003).

Therapieoptionen

- **Lebensführung**

Die wirkungsvollste Behandlung besteht in einer Veränderung des Lebensstils mit regelmäßiger körperlicher Betätigung. Eine Gewichtsreduktion korrigiert endokrine und metabolische Parameter bei PCOS und kann den Zyklus regulieren (Bates und Witworth, 1982, Hoeger, 2001, Pasquali et al., 1997).

- **Antiandrogene Ovulationshemmer**

Antiandrogene Ovulationshemmer sind gerade in der Pubertät die Therapie der Wahl. Sie korrigieren die negativen Einflüsse der Hyperandrogenämie auf Haut und Haar, regulieren den Zyklus und bieten einen sicheren Empfängnischutz. Eine Akne sollte sich bei 60% der Patienten nach 6 Monaten Behandlung weitgehend normalisiert haben (Homburg und Lambalk, 2004). Ihre Effektivität bzgl. endokriner und metabolischer Parameter ist dem Metformin vergleichbar (Allen et al., 2005). Nach Studienla-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

ge kann auch eine Ergänzung der Ovulationshemmer durch Antiandrogene, wie Flutamid, erwogen werden (Ibanez und de Zegher, 2006). Bei Insulinresistenz können Ovulationshemmer auch problemlos mit Insulinsensitizern kombiniert werden.

- **Insulinsensitizer, Metformin**

Auch Metformin kann bei Jugendlichen indiziert sein. In Kombination mit Diät führt die Metformintherapie zu einer Korrektur der Hyperinsulinämie, des Lipidstoffwechsels und zu einer Regulierung der Zyklen (Glueck et al., 2006, de Leo et al., 2006). Es gibt wohl wenig Medikamente, die in den letzten Jahren derart breitflächig und unkritisch eingesetzt worden sind, wie Metformin bei Patientinnen mit PCO-Syndrom oder Hyperandrogenämie. Dies liegt auch an dem günstigen Nebenwirkungsprofil.

Mittlerweile ist aber klar gezeigt, dass die Therapie mit Metformin ausschließlich bei nachgewiesener Insulinresistenz indiziert ist (Eisenhardt et al., 2006). Obwohl die Studienlage gerade für Jugendliche noch unbefriedigend ist, finden sich insbesondere zur Metforminbehandlung ermutigende Daten (Ibanez et al., 2004).

Zur Behandlung stehen außerdem Thiazolidindione zur Verfügung. Die zu erzielenden Effekte sind vergleichbar (Rautio et al., 2006).

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Take home message

- Diagnostik der Insulinresistenz bei Jugendlichen ist schwierig.
- Risikofaktoren für die Entwicklung eines PCOS und einer Insulinresistenz sind zu beachten.
- Metformintherapie ist auch bei Jugendlichen eine therapeutische Option.
- Vor spezifischer medikamentöser Therapie bei übergewichtigen bzw. adipösen PCOS-Patientinnen muss auf jeden Fall vorher eine Gewichtsreduktion angestrebt werden.

Das EGIR-RISC-Projekt

T.Konrad¹, F. Frances, S. Franke¹, F. Schneider¹, G. Schneckenburger¹, HJ. Böhles²,

1) Institut für Stoffwechselforschung – Frankfurt (isf) / (Institute for Metabolic Research) Akademische Lehrereinrichtung des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main; German Study Centre for the EU-RISC-Study „Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk“ (QLRT-CT-2001-01252)

2) Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Pädiatrie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main

Einleitung:

Seit den Jahren 1992/1993 gibt es die europäische Gruppe zum Studium der Insulinresistenz EGIR. Eines der zentralen Projekte dieser Gruppe international renommierter Wissenschaftler ist die EU-geförderte prospektive RISC-Studie (*Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Disease Risk*, QLRT-CT-2001-01252).

Primäres Ziel der Studie ist, den Zusammenhang zwischen Insulinresistenz (gemessen per euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp-Technik) und frühen arteriosklerotischen Veränderungen (gemessen anhand der Intima-Media-Dicke, IMD, in den Karotiden) in einer gesunden Population im Alter zwischen 30 und 60 Jahren über einen mehrjährigen Zeitraum zu prüfen.

Methoden:

Die Rekrutierung von 1504 Teilnehmern in 14 europäischen Ländern war im Sommer 2004 abgeschlossen.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Die Auswertung der umfangreichen Basisuntersuchungen hat bereits zu interessanten Ergebnissen und Publikationen geführt.

Ergebnis:

Diese Arbeit gibt einen Überblick über die ersten Ergebnisse:

- So zeigte sich z.B. entgegen der Ausgangshypothese in den Basisuntersuchungen keine lineare Korrelation zwischen dem Grad der Insulinresistenz und der IMD.
- Weitergehende Analysen der Ultraschallbilder lassen zudem den Schluss zu, dass die zunehmende Verdickung der Intima-Media weniger frühe arteriosklerotische Prozesse als vielmehr den Alterungsgrad der Gefäße widerspiegelt.
- Der Datenpool der RISC-Studie ermöglichte zudem erstmals die Standardisierung der IMD, mit der Konsequenz, dass die Normwerte nach unten korrigiert und altersadaptiert werden konnten.
- Schließlich ergeben sich aus den Daten auch noch Hinweise darauf, dass sich – dosisabhängig – mit körperlicher Aktivität der frühzeitigen Alterung der Gefäße entgegen wirken lässt.

Das EGIR-RISC-Projekt, eine – europaweite prospektive Studie, bringt neue Erkenntnisse zur Bedeutung von Insulinresistenz auf die Entstehung von Herz-Kreislauf-erkrankungen

Diabetes mellitus in der Schwangerschaft

Wilgard Hunger-Battefeld, Med.Klinik III, Universität Jena

Zusammenfassung:

Der Gestationsdiabetes (GDM) gehört in Deutschland mit einer Prävalenz von 3-5 % zu einer häufigen Schwangerschaftskomplikation. Ein unentdeckt gebliebener GDM ist ein schwer kalkulierbares Risiko bezüglich einer diabetesassoziierten fetalen und mütterlichen Morbidität. Bei rechtzeitiger Diagnosesicherung und zeitnaher Einleitung einer Therapie kann das Risiko für Mutter und Kind minimiert werden.

Der geeignete Diagnosezeitpunkt für Schwangere ohne Risikohinweis liegt zwischen der **24.-28. Schwangerschaftswoche**, bei Auffälligkeiten in der Anamnese bereits früher.

Ein pathologischer 50-g-Glucose-Screeningtest, der zu jeder Tageszeit unabhängig vom Nüchternstatus durchgeführt werden kann, muss durch einen oralen Glukose-Toleranz-Test mit 75g Glukose bestätigt werden.

Ziel der Behandlung ist die Prävention einer perinatalen Morbidität durch eine Normalisierung der Blutglukosespiegel auf das Niveau nichtdiabetischer Frauen. Eine optimale Betreuung diabetischer Schwangerer ist nur in enger Zusammenarbeit von Diabetologen und Gynäkologen möglich. Langfristig haben Frauen nach GDM ein beträchtliches Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 und diabe-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

tesassoziierter Erkrankungen, so dass die Diagnose eines GDM die Gelegenheit zur Prävention und Früherkennung für diese Frauen bietet.

Definition und Prävalenz

Der Gestationsdiabetes (GDM) ist als eine Kohlenhydratintoleranz unterschiedlichen Schweregrades definiert, die sich während der Schwangerschaft entwickelt oder erstmals während dieser diagnostiziert wird [1].

Angaben zur Prävalenz des GDM schwanken international zwischen 1 bis >20 % [2-7]. Die Divergenz der Angaben erklärt sich in erster Linie durch die Häufigkeit des Typ-2-Diabetes mellitus in der untersuchten Bevölkerung – aber durch die unterschiedlichen Bewertungskriterien für den GDM.

In Deutschland wird die Prävalenz des GDM auf 3-5 % geschätzt [8, 9].

Pathogenese und Epidemiologie einer erhöhten kindlichen und mütterlichen Morbidität

Im Verlauf der Schwangerschaft entwickelt sich zunehmend eine physiologische Insulinresistenz. Das periphere Gewebe wird gegenüber endogenem und exogenem Insulin unempfindlich. Verstärkt wird die Veränderung des Glukosestoffwechsels während der Schwangerschaft durch erhöhte Hormonspiegel von Progesteron, Prolaktin, Östrogen, Kortisol und Katecholaminen [10], die diabetogen bzw. antiinsulinär wirken.

Kompensatorisch zur progredienten Insulinresistenz produzieren und sezernieren die Beta-Zellen des pankreatischen Inselzellapparates sowohl im Nüchternstatus als auch bei Glu-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

kosebelastung vermehrt Insulin [11, 12]. Die Glukosetoleranz ist somit Ausdruck des Gleichgewichts zwischen Insulinempfindlichkeit und Insulinsekretion.

Genügt die physiologische Steigerung der Sekretionsleistung der Beta-Zellen nicht, entsteht eine diabetische Stoffwechsellage im maternalen Organismus [10].

Ein unentdeckt gebliebener GDM gehört zu den häufigsten Schwangerschaftskomplikationen und ist ein schwer kalkulierbares Risiko bezüglich einer diabetesassoziierten fetalen und mütterlichen Morbidität[13], insbesondere, wenn die Störung nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird.

Mütterliche Akutkomplikationen während der Schwangerschaft und Langzeitrisiken:

Die mütterlichen Risiken bestehen aktuell in Form von

- gehäuften Harnwegsinfektionen,
- Präeklampsie,
- vorzeitiger Wehentätigkeit,
- erhöhter Frequenz operativer Entbindungen und
- atonischer Nachblutungen [14-17].

Langfristig haben Frauen nach GDM ein beträchtliches Risiko für die Entwicklung eines, in den meisten Fällen nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus und diabetesassoziiierter Erkrankungen [18].

Kindliche Akutkomplikationen und Langzeitfolgen:

Trotz der eindrucksvollen Verringerung der perinatalen Mortalität, die in ausgewiesenen Zentren kaum noch von Neugeborenen stoffwechselgesunder Frauen differiert, sind die Neugeborenen von Frauen mit GDM oder präexistentem Diabetes mellitus nach wie vor eine Risikogruppe.

Die pathophysiologische Hauptursache perinataler Mortalität und Morbidität von Kindern diabetischer Mütter ist der fetale Hyperinsulinismus.

Physiologische Glukosereize lassen in der normalen Schwangerschaft die fetale Insulinsekretion unbeeinflusst. Das konstante oder intermittierende Glukoseüberangebot an den Feten stimuliert, hauptsächlich durch eine Zunahme der Zellmasse, die fetalen Inselzellen zur erhöhten Insulinproduktion und induziert so eine β -Zellhypertrophie und -plasie. Die mütterliche hyperglykämische Stoffwechsellaage führt bei dem aktivierten fetalen Inselzellorgan so zu einer überdimensional hohen Insulinfreisetzung [19].

Der fetale Hyperinsulinismus bewirkt über eine erhöhte Zellteilungsrate und Zellvolumenzunahme in den insulin sensitiven Geweben die Makrosomie, die häufig mit einer Hepato- und Kardiomegalie verbunden ist. Die Organe sind auf die Gestationszeit bezogen funktionell und strukturell unreif [20, 21].

Der in der frühen postnatalen Phase persistierende hohe Insulinspiegel bedingt neben additiven Variablen wie Geburtsmodus, perinatale Asphyxie, Azidose u.a. die meist asymptotische neonatale Hypoglykämie [19, 22]. Elekt-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

rolytimbalanzen, Hyperbilirubinämie, Polyzythämie, Frühgeburtlichkeit, pulmonale Adaptationsstörungen sind weitere diabetesassoziierte Morbiditätsfaktoren, die bei Neugeborenen diabetischer Mütter im Vergleich zu Kindern stoffwechselgesunder Mütter häufiger vorkommen [23, 24].

Neben der Viszeromegalie mit den daraus resultierenden Adaptationsstörungen ist die diabetische Makrosomie durch ein abnormes Fettverteilungsmuster mit zusätzlichen Fettdepots intraabdominal und subscapulär charakterisiert. Die aus der Makrosomie resultierende Kopf-Rumpf-Dysproportion ist mit einem erhöhten Risiko für eine Schulterdystokie und geburtstraumatische Verletzungen bei Spontangeburt bzw. einer überdurchschnittlichen Sectiofrequenz assoziiert [25, 26].

Durch den reaktiven Hyperinsulinismus auf das Glukoseüberangebot in utero werden die Inselzellen des fetalen Pankreas in einer sensiblen Phase fehlgeprägt.

Die resultierende Störung der postprandialen Insulinantwort, ähnlich den Vorstadien eines Typ-2-Diabetes, bedingt bereits im Kindes- und Adoleszentenalter eine Adipositas, eine gestörte Glukosetoleranz und letztendlich die Manifestation eines nichtinsulinpflichtigen Diabetes im Sinne einer "nicht genetisch bedingten Veranlagung der Diabetesdisposition" [27, 28].

Glukosetoleranzstörungen bei Nachkommen diabetischer Mütter ließen sich je nach untersuchtem Kollektiv und Alter der Kinder in aktuellen Untersuchungen in bis zu 20 % der Fälle nachweisen [29, 30].

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Nach den Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [31] wird in der 24.-28.SSW bei allen Schwangeren eine Diagnostik auf einen GDM empfohlen, wobei bei Risikokriterien wie:

- Alter über 30 Jahre
- diabetische Verwandte 1. Grades
- GDM in einer vorangehenden Schwangerschaft
- geburtshilflich belastende Anamnese:
 - Geburt eines Kindes ≥ 4.500 g,
- Totgeburt
- schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Schwangerschaft,
- habituelle Abortneigung (≥ 3 Fehlgeburten hintereinander)

eine Diagnostik bereits im 1.Trimenon erfolgen sollte und bei unauffälligem Ergebnis in der 24. – 28. SS und bei erneut unauffälligem Resultat letztmalig in der 32. – 34. SSW wiederholt werden sollte.

Screeninguntersuchung

Unabhängig von der vorausgegangenen Nahrungszufuhr und der Tageszeit werden 50g, in 200 ml Wasser gelöste Glukose verabreicht.

Ein **Blutglukosewert $>7,8$ mmol/l** (>140 mg/dl) **nach einer Stunde** gilt als pathologisch und erfordert eine standardisierte Diagnostik mittels oGTT.

Diagnostik des GDM

Die **Diagnostik** des GDM erfolgt in der Regel mit einem oralen Glukosetoleranztest. Die von O`SULLIVAN 1964 etablierten Grenzwerte [32], die in unterschiedlichen Umrechnungen und Anpassungen verwendet werden, erfassen nicht das Risiko für die kindliche Morbidität, sondern das Risiko der Mutter, nach der Schwangerschaft einen Diabetes zu entwickeln. Die Ergebnisse einer weltweiten multizentrischen Studie (Hyperglycemia And Pregnancy Outcome Study: HAPO-Studie) mit dem Ziel der Evaluierung von Grenzwerten [33], die mit einer erhöhten kindlichen Morbidität assoziiert sind, liegen bis heute jedoch nicht publiziert vor. Die jüngst in einem Referat von Prof. Boyd Metzger (Chicago Boyd Metzger /President der Amerikanischen Diabetesgesellschaft: „Perinatal Consequences of Hyperglycemia in Pregnancy: The HAPO-Study-Results“ 43. Jahrestagung der DDG vom 30.04.-03.05.08) vorgestellten Daten zeigen ganz klar den kontinuierlichen positiven Zusammenhang einer erhöhten fetalen Morbidität mit den mütterlichen Blutglukosewerten.

Ein eindeutiger Schwellenwert, ab dem der Blutzucker für das Kind gefährlich wird, ist jedoch nicht erkennbar. So ist erklärlich, dass noch keine international einheitlichen und allgemein akzeptierten bzw. evidence-basierten Kriterien zur Beurteilung der diagnostischen Schwellen im oGTT existieren [31, 32, 34-36] und nationale Arbeitsgruppen Diagnostikempfehlung nur unter Vorbehalt mit o. g. Einschränkungen geben können.

Diagnostischer 75-g oraler Glukosetoleranz-Test

Der Test soll am Morgen nicht später als 09:00 Uhr nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz beginnen. Drei Tage vor dem Test soll keine Einschränkung der Kohlenhydrat-Aufnahme erfolgen. Bewertet werden die Blutglukose-Werte vor dem Test (nüchtern) sowie eine und zwei Stunden nach Ende des Trinkens der Testlösung mit 75 g Glukose.

Die Blutglukose-Messungen bei Screening und Diagnostik müssen mit einer qualitätsgesicherten Methode durchgeführt werden. Handmessgeräte zur Patienten-Selbstkontrolle sind ungeeignet und abzulehnen [37].

In seiner Bewertungsempfehlung orientiert sich die Deutsche Diabetes-Gesellschaft seit 2001 an den aus den Originaldaten von O`SULLIVAN [32] umgerechneten Grenzwerten von CARPENTER und COUSTAN [34].

Nach diesen Bewertungskriterien liegt ein GDM vor, wenn mindestens zwei der folgenden drei Blutglukose-Grenzwerte erreicht oder überschritten werden:

- **nüchtern** kapilläres Vollblut 5,0 mmol/l (90 mg/dl) oder
- **nüchtern** venöses Plasma 5,3 mmol/l (95 mg/dl)
- **nach einer Stunde** 10,0 mmol/l (180 mg/dl)
- **nach zwei Stunden** 8,6 mmol/l (155 mg/dl)

Ist lediglich ein Wert im oGTT pathologisch, so liegt eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) vor. Dies ist assoziiert mit fetalem Hyperinsulinismus, Makrosomie und

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

mütterlicher Präeklampsie [38, 39]. Aus diesem Grund wird empfohlen, die IGT, bezogen auf die Behandlungsbedürftigkeit, wie ein diagnostizierter GDM zu werten.

Die in der Mutterschaftsvorsorge als Suchtest etablierte Uringlukosebestimmung ist wegen der in der Gravidität herabgesetzten Nierenschwelle und dem geringen Prozentsatz glykurischer Gestationsdiabetikerinnen völlig unzureichend [40].

Therapieziele

Die Therapieziele sollen hauptsächlich auf die Belange des Feten als Indikator der mütterlichen Stoffwechsellhomöostase ausgerichtet werden. Bei der Erstellung einer Therapieempfehlung hat man anhand einer umfangreichen retrospektiven Datenanalyse mütterliche Blutglukosewerte mit dem „perinatal outcome“ assoziiert und Blutglukosewertwerte und Therapieempfehlungen abgeleitet [41-43]:

Zielbereich kapillärer Blutglukose-Werte:

- nüchtern / präprandial 3,3 - 5,0 mmol/l (60 - 90 mg/dl)
- 1 Stunde postprandial 6,7 - 7,8 mmol/l (120 - 140 mg/dl)
- 2 Stunden postprandial $\leq 6,7$ mmol/l (≤ 120 mg/dl)

Die zusätzliche Berechnung von Blutglukose-Mittelwerten (bestehend aus 3 Prä- und 3 Postprandialwerten) ist zur Beurteilung der Einstellungsqualität ebenso hilfreich.

- Mittelwert $< 5,6$ mmol/l (< 100 mg/dl)

Behandlung des GDM

Nach Diagnose eines GDM ist durch den betreuenden Frauenarzt für eine sofortige Weiterüberweisung in eine ambulante Diabetes-Schwerpunkteinrichtung Sorge zu tragen. Zeitverzögerungen zwischen Diagnose eines GDM und Behandlungsbeginn sind konsequent zu vermeiden.

Der mitbetreuende Diabetologe soll regelmäßig Schwangere mit GDM betreuen und ausreichende Erfahrungen bei der Behandlung insulinpflichtiger Schwangerer haben.

Für etwa 60-70 % aller Gestationsdiabetikerinnen kann durch eine **Umstellung der Ernährung** mit Bilanzierung der Kohlenhydratzufuhr und eventueller Kalorienrestriktion eine normoglykämische Stoffwechsellage erreicht werden [44, 45]. Ist eine Ernährungs-umstellung allein nicht ausreichend, besteht die Indikation zur **Insulintherapie**.

Nach den Richtlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft sollte die Indikation zur Insulinbehandlung nach Ausschöpfen der konservativen Maßnahmen (Ernährungs-umstellung und körperliche Aktivität) innerhalb von zwei Wochen gestellt werden. Als Anhaltspunkt zur Einleitung der Insulin-therapie wird ein mindestens zweimaliges Überschreitungen der Blutglukose-Zielwerte innerhalb einer Woche vorgegeben [31].

Von der **Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der Deutschen Diabetes-Gesellschaft** [31] wird empfohlen, bei grenzwertig erhöhten

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Blutglukosewerten eine fetale Makrosomie in die Entscheidung einzubeziehen. Dabei können – mit Berücksichtigung fetaler statt mütterlicher Kriterien – entweder die Höhe des fetalen Insulins im Fruchtwasser nach Amniozentese [46] oder die Perzentile des fetalen Abdominalumfanges im Ultraschall [47] als Kriterien zur Insulintherapie Anwendung finden.

Die neonatale Morbidität ist bei suboptimaler, gelegentlich aber auch bei optimaler Diabetesführung in der Schwangerschaft durch Stoffwechselstörungen wie Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyperbilirubinämie und Polyglobulie charakterisiert. Dabei können die Kinder äusserlich unauffällig wirken. Aus diesem Grund wird für diese Neugeborenen in den ersten Lebenstagen eine besondere Überwachung empfohlen [31].

Langzeitüberwachung von Kind und Mutter

- *Langzeitüberwachung der Kinder:*

Kinder von Müttern mit unzureichend behandeltem GDM haben möglicherweise durch das intrauterine Stoffwechsellmilieu eine Beeinflussung ihrer β -Zellen erfahren und infolge dessen ein erhöhtes Risiko, bereits in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter Übergewicht und/oder eine Glukosetoleranzstörung bzw. einen Diabetes mellitus zu entwickeln [29, 48, 49]. Für diese Kinder wird präventiv die Einflussnahme auf das Ernährungsverhalten im Kindes- und Jugendalter zur Gewichtskontrolle sowie die

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

gezielte Suche nach Glukosestoffwechselstörungen empfohlen.

- *Langzeitüberwachung der Mutter:*

Die Stoffwechselsituation der Mutter sollte frühestens 6 Wochen post partum bzw. nach Ende der Stillperiode mit einem 75g-oGTT nach WHO-Kriterien reklassifiziert werden [50].

In weniger als 5 % der Fälle erkranken Frauen mit einem GDM später an einem **Diabetes mellitus Typ 1**.

Die Inzidenz für die Manifestation eines **Diabetes mellitus Typ 2** steigt mit zunehmendem Zeitabstand zur Indexgravidität. In Abhängigkeit von diagnostischen Kriterien, untersuchter Population, Länge des Beobachtungsintervalls und Fallzahlen schwankt die Diabetesmanifestationsrate zwischen 2-70 % [18, 51-53].

Häufig zeigt die Störung des Glukosestoffwechsels eine Assoziation zu Adipositas, arterieller Hypertonie und Dyslipoproteinämie. Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bei diesen Menschen gegenüber der Normalbevölkerung etwa dreifach erhöht, wobei jede einzelne Komponente einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt [54, 55].

Jährliche Kontrollen der Glukosetoleranz tragen maßgeblich zur frühzeitigen Diagnostik eines Diabetes mellitus und diabetesassoziierter Erkrankungen bei und ermöglichen so, lange vor dem Auftreten mikrovaskulärer oder neuropathischer Spätkomplikationen, eine adäquate Behandlung.

Literatur:

1. Metzger, B.E. and D.R. Coustan, *Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 1998. **21**(2): p. 161-167.
2. Xiong, X., et al., *Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes*. Int J Gynaecol Obstet, 2001. **75**(3): p. 221-228.
3. Griffin, M.E., et al., *Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome*. Diabet Med, 2000. **17**(1): p. 26-32.
4. Ferrara, A., et al., *Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds*. Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1625-1630.
5. Ardawi, M.S., et al., *Screening for gestational diabetes mellitus in pregnant females*. Saudi Med J, 2000. **21**(2): p. 155-160.
6. Gezer, A., et al., *Prognosis of patients with positive screening but negative diagnostic test for gestational diabetes*. Arch Gynecol Obstet, 2002. **266**(4): p. 201-204.
7. Agarwal, M.M., et al., *Gestational diabetes: dilemma caused by multiple international diagnostic criteria*. Diabet Med, 2005. **22**(12): p. 1731-6.
8. Bühling, K.J., U. Stein, and J.W. Dudenhausen, *Evaluation des 50 g-Glukose-Screeningtests an 1416 Schwangeren*. Geburtsh Frauenheilk, 1998. **58**: p. 100-109.
9. Festa, A., et al., *Anwendung eines sensitiven Verfahrens zur Diagnostik des Gestationsdiabetes. Metabolische und klinische Ergebnisse*. Geburtsh Frauenheilk, 2001. **61**(2): p. 79-84.
10. Tamas, G. and Z. Kerenyi, *Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001. **109 Suppl 2**: p. S400-S411.
11. Catalano, P.M., et al., *Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus*. J Nutr, 2003. **133**(5): p. 1674-1683.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

12. Tamas, G. and Z. Kerenyi, *Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001. **109**(2): p. 400-411.
13. Aberg, A., et al., *Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1997. **76**(3): p. 212-217.
14. Mc Mahon, M.J., C.V. Ananth, and R.M. Liston, *Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes*. J Reprod Med, 1998. **43**(4): p. 372-378.
15. El Mallah, K.O., et al., *Gestational and pre-gestational diabetes: comparison of maternal and fetal characteristics and outcome*. Int J Gynaecol Obstet, 1997. **58**(2): p. 203-209.
16. Roach, V.J., et al., *The incidence of pregnancy-induced hypertension among patients with carbohydrate intolerance*. Hypertens Pregnancy, 2000. **12**(2): p. 183-189.
17. Hedderson, M.M., A. Ferrara, and D.A. Sacks, *Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(4): p. 850-856.
18. Hunger-Dathe, W., et al., *Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006 in Druck.
19. Weiss, P.A.M., F. Kainer, and J. Haas, *Cord blood insulin to assess the quality of treatment in diabetic pregnancies*. Early Hum Dev, 1998. **51**(3): p. 187-195.
20. Sameshima, H., et al., *Neonatal 24-hour urinary G-peptide and birth weight in infants of diabetic mothers*. J Matern Fetal Med, 1999. **8**(2): p. 57-60.
21. Salvesen, D.R. and K.H. Nicolaidis, *Findings from cordocentesis in diabetic pregnancies.*, in *Diabetes and pregnancy: An international approach to diagnosis and management.*, A. Dornhorst and D.R. Hadden, Editors. 1996, Wiley & Sons: Chichester. p. 207-220.
22. Fraser, R.B. and C. Bruce, *Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycaemia*. Diabet Med, 1999. **16**(7): p. 568-572.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

23. Uvena-Celebrezze, J. and P.M. Catalano, *The infant of the woman with gestational diabetes mellitus*. Clin Obstet Gynecol, 2000. **43**(1): p. 127-139.
24. Persson, B., Hanson, U., *Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care, 1998. **21**(2): p. 79-84.
25. Mc Farland, M.B., C.G. Trylovich, and O. Langer, *Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers*. J Matern Fetal Med, 1998. **7**(6): p. 292-295.
26. Cohen, B.F., et al., *The incidence and severity of shoulder dystocia correlates with a sonographic measurement of asymmetry in patients with diabetes*. Am J Perinatol, 1999. **16**(4): p. 197-201.
27. Briese, V., H. Stiete, and S. Stiete, *[Gestational diabetes--perinatal hyperinsulinism and postnatal developmental disorders]*. Zentralbl Gynakol, 1997. **119**(7): p. 324-330.
28. Plagemann, A., et al., *Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. **21**(6): p. 451-456.
29. Plagemann, A., et al., *Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational IDDM or gestational diabetes*. Diabetologia, 1997. **40**(9): p. 1094-1100.
30. Silverman, B.L., et al., *Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism*. Diabetes Care, 1995. **18**(5): p. 611-617.
31. Deutsche Diabetes-Gesellschaft, *Empfehlung zur Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes*. Frauenarzt, 2001. **42**: p. 891-899.
32. O' Sullivan, J.B. and C.M. Mahan, *Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy*. Diabetes, 1964. **13**(3): p. 278-285.
33. HAPO, S.C.R.G., *The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study*. Int J Gynaecol Obstet, 2002. **78**(1): p. 69-77.
34. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, *Criteria for screening tests for gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol, 1982. **144**(7): p. 768-773.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists, *ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy*.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

- Number 200, December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet, 1995. 48(3): p. 331-339.*
36. World Health Organization, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* 1999.
 37. Kerner, W., *Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus.* Dt Ärztebl, 1998. **95**: p. 3144-3148.
 38. Vambergue, A., et al., *Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? The Diagest Study.* Diabet Med, 2000. **17**(3): p. 203-208.
 39. Schäfer-Graf, U.M., et al., *Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value.* J Perinat Med, 1998. **26**(1): p. 27-36.
 40. Garner, P.R., *Glucose metabolism assessment in pregnancy.* Clin Biochem, 1995. **28**(5): p. 499-502.
 41. Langer, O. and R. Mazze, *The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes.* Am J Obstet Gynecol, 1988. **159**(6): p. 1478-1483.
 42. Combs, C.A., et al., *Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy.* Diabetes Care, 1992. **15**: p. 1271-1277.
 43. Mecacci, F., et al., *Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **111**(1): p. 19-24.
 44. McFarland, M.B., et al., *Dietary therapy for gestational diabetes: how long is long enough?* Obstet Gynecol, 1999. **93**(6): p. 978-982.
 45. Major, C.A., et al., *The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes.* Obstet Gynecol, 1998. **91**(4): p. 600-604.
 46. Hopp, H., et al., *Indication and results of insulin therapy for gestational diabetes mellitus.* J Perinat Med, 1996. **24**(5): p. 521-530.
 47. Schäfer-Graf, U.M., et al., *A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to*

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

- guide management of gestational diabetes in Caucasian women.* Diabetes Care, 2004. **27**(2): p. 297-302.
48. Silverman, B.L., L. Landsberg, and B.E. Metzger, *Fetal hyperinsulinism in offspring of diabetic mothers. Association with the subsequent development of childhood obesity.* Ann N Y Acad Sci, 1993. **699**: p. 36-45.
49. Pettitt, D.J. and W.C. Knowler, *Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians.* Diabetes Care, 1998. **21**(2): p. 138-141.
50. Alberti, K.G.M.M. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.* Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-553.
51. Costa, A., et al., *Post-partum reclassification of glucose tolerance in women previously diagnosed with gestational diabetes mellitus.* Diabet Med, 2000. **17**(8): p. 595-598.
52. Mohamed, N. and J. Dooley, *Gestational diabetes and subsequent development of NIDDM in aboriginal women of northwestern Ontario.* Int J Circumpolar Health, 1998. **57**(1): p. 355-358.
53. Pallardo, F., et al., *Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes.* Diabetes Care, 1999. **22**(7): p. 1053-1058.
54. Isomaa, B., et al., *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome.* Diabetes Care, 2001. **24**(4): p. 683-689.
55. Lakka, H.M., et al., *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men.* JAMA, 2002. **288**(21): p. 2709-2716.

The fetal origins of Insulin resistance: the case of the Haguenau cohort

Claire LEVY-MARCHAL, MD
Inserm U690- Hôpital Robert Debré – Paris

Over the last fifteen years a number of long-term health risks associated with reduced fetal growth and/or low birth weight have been identified, including cardiovascular diseases, hypertension, dyslipidemia, or type-2 diabetes. A common feature of these conditions is insulin resistance, which is thought to play a pathogenic role.

The Haguenau cohort is unique for many reasons. Two groups of subjects have been carefully selected on their birth data from a Maternity registry. It is a community-based and not hospital-based population. Children were grown at a time when nutrition conditions were optimal and quite uniform in the small area of Haguenau.

Subjects have been identified from a population-based registry of the metropolitan area of the city of Haguenau in France. This registry included information about all pregnancies and deliveries occurring in the maternity unit of the same community hospital between 1971 and 1985 (n=27 366). The degree of ascertainment of this registry was more than 80% from a population of more than 80, 000 inhabitants. In this region (north east France), non-Caucasian subjects represent less than 0.1 %. The registry data encompasses data on the pregnancy, on the delivery and on the newborn for each subject. Local growth standard curves have been estimated from

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

all birth data registered during 1971-85. The SGA group included all singleton subjects born between 32 and 42 weeks of gestation with birth weight <10th percentile for gender and gestational age according to the local growth standard curves. Selection of the AGA group was made of singleton subjects, born between 32 and 42 weeks of gestation with birth size between the 25th and the 75th percentiles, who were the first babies in the registry born immediately after a subject born SGA.

Results

on fetal programming of the metabolic syndrome:

After fetal growth restriction, SGA newborns have a reduced fat-mass related to poor in utero conditions and subsequently experience a period of catch-up growth in height and weight during the first two years of life. Catch-up in weight necessarily implies catch-up in adiposity and individuals born SGA have a tendency to show higher (mostly abdominal) adiposity. This catch-up-induced excess of adiposity is a strong determining factor of insulin-resistance in SGA born individuals. The adipose tissue is a dynamic endocrine organ as well as a highly active metabolic tissue and plays a critical role in energy homeostasis, insulin sensitivity and lipids/ carbohydrates metabolism, which actions are mediated by hormones such as leptin and adiponectin, the latter exerting a potent insulin-sensitizing effect.

Beside the abnormal perinatal growth pattern, the functions of the adipose tissue at the time of catch-up have not been studied in humans. In adults born SGA, we have reported a number of malfunctions of the adipose tissue persisting after

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

puberty (22 yr. old) suggesting an abnormal adipose tissue which could participate to insulin-resistance and the metabolic syndrome :

- They show an excess of fat mass, preferentially abdominal, without obesity
- Insulin action on lipolysis is reduced and FFA release is not suppressed under physiological insulin concentrations
- An excessive lipolysis in response to catecholamines was observed by microdialysis of the abdominal adipose tissue
- Leptin levels show an impaired regulation during catch-up and are low in adults
- Adiponectin levels are low and the insulin-sensitizing action is impaired

At the same time the different features of the metabolic syndrome (hypertension, dyslipidemia, impaired glucose tolerance) were manifested in these SGA subjects and were clustering around IR. However, the phenotype was mild meaning that the differences between the subjects born SGA and their pairs born adapted for gestational age (AGA) were indeed significant for all features but of low magnitude. As a matter of fact, the proportion of disorders of glucose tolerance was low but twice as high in SGA in comparison to AGA (3.8 % vs 1.6 %) and that of MS six fold higher (2.3 % vs 0.4 %). We anticipate that these differences would even diverge more between the two groups when subjects get older due to further increased fat mass and amplification of the process by the abnormal adipose tissue.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Despite abundant data in the literature, it is still difficult to trace the pathway by which fetal events, environmental or not, may lead to the increased morbidity later in life. To explain this association, several hypotheses have been proposed pointing to the role of either a detrimental fetal environment or a genetic susceptibility or an interaction between the two and of the particular dynamic changes in adiposity that occurs during catch-up growth. It has been suggested that thinness at birth may affect muscle structure and function and impair carbohydrate metabolism, as shown by reduced rates of glycolysis in muscle of adult subjects born with low ponderal index. However, how it is linked to insulin resistance is unclear.

Einfluss der Epigenetik auf die Genregulation

Jürgen Geisel,
Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitäts-
klinikum des Saarlandes Homburg/Saar

Das Genom ist in allen Zellen gleich, und trotzdem gibt es Zellen unterschiedlicher Identität, in denen Gene nach Bedarf an- oder abgeschaltet sind.

Die Regulierung dieser differenziellen Genexpression beruht auf epigenetischen Mechanismen und stellt heute eine der interessantesten Forschungsansätze zum Verständnis der Genregulation dar.

Die epigenetische Regulation erfolgt über drei Mechanismen:

1. Bei der DNA-Methylierung wird Cytosin in einem CpG Dinukleotid methyliert. Liegen die methylierten Nukleotide in einer Promoterregion werden die entsprechenden Gene abgeschaltet, nicht methylierte Gene sind dagegen aktiv. Die Methylierungsmuster der DNA werden einerseits mitotisch vererbt, durch eine de-novo Methylierung oder eine aktive Demethylierung in der Zelle kann andererseits die Genexpression, z. B. als Reaktion auf Umgebungsänderungen, angepasst werden.

2. Die Modifikation der Histonproteine ist der zweite epigenetische Mechanismus. Histone können dabei acetyliert oder methyliert werden. Gene sind vor allem dann transkriptionell aktiv, wenn diese Modifikationen vorliegen. In der deacetylierten Form wird hingegen die Transkription inhibiert.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

3. Die Änderung der Chromatinstruktur stellt den dritten epigenetischen Mechanismus dar. Durch die Bindung von Nuklearenproteinen an die DNA kondensiert der DNA-Strang, so dass der Zugang von Transkriptionsfaktoren an die Genpromotoren behindert wird. Die kondensierten DNA-Abschnitte entziehen sich somit der Transkription.

Die drei Mechanismen der epigenetischen Regulation sind nicht isoliert zu betrachten sondern beeinflussen sich wechselseitig. Während der Gameto- und Embryogenese findet eine umfassende epigenetische Reprogrammierung statt.

Die gewebe-, zelltypischen und entwicklungsstadienspezifischen Muster der Genexpression werden dabei gesteuert, die X-chromosomale Inaktivierung findet statt und die Prägung bestimmter Gene erfolgt.

Die epigenetische Regulierung ist deutlich stärker von Wechselwirkungen mit der Umgebung abhängig als das Genom.

Aufgrund der vielfältigen epigenetischen Steuerungen ist der Effekt von Umwelteinflüssen besonders kritisch während der embryonalen und fetalen Entwicklung.

Daten aus Tiermodellen zeigen, dass insbesondere durch Änderung der Ernährung die DNA-Methylierung beeinflusst werden kann. Mögliche Auswirkung auf die Embryo- und Fetogenese werden diskutiert.

Epigenetische Einflüsse auf die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsstörung

Dirk Prawitt
Sektion Molekulargenetisches Labor
Uni-Kinderklinik Mainz

Das fetale Wachstum wird durch eine Vielzahl fein aufeinander abgestimmter Mechanismen reguliert. Unter anderem sorgen epigenetische Markierungen für eine gewünschte Dosierung von wachstumsrelevanten Faktoren, wie z.B. des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 2 (IGF2). Störungen des genomischen Imprintings dieses Gens resultieren in aberrantem Wachstum.

Anhand zweier gegensätzlicher Syndrome, eines Überwuchs- und eines Kleinwuchssyndroms, sollen diese Regelmäßigkeiten näher dargestellt werden.

Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS)

Zunächst wird das **Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS)** als eine komplexe, mit der Chromosomenregion 11p15.5 assoziierte, genetische Störung erläutert, bei der genomisches Imprinting eine entscheidende Rolle spielt.

Bisher wurden eine Reihe von kausalen molekularen Mechanismen beschrieben, die zu einem kleinen Teil auf Genmutationen und in der Mehrzahl auf epigenetische Veränderungen in zwei Imprintingclustern (IC1 und IC2) beruhen. Zu letzteren gehören auch Mikrodeletionen der maternalen *H19/IGF2*-Imprintingkontrollregion (ICR1) familiä-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

rer BWS-Fälle, die kürzlich von uns und anderen beschrieben wurden.

ICRs stellen allelspezifisch methylierte Regionen dar, die genomisch *in cis* die epigenetischen Modifikationen und die Transkription der dem genomischen Imprinting unterliegenden Gene kontrollieren. Basierend auf den epigenetischen Befunden bei Mitgliedern der BWS-Familie mit Mikrodeletion der ICR1 und der bisher bekannten epigenetischen Daten entwickeln wir ein Modell, das schlüssig beschreibt, wie die *IGF2*-Expression epigenetisch reguliert wird, und welche Defekte zu BWS und assoziierten Tumoren führen.

Silver-Russell Syndrom

Dem BWS entgegengesetzt wird das **Silver-Russell Syndrom** als komplexes, mit Kleinwuchs assoziiertes Krankheitsbild angesprochen. Auch hier finden sich Störungen der epigenetischen Mechanismen u.a. der Chromosomregion 11p15.5, die dem BWS entgegengesetzte Methylierungsveränderungen einschließen.

Es wird eine potentielle Wirkkaskade vorgestellt, die das Entstehen der beiden Syndrome vor dem Hintergrund beobachteter molekularer Befunde erläutert, aber auch auf noch vorhandene Widersprüche eingeht.

Die Rolle der DNA-Methylierung beim Fetal Programming und der Entwicklung des Metabolischen Syndroms

B. Brune¹, R. Cortese², R. Lobmann³, M. Volleth³, F. Eckhardt², T. Brune⁵,

¹Hochschule Anhalt (FH), Bernburg;

²Epigenomics AG, Berlin; Universitätsklinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Magdeburg;

⁴Humangenetisches Institut; Universität Magdeburg

⁵Universitätskinderklinik Magdeburg

Einleitung:

DNS-Methylierung ist ein epigenetisches Phänomen, bei dem durch Methylierung von Cytosinen vor allem in der Promotorregion entsprechende Gene ausgeschaltet werden. Methylierung spielt bei folgenden zellphysiologischen Vorgängen eine Rolle (1, 2):

Imprinting von Genen: Jedes Gen (außer die X- bzw. Y- chromosomalen Gene des Mannes) liegt in doppelter Ausführung vor, je eines von Vater oder Mutter. Beim Imprinting erfolgt eine monoallelische Inaktivierung durch Methylierung eines parentalen Allels.

X-chromosomale Inaktivierung: Da die auf dem X-Chromosom liegenden Gene bei der Frau in doppelter Ausführung vorliegen, wird ein X-Chromosom größtenteils durch Methylierung inaktiviert.

Gewebespezifische Genexpression: In verschiedenen Geweben werden verschiedene Proteine benötigt und somit verschiedene Gene exprimiert. Die nicht benö-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

tigten Gene werden durch Methylierung gewebespezifisch abgeschaltet.

Embryonal- und Fetalentwicklung: Im Laufe der Entwicklung werden verschiedene Gene zeitweise expri- miert und dann abgeschaltet. Auch diese Vorgänge werden häufig durch Methylierung gesteuert.

Da Cytosine in einem CG-Kontext (Cytosin vor einem Guanin) bekannt sind, kann man das Muster von methy- lierten und unmethylierten Cytosinen im Genom erschlie- ßen und gewebe-, alters- aber auch krankheitsspezifische Muster identifizieren. Studien haben gezeigt, dass z.B. bei Krebs DNS-Methylierungsmuster tumorspezifisch ausgebil- det werden, das heißt, verschiedene Tumortypen bilden jeweils charakteristi- sche DNS-Methylierungsmuster aus (3, 4).

Auch bei bekannten Erbkrankheiten wie Prader-Willi- Syndrom, Angelman-Syndrom oder Beckwith-Wiedemann- Syndrom spielen Methylierungsprozesse eine Rolle (1,2).

Methylierungsvorgänge können durch Ernährung mit Methyl-Donatoren, z.B. Folsäure, beeinflusst werden und sind auch vererbbar (5):

Eine Mutter kann durch die Ernährung ihr Methylierung- smuster beeinflussen und dieses veränderte Methylierung- smuster an ihr Kind weitergeben.

Unsere Arbeitsgruppe untersucht zurzeit, ob spezielle Methylierungsmuster eine Rolle beim „Fetal Program- ming“ bzw. bei der Entwicklung von Adipositas ein Rolle spielen.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Wir konnten nachweisen, dass Patienten mit einer familiären partiellen Lipodystropie (FPL) eine Hypermethylierung in der Promotorregion des für den Vitamin A-Rezeptor codierenden Gens aufweisen (6).

Die FPL ist eine durch Mutation des LMNA Gens (bevorzugt im Exon 8) hervorgerufenen Erkrankung, die klinisch nicht nur durch Fettverteilungsstörungen, sondern insbesondere durch die Symptome eines Metabolischen Syndroms charakterisiert ist (7). Da dem Vitamin A-Metabolismus eine Rolle in der Pathophysiologie des Metabolischen Syndroms zugeordnet wird, wollen wir in der vorliegenden Studie untersuchen, ob bei Patienten mit einem Metabolischen Syndrom die Promotoren von 4 Genen, die für Enzyme des Vitamin A-Stoffwechsels codieren, hypermethyliert sind (8, 9).

Patienten und Methoden:

Eingeschlossen in die Studie wurden 11 Patienten (Alter > 18 Jahre) mit Metabolischem Syndrom, die mindestens vier der folgenden fünf Kriterien erfüllten:

Taillenumfang:

Männer > 102 cm

Frauen > 88 cm

Serumtriglyzeride: > 1,70 mmol/l

HDL-Cholesterin :

Männer < 0,90 mmol/l

Frauen < 1,15 mmol/l

Blutdruck: > 135/85 mm Hg

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Nüchternblutzucker: > 6,1 mmol/l (oder Vorliegen von Diabetes Typ 2).

Als Kontrolle dienten 5 gesunde Erwachsene (Alter 18-35 Jahre) ohne Prädisposition für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms. Ausschlusskriterien für alle Patienten und Probanden waren das Vorliegen von chronischen Erkrankungen, insbesondere des Stoffwechsels, die nicht zu dem Symptomkreis des Metabolischen Syndroms gehören, sowie alle akuten Infektionen.

Bei allen Patienten und Probanden wurden 10 ml Blut entnommen und es wurde die DNS nach Standardmethoden extrahiert. Die Bestimmung der Methylierung der CpG Islands der 4 untersuchten Promotorregionen (RAR1, RAR2, CRABP2, CRBP1) erfolgte nach der schon früher beschriebenen Bisulfitmethode (Lewin et al. 2004, Rakyan et al. 2004, Eckhardt et al. 2006) mit anschließender direkter Quantifizierung der DNS-Methylierung. Für jedes einzelne Cytosin innerhalb eines Applikons wurde der prozentuale Grad der Methylierung berechnet. Aus den Methylierungswerten von allen Applikons jedes Promotors wurden dann der Median sowie das 25er und 75er Perzentil berechnet und grafisch dargestellt.

Ergebnisse:

Der kumulative Methylierungsgrad der Patienten mit Metabolischem Syndrom war in allen untersuchten Promotorregionen gegenüber den Kontrollen und der Kontroll-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

DNS erhöht, beim CRBP 1 und RARB Promotor 2 signifikant.

In Abbildung 1 ist der mittlere Methylierungsgrad des RARB Promotor 2 aller untersuchten Patienten und Kontrollen als Median sowie das 25er und 75er Perzentil dargestellt.

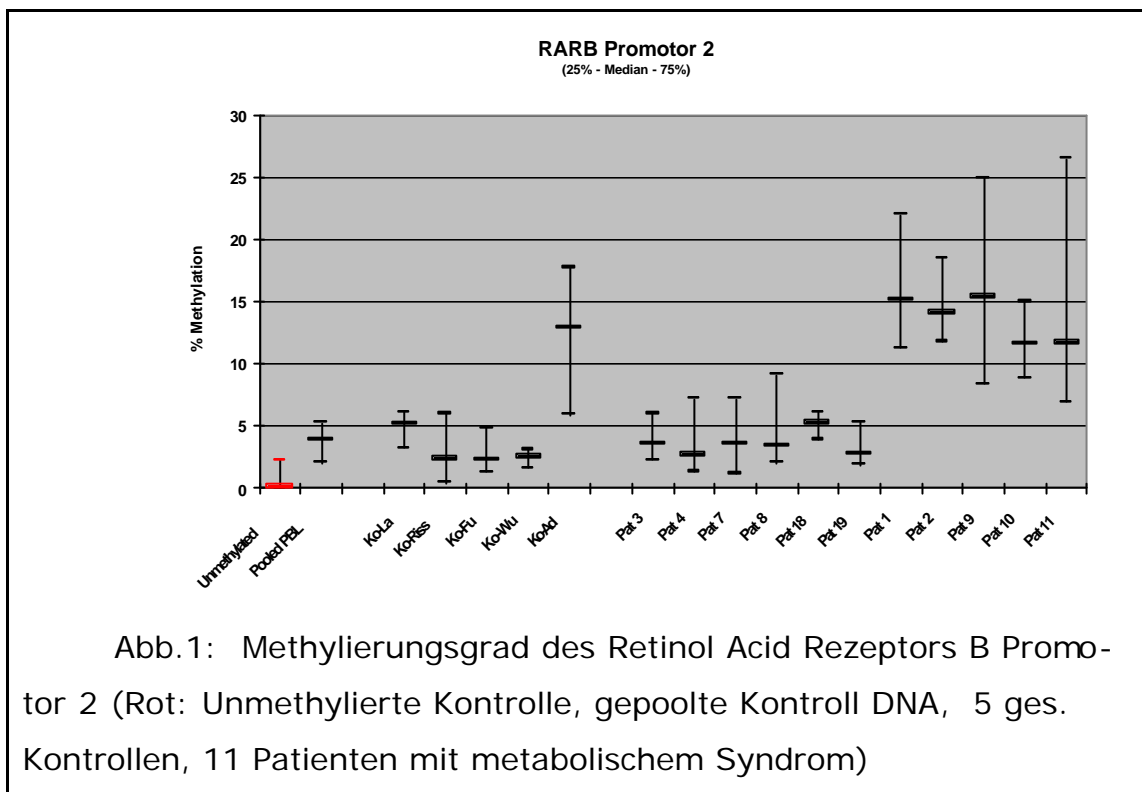


Abb.1: Methylierungsgrad des Retinol Acid Rezeptors B Promotor 2 (Rot: Unmethylierte Kontrolle, gepoolte Kontroll DNA, 5 ges. Kontrollen, 11 Patienten mit metabolischem Syndrom)

Die Abbildung zeigt, dass es anscheinend grundsätzlich zwei Methylierungsmuster in dieser Region gibt: eine mittlere Methylierung < 5 % sowie eine mittlere Methylierung von 12-16 %. Die Abbildung zeigt, dass die Kontrollpatienten überwiegend den Methylierungsgrad der gepoolten Kontroll-DNS aufweisen, lediglich eine Kontrollperson

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

weist das höher methylierte Muster auf. Bei den Patienten mit Metabolischem Syndrom ist das Verhältnis zwischen Hoch- und Niedrigmethylierern ausgeglichen.

Diskussion:

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Metabolische Syndrom mit einer unspezifischen Übermethylierung von Genen des Vitamin A-Stoffwechsel korreliert. Im Falle des RARB scheint es zwei Methylierungszustände zu geben, wobei der höhere Methylierungsgrad anscheinend eine Prädisposition für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms darstellt.

In weiteren Studien untersuchen wir, ob die beschriebene Hochmethylierung des RARB mit bestimmten SNP in der Promotorregion des RARB einhergeht, ob sie einen Risikofaktor für die Entwicklung des Gestationsdiabetes bzw. Schwangerschaftshochdrucks darstellt, ob diese Hochmethylierung vererbt wird und ob sie sich diätetisch beeinflussen lässt.

Übergewicht der Mutter induziert während der Schwangerschaft geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wachstumsmuster: Ein Hinweis auf X-chromosomale Beeinflussung des kindlichen Wachstumsmusters

Bettina Brune¹, Maria Gerlach², Eike Hennig³, Siegfried Kropf⁴,
Markus Seewald¹, Thomas Brune²

¹Hochschule Anhalt (FH);

²Universitätskinderklinik Magdeburg;

³Gesundheitsamt Magdeburg;

⁴Institut für Biomathematik Magdeburg

Einleitung:

In den letzten Jahren hat die Prävalenz von Übergewicht, welches im Kindesalter definiert ist als ein BMI oberhalb des 90. Perzentil, weltweit deutlich zugenommen; in Deutschland sind zur Zeit ca. 15% der Kinder und Jugendlichen von Übergewicht betroffen (3). Querschnittsstudien, in denen die vielfältigen Ursachen für die Entstehung von Übergewicht untersucht wurden, ermöglichen keine Aussage über den individuellen BMI-Verlauf von Kindern und zu welchem Zeitpunkt sich das Auftreten von Übergewicht dauerhaft manifestiert. Auch die Gewichtung der einzelnen Einflussfaktoren und ihre möglicherweise geschlechtsspezifischen Auswirkungen sind noch nicht genau geklärt.

In der vorliegenden Studie haben wir Phasen der BMI-Entwicklung im Kindesalter, in denen sich entscheidende Trendwechsel des BMI zeigen, eingegrenzt und damit unmittelbar in Verbindung stehende Einflussfaktoren untersucht. Um die Veränderungen auf der Zeitachse zu

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

kussiert darstellen zu können, haben wir hierzu in einer retrospektiven Längsschnittuntersuchung die BMI-Entwicklung verglichen von 6jährigen Kindern, die postnatal die BMI-Perzentile kreuzten infolge eines extremen BMI-Anstiegs bzw. -Abfalls sowie von Kindern mit einem von Geburt an niedrigen bzw. hohen BMI.

Patienten und Methoden:

Insgesamt wurden 5.433 (? 2.793, ? 2.640) Kinder aus fünf Einschulungsjahrgängen der Stadt Magdeburg in die Studie eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren

- Mehrlingsgeburten,
- Geburt vor der 38. Schwangerschaftswoche,
- gravierende kindliche und mütterliche Erkrankungen,
- angeborene Fehlbildungen sowie
- nichtdeutsche Nationalität (mindestens ein Elternteil).

Es wurden das Geschlecht, das Alter in Monaten sowie Gewicht und Größe zum Zeitpunkt der Geburt und der Einschulungsuntersuchung erfasst. Um den Einfluss von Altersunterschieden zum Zeitpunkt der Untersuchung auszugleichen, wurde die Wachstums- und Gewichtszunahmegeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung mittels einer Regressionsanalyse ermittelt und es wurden die Werte bei allen Kindern auf das hypothetische Alter von 72 Monaten hochgerechnet. Aus den so korrigierten Daten

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

wurde der BMI im Alter von 72 Monaten nach der Formel kg/m^2 berechnet und den jeweiligen Perzentile nach Kromeyer-Hauschild zugeordnet (2). Von den 5.433 Kindern, die an den Einschulungsuntersuchungen teilgenommen hatten, wurden dann die Probanden selektiert und vier Extremgruppen zugeordnet, die folgende Bedingungen erfüllten:

BMI Geburt	BMI 6 Jahre(korr.)	Gruppe
< 10. Perz	< 10. Perz	10P10P
< 10. Perz	> 90. Perz	10P90P
> 90. Perz	< 10. Perz	90P10P
> 90. Perz	> 90. Perz	90P90P

Zur Kontrolle wurde eine Gruppe von Kindern herangezogen, deren BMI sowohl bei Geburt als auch im Alter von 6 Jahren im Normbereich zwischen dem 25. und 75. Perzentil lag.

Für die weitere Datenerhebung wurde ein standardisierter Fragebogen an die Familien der herausselektierten Kinder verschickt, in dem folgende Parameter erhoben wurden:

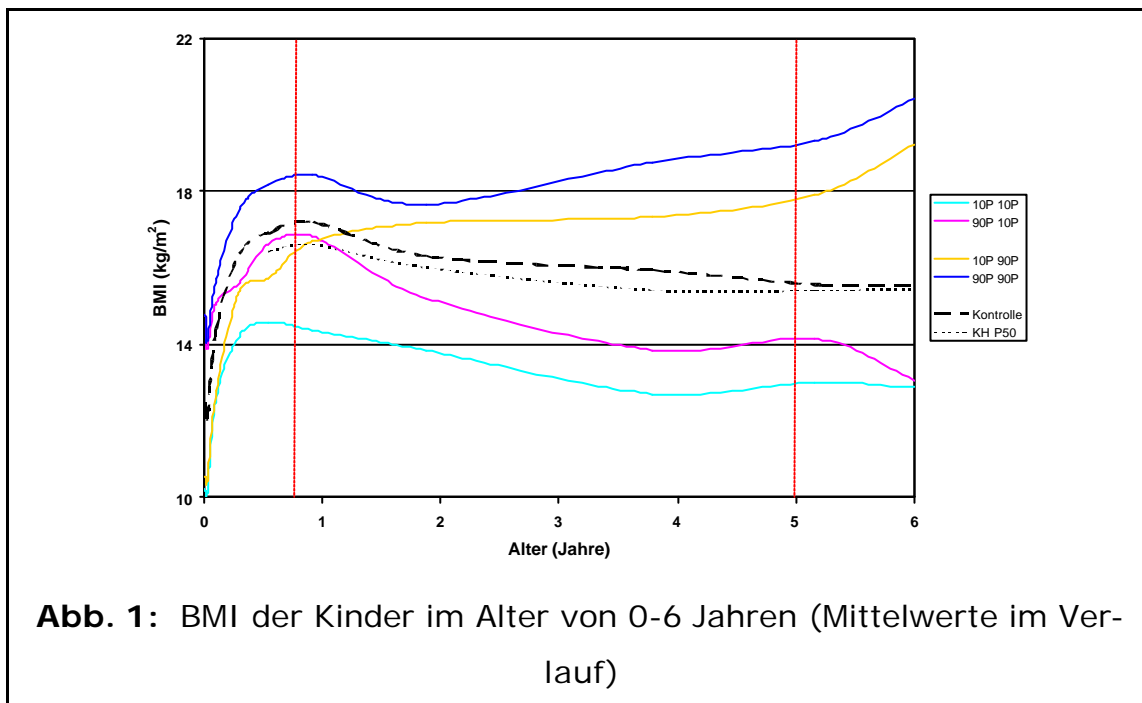
- Gewicht, Größe und BMI von 0- 6 Jahren
- Körpermaße und soziale Daten der Eltern
- Pathophysiologie und Ernährungsverhalten während der Schwangerschaft
- Ernährung des Kindes im Säuglings- und Grundschulalter

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Die genannten Einschlusskriterien für den BMI erfüllten insgesamt 234 Kinder, die an den Einschulungsuntersuchungen im Gesundheitsamt teilgenommen hatten, 40 Kinder wurden für die Kontrollgruppe ausgewählt. Letztlich standen die Datensätze von 57 Familien für die Auswertung zur Verfügung.

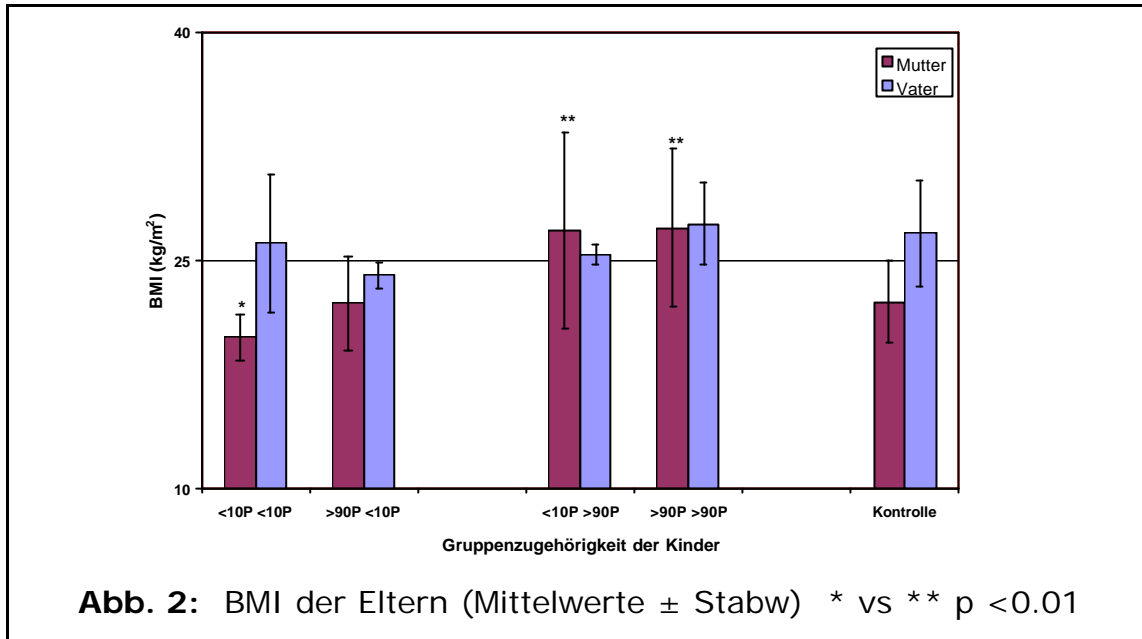
Ergebnisse:

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kinder, die postnatal einem catch-up bzw. catch-down growth unterliegen (10P 90P, 90P 10P) bereits im ersten Lebensjahr die BMI-Perzentile kreuzen; in der Folge überschneiden sich ihre BMI-Kurven zu Beginn des 2. Lebensjahres (Abb.1). Im Alter von 5 Jahren erfährt der BMI in den Extremgruppen einen erneuten Schub in Richtung Über- bzw. Untergewicht.



6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Der Trend der BMI-Entwicklung ist hauptsächlich vom mütterlichen BMI bei Schwangerschaftseintritt abhängig, während alle anderen untersuchten Faktoren allenfalls einen untergeordneten Einfluss hatten (Abb. 2).



Bei der Selektion der Extremgruppen fiel auf, dass untergewichtige männliche Neugeborene im Alter von 6 Jahren doppelt so häufig übergewichtig werden im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen (1).

Das Ergebnis der vorliegenden Längsschnittstudie, dass die Kinder unabhängig von ihren Geburtsmaßen den Vorgaben des mütterlichen BMI folgen, führte zu der Hypothese, dass übergewichtige Mütter häufiger untergewichtige Jungen als Mädchen zur Welt bringen, die im weiteren Verlauf ebenfalls übergewichtig werden. Dies wurde von uns in einer Querschnittsuntersuchung an einer neuen Population überprüft. Deren Ergebnisse zeigen, dass von der

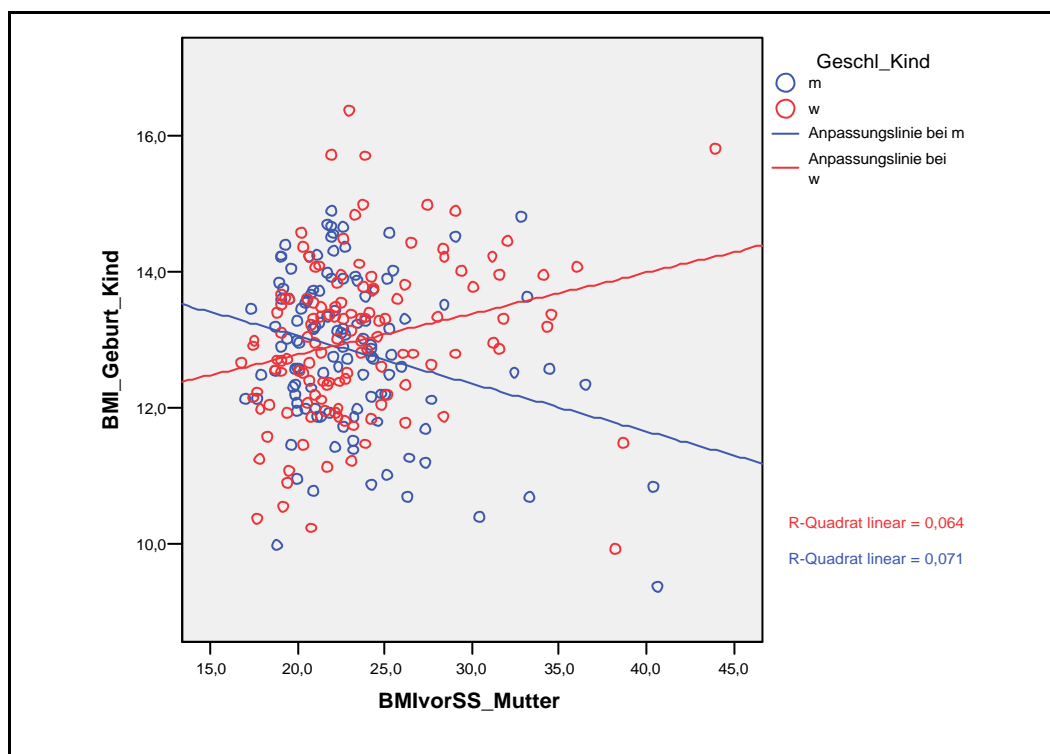
6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Mutter ein geschlechtsspezifischer pränataler Einfluss ausgeht:

Der BMI bei Geburt korreliert bei Jungen negativ und bei Mädchen positiv mit dem BMI ihrer Mutter; d.h. je schwerer die Mutter bei Eintritt der SS, desto niedriger ist der BMI der neugeborenen Jungen und desto höher der BMI der neugeborenen Mädchen (Abb.3).

Mütterliches Übergewicht zu Beginn der Schwangerschaft schlägt sich beim Feten in geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Wachstumsmustern nieder:

Bei männlichen Feten nimmt das Längenwachstum, aber nicht das Gewicht zu, umgekehrt nimmt bei weiblichen Feten das Gewicht, aber nicht das Längenwachstum zu. Dies führt letztlich dazu, dass männliche Neugeborene übergewichtiger Frauen einen hoch signifikant niedrigeren Geburts-BMI haben als weibliche Neugeborene.



6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Abb. 3: BMI des Neugeborenen in Abhängigkeit vom mütterlichen BMI bei Schwangerschaftseintritt

Diskussion:

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass der BMI im Einschulungsalter abhängig ist vom mütterlichen BMI zu Beginn der Schwangerschaft, während alle weiteren untersuchten Einflussfaktoren in keinem eindeutigen Zusammenhang mit der BMI-Entwicklung stehen. Es können zwei prägende Phasen eingegrenzt werden, innerhalb derer der BMI der Kinder einen deutlichen Trend in Richtung des späteren BMI erfährt: bereits sehr früh im ersten Lebensjahr orientiert sich der kindliche BMI am mütterlichen BMI; dies führt bereits im ersten Lebenshalbjahr zu einem Kreuzen der BMI-Perzentile der Perzentilwechsler. Das Einsetzen eines catch-up bzw. catch-down growth in dieser frühen Entwicklungsperiode ist ebenfalls für das Längenwachstum und das Gewicht beschrieben worden und legt eine genetische Einflusskomponente nahe (5,6). Ein zweites Mal erfährt der BMI eine Trendverstärkung in Richtung Über- bzw. Untergewicht zu Beginn des 6. Lebensjahres, dieses Phänomen ist in der Literatur nicht gefunden worden. Die körperliche Entwicklung der Kinder folgt postnatal offenbar einem festgelegten Programm, das weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen abläuft und an fixe Zeitpunkte gebunden ist. Auch andere Autoren weisen auf eine zentrale Regulation des menschlichen Wachstums hin, die belegt wird durch die Einheitlichkeit der kindlichen Wachstumsdy-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

namik und der damit verbundenen Kompensationsmechanismen (4).

Die Ergebnisse unserer sich anschließenden Querschnittsuntersuchung zeigen, dass Übergewicht der Mutter zu geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Entwicklungsmustern des Feten führt:

- je höher der BMI der Mutter bei Schwangerschaftseintritt ist,
- desto höher ist der BMI der neugeborenen Mädchen und
- desto niedriger ist der BMI der neugeborenen Jungen.

Diese Beobachtung ist bisher in der Literatur nicht beschrieben. Die Daten weisen darauf hin, dass sowohl das intrauterine als auch das postnatale Wachstum der Kinder entscheidend von der Mutter geprägt wird.

Es liegt daher eine x-chromosomale Beeinflussung des kindlichen Wachstumsmusters nahe.

Literatur

- 1 Brune B, Gerlach M, Hennig E et al.. Male LGA-Newborn have an increased risk to develop adiposity compared to female Newborns: Is „Fetal Programming“ sex-related? Eur J Pediatr 2007 166: 281-282
- 2 Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149 (8):807-818
- 3 Kurth BM, Schaffrath Rosario A. Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergeb-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

nisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). Ernährung 2007; 1 (5): 213-219

- 4 Largo RH, Latla-Hajnal B. "Natural history" des frühkindlichen Wachstums. Monatsschr Kinderheilkd 2003; 151 (Suppl 1): 47-53
- 5 Smith DW, Truog W, Rogers JE et al. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. J Pediatr 1976; 89 (2): 225-30
- 6 Wollmann HA. Zu klein bei Geburt (SGA): Wachstum und Langzeitkonsequenzen. Monatsschr Kinderheilkd 2004; 152: 28-35

Aktuelle Verlaufsdaten zur FIPS-Studie (Fetale Programmierung- Intrauterine Wachstumsrestriktion- Plazentare Marker- Studie)

Anja Tzschoppe, Ellen Struwe, Holger Blessing, Fabian Fahlbusch, Gisela Liebhaber, Helmuth G. Dörr, Manfred Rauh, Wolfgang Rascher, Tamme W. Goecke, Ralf L. Schild, Jörg Dötsch für die FIPS-Arbeitsgruppe in Erlangen
Ekkehard Schleussner¹, Axel Hübler², Cerrie Scheler³, Peter Dahlem⁴
¹Frauenklinik Jena, ²Kinderklinik Jena, ³Frauenklinik Halle, ⁴Klinikum Coburg

Hintergrund:

Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) führt durch den Mechanismus der fetalen Programmierung zu einem erhöhten Risiko für Kleinwuchs und kardiovaskuläre Erkrankungen im Erwachsenenalter. Durch Identifikation von plazentaren Markern in postnatal entnommenen Plazenta- und Nabelschnurblutproben sollen im Rahmen der FIPS-Studie (**F**etale Programmierung- **I**ntrauterine Wachstumsrestriktion- **P**lazentare Marker- **S**tudie) frühzeitig Kinder mit einem derartigen Risiko erkannt und gezielt Präventivmaßnahmen ergriffen werden, um den Ausbruch von Folgeerkrankungen zu verhindern.

Ziel ist die Darstellung des aktuellen Standes der FIPS-Studie im Hinblick auf das rekrutierte Studienkollektiv. Darüber hinaus werden Daten zur Genexpression bestimmter plazentarer Kandidatengene dargestellt, welche im Zu-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

sammenhang mit dem peri- und insbesondere postnatalen Wachstum nach IUGR stehen.

Methodik:

Mittels TaqMan PCR wurde die plazentare Genexpression von IGFBP-1, Leptin und 11 β -hydroxy-steroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) bei 14 sonographisch gesicherten IUGR- (Gestationsalter 31-40 SSW, im Mittel 36. SSW) und 15 Kontrollpatienten (Gestationsalter 30-41 SSW, im Mittel 38. SSW) gemessen. Diese Patienten wurden im ersten Lebensjahr nachuntersucht und Daten zu Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang erhoben. Des Weiteren wurde die Konzentration von Cortisol und Cortison postnatal in der Nabelvene bestimmt.

Ergebnisse:

Bei Geburt fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang zwischen gesunden und wachstumsretardierten Feten. Postnatal wiesen Kinder mit intrauteriner Wachstumsrestriktion eine signifikant höhere Wachstumsgeschwindigkeit auf im Vergleich zu den Kontrollen (im Alter von einem Jahr: $p=0,001$).

Die Genexpression von 11 β -HSD2 zeigte bei den IUGR-Patienten, jedoch nicht bei den Kontrollpatienten eine positive Korrelation zur Geburtslänge ($r=0,55$, $p=0,04$) und war invers mit der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Lebensjahr korreliert.

Für IGFBP-1 und Leptin fand sich kein Zusammenhang zwischen der plazentaren Genexpression und Ge-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

burtsgewicht, Geburtslänge und Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Lebensjahr. Während der Vergleich des Cortisol/Cortison-Quotienten keinen Unterschied zwischen Kindern aus der IUGR- und der Kontrollgruppe ergab ($p=0,33$), fanden sich bei den gesunden Neugeborenen signifikant höhere Plasmakonzentrationen von Cortison im venösen Nabelschnurblut ($p=0,02$), vermutlich bedingt durch eine höhere Aktivität von 11 β -HSD2 in der fetoplazentaren Einheit.

Interpretation und Schlussfolgerung:

Die herabgesetzte Aktivität der 11 β -HSD2 in der Plazenta bei intrauteriner Wachstumsrestriktion führt aufgrund des daraus resultierenden Glukokortikoidüberschusses während der Fetalzeit zur Wachstumsretardierung und möglicherweise Programmierung von metabolischen Folgeerkrankungen im Erwachsenenalter. Fällt postnatal dieser permanente Überschuss an Glukokortikoiden weg, kann Aufholwachstum einsetzen. Dies zeigt sich anhand der inversen Korrelation zwischen der plazentaren Genexpression von 11 β -HSD2 und der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Lebensjahr bei wachstumsretardierten, jedoch nicht bei gesunden Kindern der Kontrollgruppe.

Diese aus der FIPS-Studie gewonnenen Daten scheinen durch die Identifikation von 11 β -HSD2 als plazentares Markergen eine Prognose über das prä- und postnatale Wachstum im ersten Lebensjahr zu erlauben, womit bereits ein erstes wichtiges Ziel dieser Studie erreicht wird.

**Unterschiede der Genexpression in Abhängigkeit von der Entnahmestelle im Bereich der Plazenta:
aktuelle Daten aus der FIPS-Studie (Fetale Programmierung- Intrauterine Wachstumsrestriktion- Plazentare Marker- Studie)**

Anja Tzschoppe¹, Ellen Struwe¹, Holger Blessing¹, Fabian Fahlbusch¹, Helmuth G. Dörr¹, Ralf L. Schild², Jörg Dötsch¹;

¹Klinik für Kinder und Jugendliche, ²Frauenklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Hintergrund:

Intrauterine Wachstumsrestriktion ist mit einem erhöhten Risiko für Kleinwuchs, kindliche Adipositas, Hypertonie und Nierenerkrankungen assoziiert. Im Rahmen der FIPS-Studie (**F**etale **P**rogrammierung- **I**ntrauterine **W**achstumsrestriktion- **P**lazentare **M**arker- **S**tudie) sollen plazentare Marker identifiziert werden, um Kinder mit einem derartigen Risiko zu erkennen und frühzeitig dem Ausbruch dieser Folgeerkrankungen präventiv vorzubeugen.

Postnatal werden hierbei aus verschiedenen Bereichen der Plazenta Proben entnommen und die Expression von Genen bestimmt, welche potentiell für die fetale Programmierung relevant sind. Ziel ist ein Vergleich der Genexpression zwischen zentral und peripher entnommenen Plazentaprobe.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Methodik:

Mittels Gene Array Analyse wurden Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-1, Leptin, Corticotropin releasing hormone (CRH) und Prolactin als Kandidatengene identifiziert, die auch in den nachfolgenden Taq-Man PCR Messungen eine erhöhte Expression in Plazenten von wachstumsretardierten Feten aufwiesen. Dargestellt wird das Expressionsmuster (relative Genexpression bezogen auf das Housekeeping Gen Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase (HPRT), Mittelwert und SEM) dieser Gene in zentralen und peripheren Plazentabereichen bei 25 sonographisch nachgewiesenen IUGR- und 23 Kontrollpatienten.

Ergebnisse:

In zentralen Plazentaregionen war die relative Genexpression von IGFBP-1 ($0,24 \pm 0,11$ vs. $0,05 \pm 0,03$, $p=0,0045$), Leptin ($2,25 \pm 0,68$ vs. $1,26 \pm 0,52$, $p=0,0078$), CRH ($0,43 \pm 0,06$ vs. $0,21 \pm 0,04$, $p=0,0038$) und Prolactin ($0,15 \pm 0,04$ vs. $0,09 \pm 0,04$, $p=0,0287$) bei IUGR-Proben im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu fand sich in Proben, die Nabelschnur-fern entnommen wurden, kein Unterschied in der Genexpression von IGFBP-1 ($0,62 \pm 0,21$ vs. $0,25 \pm 0,08$, $p=0,7237$), Leptin ($5,11 \pm 1,49$ vs. $0,81 \pm 0,27$, $p=0,0519$), Prolactin ($0,37 \pm 0,10$ vs. $0,25 \pm 0,06$, $p=0,2130$) und CRH ($0,33 \pm 0,12$ vs. $0,21 \pm 0,07$, $p=0,7419$) zwischen IUGR- und Kontrollpatienten.

Schlussfolgerung:

Methodisch ließ sich in unserem Kollektiv nur in zentralen Plazentaregionen ein Unterschied zwischen der mRNA-Expression von Genen erkennen, welche möglicherweise für die fetale Programmierung relevant sind. Um Unterschiede zwischen gesunden und wachstumsretardierten Feten zu erkennen, scheint der für die Probenentnahme gewählte Plazentabereich entscheidend zu sein.

Pränatale metabolische Programmierung in der Ratte: Was können unterschiedliche Tiermodelle aussagen?

Kai-Dietrich Nüsken¹, Manfred Rauh¹, Christian Plank¹, Wolfgang Rascher¹, Holm Schneider² und Jörg Dötsch¹

¹⁾ Klinik für Kinder und Jugendliche, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

²⁾ Experimentelle Neonatologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Mangelernährung während der Schwangerschaft und Plazentainsuffizienz sind die wichtigsten Ursachen für eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) des Menschen.

Die Modelle der isokalorischen Proteinmangelernährung während der Schwangerschaft (LP) und der bilateralen A. uterina Ligatur (LIG) wurden entwickelt, um die humane Situation zu simulieren.

Eine IUGR ist mit einer erhöhten Inzidenz von Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen durch fetale Programmierung verbunden. Je-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

doch wird die Programmierung metabolischer Erkrankungen vor allem nach LIG, die Programmierung von Hypertonie und Nierenerkrankungen vor allem nach LP beobachtet.

Bei Geburt der Tiere ist eine gegensätzliche Expression von Leptin in der Plazenta (LIG, vermindert; LP, erhöht), IGFBP1 in der Plazenta (LIG, erhöht, LP, vermindert) und Erythropoietin in der fetalen Leber (LIG, erhöht; LP, vermindert) vorhanden.

Dies zeigt trotz vermindertem Geburtsgewicht in beiden Modellen, dass die zugrunde liegenden Mechanismen einer perinatalen Programmierung gegensätzlich sind und das Modell mit Bedacht ausgewählt werden sollte. Gleiches gilt für die Auswahl der untersuchten Tiere und der Kontrollgruppe innerhalb des LIG-Modells, wo operierte Tiere bisher ausschließlich mit scheinoperierten Tieren (SOP) verglichen wurden. Erstens ist in den Gruppen LIG und SOP das fetale Gewicht und somit die Ausbildung einer IUGR positionsabhängig. Es bildet sich jedoch ein gegenläufiger Gradient aus (LIG, kaudal (hier Ligatur) leicht, kranial schwer; SOP, kaudal schwer, kranial leicht). In der Gruppe LIG korreliert die fetale, hepatische Genexpression von IGFBP1 signifikant mit der Position im Uterus (ligaturnah IGFBP1 erhöht). Dies macht eine intrauterine Markierung notwendig. Zweitens sind SOP-Tiere bei Geburt deutlich leichter als unoperierte Kontrolltiere (C), die außerdem keinen Gewichtsgradienten zeigen. Die LIG-Tiere zeigen eine gestörte Glucosetoleranz ab dem Alter von 15 Wochen und erhöhte HbA1c-Konzentrationen. Jedoch zeigen sowohl LIG- als auch SOP-Tiere eine erhöhte Körperfettmasse, Triglycerid-, Gesamt-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Cholesterin- und Leptin-Konzentrationen sowie ein vermindertes HDL-Cholesterin im Alter von 30 Wochen. Daher sind in diesem Modell unoperierte Kontrollen essentiell. Während nur LIG-Tiere eine gestörte Glucose-Toleranz zeigen, ist eine Programmierung von Adipositas und Hyperlipidämie auch bei SOP-Tieren zu beobachten.

Was nehmen wir in utero wahr und was erinnern wir im späteren Leben?

Matthias Schwab
AG Fetale Hirnentwicklung und Programmierung
von Krankheiten im späteren Leben,
Klinik für Neurologie der FSU Jena

Akustische und taktile Reize sind die wichtigsten sensorischen Stimuli des fetalen Gehirns. Wie die Erfahrung jeder Mutter zeigt, reagiert ein Fetus auf äußere akustische Stimuli mit Körperbewegungen aber auch mit Änderungen der Herzfrequenz, Augen- und Atembewegungen. Diese im Hirnstamm bzw. subkortikal generierte Aktivität ist nicht per se an eine kortikale Wahrnehmung als Voraussetzung für die Bildung akustischer Erinnerungen gebunden.

Geräusche in utero stammen weniger von Umweltgeräuschen als von den Atem-, Darm- und Kreislaufgeräuschen der Mutter. Der durch diese Geräusche produzierte mittlere intrauterine Schalldruck erreicht etwa 60 dB und ist mit Verkehrslärm vergleichbar. Allerdings wird der Schall ähnlich wie beim Hören unter Wasser hauptsächlich über Knochenleitung weitergeleitet. Darüber hinaus bleiben die Gehörknöchelchen des Mittelohres bis zum achten Schwangerschaftsmonat in Mesenchym eingebettet. Die Gehörknöchelchenkette kann dadurch kaum effizient wirken, was zu einer relativen Schallisolation des Feten beiträgt.

Eine viel geringere Bedeutung haben schon aus physikalischen Gründen externe Geräusche, deren Intensität durch die mütterlichen Gewebe frequenzabhängig ge-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

dämpft wird. Sehr niedrige Frequenzen versetzen das mütterliche Abdomen insgesamt in Schwingungen und werden deshalb ungedämpft übertragen. Niedrigfrequenter Schall bis etwa 250 Hz durchdringt die Bauchwand, das uterine Gewebe und die Amnionflüssigkeit nahezu ungedämpft. Im Frequenzbereich oberhalb von 250 Hz wirkt das mütterliche Abdomen als Tiefpassfilter. Darüber hinaus ist der Fetus aufgrund der Unreife der Cochlea insensitiv für hohe Frequenzen. Die Hörschwelle in utero liegt damit um 30 bis 40 dB höher als postnatal. Prinzipiell kann der Fetus in utero nur externe Geräusche wahrnehmen, wenn sie den Geräuschpegel der Hintergrundgeräusche überschreiten.

Wir konnten experimentell und mit der fetalen Magnetenzephalographie beim Menschen zeigen, dass ausreichend laute akustische Reize beim Fetus kortikal evozierte Reaktionen als Voraussetzung für eine „bewusste“ Wahrnehmung bewirken, die zumindest experimentell auch zu einer kortikalen Weckreaktion führen. Somit kann der Fetus in utero - wenn der Hörapparat nach der 25. SSW funktionstüchtig ist – sowohl die intrauterinen Hintergrundgeräusche als auch Sprache und Musik wahrnehmen, allerdings hauptsächlich nur die niederfrequenten Komponenten unter 500 Hz, und nur wenn der Schallpegel etwa 60 dB übersteigt. In der Praxis heißt dies, dass tieftonreiche Musik wahrgenommen wird und dass männliche Stimmen die Bauchwand besser durchdringen als weibliche. Eine Ausnahme bildet hier die mütterliche Stimme, die durch Knochenleitung übertragen wird und deren Wahrnehmung zur Bildung akustischer Erinnerungen beiträgt.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Die Bedeutung von sensorischen Reizen während der Fetalperiode für die funktionelle Hirnentwicklung ist weniger klar. Bei Ratten, die mit einem sehr unreifen Gehirn zur Welt kommen und wo sich die HHN-Achse postnatal entwickelt, führt eine Umgebung mit vielen sensorischen Stimuli in den ersten Lebenstagen zu einer gesteigerten hippocampalen Synapsendichte und zu einer verbesserten kognitiven Funktion, die mit einer gesteigerten Glukokortikoidrezeptorexpression im Hippokampus einhergeht.

Die intrauterinen Hintergrundgeräusche haben damit möglicherweise eine Bedeutung als basaler Stimulus für die funktionelle Entwicklung der Hörbahn und unspezifisch für die Entwicklung höherer zentralnervöser Funktionen. Bisher gibt es aber keine überzeugenden Beweise, dass eine externe pränatale akustische Stimulation einen Benefit für das sich entwickelnde Gehirn hat.

Die beschriebenen positiven Effekte von z.B. klassischer Musik auf die Entwicklung des Feten und späteren Babies scheinen zu einem nicht unerheblichen Teil indirekt über die beruhigenden Effekte auf die Mutter und eine geringere Ausschüttung von Stresshormonen bestimmt zu sein.

Extrakorporale Membranoxygenierung Indikationen und peripartales Management ECMO-Zentrum Mannheim

Zaiss I¹, Hart N¹, Schaible T², Siemer J¹

¹ Frauenklinik, Universitätsklinikum Mannheim

² Kinderklinik, Universitätsklinikum Mannheim

Seit ca. 25 Jahren existiert die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Weltweit werden in circa 100 Zentren pulmonale ECMO-Therapien bei Neugeborenen durchgeführt. Neben anderen Indikationen findet die ECMO-Therapie heutzutage vor allem bei der kongenitalen Zwerchfellhernie eine häufige Anwendung. Dies gilt aufgrund der Spezialisierung auf Zwerchfellhernien auch für das ECMO-Zentrum des Universitätsklinikums Mannheim. Im folgenden Beitrag sollen die Indikationen und die Durchführung der ECMO-Therapie vorgestellt werden, wobei besonders auf das peripartale Management bei fetalen Zwerchfellhernien eingegangen wird.

Die ECMO ist ein Verfahren zur Therapie von Patienten mit konservativ nicht beherrschbarer Lungenerkrankung. Ein extrakorporaler Kreislauf übernimmt zu Teilen die Funktion der Lunge, wodurch die Patientenlunge entlastet wird. Indikationen sind das Atemnotsyndrom des reifen Neugeborenen, die transiente Tachypnoe des Neugeborenen (wet lung disease), Mekoniumaspirationssyndrom, Pneumonie und angeborene Fehlbildungen, die die Lungenfunktion einschränken. Hierzu zählt insbesondere die kon-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

genitale Zwerchfellhernie. Die Zahl der ECMO-Therapien ist in den letzten Jahren deutlich rückläufig, was vor allem auf den Einsatz von Surfactant, Stickstoffmonoxid und die Hochfrequenzoszillationsventilation seit Anfang der 90er Jahre zurück-zuführen ist. Der Anteil der Zwerchfellhernien unter den ECMO-Patienten steigt dabei kontinuierlich an. Seit 20 Jahren wird in Mannheim die ECMO durchgeführt, es hat sich in diesen Jahren dabei auch zu einem Zentrum für Diagnostik und Therapie der Zwerchfellhernien entwickelt. Während es im Zeitraum von 1987 bis 1991 insgesamt 33 ECMO-Patienten in Mannheim gab, darunter 9 mit kongenitaler Zwerchfellhernie (27%), waren es von 2002 bis 2006 bereits 135 ECMO-Patienten, darunter 101 mit angeborenen Zwerchfellhernien (74%). Damit erhielt circa jedes dritte Neugeborene mit Zwerchfellhernie eine ECMO-Therapie.

Generelle Voraussetzungen für eine ECMO-Therapie sind ein

- Geburtsgewicht von mindestens 2000g und
- eine Geburt nach 34 abgeschlossenen SSW.
- Es sollten weder schwere Gerinnungsstörungen oder unkontrollierte Blutungen,
- noch große Herzfehler oder
- andere schwere Fehlbildungen vorliegen.
- Irreversible zerebrale Schädigungen stellen ebenfalls ein Ausschlusskriterium dar.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Es gibt keine allgemein gebräuchlichen Algorithmen, wann eine ECMO begonnen wird. In der Regel wird jedoch der Oxygenierungsindex als Entscheidungsgrundlage herangezogen.

Bei einer fetalen Zwerchfellhernie gibt es verschiedene Parameter, die eine Aussage über das Mortalitätsrisiko des Kindes oder über die Wahrscheinlichkeit der späteren Notwendigkeit einer ECMO-Therapie treffen können. Mittels 2D-Ultraschall kann die Lung-to-Head-Ratio (LHR) bestimmt werden. Dabei werden die transversalen und longitudinalen Maße der Lunge (in mm) multipliziert und durch den Kopfumfang (in mm) dividiert. Im Gestationsalter von 24 bis 28 SSW spricht eine LHR von ≤ 1 für eine schlechte, eine LHR $\geq 1,4$ für eine gute Prognose. Bezieht man die LHR auf die für die SSW zu erwartende LHR, ergibt sich die relative LHR, die unabhängig von der SSW eine Aussage über die Prognose trifft. Des Weiteren kann man mittels 3D-Sonographie oder Kernspin-Untersuchung das fetale Lungenvolumen berechnen (FLV) und so eine Prognose über die Mortalität und eine Vorhersage zur Notwendigkeit von einer ECMO-Therapie treffen. In enger Zusammenarbeit zwischen Kinderklinik und Frauenklinik wird mit der Patientin, abhängig von FLV und LHR, der Entbindungsmodus besprochen. Bei ausreichendem Rest-Lungenvolumen ist eine Spontangeburt möglich. Bei wenig Restlunge wird die elektive Sectio caesarea durchgeführt. Nach der Geburt des Neugeborenen wird das Kind zunächst konservativ von den Neonatologen versorgt. Bei schlechter Lungenfunktion erfolgt dann die ECMO-Therapie. Eine ope-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

rative Korrektur der Zwerchfellhernie kann erst nach pulmonaler Stabilisierung durchgeführt werden.

Eine erst postpartale Verlegung ans ECMO-Zentrum führt zu schlechteren Ergebnissen beim Neugeborenen.

Die Entbindung in einem spezialisierten Zentrum ist bei präpartal bekannten Risiken und schlechter Prognose daher zu empfehlen. Eine frühe Vorstellung im Zentrum ermöglicht ein optimales interdisziplinäres Management.

Spezielle Gewichtsformel für Feten mit Bauchwanddefekten

Siemer J, Hilbert A, Hart N, Hoopmann M, Schneider U,
Girschick G, Müller A, Schild RL

Frauenkliniken der Universitätskliniken Mannheim, Köln,
Jena, Würzburg, Erlangen

Einleitung

Das Geburtsgewicht (BW) ist ein wichtiger prädiktiver Parameter für neonatale Morbidität und Mortalität. Für Feten mit Fehlbildungen wie Omphalozele oder Gastroschisis ist eine genaue Gewichtsschätzung für das pränatale und geburtshilfliche Management sehr wichtig. In den letzten 30 Jahren wurden zahlreiche ultraschallgestützte Gewichtsformeln veröffentlicht. Die meisten Gleichungen enthalten Kombinationen aus biometrischen Parametern. Dabei werden fast immer auch Abdominalmaße, meistens der Bauchumfang (AC), berücksichtigt. Diese Gewichtsformeln wurden alle von gesunden Feten, dessen Bauchumfänge im sonografischen Transversalschnitt weitestgehend einem Kreis entsprechen, abgeleitet.

Feten mit einer Omphalozele oder Gastroschisis zeigen gewöhnlich eine abnorme Bauchwandform, da sich viszerale Organe außerhalb der Bauchhöhle befinden. Sie ermöglichen daher keine zuverlässige sonografische Bauchumfangsbestimmung. Hinzu kommt, dass Feten mit Bauchwanddefekten häufig eine intrauterine Wachstumsrestriktion aufweisen.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Ziel dieser Studie war es daher, die Gewichtsschätzung bei Feten mit Bauchwanddefekten durch eine neue Formel ohne Abdominalmaße zu optimieren.

Material und Methoden

Diese **retrospektive Querschnittsstudie** schloss 380 Schwangerschaften mit Frühgeburten am Universitäts-Perinatalzentrum Franken in Erlangen zur Formelfindung ein. Berücksichtigt wurden Einlingsschwangerschaften mit lebender Frühgeburt (24+0 bis 37+0 SSW) ohne Fehlbildungen. Bei allen lag eine vollständige sonografische Fetometrie innerhalb von sieben Tagen vor Entbindung vor.

Da Feten mit Bauchwanddefekten häufig mit intrauteriner Wachstumsrestriktion und Frühgeburtslichkeit assoziiert sind, wurde so ein vergleichbares Kollektiv zur Formelfindung erstellt.

Zur Evaluierung der neuen Formel wurden 97 Feten mit Bauchwanddefekten (Gastroschisis: n=70; Omphalzele: n=27) aus den geburtshilflichen Zentren der Universitätskliniken Erlangen, Köln, Jena und Würzburg herangezogen.

Weitere Einschlusskriterien waren eine Einlingsschwangerschaft ohne zusätzliche fetale Fehlbildungen mit biometrischen Parametern von Kopf und Femur innerhalb von sieben Tagen vor Geburt.

Es wurde eine schrittweise Regressionsanalyse mit BW als abhängige Variable und biparietalem Durchmesser (BPD), frontooccipitalem Durchmesser (OFD), Kopfumfang (HC) und Femurlänge (FL) als unabhängige Parameter

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

durchgeführt. Außerdem wurden $x^{1/2}$, $x^{1/3}$, x^2 , x^3 , $\ln x$, $\log_{10} x$, e^x and 10^x (x = unabhängige Parameter) in den Regressionsprozess zur Erstellung einer „best-fit“ Formel hinzugefügt.

Zur Evaluierung des fetalen Schätzwichts (EFW) wurde die Genauigkeit mittels des prozentualen Fehlers (PE; $(EFW - BW)/BW \times 100$) und des absoluten prozentualen Fehlers (APE; $(|EFW - BW|)/BW \times 100$) untersucht. Außerdem wurde zur Beurteilung die „limits of agreement“ Methode von Bland und Altman verwendet.

In den Fällen der Evaluationsgruppe, in denen eine Bauchumfangmessung trotz Bauchwanddefekt vorlag, wurde die neue Formel mit zwei Hadlock-Formeln, der Formel von Warsof und der geschlechtsspezifischen Formel von Schild verglichen.

Ergebnisse:

Die neue, mittels Regressionsanalyse ermittelte, Formel lautet:

$$EFW = -145.577 + 23.724 \times FL^2 + 1.255 \times BPD^3 + 0.001 \times e^{OFD} - 0.0000406 \times 10^{FL} + 1.03 \times e^{FL} \text{ (EFW in g; Fetometriemaße in cm)}$$

- In der gesamten Evaluationsgruppe (n=97) betrug der mittlere PE -0,84 (SD: 12,03). Verglichen mit null ergab sich kein signifikanter Fehler (gepaarter t-Test: $P=0,495$).
- Der mittlere APE betrug 9,29.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

- In den Fällen, in denen eine Bauchumfangsmessung vorlag (n=67), wurde die neue Formel mit den allgemein gebräuchlichen Formeln verglichen. Die neue Formel hatte eine signifikant geringere Tendenz zur Unterschätzung des BW als alle anderen Formeln (verglichen mittels gepaarten t-Test). Ein Vergleich der SDs des PE der einzelnen Formeln mittels Varianztests ergab keinen signifikanten Unterschied. Die Mittelwerte der APEs wurden mittels Wilcoxon's Test verglichen. Die neue Formel zeigte den kleinsten mittleren APE. Dies war signifikant gegenüber den anderen Formeln ausgenommen der Schild-Formel.
- In der Evaluationsgruppe hatte die neue Formel die geringsten „limits of agreement“ (mittlerer Unterschied: -62 g (SD: 256)).

Diskussion

Dies ist die erste Formel, speziell erstellt und evaluiert für Feten mit Bauchwanddefekt. Die neue Formel zeigte eine ähnliche Zuverlässigkeit wie allgemein gebräuchliche Formeln für gesunde Feten. Herkömmliche Formeln zeigten bei der Gewichtsschätzung von Feten mit Bauchwanddefekten z. T. große systematische Abweichungen. Dies wurde durch die neue Formel verhindert. Der relative Fehler wurde durch die neue Methode nicht verbessert. Diese neue Formel ist eine akkurate Methode zur Gewichtsschätzung bei Feten mit Bauchwanddefekten.

Lit.: Siemer J, Hilbert A, Hart N, Hoopmann M, Schneider U, Girschick G, Müller A, Schild RL. Specific weight formula for fetuses with abdominal wall defects *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 397-400

Neue sonografische Gewichtsformel für Feten 1500 g

Markus Hoopmann¹, Britta Bernau¹, Jörn Siemer², Nicola Hart², Peter Mallmann¹, Ralf Schild³

1 UFK Köln;

2 UFK Mannheim;

3 UFK Erlangen

Das Geburtsgewicht ist einer der wichtigsten prädiktiven Faktoren der neonatalen Morbidität und Mortalität des SGA-Fetus. Eine genaue pränatale Gewichtsschätzung ist daher ein wertvolles Instrument für die Entbindungsplanung, welches in der geburtshilflichen Routine Einzug gehalten hat.

Eine Reihe von unterschiedlichen Formeln wurde in den letzten Jahrzehnten publiziert. Diese unterscheiden sich im Wesentlichen in der Wahl der berücksichtigten biometrischen Parameter und der Gewichtung dieser Werte. Zwar haben diese Methoden einen vernachlässigbaren systemischen Fehler, aber zufällige Fehler unter 7% wurden nur selten beschrieben [1,2].

Dies demonstriert einen allgemeinen Mangel an methodischer Genauigkeit, insbesondere bei kleinen Feten. Problematisch ist, dass die meisten Studien relativ kleine Kollektive mit eingeschränkter Bandbreite der eingeschleusten Gewichte untersucht haben. Meist handelte es sich um Termingeburten. Vorhergehende Studien [3,4] konnten zeigen, dass die Genauigkeit der Gewichtsschät-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

zung mit Hilfe der konventionellen Formeln von dem Gewichtsbereich abhängig ist.

Der größte Fehler wird hierbei bei Kindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g beschrieben.

Zwar gibt es Studien zur Gewichtsschätzung an kleinen Feten, diese leiden jedoch alle an einem eher kleinen Kollektiv. Daher war es Ziel der vorliegenden Studie, eine neue spezifische Formel an einem großen Kollektiv zur Gewichtsschätzung an Feten kleiner oder gleich 1500 g zu entwickeln. Diese neue Regressions-formel sollte dann mit konventionellen Methoden der Gewichtsschätzung verglichen werden.

Material und Methoden

Die **retrospektive Studie** schloss 366 Einlingschwangerschaften des Perinatalzentrums der *Universitätsfrauenklinik Köln* zwischen 1997 und 2006 zur Formelfindung ein.

Zur Evaluierung der neuen Formel wurde diese an einem zweiten Kollektiv von 93 Kindern des *Perinatalzentrums der Uniklinik Erlangen* zwischen 2003 und 2007 getestet. Teile dieses Datensatzes waren Bestandteil einer früheren Studie [4].

Einschlusskriterien waren vitale Einlingsschwangerschaften, Geburtsgewicht von 1500 g und niedriger, Ultraschalluntersuchung mit vollständiger Biometrie innerhalb von 7 Tagen vor Entbindung sowie die Abwesenheit von kindlichen Fehlbildungen oder Chromosomenstörungen.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Das Schwangerschaftsalter wurde anhand der fetalen Scheitel-Steiß-Länge im ersten Trimenon abgeglichen [5].

Eine Vielzahl von Ultraschallgeräten (Siemens Elegra, Siemens Sonoline, G60 S, Siemens Sienna, all Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany; GE Voluson 730 Expert, GE Healthcare, Solingen, Germany; Xario and Nemio systems, Toshiba Medical Systems, Neuss, Germany) wurden mit Standardtechniken verwandt [6,7].

Eine schrittweise Regressionsanalyse wurde angewandt mit dem Geburtsgewicht als abhängige Variable und den sonographischen Parametern als unabhängige Variable. Weiterhin wurden $x^{1/2}$, $x^{1/3}$, x^2 , x^3 , $\ln x$, $\log_{10} x$, e^x , und 10^x (x = parameter) der unabhängigen Variable in die Formelfindung eingeschlossen. Der cut-off Wert für die Selektion oder den Ausschluß von Covaraiblen war ein P-Wert von 0.05.

Zur Evaluierung wurden die Formeln nach Hadlock [8], Warsof [9], Campbell [10], Weiner, Scott [11] und Schild [12] verwandt (Table 1). Die Genauigkeit des geschätzten fetalen Gewichtes (estimated fetal weight = EFW) wurde mittels des prozentualen Fehlers (percentage error = PE = $(EFW - BW)/BW \times 100$) und dem absoluten prozentualen Fehler (absolute percentage error = APE = $|EFW - BW|/BW \times 100$) ermittelt.

Differenzen zwischen der neuen Formel und den etablierten Methoden wurden mittels Wilcoxon's Test für den mittleren APE und mittels *t*-test für mittleren PE ($p <$

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

5%) [13]. Die Messgenauigkeit wurde mit der "limits of agreement" Methode nach Bland and Altman untersucht [14].

Ergebnisse

Die klinischen Daten der Studienpatienten und ihrer Kinder werden in Tabelle 2 wiedergegeben.

Mittels schrittweiser Regressionsanalyse wurde folgende Formel als best-fit Formel für die Gewichtsschätzung ermittelt:

$$\text{EFW} = -349.726 + 0.955 \times \text{HC}^2 + 1.081 \times \text{AC}^2 + 1.874 \times \text{FL}^3.$$

In der Formel-Findungs-Gruppe (n = 366) lag R^2 bei 0.920. Der mittlere PE lag bei 0.9356 mit einer Standardabweichung (SD) von 10.50. Gleicht man den PE auf Null ab, wurde kein signifikanter Bias entdeckt (P value = 0.089). Der mittlere APE war 7.99.

In der Evaluierungsgruppe (n = 93) hatte die neue Formel einen mittleren PE von -2.76 (SD = 10.51). Gleicht man den PE auf null ab, so findet sich eine leichte Tendenz zur Unterschätzung des Geburtsgewichtes (P value = 0.013). Der mittlere APE war 8.78.

Table 3, 4 und 5 zeigen die Ergebnisse des Vergleiches der neuen Formel mit den konventionellen Methoden.

Diskussion

Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die eine spezifische Formel für kleine Feten an einem großen

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Kollektiv abgeleitet hat und diese dann an einem komplett unterschiedlichen Kollektiv evaluiert hat.

In dieser Evaluierungsgruppe konnte gezeigt werden, dass die Formel gute Ergebnisse im Bereich der Kinder unter 1500 g ermittelt.

Überraschender Weise bewährten sich die beiden Hadlock Formeln, obwohl diese nicht für kleine Feten entwickelt wurde, als die genaueste Methode zur Gewichtsschätzung. Beide Methoden unterschätzten das Geburtsgewicht leicht. Der mittlere APE, welcher systemische wie zufällige Fehler einschließt, war einer der niedrigsten unter den untersuchten Methoden..

Die Warsof Formel zeichnete sich durch den geringsten systemischen Fehler, aber einen sehr großen zufälligen Fehler aus.

Die Campbell Formel ergab den höchsten zufälligen Fehler (SD of PE: 14.60) und den weitesten „limit of agreement“. Daher muss der Nutzen dieser Methode bei kleinen Feten als limitiert angesehen werden.

Die Scott Formel, entwickelt an Feten unter 1000 g, zeigte an unserem Kollektiv einen kleinen systemischen und durchschnittlichen zufälligen Fehler.

Die Schild Formel hingegen, die ebenfalls an einem Kollektiv kleiner Feten entwickelt wurde, zeigte an vergleichsweise hohen systemischen Fehler bei durchschnittlichen zufälligem Fehler.

Die Weiner Formel, die an Feten mit einem Geburtsgewicht zwischen 370 g und 2240 g entwickelt wurde, wies

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

die ungenauesten Werte auf und erscheint ungeeignet für die Gewichtsschätzung an kleinen Kindern.

Bezüglich des mittleren APE war die neue Formel genauer als die Campbell und die Weiner Formel, aber nicht signifikant besser als die anderen Methoden. Obwohl die Methode an einem großen Kollektiv sehr kleiner Feten entwickelt wurde, konnte sie sich nicht die genaueste Formel im Vergleich zu konventionellen Formeln abheben.

Zu einem kann spekuliert werden, dass Parameter wie die Erfahrung des Ultraschallers, die Gerätequalität oder die Charakteristika der Feten einer Klinik eine einflussreichere Rolle spielen als erwartet. Hier könnten zukünftig anwenderbezogene Formeln eine Lösung bieten. Allerdings scheinen die Möglichkeiten von 2D bezogenen Formeln limitiert. Die Einführung der 3D-Technologie bietet hier einen neuen Ausblick durch Einbau von Volumen in die Gewichtskalkulation [15,16].

Die vorliegende Arbeit zeigt weiterhin die Schwäche von logistischen Regressionsmodellen in der Vorhersage des fetalen Gewichtes. Die best-fit Formel ist stets nur für das Studienkollektiv die optimale Formel. Ein flexibles, kontinuierlich lernendes statistisches System erscheint hier angebrachter. Den Vorteil eines solchen nicht-linearen Modells konnte aktuell auf dem Gebiet der Sonographie ovarieller Tumore belegt werden.[17].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende neue Formel eine akkurate Methode zur Einschätzung des fetalen Gewichtes bei Kindern unter 1500 g

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

bietet. Sie bietet jedoch keine substantiellen Vorteile im Vergleich zu konventionellen Formeln wie der Hadlock oder Scott Formel.

References

1. Beutler GM, Kurmanavicius J, Hoffmann M, Welzl E, Huch R, Bajka M: New nomogram for foetal weight estimation based on Hadlock's two-parameter formula. *Ultraschall in Med* 2004;25:58-64.
2. Dudley NJ: A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:80-89.
3. Kurmanavicius J, Burkhardt T, Wisser J, Huch R: Ultrasonographic fetal weight estimation: accuracy of formulas and accuracy of examiners by birth weight from 500 to 5000 g. *J Perinat Med* 2004;32:155-161.
4. Siemer J, Egger N, Hart N, Meurer B, Muller A, Dathe O, Goecke T, Schild RL: Fetal Weight Estimation by Ultrasound: Comparison of 11 Different Formulae and Examiners with Differing Skill Levels. *Ultraschall in Med* 2007 Jun 29: [Epub ahead of print].
5. Rempen A: [Vaginal ultrasonography in the first trimester. II. Quantitative parameters]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1991;195:163-171.
6. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, Zimmermann R: Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:126-135.
7. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Zimmermann R, Huch R, Huch A, Wisser J: Fetal ultrasound biometry: 2. Abdomen and femur length reference values. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:136-143.
8. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK: Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:333-337.
9. Warsof SL, Gohari P, Berkowitz RL, Hobbins JC: The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128:881-892.
10. Campbell S, Wilkin D: Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:689-697.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

11. Scott F, Beeby P, Abbott J, Edelman D, Boogert A: New formula for estimating fetal weight below 1000 g: comparison with existing formulas. *J Ultrasound Med* 1996;15:669-672.
12. Schild RL, Fell K, Fimmers R, Gembruch U, Hansmann M: A new formula for calculating weight in the fetus of $<$ or $=$ 1600 g. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:775-780.
13. Snedecor GW, Cochran WG: Comparison of two correlated variances in paired samples. in *Statistical Methods*. Ames: Iowa State University Press, 1989, 192-193.
14. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.
15. Schild RL, Fimmers R, Hansmann M: [Can 3D volumetric analysis of the fetal upper arm and thigh improve conventional 2D weight estimates?]. *Ultraschall Med* 1999;20:31-37.
16. Song TB, Moore TR, Lee JI, Kim YH, Kim EK: Fetal weight prediction by thigh volume measurement with three-dimensional ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2000;96:157-161.
17. Van Calster B, Timmerman D, Lu C, Suykens JA, Valentin L, Van Holsbeke C, Amant F, Vergote I, Van Huffel S: Preoperative diagnosis of ovarian tumors using Bayesian kernel-based methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:496-504.

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Anhang:

Table1: The nine regression formulae for estimating fetal weight that were considered in the evaluation group. AC, abdominal circumference; BPD, biparietal diameter; FL, femur length; HC, head circumference.

Regression formula	Year of publication	Regression equation
Hadlock I [8]	1985	BPD, HC, AC, FL
Hadlock II [8]	1985	BPD, AC, FL
Warsof [9]	1977	BPD, AC
Campbell [10]	1975	AC
Scott [11]	1996	HC, AC, FL
Schild [12]	2004	HC, AC, FL
Weiner I	1985	HC, AC, FL
Weiner II	1985	HC, AC
New formula	2008	HC, AC, FL

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Table 2: The principal clinical parameters studied for the formula-finding group and the evaluation group.

Parameter	Formula-finding group (n = 366)	Evaluation group (n = 93)
	Median (range)	Median (range)
Maternal age (years)	31 (16–45)	31 (17–42)
Pregnancies	2 (1–9)	2 (1–7)
Parity	0 (0–8)	0 (0–5)
Gestational age at the time of delivery (weeks + days)	27+5 (21+3 – 36+6)	28+1 (20+6 – 36+6)
Period between ultrasound and delivery (days)	1 (0–7)	1 (0–5)
Birth weight (g)	955 (370–1500)	990 (410–1500)

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Table 3: Mean value and standard deviation (SD) of the percentage error (PE) for each regression formula in the evaluation group (n = 93). Mean values were compared between the new formula and all other equations using the *t*-test. With Bonferroni adjustment, *P* values of less than 0.006 were considered to be significant. Correlated variance tests were carried out using the Snedecor and Cochran method [13]. *R* values greater than 0.205 were considered to be significant. Mean value and range of the absolute percentage error (APE) for each regression formula in the evaluation group. Mean values were compared between the new formula and all other equations using Wilcoxon's test. With Bonferroni adjustment, *P* values of less than 0.006 were considered to be significant.

Regression formula	PE Mean (SD)	PE <i>P</i> value	PE Variance <i>R</i> value	APE Mean (range)	APE <i>P</i> value
Hadlock I	-3.91 (10.30)	0.054	0.039	8.79 (0.13-25.74)	0.678
Hadlock II	-2.38 (10.30)	0.559	0.035	8.39 (0.08-29.18)	0.892
Warsof	-0.26 (11.59)	0.010	0.129	9.04 (0.31-37.47)	0.633
Campbell	-1.95 (14.60)	0.549	0.360	11.64 (0.14-44.13)	0.002

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Scott	-1.44 (11.62)	0.088	0.157	8.75 (0.26- 55.09)	0.436
Schild	-5.79 (10.16)	<0.001	0.051	9.48 (0.11- 28.66)	0.172
Weiner I	-10.85 (9.68)	<0.001	0.147	12.09 (0.10- 30.58)	<0.001
Weiner II	-7.49 (11.86)	<0.001	0.181	11.48 (0.46- 31.07)	0.001
New formu- la	-2.76 (10.50)	-	-	8.78 (0.34- 29.13)	-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Table 4: Limits of agreement between estimated fetal weight and birth weight at delivery of the evaluation group (n = 93). SD, standard deviation.

Regression formula	Mean (SD), g	95% limits of agreement, g
Hadlock I	-40 (109)	-258 to 178
Hadlock II	-26 (109)	-244 to 192
Warsof	-6 (121)	-248 to 236
Campbell	-25 (145)	-315 to 265
Scott	-22 (103)	-228 to 184
Schild	-72 (110)	-292 to 148
Weiner I	-117 (116)	-349 to 115
Weiner II	-84 (136)	-356 to 188
New formula	-25 (102)	-229 to 179

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Table 5: Percentages (Perc) of fetal weight estimations falling within discrepancy levels of $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, and $\pm 20\%$ of the actual birth weight using different regression formulae. *P* values were calculated using the chi-squared test, and with Bonferroni adjustment, values of less than 0.006 were considered to be significant.

	5%		10%		15%		20%	
Regression formula	%	<i>P</i> values	Perc	<i>P</i> values	Perc	<i>P</i> values	Perc	<i>P</i> values
Hadlock I	38.7	0.022	64.5	0.830	79.6	0.410	92.5	0.712
Hadlock III	37.6	0.068	62.4	0.830	83.9	0.784	93.5	0.460
Warsof	35.5	0.170	61.3	0.667	79.6	0.410	91.4	1.000
Campbell	28.0	0.819	49.5	0.005	71.0	0.003	86.0	0.064
Scott	34.4	0.253	64.5	0.830	83.9	0,784	97.8	0.026
Schild	31.2	0.648	57.0	0.196	79.6	0.410	92.5	0.712
Weiner I	22.6	0.170	47.3	0.001	58.1	<0.001	83.9	0.010
Weiner II	24.7	0.361	52.7	0.031	68.8	<0.001	81.7	0.001
New formula	29.0	–	63.4	–	84.9	–	91.4	–

IUGR führt zu veränderter Expression vasculärer extrazellulärer Matrixmoleküle im Rattenmodell

Andrea Hartner, Kathrin Zehnter, Christian Plank, Jörg Dötsch, Wolfgang Rascher, Karl F. Hilgers (UKK Erlangen)

Ziel:

Eine Reihe epidemiologischer Studien zeigt eine Assoziation zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion und erhöhtem Risiko, im späteren Leben an kardiovaskulären Erkrankungen und Atherosklerose zu erkranken. Frühe strukturelle und funktionelle Veränderungen im kardiovaskulären System könnten nach intrauteriner Wachstumsrestriktion an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt sein. Wir untersuchen die Hypothese, dass intra-uterine Wachstumsrestriktion zu frühen Gefäßveränderungen im Rattenmodell einer intrauterinen Wachstumsrestriktion führen.

Methoden:

Eine intrauterine Wachstumsrestriktion wurde in Ratten induziert, indem den Muttertieren während der Gestation eine proteinarme Diät (8%) gefüttert wurde. Aorten und Carotiden wurden von neugeborenen und 70 Tage alten wachstumsrestringierten Nachkommen gesammelt. Mittels real-time PCR wurde die Expression verschiedener inflammatorischer und fibrotischer Marker bestimmt. Morphometrische, histologische und immunhistochemische Analysen wurden durchgeführt.

Ergebnisse:

Aorten neugeborener wachstumsrestringierter Ratten waren morphologisch unauffällig im Vergleich mit Kontrolltieren. Parameter der Zellaktivierung, Proliferation, Entzündung oder Fibrose waren unverändert. Die Expression des profibrotischen Zytokins CTGF war allerdings bereits dreifach erhöht.

Am 70. Lebenstag konnten keine Blutdruckunterschiede zwischen wachstumsrestringierten und Kontrolltieren detektiert werden. Ausserdem zeigten sich zu diesem Zeitpunkt noch keine morphologischen oder histologischen Veränderungen. Zellaktivierung, Zellproliferation und Entzündungsmarker unterschieden sich nicht zu Kontrolltieren. Die Expression von Kollagen I war aber fünffach, und die von Fibrillin-1 dreifach erhöht in den Karotiden der wachstumsrestringierten Ratten am 70. Lebenstag im Vergleich zu Kontrollen. Im Gegensatz dazu war die Expression von Elastin und anderen Matrixmolekülen nicht verändert.

Schlussfolgerungen:

Im Niedrigproteinmodell der Ratte führt intrauterine Wachstumsrestriktion - weder bei Geburt, noch im Jugendalter - zu strukturellen Veränderungen der Gefäße, sondern führt lediglich zu einer vermehrten Expression einiger vaskulärer Matrixmoleküle. Veränderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix in der Gefäßwand könnten aber wachstumsrestringierte Ratten für eine Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen prädisponieren.

Profibrotische und -inflammatorische Prozesse in Lungen nach IUGR: Prädispositon für allergische Atemwegserkrankungen.

Alejandre Alcazar M.A., Östreicher I, Rascher W, Plank C, Dötsch J Kinder- und für Jugendklinik der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Hintergrund:

In den letzten Jahren konnte in Studien gezeigt werden, dass die IUGR zu verschiedenen Atemwegserkrankungen, wie zum Beispiel obstruktive Lungenerkrankungen wie Asthma und Bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeburtlichkeit prädisponiert.

So findet sich bereits bei Kindern nach intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) ohne weitere pulmonale Vorschädigung eine erniedrigte Einsekundenkapazität (FEV1). Die kausale Beziehung zwischen IUGR und den pulmonalen Folgen ist ebenso unbelegt wie die zugrunde liegenden Mechanismen.

Hypothese:

In unserer Studie soll dargelegt werden, dass im Rahmen einer IUGR als Risikofaktor die Expression profibrotischer und proinflammatorischer Marker in der Lunge erhöht ist und dies konsekutiv zu einer veränderten Lungenphysiologie führt.

Methoden:

Die Induktion einer IUGR erfolgt durch eine isokalorische Proteinmangelernährung (LP) vom Zeitpunkt der Konzeption bis zur Geburt. Die Kontrollgruppe erhält ein Futter mit normalem Proteingehalt (NP). Die Lungenfunktionen mittels Ganzkörperplethysmographie wurden am Tag 26 postnatal durchgeführt. RNA, Protein, sowie in Paraffinkonservierte Lungenpräparate wurde an Tag 42, 70 und 120 gewonnen.

RealTime-PCR, Western Blot und immunhistochemische Analysen wurden sodann durchgeführt und mit Kontrolltieren (NP) verglichen.

Ergebnisse:

- In LP-Tieren findet sich postnatal keine signifikante Erhöhung profibrotischer Marker wie OPN, MCP, PAI1 und TGF- β 1.
- Zytokine wie IL-6 und IL-13, die sowohl proinflammatorische Wirkung haben wie auch in der Genese pulmonarer Fibrose involviert sind, sind bei Neonaten signifikant erniedrigt.
- An Tagen 42 und 70 ist eine signifikante Erhöhung der genannten Marker und eine erniedrigte Expression des IL-10 als antifibrotischen Marker zu vermerken.
- Am Tag 120 zeigt sich zudem eine deutliche Erhöhung der mRNA-Expression des profibrotisch wirkenden TGF β 1, ebenso von TIMP1 und TIMP2.
- In der Lungenfunktion zeigt sich bei LP-Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe (NP) signifikant erhöhte penh-

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Werte als Surrogatparameter für eine bronchopulmonale Obstruktion.

Schlussfolgerung:

IUGR führt zu einer eingeschränkten Lungenfunktion im Sinne einer Obstruktion und zudem zu zeit-abhängigen inflammatorischen und profibrotischen Prozessen.

Daher lässt sich spekulieren, dass IUGR zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer entzündlichen Atemwegserkrankung im prädisponiert.

Immunologische Untersuchungen am IUGR-Modell der Ratte

Christian Grillhösl, Christian Plank, Manfred Lehner, Wolfgang Holter und Jörg Dötsch
Kinder- und für Jugendklinik der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Hintergrund:

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Kinder, die aufgrund einer pränatalen Mangelversorgung bei Geburt zu klein waren, in der späteren Entwicklung vermehrt unter metabolischen, kardiovaskulären und renalen Folgeerkrankungen leiden. Es wird vermutet, dass hier unter anderem immunologische Prozesse eine entscheidende Rolle spielen. Im Tiermodell der Ratte mit intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR) lassen sich

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

diese Erkenntnisse reproduzieren, so zeigt sich zum Beispiel ein deutlich schlechterer Verlauf einer induzierten Glomerulonephritis bei IUGR-Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren.

Hypothesen:

Die Induktion einer IUGR führt zu inflammatorischen Veränderungen im Nierengewebe betroffener Tiere. Dies könnte einen Aspekt der perinatalen Programmierung darstellen. Außerdem gehen wir von einer veränderten systemischen Immunität bei IUGR-Tieren im Vergleich zu normalgewichtigen Geborenen aus.

Methoden:

Zur Untersuchung dieser Fragestellung dienen zwei unterschiedliche IUGR-Tiermodelle in der Ratte. Die IUGR wird zum einen durch Proteinmangelernährung während der Schwangerschaft induziert, zum anderen durch Ligatur der Aa. uterinae im letzten Drittel der Schwangerschaft, was zur Hypoxie und Minderversorgung bei den Feten führt. Nach postpartaler Wurfreduktion auf sechs männliche Tiere erfolgt die Untersuchung der zellulären sowie der humoralen Komponenten des Immunsystems am 1., 23., 40. und 70. Lebenstag. Zusätzlich werden Organe entnommen (Niere, Milz, Thymus) und histologisch, sowie nach Collagenaseverdau durchflusszytometrisch auf enthaltene Immunzellen hin untersucht.

Ergebnisse:

- Immunhistochemische Färbungen zeigen, dass IUGR-Tiere in Organen wie der Niere vermehrt profibrotische und entzündliche Veränderungen im Vergleich zu Kontrolltieren aufweisen.
- Die Untersuchung der zellulären Komponenten des Immunsystems (B-/T-Zell-Differenzierung) zeigten bisher keine signifikanten Unterschiede zwischen IUGR- und Kontrolltieren.
- Untersuchungen zu Immunglobulinspiegeln sowie zu spezifischen Antikörpertitern (OVA) sind noch nicht abgeschlossen.

Schlussfolgerung:

Inflammatorische Prozesse im Nierengewebe von Tieren nach IUGR sind im Vergleich zu Kontrolltieren erhöht. Ob dieser Prozess für die Folgererkrankungen nach IUGR eine Rolle spielt, muss noch geklärt werden. Hinsichtlich des zellulären Immunstatus scheinen sich IUGR- und Kontrolltiere nur marginal zu unterscheiden. Ob sich die Immunantwort bei Provokation unterscheidet, werden weitere Untersuchungen zeigen.

Does our food approach the Common Optimum Taste ?

Hermanussen M¹, Gonder U², Stegemann D³, Hoffmann G³
¹Aschauhof, Altenhof, Germany, ²Hünstetten, Germany,
³Childrens University Clinic, Heidelberg, Germany

Common sense teaches us: traditional pizza, spaghetti, and lentils differ in taste. Yet, recent innovations in food technology using fermentation, extraction, encapsulation, fat replacement, and many other techniques, leading to new food ingredients have significantly modified many traditional dishes. We were interested to study to what extent frequently purchased convenience food still maintains well-known and distinguishable taste features, or whether they lost their natural taste characteristics.

Quantitative spectra of free amino acids (AA) of 6 frequently purchased convenience dishes (pizza, spaghetti, ravioli, lentil soup, chicken Cordon Bleu, cheeseburger) were performed by quantitative AA analysis (ion-exchange chromatography on an automated AA analyser). GABA concentrations were controlled (stable isotope dilution GC-MS method). The spectra of free AA revealed striking resemblance between the six dishes. When comparing the spectra with the composition of protein bound AA of the major natural ingredients, it became obvious that free AA spectra did not reflect the natural protein-bound AA. Free cysteine (CYS) was comparably rare in all probes, and the ratio ALA vs. GLY that in natural food usually ranges near 1.0, was markedly elevated in ravioli (6.2), spaghetti (4.7),

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

and in cheeseburger (4.2). Also taste probes of these dishes when pureed and slightly coloured, appeared almost indistinguishable. Only 18/68 persons were able to distinguish between all dishes, 22/68 persons did not even identify half of the probes.

CONCLUSION: Modern food technology maximizes palatability by novel combinations of all prototypical tastes, thereby converting well-known traditional dishes into "over-delicious" and largely indistinguishable creations with a Common Optimum Taste (COT).

Referenten 2008

Alejandro Alcazar Miguel A.
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
miguel.alejandre@ uk-erlangen.de

Brune Thomas, PD Dr.med., Oberarzt
Uni Kinderklinik
Gerhard -Hauptmann-Str. 35
D-39108 Magdeburg
Tel. +49 3916717498; Fax +49 3916717490
thomas.brune@medizin.uni -magdeburg.de

Brune Bettina, Dipl. oec.troph. (FH)
Eichendorffstraße 20a
39114 Magdeburg
Tel. +49 3918380840
bettina@familiebrune.de

Dötsch Jörg, Prof. Dr.med.,
stellvertretender Ärztl. Direktor
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
Tel. +49 9131 853317; Fax +49 9131 8533706
jörg.doetsch@ uk-erlangen.de

Geisel Jürgen, Prof. Dr.med., Oberarzt
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klin.Chemie/Laboratoriumsmedizin / Zentrallabor
Gebäude 57
D-66421 Homburg/Saar
Tel. +49 6841-16-30706
juergen.geisel@uniklinikum-saarland.de

Grillhösl Christian
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
christian.grillhoesl@ uk-erlangen.de

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Grulich-Henn, Jürgen, Dr.med., Oberarzt
Leiter Bereich Diabetologie
Kinderklinik Universitätsklinikum
Im Neuenheimer Feld 672
D-69120 Heidelberg
Tel. +49 6221-562311
juergen.grulich-henn@med.uni-heidelberg.de

Hartner Andrea, PD Dr.med.
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
Tel. 09131-8533998
andrea.hartner@uk-erlangen.de

Hermanussen Michael, Prof.Dr.med.
Päd.Praxis
Aschauhof 3
24340 Altenhof
Tel. 04351-41738
hermanussen.aschauhof@t-online.de

Hoopmann Markus, Dr.med., Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde/Geburtshilfe
der Universität zu Köln
Kerpener Str. 34
50931 Köln
Tel: +49 221 478 4975; Fax: +49 221 478 4998
Markus.Hoopmann@uk-koeln.de

Hunger-Battefeld Wilgard, PD Dr.med., Oberärztin
Internistin/Endokrinologin/Diabetologin DDG
Klinik für Innere Medizin III
Universitätsklinikum Jena
07740 Jena
Tel. +49 3641 932 43 23
Fax +49 3641 932 68 32
wilgard.hunger-battefeld@med.uni-jena.de

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Konrad Thomas, PD Dr.med.
Institut f. Stoffwechselforschung
Heidelberger Str. 13
D-60327 Frankfurt/Main
Tel. +49 69 2400 5777,
Fax +49 69 2426399
t.konrad@em.uni-frankfurt.de

Lackmann Gerd Michael, PD Dr.med.
Päd. Praxis
Reinstorfweg 10 a
D-21107 Hamburg
Tel. +49 40 758811
Fax +49 40 7534235
GMLackmann.praxis@t-online.de

Levy-Marchal Claire, MD
Directeur de l'unité
Unite 690 INSERM Hôpital Robert Debre
48, Bld Sérurier
75935 PARIS CEDEX 19 FRANCE
off : +33 1 40 03 19 92
secr : +33 1 40 03 19 87; fax : +33 1 40 40 91 95
<http://www.u690.idf.inserm.fr/>
levymarchal@gmail.com

Liebhaber Gisela, Dr.med.
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
Tel. 09131-8533118; fax 09131-8533113
gisela.liebhaber@uk-erlangen.de

Martin David, Dr. med.
Universitätskinderklinik
Hoppe-Seyler Strasse 1
D-72076 Tübingen
Tel. +49 7071 29 83795
Fax +49 7071 29 4157
david.martin@med.uni-tuebingen.de

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Mihatsch Walter, PD Dr.med., Chefarzt
Klinik f. Kinder-Jugendmedizin
Diakonieklinikum
Am Mutterhaus 1
D-74523 Schwäbisch-Hall
Tel. +49 791 753-1
Fax +49 791 753 4972
walter.mihatsch@diaksha.de

Nüsken Kai, Dr.med.
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
kai-dietrich.nuesken@ uk-erlangen.de

Prätorius Mark, Dr. med.
Leiter der Sektion
Otologie und Neuro-Otologie
Hals-Nasen-Ohrenklinik
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
D-69120 Heidelberg
Tel.: 0 62 21-56 67 05
mark.praetorius@med.uni-heidelberg.de

Prawitt Dirk, PD Dr.med.
Leiter Sektion Molekulargenetisches Labor
Uni Kinderklinik Mainz
Langenbeckstrasse 1,
D-55101 Mainz
Tel.: +49-6131-393-3335; Fax: +49-6131-393-0227
prawitt@molgen.medizin.uni-mainz.de

Rodekamp Elke, Dr.med.
Institut AG Experimentelle Geburtsmedizin,
Klinik für Geburtsmedizin, Charite,
Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
D-13503 Berlin
Tel. +49-30-450 524218, Fax +49-30 450 524928
elke.rodekamp@charite.de

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Saenger Paul , MD

Montefiore Medical Center, Department of Pediatrics,
Albert Einstein College of Medicine,
Bronx, NY 10467, USA.
111East 210thStreet,
USA Bronx,New York 10467
Tel. +17189204664, Fax +17184055609
phsaenger@aol.com

Schwab Matthias, PD Dr.med

Med.Fak., Dep. of Neurology
Experimentelle Neurologie/Fetale Programmierung
Friedrich Schiller University
D-07743 Jena
Tel. +49 3641 935005; Fax +49 3641 935424
matthias.schwab@med.uni-jena.de

Schwarz Hans-Peter, Prof.Dr.med.

Leiter der Abt. Päd. Endokrinologie
Dr.von Haunersche Kinderspital der Universität München
Kinderklinik und KinderPoliklinik
Lindwurmstr. 4
D-80337 München
Tel. +49 89 5160 2811
hp.schwarz@med.uni-muenchen.de

Siemer Jörn, Dr.med., Oberarzt

Universitätsfrauenklinik Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel. +49-621-3832382
joern.siemer@gyn.ma.uni-heidelberg.de

Strowitzki Thomas, Prof.Dr.med.,

Ärztl. Direktor
Abt. Gynäkologische Endokrinologie
und Fertilitätsstörungen
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg
Voßstr. 9
D-69115 Heidelberg
Tel. +49 6221 567910; Fax +49 6221 564099
thomas.strowitzki@med.uni-heidelberg.de

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Tzschoppe Anja, Dr.med.
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
aastuppy@yahoo.com

Zabransky Siegfried, Prof.Dr.med.
Institut für Päd. Endokrinologie und
Präventivmedizin (IPEP)
Im Fuchstal 8
D-66424 Homburg/Saar;
Tel. +49 6841 172 785
www.sga-syndrom.de
info@sga-syndrom.de; szabransky@web.de

Zaiss Inka, Dr.med.
Frauenklinik
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Tel/Fax: +49-621 383 2290
inka.zaiss@gyn.ma.uni-heidelberg.de

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

Inhaltsverzeichnis:

Seite

4 Vorwort
 9 Programm
 10 Themenübersicht der Beiträge
 14 Abstraktband 2008-06-14

15	Paul Saenger	Postnatal weight gain and metabolic risk in children SGA?
18	David Martin	Knochenalter und Knochendichte vor und während Wachstumshormonbehandlung bei kleinwüchsigen SGA-Kindern: Ergebnisse der Bone X-pert Methode
28	Elke Rodekamp	Erhöht frühes Stillen das Übergewichtsrisiko bei Kindern diabetischer Mütter via vermehrte neonatale Gewichtszunahme?
30	Jörg Dötsch	Glukoseregulation bei Neugeborenen und Frühgeborenen
33	Gisela Liebhaber	Differentialdiagnose bei Hypoglykämien eines makrosomen Neugeborenen
35	Hans-Peter Schwarz	Insulinresistenz bei SGA
38	Jürgen Grulich-Henn	Metabolisches Syndrom bei Kindern und Jugendlichen
40	Thomas Strowitzki	Insulinresistenz bei Polyzystischem-Ovar-Syndrom
47	Thomas Konrad	Das EGIR-RISC-Projekt
49	Wilgard Hunger-Battfeld	Diabetes in der Schwangerschaft
66	Claire Levy-Marchal	The fetal origins of insulin resistance

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

69	Jürgen Geisel	Einfluss der Epigenetik auf die Genregulierung
72	Dirk Prawitt	Epigenetische Einflüsse auf die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsstörung
74	Thomas Brune	Die Rolle der DNA-Methylierung beim „fetal programming“ und der Entwicklung des metabolischen Syndroms
80	Bettina Brune	Übergewicht der Mutter induziert während der Schwangerschaft geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wachstumsmuster: Ein Hinweis auf x-chromosomale Ursache der i.ut. Wachstumsrestriktion
89	Anja Tzschoppe	FIPS-Studie
92	Anja Tzschoppe	Unterschiede der Genexpression in Abhängigkeit von der Entnahmestelle im Bereich der Plazenta - aktuelle Daten aus der FIPS-Studie
93	Kai Nüsken	Pränatale metabolische Programmierung in der Ratte: Was können unterschiedliche Tiermodelle aussagen?
97	Matthias Schwab	Was nehmen wir in utero wahr und was erinnern wir im späteren Leben?
100	Inka Zaiss	ECMO-Zentrum Mannheim: Indikationen und peripartales Management
104	Jörn Siemens	Neue sonografische Gewichtsformel für Feten mit Bauchwanddefekten
108	Markus Hoopmann	Neue sonografische Gewichtsformel für Feten = 1500 g
122	Andrea Hartner	IUGR führt zu veränderter Expression vasculärer extrazellulärer Matrixmoleküle im Rattenmodell

6. interdisziplinärer SGA-Workshop 27.-28.6.2008 Kloster Schöntal

124	Alejandro Alcazar	Profibrotische und Proinflammatorische Prozesse in Lungen nach IUGR: Prädisposition für allergische Atemwegserkrankungen
126	Christian Grillhösl	Immunologische Untersuchungen am IUGR-Modell der Ratte
129	Michael Hermanussen	Does our food approach the Common Optimum Taste?

131 Referenten, Adressenliste