

Siegfried Zabransky (Hrsg.)

SGA-Syndrom und IUGR:

- **Physiologie des fetalen Wachstums**
- **Intrauterine Wachstumsrestriktion**
- **Fetale Programmierung**
- **Ernährungsprävention**
- **Reproduktionsmedizin**



Vorwort
zum Abstraktband
7.interdisziplinärer SGA-IUGR-
Workshop 26.-27.6.2009 in
Kloster Schöntal

Der erste interdisziplinäre SGA-Workshop fand im Februar 2003 in der Fasanerie (Zweibrücken) statt. Meine Absicht war es, den Themenkomplex SGA/IUGR nicht nur mit pädiatrischen Endokrinologen zu diskutieren, sondern Kolleginnen und Kollegen auch anderer Disziplinen einzubinden. Anzusprechen waren Neonatologen, Geburtshelfer, Gynäkologen, Pränatalmediziner, aber auch Vertreter der Fächer Pathologie (Plazentafunktion), Neurologie und wegen der Spätfolgen im Erwachsenenalter auch Internisten.

2009 treffen wir uns nun bereits zum 7. Workshop (2003-2006 in Zweibrücken und Homburg/Saar; seit 2007 in Kloster Schöntal).

Die ehemalige Klosteranlage Kloster Schöntal (im Jagsttal gelegen) haben wir zum dritten Mal als Veranstaltungsort ausgewählt. Die Räume des ehemaligen Zisterzienserklosters (Klostergründung vor 850 Jahren) mit dem herrlichen Festsaal, dem imposanten Treppenhaus, dem Kreuzgang, den als Gästeräume umgebauten Zellen, und ganz besonders auch die basilikaartige barocke Klosterkirche, sowie die auf termin-gestresste Kliniker beruhigend wirkende Natur rings um die Anlage, tragen zum stilvollen Ambiente bei.

**7.interdisziplinärer SGA/IUGR-Workshop
26.-27.Juni 2009 Kloster Schöntal**

Große Ansammlungen würden hier stören. Der Teilnehmerkreis wurde daher auch auf eine kleine Teilnehmerzahl von 40-70 beschränkt.

2009 sind 24 Vorträge vorgesehen:

TOP1: IUGR aus gynäkologischer Sicht:

TOP2: IUGR aus pädiatrischer Sicht

TOP3: fetale Programmierung (Mismatch-Theorie)
und frühkindliche Prägung

TOP4: Ernährungsprävention

TOP5: Reproduktionsmedizin

Herr Helmut Eisel, einer der auch international besten Klarinetten, wird den Workshop am Do.25.6.09 in der Klosterkirche mit Klassik und Klezmerimprovisationen sowie am Freitag mit dem Klarinettenkonzert A-Dur von Mozart musikalisch einstimmen.

Die Workshops finden firmenunabhängig statt. Die Themen stehen nicht in Bezug zu irgendwelchen pharmazeutischen Produkten. Das bringt kein Geld ein, macht aber frei.

Ich danke allen Teilnehmern des Workshops, die z.T sehr weite Wege auf sich nehmen (Hamburg, Berlin, Rostock, Leverkusen, Magdeburg, Jena, Saarbrücken, Homburg, London!), und trotz des permanenten beruflichen Stress, verbunden mit chronischem Zeitmangel, sich die Zeit nahmen für das Schreiben eines Abstrakts für den Proceedingband, und die Vorbereitung der sicherlich auch 2009 wieder exzellenten Vorträge.

**7.interdisziplinärer SGA/IUGR-Workshop
26.-27.Juni 2009 Kloster Schöntal**

Ich hoffe sehr, dass das Konzept unserer Workshops auch für die kommenden Jahre stimmt und angenommen wird, so dass es mir gegönnt sein möge, auch den 10. Workshop im Jahr 2012 organisieren zu dürfen. Dann wird es an der Zeit sein, dass Jüngere sich darum kümmern.

Internationale und nationale Fachkongresse mit zum Teil Tausenden von Teilnehmern sind notwendige Übel, an denen man teilnehmen muss, um zu sehen und gesehen zu werden (und natürlich auch, um sich zu informieren).

Ein Workshop mit Kolleginnen/Kollegen, die man kennt, und bei dem man auch immer wieder Neue kennenlernt, sich austauscht, gemeinsame Studien anregt und auch ausführt, und bei dem auch Jüngere sich üben im Vortrag wissenschaftlicher Studien, ist dazu eine, wie ich meine, sehr gute Ergänzung.

Ich hoffe, Sie haben alle eine unbeschwerte Anreise und werden mit dem Wunsch abreisen, auch 2010 wieder dabei zu sein.

Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky

Homburg, im Juni 2009

Abstraktband 2009

herausgegeben von Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky
Institut für pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP)
Homburg/Saar

Themen:

-
- 1-Physiologie des fetalen Wachstums**
 - 2-Intrauterine Wachstumsrestriktion**
 - 3-Fetale Programmierung und
frühkindliche Prägung**
 - 4-Ernährungsprävention**
 - 5-Reproduktionsmedizin**

Programm

- **Do.25.6.2009,**

ab 18h **Get together**

19 h30 **Konzert in der Basilika:**

Klassik und Klezmerimprovisationen

(Helmut Eisel Klarinette, Richard Ebersbach Klavier)

(www.helmut-eisel.de)

- **Fr.26.6.2009:**

**Eröffnung des Workshop um 8h mit dem
Klarinettenkonzert, Mozart A-Dur (Helmut Eisel)**

Vorträge/Diskussionen:

Workshop:

Beginn: Fr. 26.6.09 (9h); Ende: Sa. 27.6.2009 (13h)

Veranstalter: Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky,
Institut f. Päd. Endokrinologie und Präventionsmedizin (IPEP),
Im Fuchstal 8, D-66424 Homburg/Saar;
Tel. 0170 4124 681/ 06841172785
info@sga-syndrom.de
www.sga-syndrom.de

in enger Zusammenarbeit mit der
Uni-Kinderklinik Erlangen (Prof.Dr. J. Dötsch),
Frauenklinik Friederikenstift Hannover(Prof.Dr. R. Schild),
Uni-Frauenklinik Jena (Prof. E. Schleußner),
Frauenklinik Leverkusen (CA PD Dr. K. Ertan),

sowie der SGA-Arbeitsgruppe der Uni-Kliniken und Einrichtungen
Berlin, Erlangen, Frankfurt/M., Hamburg, Homburg, Jena, Köln,
Magdeburg, Rostock, Saarbrücken, u.a.

***Intrauterine Wachstumsheimmung (IUGR)
aus gynäkologischer Sicht***

1-Physiologie des fetales Wachstum

Dötsch Jörg, Erlangen

**2-Intrauterine Wachstumsrestriktion:
Definition, Differentialdiagnose und
Ursachen**

Bald Rainer, Pränatalmedizin, Klinikum Leverkusen

3-Genetische Aspekte

Held Karsten, Praxis für Humangenetik Hamburg

**4-Infektiöse und inflammatorische
Ursachen**

Maul Holger, Marienkrankenhaus Hamburg

**5-Einfluss des Rauchens in der Schwan-
gerschaft auf die Hypo- und Hyper-
trophierate der Neugeborenen bei unter-
gewichtigen, normalgewichtigen
und adipösen Müttern**

*Briese Volker, Frauenklinik am Klinikum Südstadt
Rostock; Voigt Manfred, Institut f. Perinatale Auxologie
am Klinikum Südstadt Rostock*

6-Risiken für IUGR bei Spätgebärenden

*Briese Volker, Frauenklinik am Klinikum Südstadt
Rostock; Voigt Manfred, Institut f. Perinatale Auxologie
am Klinikum Südstadt Rostock*

7-Diagnostik der IUGR

Ertan Kubilay, FK Klinikum Leverkusen

8-Pränatales Management bei IUGR

Schild Ralf, FK Friederikenstift Hannover

***Intrauterine Wachstumshemmung (IUGR)
aus pädiatrischer Sicht***

**9-Vorstellung von Geburtsgewichts-
perzentil werten für sehr frühe Frühge-
borene (<-31 Schwangerschaftswochen)
nach Tagen**

Olbertz Dirk, Kinderklinik am Klinikum Südstadt
Rostock, *Voigt Manfred* Institut für Perinatale
Auxologie am Klinikum Südstadt Rostock

**10-Folgen der Energiesparschaltung nach
IUGR für das spätere Leben**

Struwe Ellen, UKK Erlangen

**11--Muskel-Knochen-Interaktionen bei
Kindern nach IUGR bzw. bei SGA**

Fricke Oliver, UKK Köln

**12-Kardiale entzündliche und fibrotische
Veränderungen nach intrauteriner Wach-
stumsrestriktion im Niedrigprotein-Ratten-
modell**

Andrea Hartner, Miguel Alejandro-Alcazar, Fabian
Fahlbusch, Christian Plank, Wolfgang Rascher, Karl
Hilgers und Jörg Dötsch,
Kinder- und Jugendklinik und Medizinische Klinik 4,
Universitätsklinikum Erlangen

**13-IUGR und Lunge: Risiko für eine
gestörte Lungenentwicklung und Prädis-
position für inflammatorische und profi-
brotische Erkrankungen**

¹*Alejandro Alcazar M.A.*, ¹Lendzian L., ¹Dobner J.,
²Schmiedl A., ³v.Hörsten S, ¹Plank C., ¹Dötsch J.
¹Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander
Universität Erlangen-Nürnberg, ²Institut für funk-
tionelle und angewandte Anatomie, Medizinische
Hochschule Hannover, ³Experimentelle
Therapie, Franz Penzoldt Zentrum, Friedrich-
Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Fetale Programmierung frühkindliche Prägung

14-Mismatch Theorie in der fetalen Programmierung: pro und kontra

*Plagemann Andreas, Thomas Harder, Elke Rodekamp
AG „Experimentelle Geburtsmedizin“, Klinik für
Geburtsmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum, Berlin*

15-Perinatal emotional experience: it's all in the brain? Early Environmental Programming: Molecular, neuroanatomical, neuroendocrine and behavioral effects ?

Katharina Braun, Magdeburg

16-Schwangerschaft und Diabetes: Diagnostik, Therapie und Prävention von Langzeitfolgen

Schleußner Ekkehard, UFK Jena, Hunger-Battefeld, Jena

17-Studienzwischenbericht: Fetale-Programmierung- IUGR-plazentare Marker-Studie (FIPS)

Tzschope Anja, Dötsch Jörg UKK Erlangen

Ernährungsprävention

18-Catch-up Growth and Long-term Cardiovascular Health

Atul Singhal, London

19-Ernährung der Schulkinder

Kersting Mathilde, FKE Dortmund)

20-Einfluss von Homozystein auf das intrauterine Wachstum

Geisel Jürgen, Zentrallabor Uniklinikum Homburg

Reproduktionsmedizin

21-Methoden der künstlichen Befruchtung

Strowitzki Thomas, Heidelberg)

22-Epigenetik und Reproduktionsmedizin

Horsthemke Bernhard, Essen)

23-Outcome der Kinder nach künstlicher Befruchtung

Strowitzki Thomas, Heidelberg)

Varia

24-Molekulare Einflüsse auf die Regulation des prä- und postnatalen Wachstums und postnatale Konsequenzen des gestörten intrauterinen Wachstums

Eva Landmann, UKK Gießen

Physiologie des fetalen Wachstums

Jörg Dötsch,
Kinderklinik Universitätsklinikum Erlangen

Das fetale Wachstum ist ein komplexer Prozess. Einerseits spielen fetale Faktoren eine wesentliche Rolle. Hierzu gehören das genetische Potential, fetale Erkrankungen, die das intrauterine Wachstum verzögern, und Mehrlingsschwangerschaften.

Zum zweiten sind maternale Komponenten zu nennen, z.B. Ernährung, Rauchen und andere Toxine sowie Infektionen.

Ein dritter wichtiger Aspekt ist die Funktionsfähigkeit der Plazenta.

Tab.1: Faktoren, die das fetale Wachstum beeinflussen:

1.Fetale Faktoren:

Genetisches Potential
Fetale Erkrankungen

2.Maternale Faktoren:

Ernährung
Nikotin, u.a. Toxine
Infektionen

3.Plazentafunktion

4. Hormonelle KontrollenIGF I und IGF II

Leptin
Cortisol, 11 β -Hydroxysteroid-dehydrogenase

Hormonelle Kontrolle:

IGF-System:

Die direkte hormonelle Kontrolle des fetalen Wachstums erfolgt im wesentlichen über das IGF-System. IGF-I und IGF-II scheinen dabei gleichermaßen bedeutsam zu sein.

Dies erschließt sich aus der Beobachtung, dass „knock-out“-Mäuse für jeweils einen der beiden Wachstumsfaktoren 60% des Gewichtes der Wildtyp-Mäuse erreichen.

- Interessanterweise spielt jedoch nur IGF-II eine wesentliche Rolle für das plazentare Wachstum, während IGF-I an der Plazenta die Aufnahme von Glukose und Aminosäuren fördert.
- Beide IGF's sind nicht zum plazentaren Transfer in der Lage.
- Während IGF-II in der Plazenta synthetisiert wird, ist der Fet bei IGF-I ausschließlich auf die eigene Synthese angewiesen.

Die Bedeutung der IGF's für das fetale Wachstum beim Menschen wird deutlich bei der Betrachtung von Erkrankungen wie dem Beckwith-Wiedemann Syndrome und dem Silver-Russell Syndrom.

Beim Beckwith-Wiedemann Syndrom, das mit partiell überschießendem fetalem und postnatalem Wachstum einher geht, führen epigenetische

Veränderungen zu einer IGF-II Überexpression. Im Gegensatz dazu kommt es beim Silver-Russell Syndrom zu einem partiellen „silencing“ des IGF-II Gens. In der Folge resultiert ein fetales Minderwachstum.

Leptin

In die hormonellen Kontrolle des Wachstums sind allerdings weitere Regulatoren involviert, wie Leptin, das zelluläres Wachstum fördert oder Cortisol, das das fetale Wachstum hemmt. Letzteres wird vom Feten nicht synthetisiert und stammt damit ausschließlich aus der maternalen Zirkulation.

Cortisol und

11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase

Durch die plazentare 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase wird das maternale Cortisol größtenteils zur Cortison inaktiviert, so dass nur bei einer plazentaren Insuffizienz größere Mengen von Cortisol auf den Feten übergehen.

Zusammenfassend

lässt sich daher sagen, dass fetale, maternale und plazentare Ursachen des fehlgesteuerten fetalen Wachstums teilweise durch hormonelle Veränderungen zu erklären sind. Diese könnten daher langfristig eine Schüssel zur Therapie bilden.

Genetische Aspekte der intrauterinen Wachstumsrestriktion

Karsten R. Held, Praxis für Humangenetik Hamburg

Ungefähr 5% aller Neugeborenen sind für das Schwangerschaftsalter zu klein (small for gestational age = SGA) und 10 bis 15% hiervon zeigen postnatal bis zum Alter von 2 Jahren kein "catch-up on growth".

Das Wachstum der Feten von der Konzeption bis zur Geburt resultiert aus einer komplexen Interaktion mütterlicher und fetaler Gene mit der Umwelt.

Eine Schlüsselstellung nimmt beim intrauterinen Wachstum die IGF (insulin-like growth factor)-Achse ein. Tierexperimente (Knock-out experiments) sowie Berichte über Patienten mit genetischen Defekten in den verschiedenen Komponenten der IGF- Achse haben zum Verständnis der Bedeutung dieser Achse für das intrauterine Wachstum und die Entwicklung beigetragen.

Mutationen in Genen der Liganden IGF1 und IGF2 sowie IGFR1 führen zur Wachstumsretardierung (Randhawa, 2008, Walenkamp und Wit, 2008).

Epidemiologische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass Mutationen in Genen der IGF-Achse in der Mehrheit aller SGA-Fälle keine Rolle spielen (Ester und Hokken-Koeleg, 2008).

Das gilt wahrscheinlich auch für andere monogen vererbte Faktoren, z.B. TGIF (TG interacting factor), deren Bedeutung im Tierexperiment nachgewiesen wurde (Bartholin et al., 2008).

In der pränatalen Diagnostik kommt daher der Untersuchung von Einzelgenen bei SGA des Feten praktisch keine große Bedeutung zu, wenn man von der Gruppe der Feten mit Skelettdysplasien absieht, die im engeren Sinne keine SGA aufweisen.

Bereits in den 1990er Jahren wurde die Bedeutung von Chromosomenaberrationen bei Feten mit (asymmetrischer) Wachstumsretardierung dokumentiert. In einer Studie (Anandakumar et al., 1996) betrug die Inzidenz chromosomaler Defekte bei Feten mit IUGR vor der 23. SSW und begleitenden Fehlbildungen 21% und ohne begleitende Fehlbildungen 20%. In einer neueren Arbeit mit größerer Anzahl untersuchter Feten betrug der Anteil mit Chromosomenaberrationen 12% (Petrovic et al., 2008). Diese Ergebnisse beruhen auf konventionellen cytogenetischen Untersuchungen.

In etwa zwei Dritteln dieser Fälle kann heute eine Diagnose bereits durch die hochauflösende **Ultraschalldiagnostik** gestellt werden und die **Cytogenetik** hat lediglich einen bestätigenden Wert.

Mit Hilfe moderner Untersuchungsverfahren wie der **Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)**, **MLPA** („Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification“) und **Array CGH** wurde das Spektrum zytogenetischer Untersuchungsmöglichkeiten im submikroskopischen Bereich sowie in der Mosaik-Diagnostik erheblich erweitert.

Diese Untersuchungsmethoden erlauben die Diagnostik von Chromosomenstörungen bei scheinbar unauffälligem fetalem Chromosomensatz, z.B. bei uniparentaler Disomie (Chromosomen 7, 14) nach Trisomie Rescue, gewebebegrenztem placentarem Mosaikstatus (Trisomie 16), Mikrodeletionen (Catch 22, Deletion 8p23.1), kryptogenen Strukturaberrationen unter Mitbeteiligung bekannter, mit einer IUGR-assoziierten Chromosomenregion wie der Wolff-Hirschhorn-Region Chromosom 4p oder der Cri-du-chat Region Chromosom 5p, autosomalen Duplikationen wie der Duplikation 6q21, q22 oder der X-chromosomalen Duplikation Xq23.

In der Ultraschalldiagnostik finden sich in diesen Fällen häufig keine oder nur geringfügige, unspezifische Auffälligkeiten, die keine Diagnosestellung erlauben. Mehrheitlich zeigen diese Fälle postnatal kein „catch -up on Growth“.

Die Vielzahl an chromosomalen Regionen, die im deletierten oder duplizierten Zustand zu einer IUGR führen, belegt nachdrücklich, dass das intrauterine Wachstum einer komplexen, epigenetisch regulierten Kontrolle unterliegt.

Literatur:

1. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Malarvishy G, Po LU, Ratnam SS:
Early asymmetric IUGR and aneuploidy.
J Obstet Gynaecol Res. 1996 Aug;22(4):365-70.
2. Bartholin L, Melhuish TA, Powers SE, Goddard-Léon S, Treilleux I, Sutherland AE, Wotton D:
Maternal Tgif is required for vascularization of the embryonic placenta.
Dev Biol. 2008 Jul 15;319(2):285-97. Epub 2008 May 2.
3. Ester WA, Hokken-Koelega AC:
Polymorphisms in the IGF1 and IGF1R genes and children born small for gestational age: results of large population studies.
Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;22(3):415-31. Review.
4. Petrović B, Ljubić A, Nikolić L :
[Chromosomal aberrations as etiological factors of intrauterine growth retardation]
Vojnosanit Pregl. 2008 Mar;65(3):195-8. Serbian.
5. Randhawa RS:
The insulin-like growth factor system and fetal growth restriction.
Pediatr Endocrinol Rev. 2008 Dec;6(2):235-40. Review.

Einfluss des Rauchens in der Schwangerschaft auf die Hypo- und Hypertrophierate des Neugeborenen untergewichtiger, normalgewichtiger und adipöser Mütter

V. Briese¹, M. Voigt²

¹ Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

² Institut für Perinatale Auxologie am Klinikum Südstadt Rostock

Rauchen ist der entscheidende Faktor für die intrauterine Wachstumsretardierung. Dieser Einfluss kommt insbesondere im dritten Schwangerschaftstrimester zum Tragen.

Vorliegend wird die Beziehung zwischen Rauchen und fetaler Wachstumsrestriktion in Abhängigkeit vom mütterlichen BMI untersucht.

Patientengut

Es handelt sich um eine retrospektive Populationsanalyse eines Datensatzes der Deutschen Perinatalerhebung aus 8 Bundesländern.

499.267 Einlingsschwangerschaften wurden entsprechend dem mütterlichen BMI klassifiziert: normalgewichtige Vergleichsgruppe, 3 Adipositas-kategorien (BMI > 30). Die Adipositasrate in der vorgestellten Population beträgt 10,3 %. Aus der

Population wurde eine Perzentilkurve hinsichtlich der Neugeborenenklassifikation berechnet.

Ergebnisse

- Der Nikotinkonsum korreliert mit dem Ausmaß der Adipositas.
- Die mütterliche Gewichtszunahme korreliert invers.
- Die Schwangerschaftsrisiken, z.B. Hypertonie, Gestationsdiabetes, nehmen mit dem Grad der Adipositas zu.
- Adipöse Raucherinnen weisen ein sog. „Nikotin Paradoxum“ auf: eine ursprüngliche adipositasbedingte erhöhte Makrosomierate bei Nichtraucherinnen wird bei Raucherinnen eines gleichen Adipositasgrades wieder negiert.
- D.h., das wesentliche Ergebnis besteht darin, dass Rauchen in der Schwangerschaft nicht nur die Hypotrophierate erhöht, sondern auch die für adipöse Mütter typische Makrosomierate vermindert (doppelte Noxe!).

Schlussfolgerung

Rauchen und mütterliches Übergewicht zeigen ein konträres Verhalten hinsichtlich der Ausprägung von Hypotrophie-, Eutrophie- und Hypertrophieraten Neugeborener.

Risiken für IUGR bei Spätgebärenden

V. Briese¹, M. Voigt²

¹ Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

² Institut für Perinatale Auxologie am Klinikum
Südstadt Rostock

Risiken für intrauterine Wachstumsrestriktion sind bekanntermaßen z.B. Präeklampsie, chronische Hypertonie, Nikotinabusus, Anämie in der Schwangerschaft und Z. n. Sterilitätsbehandlung (u.a.).

Bekannt ist auch, dass mit zunehmendem mütterlichen Alter die Risikofaktoren zunehmen.

Kann es sein, dass die entsprechenden und genannten Risikofaktoren altersabhängig hinsichtlich der fetalen Wachstumsrestriktion eine unterschiedliche Wichtung erfahren?

Patientengut

Es handelt sich um eine retrospektive Populationsanalyse der Deutschen Perinatalerhebung aus 8 Bundesländern der Jahre 1998 – 2000. Vorliegend untersucht werden Einlingsgeburten und Erstgebärende (n = 238.967). 3 Altersgruppen werden verglichen: ≤ 21 Jahre, 22-32 Jahre, ≥ 33 Jahre. Es erfolgt eine Subgruppenanalyse einer phenotypisch adjustierten Kohorte von Erstgebärenden.

Ergebnisse

Die Risikostruktur der älteren Mütter zeigt eine Belastung von nahezu 50 %. Aborte, Abbrüche, ekto-
pische Graviditäten und Totgeburten sind dabei
wesentliche Belastungsfaktoren.

Die niedrigste Hypotrophierate finden wir bei
28-jährigen Erstgebärenden v.s. höchste Hypotro-
phierate (16,1 %) bei 41-jährigen Erstgebärenden.
Nach Ausschluss genetisch bedingter SGA-Babys
kommen diese altersabhängigen Veränderungen
der SGA-Raten nicht mehr so deutlich zum
Ausdruck. Die Analyse einzelner Risikofaktoren
zeigt eine altersabhängige Wichtung derselben.

Schlussfolgerungen

Das Alter ist nur in der Tendenz ein unab-
hängiger Risikofaktor für die intrauterine fetale
Wachstumsretardierung.

Ausgewählte Risikofaktoren beeinflussen ins-
besondere bei jungen und älteren Müttern eine
Zunahme der Wachstumsretardierung in un-
günstiger Weise.

Pränatales Management IUGR

Ralf L. Schild, Diakoniekrankenhaus Hannover

Bis dato gibt es weder eine einheitliche Definition der fetalen Wachstumsrestriktion noch ein einheitliches Management bei Vorliegen dieser Wachstumsstörung (1). Von Bedeutung in diesem Zusammenhang ist, zwischen IUGR und SGA zu trennen.

Häufig wird die Abkürzung IUGR für die pränatal diagnostizierte Wachstumsstörung, SGA für den Wachstumsrückstand postnatal verwendet.

Ganz entscheidend ist, dass fetale Größe nicht gleichbedeutend mit Wachstum ist und dass eine einmalige Biometrie ohne Dopplersonographie nicht zwischen einem kleinen Kind aufgrund konstitutioneller Veranlagung oder einer Wachstumsstörung unterscheiden kann.

Andere Definitionen verwenden den Begriff SGA auch pränatal im Sinne eines ausgeschöpften Wachstumspotentials und IUGR im Sinne eines nicht ausgeschöpften Potentials.

Gut bekannt ist die Tatsache, dass 50-70% der kleinen Feten bei Geburt konstitutionell klein sind und deshalb keine Wachstumsrestriktion hatten. Allerdings ist der Anteil an IUGR-Kindern umso höher, je niedriger die Gewichtsperzentile bei Geburt ist. Komplizierend kommt

hinzu, dass eine Wachstumsstörung auch oberhalb der 10. Perzentile auftreten können und mit der konventionellen Definition nicht erfasst wird.

Bezüglich Art und Frequenz der antenatalen Diagnostik bei Verdacht oder nachgewiesener fetaler Wachstumsstörung gibt es keine Daten aus randomisierten Studien. Keine der vielen Formeln, mit denen das kindliche Gewicht bestimmt wird, ist bei kleinen Kindern ideal, d. h., alle haben einen größeren systematischen und zufälligen Fehler.

Bei Anwendung der Biometrie ist zu beachten, dass der Fehler um so höher ist, je geringer das Intervall zur nächsten Biometrie beträgt.

Als optimales Intervall einer reinen Biometrie werden mindestens 2 Wochen angegeben.
--

Sollte aus anderen Gründen eine häufigere Biometrie notwendig sein, so ist der Vergleich mit den größer als 3 Wochen zurückliegenden Werten empfehlenswert (2). Insgesamt erscheinen **individualisierte Wachstumskurven** besser geeignet, das Wachstum eines Feten verfolgen zu können. Eine kürzlich publizierte Studie belegte erneut, dass fetale Wachstumskurven besser geeignet sind als neonatale, um eine Wachstumsrestriktion zu erkennen (3).

Die wichtigste Untersuchung bei Verdacht auf Wachstumsstörung ist die **Dopplersonographie**. Sie hilft, unnötige Geburtseinleitungen bzw. verfrühte

Entbindungen zu vermeiden. Dadurch wird die perinatale Mortalität um durchschnittlich 38% gesenkt.

Je schwerer die fetale kardiovaskuläre Dekompensation ist, desto engmaschiger sollte die Überwachung des Feten sein (4). Die pränatale Dopplersonographie beinhaltet die Ableitung der Flussprofile von den mütterlichen uterinen Arterien und von den fetalen Nabelschnurarterien, von der Arteria cerebri media und von dem venösen Gefäß Ductus venosus.

Dabei ist zu beachten, dass sich Veränderungen im Ductus venosus und in der Vena umbilicalis meist erst nach den arteriellen Gefäßen zeigen und dass erstere Gefäße einen höheren Vorhersagewert hinsichtlich einer Azidose oder eines intrauterinen Fruchttodes haben. Normale venöse Dopplerwerte erlauben bei frühen Gestationsalter trotz pathologischen Werten in den arteriellen Gefäßen ein weiteres Zuwarten (5,6).

Die **Fruchtwassermenge** wird bestimmt, wenn bei der subjektiven Einschätzung ein Oligohydramnion vorliegt. Dabei ist die Bestimmung des tiefsten Fruchtwasserdepots besser geeignet als der Fruchtwasserindex, da letzterer zu einer höheren Falsch-Positiv-Rate an Oligohydramnion mit einer konsekutiv höheren Rate an unnötigen Interventionen assoziiert ist (7).

Eine kausale pränatale Therapie der fetalen Wachstumsstörung gibt es derzeit leider nicht.
--

Ganz wesentlich ist die Lungenreifebehandlung des Kindes vor der abgeschlossenen 34. Schwangerschaftswoche. Versuche einer Therapie mit Aspirin im 2. und 3. Trimenon zeigten keine Änderung der utero-plazentaren Hämodynamik (8). Andere Versuche mit Expansion des Plasmavolumens, Heparin-Gabe, mütterlicher Sauerstofftherapie und anderer medikamentöser Therapien zeigten allesamt keinen signifikanten Einfluss auf die vorliegende Wachstumsstörung (9).

Eine der schwierigsten Fragestellungen bei IUGR ist die Frage, wann das Kind entbunden werden sollte.

Diese Entscheidung ist abhängig vom Gestationsalter, vom fetalen Gewicht, von den Doppler- und CTG-Befunden, von den assoziierten mütterlichen Erkrankungen und nicht zuletzt von der geburtshilflichen Vorgeschichte der Patientin.

Bei sehr frühen Wochen gilt es abzuwarten, wenn möglich. Bis zur 29. abgeschlossenen Schwangerschaftswoche erzielt jeder zusätzlicher Tag in utero einen fetalen Überlebensvorteil von geschätzten 2% (10). In der **GRIT-Studie** hatte die Gruppe, in der die IUGR-Feten früher entbunden wurden, zwar eine niedrigere Rate an intrauterinem Furchttod, dafür aber eine höhere Rate an neonatalen Todesfällen (11). Bei einer Nachuntersuchung im Alter von 2 Jahren (12) zeigten beide Gruppen keinen Unterschied, was die Rate an

schwerem Handicap oder postnatalen kindlichen Tod betraf.

Eine weitere Studie bestätigte, dass der venöse Doppler die beste Prädikation einer fetalen Azidose erlaubt und dass das computerisierte CTG den besten Vorhersagewert in Verbindung mit dem venösen Doppler hatte (13). Die derzeit laufende, prospektive **TRUFFLE - Studie** untersucht das beste Vorgehen bei Wachstumsstörung zwischen der 26. und 32 Schwangerschaftswoche.

Nach heutigem Kenntnisstand ist die Indikation zu einer Entbindung bei Wachstumsrestriktion des Feten gegeben, wenn eine fetale Azidämie oder ein intrauteriner Fruchttod droht. Beste Vorhersagewerte liefern die Dopplerwerte im Ductus venosus und eine fallende Kurzzeitvariation im computerisierten CTG.

Bei milder Ausprägung einer Wachstumsrestriktion, insbesondere bei positivem enddiastolischen Fluss in den Nabelschnurarterien und unauffälligem CTG kann die Schwangerschaft bis in Terminnähe verlängert werden. Eine Terminüberschreitung sollte aber nicht erlaubt werden.

Alle Kinder mit Wachstumsrestriktion, insbesondere schwerer Ausprägung, sollten präferenziell in einem Perinatalzentrum entbunden werden. Prinzipiell ist der

vaginale Entbindungsweg möglich, die Entscheidung ist aber von mehreren Faktoren abhängig.

Zu beachten ist, dass die Rate an fetaler Dekompensation sub partu um so höher ist, je schwerer die Wachstumsrestriktion ausgeprägt ist. Elementar wichtig ist, dass erfahrene Neonatologen bei Entbindung vor Ort sind.

Perzentilkurven des Geburtsgewichtes für frühe männliche und weibliche Frühgeborene nach Tagen

Dirk Olbertz¹, M. Voigt², N. Rochow³, V. Briese⁴, M. Niedermeyer⁵, G. Jorch⁶

1 Neonatologie, Klinikum Südstadt Rostock

2 Institut für Perinatale Auxologie am Klinikum Südstadt Rostock

3 Univ.-Kinderklinik, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

4 Univ.-Frauenklinik am Klinikum Südstadt Rostock

5 Abt. Mathematik und Computerwissenschaften der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

6 Univ.-Kinderklinik, Otto-v.-Guericke-Universität Magdeburg

Einleitung:

Wochengenaue Geburtsgewichtspersentilen werden zur Einschätzung des somatischen Entwicklungsstandes von Frühgeborenen verwendet. Da Feten ein schnelles intrauterines Wachstum (bis 20g/kg/d) aufweisen, nimmt ihr Körpergewicht innerhalb einer Woche um 15% zu.

Das Ziel unserer Untersuchung bestand in der Berechnung von tagesgenauen Geburtsgewichtspersentilen (154-223 Tage), auf deren Basis frühe Frühgeborene zeitgenauer klassifiziert werden können.

Material und Methoden:

Das Datenmaterial entstammt der Perinatalerhebung deutscher Länder der Jahre 1995-2000 mit 24.399 frühen Einlingsfrühgeborenen mit einem Reifealter von 154.223 Tagen (22 – 31 vollendete Schwangerschaftswochen).

Die empirischen Geburtsgewichtspersentilkurven wurden mit folgenden Glättungsverfahren statistisch bearbeitet:

Kubische Regression, Loess-Verfahren und LMS-Methode.

Ergebnisse:

Die Glättung der empirischen Geburtsgewichtspersentilwerte mit kubischer Regression zeigte die kleinsten Residuen.

Schlussfolgerung:

Tagesgenaue Geburtsgewichtspersentilwerte erlauben präzise Aussagen zum somatischen Entwicklungsstand von frühen Frühgeburten.

Folgen der Energiesparschaltung nach intrauteriner Wachstumsrestriktion für das spätere Leben

Ellen Struwe
Kinderklinik Universitätsklinikum Erlangen

Die intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) bedeutet für das Neugeborene nicht nur eine erhöhte Rate an neonatalen Komplikationen.

Prä- und postpartale Umwelteinflüsse können den Organismus dahingehend prägen („**peripartale Programmierung**“), dass eine Neigung zu endokrinologischen, metabolischen und kardiovaskulären Veränderungen entsteht, die wiederum in der Folge zu typischen „Alterserkrankungen“ führen können.

Metabolisches Syndrom und Insulinresistenz

Erkrankungen aus dem Formenkreis des Metabolischen Syndroms zeigen eine deutliche Assoziation zu niedrigem, aber auch zu hohem Geburtsgewicht, vor allem, wenn in den ersten Lebensmonaten- und -jahren ein überproportionales Wachstum stattgefunden hat. So lässt sich bei diesen ehemals hypotrophen Neugeborenen bereits im Kindesalter eine erhöhte Insulinresistenz nachweisen, die zur Entwicklung eines späteren Diabetes mellitus Typ 2 führen kann. Parallel dazu ist die Inzidenz von

metabolischen Risikofaktoren (Adipositas, Dyslipidämie, erhöhter Blutdruck) bei diesen Individuen erhöht.

Perinatale Fehlprogrammierungen zentraler Regulationsprozesse, wie die Ausbildung einer Resistenz gegenüber Sättigungssignalen (Leptin, Insulin) oder Veränderungen der in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse mit erhöhten basalen Cortisolwerten und einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber ACTH könnten eine Erklärung hierfür liefern.

Wachstum

Auch weitere endokrinologische Funktionen wie das Wachstum können durch intrauterine Mangelernährung beeinflusst werden.

Typischerweise weisen 90% der IUGR-Kinder in den ersten 12-24 Monaten ein Aufholwachstum auf.

Tierexperimentelle Daten legen nahe, dass epigenetische Veränderungen, z.B. am IGF-1-Gen als Ursache für bleibenden Kleinwuchs bei den übrigen Kindern in Frage kommen.

Renale Erkrankungen

Darüber hinaus scheinen renale Erkrankungen gehäuft vorzukommen. Bei jungen Erwachsenen nach IUGR findet sich gehäuft eine Mikroalbuminurie und eine reduzierte glomeruläre Filtrationsrate. Nach IgA-Nephritis kommt es bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht

häufiger zu chronischen Verläufen als bei ehemals normalgewichtigen Neugeborenen.

Tierexperimente zeigen eine verminderte Anzahl an Glomeruli mit kompensatorisch erhöhter glomerulärer Filtrationsrate pro Nephron bei Nachkommen, die einer intrauterinen Mangelsituation ausgesetzt waren.

Nach Kenntnis dieser langfristigen Risiken stellt sich nun umso mehr eine künftige Herausforderung dar, die intrauterine Wachstumsrestriktion nach Möglichkeit zu verhindern.

Prävention

Präventive Strategien könnten darin liegen, maternale Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol und Stress zu verhindern sowie eine optimale Diagnostik und Stoffwechseleinstellung des Gestationsdiabetes zu erzielen.

Zusätzlich gibt es Hinweise, dass einige metabolische Folgen der IUGR durch optimale Säuglingsernährung (Stillen) und Gewährleistung eines angemessenen Aufholwachstums bei Verhinderung einer übermäßigen Gewichtszunahme abgewendet werden könnten.

Dies näher zu erforschen und Interventionsstrategien zur postnatalen „Reprogrammierung“ zu finden, wird Aufgabe der nächsten Jahre sein.

Muskel-Knochen-Interaktion bei Kindern nach intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) bzw. bei Kindern small for gestational age (SGA)

Oliver Fricke, Eckhard Schönau
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde
der Universität zu Köln

Geringeres intrauterines Wachstum, wie es bei IUGR und SGA beobachtet wird, steht mit einer geringeren Knochenmasse im Erwachsenenalter in Verbindung.

Dieser Zusammenhang hat auch Bestand, wenn die Knochenmasse auf die Körperlängenentwicklung korrigiert wird, die in der Regel bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht geringer als bei normalgewichtigen Kindern verläuft. Über die physiologischen Prozesse dieses Zusammenhangs, insbesondere in Verbindung mit den **Vorgängen des Modelings und Remodelings des Knochens**, ist bisher wenig bekannt.

In eine Untersuchung an 284 gesunden Kindern und Jugendlichen (Alter 5-19 Jahren) der DONALD-Studie wurde der Einfluss des Geburtsgewichts auf die Entwicklung der Körperzusammensetzung und die Entwicklung von Knochenmasse und Geometrie am Radius untersucht.

Kinder mit einem niedrigeren Geburtsgewicht waren durch eine höhere Kortikalisdichte und einen geringeren endostalen Knochenumfang charakterisiert, welches mit

einer niedrigeren Remodeling-Rate in Kindern mit niedrigerem Geburtsgewicht vereinbar ist. Bei pubertären Mädchen hatte das Geburtsgewicht zwei unabhängige Effekte auf das Remodeling.

Zum einen war das Remodeling von der subkutanen Fettfläche am Unterarm abhängig, wobei Geburtsgewicht und Fettfläche miteinander in einem positiven Zusammenhang standen.

Zum anderen zeigte sich ein von der Körperzusammensetzung unabhängiger Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Remodeling.

Das Geburtsgewicht und der Body Mass Index (BMI) bei Geburt waren Prädiktoren der auf die Körperlänge korrigierten Muskelmasse, so dass Kinder mit einem geringeren Geburtsgewicht durch eine geringere Muskelmasse charakterisiert waren.

Die Muskelmasse zum Zeitpunkt der Untersuchung war der entscheidende Prädiktor zur Vorhersage der Parameter Kortikalisfläche und Knochenmasse, die in einem engen Zusammenhang zum Modeling des Knochens stehen.

Das Geburtsgewicht hatte im Gegensatz zum Zusammenhang zwischen subkutanem Fettgewebe und Remodeling keinen von der Muskelmasse unabhängigen Einfluss auf das Modeling.

Zusammenfassend

erklärt sich der Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und geringer Knochenmasse vor allem durch den Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und Muskelmasse, welches zu einem geringeren Modeling führt.

Das Remodeling ist durch einen direkten und einen indirekten Effekt, vermittelt über das subkutane Fettgewebe, vom Geburtsgewicht abhängig.

Niedriges Geburtsgewicht führt zu einem geringeren Remodeling.

Die Zusammenhänge zwischen Geburtsgewicht, Fettgewebe und Remodeling lassen physiologische Mechanismen im Wechselspiel zwischen Fettgewebsentwicklung, hypothalisch-sympathischem Netzwerk und Osteoklastendifferenzierung vermuten, zu denen bisher weder belastbare tierexperimentelle noch klinische Daten vorliegen.

Kardiale entzündliche und fibrotische Veränderungen nach intrauteriner Wachstumsrestriktion im Niedrigprotein-Rattenmodell

Andrea Hartner, Miguel Alejandro-Alcazar, Fabian
Fahlbusch, Christian Plank, Wolfgang Rascher, Karl
Hilgers und Jörg Dötsch

Kinder- und Jugendklinik und Medizinische Klinik 4,
Universitätsklinikum Erlangen

Hintergrund:

Kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben sind eine häufige Komplikation metabolischer Störungen als Folge einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR). Denkbar ist, dass frühe strukturelle und funktionelle Veränderungen im kardio-vaskulären System zur Entstehung kardio-vaskulärer Erkrankungen beitragen.

Wir untersuchten die Hypothese, dass IUGR zu frühen strukturellen Veränderungen im Herz führt.

Methoden:

In einem Rattenmodell mit Proteinrestriktion auf 8% während der gesamten Schwangerschaft wurden in den Herzen der Nachkommen kurz nach der Geburt und am Lebenstag 70 Media-Lumen Ratios von intramyokardialen Arteriolen bestimmt. Mittels real-time PCR wurde zu beiden Zeitpunkten

die Expression von Entzündungs- und Fibrosemarkern in myokardialem Gewebe untersucht.

Makrophageninfiltration und Kollagendeposition wurde immunhistochemisch analysiert und der Blutdruck intraarteriell gemessen.

Ergebnisse: Niedrigproteindiät der Mütter führte zu einer Reduktion des Geburtsgewichtes bei den Nachkommen ($5,3 \pm 0,2$ versus $6,5 \pm 0,2$ g bei Kontrolltieren; $p < 0,001$). In den Herzen von neugeborenen Ratten mit IUGR war die Expression der Entzündungsmarker MCP-1 und Osteopontin, sowie der profibrotischen Zytokine TGFbeta und CTGF, der Matrixmoleküle Kollagen I, Kollagen IV, Fibronectin, Fibrillin-1 und Elastin und der Matrixregulatoren TIMP-1 und TIMP-2 im Vergleich zu Kontrolltieren nicht verändert.

Im Gegensatz dazu waren bei den ehemaligen IUGR Ratten an Tag 70 alle diese Parameter signifikant induziert. Die Media-Lumen Ratios der intramyokardialen Arteriolen waren bei neugeborenen IUGR Ratten unauffällig, aber an Tag 70 erhöht. Zu diesem Zeitpunkt war auch vermehrt Kollagen I im Myokard abgelagert und die Makrophageninfiltration war tendenziell erhöht, wohingegen der Blutdruck keine Unterschiede zwischen IUGR und Kontrolltieren aufwies ($101,3 \pm 2,7$ versus $105,3 \pm 1,6$ mm Hg; n.s.).

Schlussfolgerung:

Im Niedrigproteinmodell der Ratte führt IUGR zu einer vermehrten Entzündungsreaktion und zu fibrotischen Veränderungen in den Herzen junger Ratten, welche im späteren Leben zu kardiovaskulären Erkrankungen beitragen könnten. Die beobachteten Veränderungen sind nicht Folge eines erhöhten Blutdruckes bei den IUGR Tieren.

IUGR und Lunge: Risiko für eine gestörte Lungenentwicklung und Prädisposition für inflammatorische und profibrotische Erkrankungen

¹Alejandro Alcazar M.A., ¹Lendzian L., ¹Dobner J.,
²Schmiedl A., ³v.Hörsten S., ¹Plank C., ¹Dötsch J.

¹Kinder- und Jugendklinik, Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg

²Institut für funktionelle und angewandte Anatomie,
Medizinische Hochschule Hannover

³Experimentelle Therapie, Franz Penzoldt Zentrum, Friedrich-
Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Hintergrund:

Es zeigt sich vermehrt, dass Frühgeburtlichkeit und verzögertes intrauterines Wachstum die Lungenentwicklung stört und die Lungenstruktur permanent verändert. Dies kann zum einen zur Entwicklung von zum Beispiel bronchopulmonaler Dysplasie und zum anderen im späteren Leben wiederum für die Entstehung pulmonaler Erkrankungen mit eingeschränkter Einsekundenkapazität prädisponieren.

Hypothese:

Ziel unserer Untersuchungen war es, einerseits Veränderungen der Lungenentwicklung und deren Folgen für die Lungenfunktion im späteren Leben darzulegen und andererseits eine persistierende Dysregulation des neurohumoralen Systems aufzuzeigen.

Methoden:

Die Induktion einer IUGR erfolgt durch eine isokalorische Proteinmangelernährung (LP) vom Zeitpunkt der Konzeption bis zur Geburt. Es erfolgt eine Wurfreduktion auf 10 und 6 Tiere.

Die Kontrollgruppe erhält ein Futter mit normalem Proteingehalt (NP). Die Lungenfunktionen mittels Ganzkörperplethysmographie wurden am Tag 26 und 70 postnatal durchgeführt. RNA, Protein, sowie in Paraffin- konservierte Lungenpräparate wurde an Tag 1 und 70 gewonnen. Real Time-PCR, Western Blot und immunhistochemische Analysen wurden sodann durchgeführt und mit Kontrolltieren (NP) verglichen.

Ergebnisse:

In LP-Tieren ist im Laufe des Lebens eine Dynamik im Expressionsmuster für das TGF-beta/BMP-System, für Wachstumsfaktoren (u.a. EGF, FGF-7/-10, shh) und für die Lungenentwicklung essentielle Transkriptionsfaktoren (TTF-1, FOXJ2) zu beobachten. Am Tag 1 postnatal besteht eine Hochregulation der genannten Faktoren, während es im späteren Leben überwiegend zu einer Repression kommt. Bestandteile der extrazellulären Matrix (Elastin, Collagen I, MMP-2, MMP-9) sind ebenfalls in der Expression beeinflusst. NPY, ein neurohumoraler Marker, und der Y1 Rezeptor sind persistent bei Geburt und am Tag 70 hochreguliert. Folglich ist auch eine vermehrte Expression

der Interleukine (u.a. IL-6) nachweisbar. In der Lungenfunktion zeigt sich bei LP-Tieren im Vergleich zur Kontrollgruppe (NP) signifikant erhöhte penh-Werte als Surrogatparameter für eine bronchopulmonale Obstruktion.

Schlussfolgerung:

Die Veränderungen der Wachstumsfaktoren in der Lunge weisen auf eine gestörte Lungenentwicklung nach IUGR hin, zudem auch auf eine persistierende Alteration im NPY- System.

Ausgehend von einem kausalem Zusammenhang ist daraus zu schließen, dass IUGR zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer fibrotischer und inflammatorischer Atemwegserkrankung im späteren Leben prädisponiert.

Die "Mismatch" Theorie: Pro und Contra

Andreas Plagemann, Thomas Harder,
Elke Rodekamp
AG „Experimentelle Geburtsmedizin“,
Klinik für Geburtsmedizin, Charité –
Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum,
Berlin

Seit den 1990er Jahren wurde eine Vielzahl von epidemiologischen, klinischen und experimentellen Daten erhoben, welche zeigen, dass Expositionen während pränataler und frühpostnataler Entwicklungsphasen das Risiko beeinflussen, im späteren Kindes- und Erwachsenenalter chronische Krankheiten wie Adipositas, Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln.

Für diese Phänomene wurde der Begriff "**perinatal programming**" vorgeschlagen (1). Obwohl dieses Konzept bereits in den 1970er Jahren von G. Dörner entwickelt wurde (2), fand es erst mit der Formulierung der "**thrifty phenotype hypothesis**" zum "small baby syndrome" breite Aufmerksamkeit (3).

Diese Hypothese wurde von C. N. Hales und D. Barker vor dem Hintergrund von Studien formuliert, die zeigten, dass Individuen mit einem niedrigen Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko aufweisen, im

späteren Leben Symptome des metabolischen Syndroms, Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln (3).

Die "thrifty phenotype hypothesis" beinhaltet die folgenden zwei Prämissen:

1) Ein niedriges Geburtsgewicht ist ein Indikator für mütterliche und konsekutive fetale Unterernährung und

2) phänotypische Charakteristika, welche zu einer "Einsparung" von Energie führen, müssten für das Individuum vorteilhaft sein. Barker und Hales schlugen deshalb vor, dass pränatale Unterernährung eine verminderte Insulinsekretion und Insulinresistenz induziere, welche sodann lebenslang erhalten bleibe und zunächst mit einem verminderten fetalen Wachstum einhergehe. Auch im späteren Leben müsse dieser *in utero* erworbene Phänotyp sparsam ("thrifty") sein und damit dem Individuum unter Bedingungen von Nahrungsknappheit einen Überlebensvorteil verschaffen. Dieser Vorteil verkehre sich allerdings unter den Überflussbedingungen moderner westlicher Industriegesellschaften in sein Gegenteil und führe deshalb vermehrt zu metabolischem Syndrom, Typ 2 Diabetes und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (3).

P. D. Gluckman und M. A. Hanson erweiterten später v.a. den "evolutionsbiologischen" Ansatz der Hypothese und schlugen zunächst die Existenz von

“predictive adaptive responses” vor (4), ein Terminus, welcher bereits seit längerem in der Entwicklungspsychologie verwendet wird. Nach Hanson und Gluckman führt der Fetus Adaptationen an die intrauterine Umgebung aus, wie bspw. an eine pränatale Unterernährung, deren “adaptiver Wert” zwar zunächst unmittelbar ist, vor allem aber im späteren Leben realisiert wird. Grundlage hierfür soll sein, dass die Signale, welche solche fetalen “prädiktiven adaptiven Reaktionen” auslösen, Prädiktoren der postnatalen Umwelt sind, d.h. derjenigen Bedingungen, in die der Fetus resp. das Kind hineingeboren wird und mit denen er/es sodann lebenslang konfrontiert ist. Ist die hierdurch erfolgte “Prädiktion” korrekt, dann, so Hanson und Gluckman, würden die erfolgten Adaptationen zu einem Überlebensvorteil führen. Wären sie jedoch inkorrekt, so wären die Adaptationen eher nachteilig und würden letztlich zu Krankheiten führen. In diesem Sinne formulierten Gluckman und Hanson eine Verallgemeinerung dieser Hypothese in Form der “Mismatch” Theorie.

Die **“Mismatch” Theorie bzw. das “Match-mismatch” Paradigma** besagt, dass ein “mismatch” zwischen pränatalen Expositionen und der Umwelt im späteren Leben Krankheitsrisiken erhöhen würde, während ein “match” präventiv wirken würde, aufgrund

von vorteilhaften Adaptationen an die späteren Lebensbedingungen (5, 6).

Bereits während der 1990er Jahre formulierten wir und andere (7, 8) eine Reihe von Einwänden gegen die Ursprungsversion dieser Hypothese, die "thrifty phenotype hypothesis".

Wir stellten insbesondere in Frage, ob der empirische Hintergrund der Hypothese, d.h. die ihr zugrunde liegenden Daten, korrekt analysiert und interpretiert wurden.

Zum einen wurde in der Mehrzahl der Studien, welche die "small baby syndrome" Hypothese untersuchten, die potentielle Rolle von Konfoundern und/oder Mediatoren der Beziehung zwischen niedrigem Geburtsgewicht und späteren Erkrankungen nicht adäquat berücksichtigt. Insbesondere wurde in den bisherigen Studien bei "untergewichtigen" Neugeborenen fast ausnahmslos nicht adäquat auf Konfounder wie Gestationsalter, elterliche Körpergewichte bzw. mütterliche Erkrankungen während der Schwangerschaft adjustiert. Zudem wurde die potentielle Rolle einer neonatalen Überernährung bei untergewichtigen Neugeborenen nicht berücksichtigt (9, 10).

Ein Hauptproblem für die Hypothese rührt zudem daher, dass Adipositas als der entscheidende Hauptrisikofaktor für das metabolische Syndrom und Typ 2 Diabetes gilt, d.h. für jene Outcomes, welche mit vermindertem Geburtsgewicht in Verbindung gebracht

werden. Konsequenterweise müsste man erwarten, dass ein niedriges Geburtsgewicht einen unabhängigen Risikofaktor für Adipositas im späteren Leben darstellt.

Dies ist jedoch nicht der Fall: Ein von unserer AG durchgeführter systematischer Review zeigt, dass bislang in keiner einzigen Studie eine linear inverse Beziehung zwischen Geburtsgewicht und späterem Übergewichtsrisiko gefunden wurde. Statt dessen zeigen 89% aller Studien einen linear positiven Zusammenhang, d.h. je höher das Geburtsgewicht war, desto höher war auch das Übergewichtsrisiko im späteren Leben (11). Auch eine linear inverse Beziehung zwischen Geburtsgewicht und späterem Typ 2 Diabetesrisiko, welche eines der zentralen Postulate der "thrifty phenotype hypothesis" darstellt, existiert offenbar nicht. Mittels Metaanalyse konnte unsere AG zeigen, dass diese Beziehung statt dessen u-förmig ist, d.h. dass sowohl ein niedriges als auch ein hohes Geburtsgewicht mit einem erhöhten Typ 2 Diabetesrisiko einhergehen (9, 12, 13).

Ein weiteres wichtiges Problem in Bezug auf die "thrifty phenotype hypothesis" besteht darin, dass bisher kein Tiermodell existiert, welches überzeugend zeigt, dass ein durch pränatale Unterernährung hervorgerufenen neonatales Untergewicht als unabhängiger Risikofaktor zum Gesamtspektrum der Störungen des metabolischen Syndroms im späteren Leben führt, wie sie in epidemiologischen Studien beobachtet wurden. Im Gegenteil, unsere AG sowie sogar auch die Gruppe aus

Cambridge um C. N. Hales selbst konnten keinerlei adipogene oder diabetogene Alterationen i.S. des metabolischen Syndroms bei Ratten beobachten, welche perinatal einer mütterlichen Mangelernährung ausgesetzt waren (14, 15). Sogar nach diätetischer Provokation mittels hochkalorischer Cafeteria-Diät im adulten Alter, welche den modernen westlichen Lebensstil simuliert, ließ sich kein erhöhtes adipogenes oder diabetogenes Risiko induzieren. Darüber hinaus wiesen perinatal unterernährte Ratten keine verringerte sondern sogar eine verlängerte Lebensspanne auf, während eine übermäßige neonatale Gewichtszunahme die Lebenserwartung verkürzte (16).

In ganz ähnlicher Weise führt eine Generalisierung der „thrifty phenotype hypothesis“ in Form des „Mismatch“ Paradigmas letztlich zu Widersprüchen in Anbetracht epidemiologischer, klinischer und experimenteller Daten. So ist bspw. die Exposition gegenüber einem mütterlichen Diabetes mellitus *in utero*, welche zu einer pränatalen (Glukose-)Überfütterung und pathognomonischer fetaler Gewichts- und Körperfett-zunahme führt, nicht von einem verminderten, sondern stattdessen einem erhöhten Adipositas- und Diabetesrisiko im späteren Leben gefolgt (17-21). Wäre das „Mismatch“ Paradigma korrekt, so würde man jedoch erwarten, dass Kinder von diabetischen und/oder übergewichtigen Müttern ein gutes Beispiel für einen nahezu perfekten „match“ zwischen pränataler Exposition und späteren

Umweltbedingungen darstellen, da diese Kinder *in utero* einem Nahrungsüberfluss ausgesetzt sind. Ähnliches wäre bei Kindern zu erwarten, die pränatal eine vermehrte Stressexposition erfahren, welche zudem häufig zu Frühgeburt mit "low birth weight" führt, und die darüber hinaus häufig dem zusätzlichen Stress der neonatalen Intensivmedizin ausgesetzt sind. Gemäß dem "Match-mismatch" Paradigma müssten diese Kinder nahezu perfekt an unser modernes stressreiches Leben adaptiert und damit z.B. vor kardiovaskulären Erkrankungen eher geschützt sein. Leider ist aber das Gegenteil der Fall. So sind bspw. übergewichtige Neugeborene weit davon entfernt, besser an einen Nahrungsüberfluss angepasst zu sein, sondern zeigen im Gegenteil erhöhte Prävalenzen von Übergewicht, Typ 2 Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben, auch unabhängig vom genetischen Hintergrund. Dies wird durch experimentelle Daten klar unterstützt (Übersicht in 1, 7, 15).

Provokativ gesagt: Gemäß dem "Match-mismatch" Paradigma wäre die mittlerweile epidemisch auftretende Übergewichtigkeit und verbreitete Überernährung bei Frauen im reproduktiven Alter eine gute "Prophylaxe" für kommende Generationen. In ähnlicher Weise müsste die Exposition gegenüber Stress *in utero* und auf der Neugeborenenintensivstation ein vorteilhaftes "Training" bzw. eine Art "Konditionierung" für das moderne stressreiche Leben sein. Insbesondere vor dem

Hintergrund gegenteiliger empirischer Daten erscheinen hier ernsthafte Zweifel angebracht.

Zusammengefasst gibt es einerseits klare Evidenz dahingehend, dass eine phänomenologische Beziehung zwischen niedrigem Geburtsgewicht und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung chronischer Krankheiten i.S. des metabolischen Syndroms existiert. Andererseits scheinen weder die „thrifty phenotype hypothesis“ noch das „Mismatch“ Paradigma, trotz ihrer unzweifelhaften intellektuellen Attraktivität, geeignete allgemeine Theorien zur Erklärung dieser Phänomene zu sein, da sie zu offensichtlichen Paradoxa und unlogischen Schlüssen führen. Insbesondere erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass eine pränatale Unterernährung *per se* tatsächlich den entscheidenden Kausalfaktor in diesen Beziehungen darstellt. Deshalb könnte eine Generalisierung dieser Konzepte fatale Konsequenzen für die Entwicklung von Präventionsstrategien haben.

References

1. Plagemann A: 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 2004; 32: 297-305.
2. Dörner G: Perinatal hormone levels and brain organization. In: Stumpf W, Grant LD (eds): *Anatomical neuroendocrinology*. Karger, Basel, 1975, 245-52.

3. Hales CN, Barker DJP: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.

4. Gluckman PD, Hanson MA: The conceptual basis for the developmental origins of health and disease. In: Gluckman P, Hanson M (eds): *Developmental origins of health and disease*. University Press, Cambridge, 2006, 33-50.

5. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 61-73.

6. Gluckman PD, Hanson MA: *Mismatch: the lifestyle diseases timebomb*. University Press, Oxford, 2008.

7. Dörner G, Plagemann A: Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994; 26: 213-21.

8. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ: Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. *BMJ* 1999; 319: 245-9.

9. Plagemann A, Harder T: Premature birth and insulin resistance (letter). *N Engl J Med* 2005; 352: 939-40.

10. Plagemann A, Rodekamp E, Harder T: To: Hales CN, Ozanne SE (2003) For Debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 46:1013-1019 (letter). *Diabetologia* 2004; 47: 1334-5.

7. interdisziplinärer SGA-Workshop 26.-27.6.2009 Kloster Schöntal

11. Harder T, Schellong K, Stupin J, Dudenhausen JW, Plagemann A: Where is the evidence that low birthweight leads to obesity? (letter) *Lancet* 2007; 369: 1859.

12. Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 849-57.

13. Plagemann A, Harder T: Birth weight and risk of type 2 diabetes. (letter) *JAMA* 2009; 301: 1540.

14. Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN: Early protein restriction and obesity independently induce hypertension in 1-year-old rats. *Clin Sci* 1997; 93: 147-52.

15. Plagemann A: Fetale Programmierung und Funktionelle Teratologie: Ausgewählte Mechanismen und Konsequenzen. In: Gortner L, Dudenhausen JW (eds) *Vorgeburtliches Wachstum und gesundheitliches Schicksal: Störungen-Risiken-Konsequenzen*. Med. Verl.-Ges. Umwelt & Medizin, Frankfurt/Main, 2001, 65-78.

16. Ozanne SE, Hales CN: Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004; 427: 411-2.

17. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA et al.: Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med* 1983; 308: 242-5.

18. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Metzger BE: Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2: 121-5.

19. Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G: Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 1997; 21: 451-6.

20. Weiss PAM, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF, Seissler J, Borkenstein MH. Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes. Evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. *Diabetes Care* 2000; 23: 905-11.

21. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208-11.

**Perinatal emotional experience:
it´s all in the brain?
Early Environmental Programming:
Molecular, neuroanatomical,
neuroendocrine and behavioral effects**

Anna Katharina Braun,
Institute of Biology, Dept. Zoology/Developmental
Neurobiology, Otto-von-Guericke University
Magdeburg

The critical impact of the early socio-emotional environment on behavioral development is well documented by observations from clinical studies, which showed that disturbances or interruptions of the child-parent interaction induces emotional and cognitive deficits, including delayed speech and personality development, which may develop into a variety of mental disorders, such as attention deficit hyperactivity disorder, addictive and depressive symptoms.

With respect to the aetiology and possibly also therapy of such disorders experimental studies in non-human primates and in rodents can give information about the experience-induced neurodevelopmental events which underlie these symptoms.

It has been shown that pre- as well as postnatal stress exposure interferes with the

establishment and maintenance of neuronal networks in the developing prefrontal cortex and limbic system.

Functional metabolic as well as molecular imaging studies showing *immediate* changes of brain activity, revealed that acute stress (e.g. induced by separation from the family) induces a significant metabolic downregulation within different brain regions such as thalamus, hypothalamus and orbitofrontal and anterior cingulate cortex.

Molecular imaging revealed that neuron and synapse specific immediate early genes and transcription factors are up- or downregulated in specific neuronal subpopulations within limbic cortical and subcortical areas. Region- and neuron-specific *long-term* changes in synaptic network connectivity have been detected after pre- and early postnatal emotional or pain-associated stress, in animals which were exposed to early separation from the family and raised in social isolation and in animals which have been raised without father.

Depending on the type and duration of stress or emotional experience elevated or decreased dendritic spine densities (excitatory synapses) and monoaminergic fiber innervation patterns have been observed in the anterior cingulate and

orbitofrontal cortex, the hippocampal formation and the amygdala.

Since human infants might be repeatedly or chronically exposed to (avoidable or unavoidable) perinatal stress or emotional deprivation, the experimental identification and characterization of neurobiological mechanisms are essential for developing preventive or therapeutical strategies.

This work is supported by the German Science Foundation DFG (SFB 779), the German-Israeli Foundation (GIF) and the state of Saxony-Anhalt

Schwangerschaft und Diabetes – Diagnostik, Therapie und Prävention von Langzeitfolgen

Ekkehard Schleußner¹ und
Wilgard Hunger-Battefeld²

¹Abteilung Geburtshilfe, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

²Klinik für Innere Medizin III,
Klinikum der Friedrich Schiller Universität Jena

1. Definition des Gestationsdiabetes:

GDM (Gestationsdiabetes) ist definiert als eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukose-Toleranzstörung (Kjos und Buchanan, 1999).

Dieses heterogene Krankheitsbild kann entweder direkt aus einem gestörten maternalen Stoffwechsel im veränderten hormonellen Milieu während der Schwangerschaft, oder aus einer Manifestation einer bis dahin kompensierten metabolischen Störung auf Grund verstärkter Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels resultieren.

Während der Schwangerschaft fällt zunächst der Insulinbedarf unter der Wirkung plazentarer Hormone, um dann ab Schwangerschaftsmitte um bis zu 50 % anzusteigen.

Die Definition schließt auch die Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ I oder II mit ein (Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2001).

2.Diagnostik

GDM ist eine der häufigsten Schwangerschaftskomplikationen und weltweit zunehmend. Die Prävalenz eines Gestationsdiabetes beträgt in Thüringen 4,4 % (Hunger-Dathe et al. 2005a).

Allerdings werden in Deutschland auf Grund eines fehlenden Screenings nur ca. 10 % aller Gestationsdiabetikerinnen erkannt.

Dies zeigen die Perinatalerhebungen in Deutschland aus den Jahren 1995-1997 mit einer Häufigkeit des GDM auf der Basis von mehr als zwei Millionen Geburten je nach Bundesland von 0,26 bis 1,44 %, im Bundesdurchschnitt von nur 0,47 % (Statistisches Bundesamt 1999).

Eine Häufigkeit des GDM unter 2 % ist nicht plausibel unter Berücksichtigung von epidemiologischen Daten zur Häufigkeit von Glukose-Toleranzstörungen und Diabetes mellitus im Reproduktionsalter (King 1998).

Die in den gültigen Mutterschaftsvorsorge-richtlinien empfohlene Bestimmung der Glucosurie ist also offensichtlich dafür ein vollkommen untaugliches Instrument, das durch einen verbindlichen oralen Glucose-Toleranz-Test (oGTT) ersetzt werden muss.

Dies wurde allerdings 2005 vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Selbstverwaltung im Gesundheitswesen abgelehnt.

In der AWMF-Leitlinie „Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes“ (www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/057-008.htm) wird folgendes **Vorgehen zur Diagnostik** vorgeschlagen:

Bei jeder Schwangeren soll eine Untersuchung auf GDM durchgeführt werden. Dazu bieten sich zwei Vorgehensweisen an:

1. Bei allen Schwangeren erfolgt eine **einzeitige Untersuchung** mit einem 75-g oGTT zwischen 24 – 28 Schwangerschaftswochen (SSW), oder:
2. Es wird bei allen Schwangeren zwischen 24 - 28 SSW zunächst ein Screening-Test mit 50 g Glukose durchgeführt, der bei pathologischem Ausfall durch einen 75-g oGTT *komplettiert* werden muss (**zweizeitige Untersuchung**).

Bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden **Risiko-Faktoren für GDM** sollte der oGTT schon im 1. Trimenon der Schwangerschaft durchgeführt werden:

- Übergewicht (Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft $\geq 27,0 \text{ kg/m}^2$)
- Diabetes bei Eltern / Geschwistern

- Gestationsdiabetes in einer vorangehenden Schwangerschaft
- Z.n. Geburt eines Kindes ≥ 4.500 g
- Z.n. Totgeburt
- schwere angeborene Fehlbildungen in einer vorangehenden Schwangerschaft
- habituelle Abortneigung
(≥ 3 Fehlgeburten hintereinander)

Bei unauffälligem Ergebnis in dieser Risiko-Gruppe ist der oGTT zwischen 24 - 28 SSW angezeigt. Bei erneut unauffälligem Resultat soll der oGTT letztmalig zwischen 32 - 34 SSW wiederholt werden.

Neueste Ergebnisse der **weltweiten HAPO Studie** an über 23.000 Schwangeren zeigen, dass ein kontinuierlicher positiver Zusammenhang zwischen der Häufigkeit mütterlicher und kindlicher Komplikationen und den mütterlichen Blutglukosewerten besteht. Es existiert keinen Schwellenwert! (HAPO Study Group 2007).

3. Therapie

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 (AWMF Leitlinie 2001).

Unverzüglich sollte die Schwangere die Blutglukose-Selbstkontrolle erlernen und täglich postprandial sowie einmal wöchentlich ein Tagesprofil messen und in einem Tagebuch dokumentieren.

In einer strukturierten Schulung müssen ihr die Blutglukose-Normbereiche erklärt und Ernährungsempfehlungen (Weglassen von zuckerhaltigen Getränken und großer Portionen Obst, ansonsten noch keine weitere Kost einschränkung) gegeben werden.

Wenn die Einstellungsziele einer Normoglykämie nicht innerhalb von 2 Wochen erreicht werden oder trotzdem ein makrosomes fetales Wachstum auftritt, muss zügig auf eine Insulintherapie umgestellt werden.

Orale Antidiabetika sind wegen deren teratogenen Effekten kontraindiziert.

4. Maternale Akut- und Langzeitkomplikationen

Bei einem Gestationsdiabetes treten häufiger Schwangerschaftskomplikationen wie

- Frühgeburtlichkeit,
- schwangerschaftsbedingte hypertensive Erkrankungen und
- Harnwegsinfekte auf.

Die Raten von vaginal-operativen Entbindungen und Kaiserschnitten sind deutlich erhöht (Weiss et al. 1999).

Neben diesen akuten Komplikationen bestehen für die Betroffenen auch erhebliche Langzeitrisiken.

Nach Schwangerschaften mit GDM besteht ein Risiko von 50 % für das erneute Auftreten einer Störung der Glukosetoleranz in der folgenden Schwangerschaft (Major et al. 1998). Frauen mit durchgemachtem GDM haben 10 Jahre post partal ein Risiko von 40 - 50 %, einen manifesten Diabetes mellitus - meist vom Typ-2 - zu entwickeln (O`Sullivan, 1989).

Eigene Untersuchungen konnten zeigen, dass bereits nach 5 Jahren 32 % der Frauen eine gestörte Glukosetoleranz, davon 12 % eine manifesten Diabetes mellitus ausgeprägt haben (Hunger-Dathe et al. 2006). Ein Viertel der Frauen nach GDM wiesen innerhalb von 5 Jahren eine Gewichtszunahme > 10 kg auf, 55 % eine Adipositas mit einem BMI > 25 kg/m².

Frauen nach einer Schwangerschaft mit GDM stellen also ein Risikokollektiv dar, in dem durch Aufklärung über gesunde Ernährung, Beratung zu einem Lebensstilwechsel und gezielte Intervention die Manifestation der nach der Schwangerschaft wieder kompensierten metabolischen Störung

verhindert oder zumindest hinausgezögert werden könnte.

Deshalb empfehlen die Fachgesellschaften eine Nachsorgeuntersuchung 3 Monate post partum und danach in 1 – 2 jährlichen Abständen, was jedoch trotz verbindlicher Terminvereinbarung nur von 5 % der Betroffenen nach einem Jahr wahrgenommen wurde (Hunger-Dathe et al. 2006).

Hier besteht erheblicher Handlungsbedarf für alle an der Prävention Lebensstil abhängiger Erkrankungen beteiligten Institutionen und Initiativen.

5.Fetopathia diabetica

Kinder diabetischer Schwangerschaften sind häufiger makrosom entwickelt, was zu vermehrten Komplikationen unter der Geburt und operativen Entbindungen führt.

Bei unbehandeltem GDM kann es zum intrauterinen Fruchttod kommen. In 28 % der pränatalen Todesfälle muss ein unerkannter GDM als Todesursache angenommen werden (Salzberger and Liban, 1975).

Das erhöhte transplazentare Glukoseangebot der Mutter an den Feten zwingt diesen zu gesteigerter Insulinproduktion mit der Folge einer β -Zell-Hypertrophie/-Hyperplasie. Das permanent erhöhte Insulin wirkt dann als fetaler Wachstumsfaktor und

führt zu Organomegalien und verstärkten Fettdepots. Der mittels Ultraschall gemessenen fetale Abdomenumfang und Bauch-hautdicke korrelieren eng mit der maternalen Blutzuckereinstellung und können so zur Einschätzung der fetalen Stoffwechselsituation dienen (Hunger-Dathe et al. 2007).

Der fetale Hyperinsulinismus und seine Auswirkungen auf den fetalen Organismus werden für die erhöhte Rate von Makrosomie mit Gefahr der Schulterdystokie, neonataler Hypoglykämie, Hypokalzämie, Polyglobulie, Hyperbilirubinämie und Atemnotsyndrom verantwortlich gemacht (Weiss 1996).

Die diabetische Fetopathie ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild mit Kardiomegalie, Hepato- und Splenomegalie, das eine neonatologische Intensivtherapie erfordern kann. Deshalb soll eine Entbindung von Gestationsdiabetikerinnen ausschließlich in Perinatalzentren mit leistungsfähiger neonatologischer Versorgung stattfinden.

6.Langzeitfolgen für das Kind infolge perinataler Programmierung

Darüber hinaus scheinen sowohl ein mütterlicher Diabetes mellitus als auch eine fetale oder perinatale Überernährung (vermutlich insbesondere nach intrauteriner Wachstumsretardierung) über einen perinatalen Hyperinsulinismus dauerhafte Konsequenzen im Sinne der Induktion einer Disposition für Über-

gewicht und Adipositas zu haben, die im klassischen pathophysiologischen Sinne zu Insulinresistenz und gestörter Glukosetoleranz und damit zu einem erhöhten Diabetes-Typ-II-Risiko im späteren Leben führen können, mit der ebenso bekannten Folge der Disposition zu kardiovaskulären Erkrankungen.

Eine zentrale Rolle spielt dabei offenbar die permanente Fehlorganisation bzw. Fehlprogrammierung neuro-endokriner Regelsysteme (Plagemann und Harder, 2007).

Perinatale Programmierung bezeichnet dabei einen Prozess, bei dem während einer besonders „kritischen“ Entwicklungsphase (pränatal/neonatal) durch Einwirkung von Faktoren wie Ernährung, Hormonen etc. die künftige Funktionsweise von Organen bzw. Organsystemen dauerhaft festgelegt wird, so dass im Falle einer Störung dieser „Programmierung“ daraus im späteren Leben chronische Erkrankungen wie bspw. Übergewicht und Diabetes mellitus entstehen können (Plagemann 2005).

Es gibt mittlerweile eine Reihe von epidemiologischen und klinischen Studien, die dies belegen (Übersicht bei Plagemann und Harder 2007).

Besonders eindrucksvoll wird die Rolle eines fetalen Hyperinsulinismus auf die Häufigkeit einer gestörten Glukosetoleranz bei Kindern und Jugendlichen von Müttern mit GDM dadurch belegt, dass bei

Kindern mit erhöhten Fruchtwasserinsulinspiegeln, d.h. mit einem typischen fetalen Hyperinsulinismus, dieses Risiko 3,6fach erhöht, während Kinder von Müttern mit Diabetes, die normale fetale Insulinspiegel hatten, eine Häufigkeit von gestörter Glukosetoleranz auf dem Niveau der Kontrollgruppe aufwiesen (Silvermann et al. 1996).

Von hoher gesellschaftliche Brisanz ist, dass auf diese Art und Weise perinatal erworbene, nicht primär genetisch bedingte Veranlagungen bei Frauen in deren eigener Schwangerschaft erneut zur Manifestation eines GDM und damit wiederum zu den beschriebenen Folgen führen können, so dass eine intergenerative Transmission erworbener Merkmale über mehrere Generationen resultieren kann. Ein derartiger „Schneeballeffekt“ könnte schließlich sogar eine mögliche ätiopathogenetische Bedeutung für den weltweit wie auch in Jena so dramatischen Anstieg der Häufigkeiten von Adipositas und Diabetes mellitus haben, der offenkundig weder allein über genetische Ursachen, noch allein über Veränderungen im Lebensstil erklärbar scheint.

Entscheidend innerhalb dieses pathophysiologischen Konzeptes ist aber, dass die Prozesse perinataler Programmierung bzw. Fehlprogrammierung primär-präventiv beeinflusst werden können, eben bspw. im Sinne der Erkennung und Behandlung eines Gestationsdiabetes.

Eigene Ergebnisse zeigen, dass durch eine konsequente Behandlung eines Gestationsdiabetes, auch wenn nicht in jedem Fall eine optimale Stoffwechseleinstellung bei der Schwangeren erreicht wurde, diese Langzeitfolgen verhindert werden können (Hunger-Dathe et al. 2005b).

In einer Nachuntersuchung von 182 Kindern aus GDM-Schwangerschaften nach 6 Jahren wies kein Kind eine Glukosetoleranzstörung auf. Die Häufigkeit einer Adipositas > 97. Gewichtspersentile lag mit 6,7 % sogar noch unterhalb des deutschen Mittels von 7,5 %.

Die Kenntnis der Mechanismen perinataler Programmierungsprozesse dürfte künftig dem Geburtmediziner und Perinatologen ein Instrumentarium in die Hand geben, welches die primäre, nachhaltige Prävention von Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas, Schlaganfall und Herzinfarkt im späteren Leben des Kindes ermöglichen könnte (Schleußner und Schneider, 2007). Dies führt zu einer immensen Ausweitung der Verantwortung und Bedeutung unserer Fachgebiete und macht den Geburtmediziner, Neonatologen und die Perinatalogie als Fachgebiet insgesamt zum Weichensteller für Gesundheit und Krankheit im gesamten späteren Leben. Eine gesundheitspolitische Wahrnehmung und Unterstützung dieser enormen Potenz, v.a. für die Prävention und damit auch die Gesundheitssysteme

insgesamt, ist ebenso nachdrücklich geboten, wie zu fordern.

Literatur

1. Kjos S, Buchanan T: Gestational Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1749-1756
2. Hunger-Dathe W, Volk K et al.
Perinatal morbidity in women with undiagnosed gestational diabetes in northern thuringia in Germany. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005a: 113:160-166
3. Statistisches Bundesamt (Hrsg.):
Gesundheitsbericht für Deutschland. Metzler, Stuttgart 1999: S.237-242
4. King H: Epidemiology of Glucose Intolerance and Gestational Diabetes in Women of Childbearing Age. Diabetes Care 1998;21 Suppl 2:B9-B13
5. Weiss P, Walcher W, Scholz H:
Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. Geburtsh Frauenheilk 1999;59:535-544
6. Major C, DeVeciana M et al.:
Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk?. Am J Obstet Gynecol 1998;79:1038-1042
7. O`Sullivan J: The Boston Gestational Diabetes Studies: Review and Perspectives. In: Sutherland H, Stowers J, Pearson D (Hrsg.): Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn IV. Springer, London 1989: 287-294

7. interdisziplinärer SGA-Workshop 26.-27.6.2009 Kloster Schöntal

8. Hunger-Dathe W, Mosebach N, Sämann A, Müller UA: Prevalence of impaired glucose tolerance 6 years after gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(1):11-17.

9. Weiss, P.: Diabetes in pregnancy: Lessons from the fetus. In: Dornhorst A, Hadden D (Hrsg.): *Diabetes and Pregnancy: An international Approach to Diagnosis and Management*, Wiley, Chichester, 1996, S.221-240

10. Salzberger M, Liban E: Diabetes and antenatal fetal death. *Isr J Med Sci* 1975;1:623-628

11. Hunger-Dathe W, Westphal J, Schneider S, Schleußner E, Hübler A, Wolf G.: Behandlungsergebnisse von Frauen mit Gestations-diabetes in einem Kompetenzzentrum für Diabetes und Schwangerschaft
Z Geburtshilfe Neonatol 2007; 211 DOI: 10.1055/s-2007-1002884

12. Plagemann A, Harder T. Mechanismen perinataler Programmierung am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation. *Gynäkologe* 2007;40: 248-255

13. Plagemann A. Fetale Programmierung und funktionelle Teratologie. In: Ganten D, Ruckpaul K (eds) *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. Springer, Berlin Heidelberg New York 2005, pp 325-346.

14. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1996;18:611-617

15. Zellner K, Jaeger U, Kromeyer-Hauschild K.
Height, weight and BMI of schoolchildren in Jena,
Germany--are the secular changes levelling off?
Econ Hum Biol. 2004;2:281-94.

16. Hunger-Dathe W, Mosebach N, Sämann A,
Schulz A, Müller UA, Wolf G. Prävalenz einer Glukoseto-
leranzstörung und Adipositas von Kindern im Alter von 6
Jahren nach Gestations-diabetes der Mutter in der Index-
gravidität. Geburtsh Frauenheilk 2005b;65:942-949

17. Schleußner E, Schneider H.
Fetale Programmierung. Gynäkologe 2007;40: 239-240

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

Anja Tzschope, Ellen Struwe, Holger Blessing, Fabian Fahlbusch, Gisela Liebhaber, Helmuth G. Dörr, Wolfgang Rascher, Tamme W. Goecke, Matthias W. Beckmann, Jörg Dötsch für die FIPS-Arbeitsgruppe in Erlangen

Ralf Schild¹, Ekkehard Schleussner², Axel Hübler³,
Cerie Scheler⁴, Peter Dahlem⁵

¹Diakonische Dienste Hannover, ²Frauenklinik Jena,

³Kinderklinik Jena, ⁴Frauenklinik Halle, ⁵Klinikum Coburg

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 (Fetale Programmierung- Intrauterine Wachstumsrestriktion- Plazentare Marker- Studie) frühzeitig Kinder mit einem derartigen Risiko erkannt und gezielt Präventivmaßnahmen ergriffen werden, um den Ausbruch von Folgeerkrankungen zu verhindern.

Ziel des Vortrags ist die Darstellung des aktuellen Standes der FIPS-Studie im Hinblick auf das rekrutierte Studienkollektiv. Darüber hinaus wird der prädiktive Wert eines plazentaren Kandidatengens dargestellt, welches im Zusammenhang mit der fetalen Programmierung steht.

- Intrauterine Wachstumsrestriktion, nicht SGA, führt zu erhöhter plazentarer Leptinsynthese und erhöhter Bindungskapazität von Leptin im Nabelschnurblut bei Neugeborenen

Hintergrund:

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen eine pathologische Programmierung der hypothalamischen Appetitregulation bei Leptindefizienz und bei intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR). Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich der Leptinsynthese und Bindungskapazität bei SGA- und IUGR-Neonaten.

Methodik:

Bei 21 sonographisch gesicherten IUGR- (Gestationsalter 30 - 40 SSW, im Mittel 36. SSW), 14 SGA- (Gestationsalter 38 - 41 SSW, im Mittel 40. SSW) und 33 AGA-Neugeborenen (Gestationsalter 30 - 41 SSW, im Mittel 38. SSW) wurde postnatal die Konzentration von Leptin und vom löslichen Leptinrezeptor (sOB-R) in der Nabelvene gemessen. Weiterhin wurde die plazentare Protein- und Genexpression von Leptin sowie die

plazentare mRNA Expression der funktionellen und gesamten Leptinrezeptor-Isoformen bestimmt.

Ergebnisse:

Es fand sich kein Unterschied in der Konzentration von Leptin im venösen Nabelschnurblut, jedoch war sOB-R signifikant erhöht bei IUGR-Neugeborenen (vs SGA: $p=0.01$, vs AGA: $p<0,0001$). Auf Plazentaebene waren die Protein- und Genexpression von Leptin signifikant erhöht bei der IUGR-Gruppe (relative Genexpression, vs SGA: $p<0,0001$, vs AGA: $p=0,003$). Die Analyse der Genexpression der funktionellen und gesamten Leptinrezeptor-Isoformen zeigte keinen Unterschied zwischen IUGR-, SGA- und AGA-Neugeborenen.

Interpretation und Schlussfolgerung:

Durch die strenge Differenzierung zwischen IUGR- und SGA-Neugeborenen in unserem Patientenkollektiv konnte gezeigt werden, dass die plazentare Leptinsynthese, zugleich jedoch auch die Leptinbindungskapazität im Nabelschnurblut bei hypotrophen Neugeborenen nach IUGR erhöht sind. Die erniedrigten Konzentrationen an biologisch aktivem Leptin nach IUGR könnten über den Mechanismus der fetalen Programmierung zu einer gestörten Appetitregulation aufgrund mangelhafter Ausbildung spezifischer hypothalamischer Regelkreise führen. Hieraus resultieren möglicherweise metabolische Folgeerkrankungen nach IUGR.

Catch-up Growth and Long-term Cardiovascular Health.

Atul Singhal,
MRC Childhood Nutrition Centre,
Institute of Child Health, UCL, London

The promotion of growth by early nutrition has short-term advantages, particularly in infants with low birth weight, but whether such 'catch-up' growth benefits long-term health is controversial.

In fact the idea that early nutrition and growth may adversely affect later health first emerged in the 1960's with the work of McCance¹.

He showed that rats raised in small litters, and therefore overfed post-natally, were larger in adulthood¹.

Subsequently, Lewis and colleagues found that baboons overfed before weaning were at greater risk of obesity in adulthood². This concept that early nutrition may act during critical windows in development to permanently affect, or programme³, later health is supported by studies in both animals and humans.

However, a lack of experimental evidence has prevented a causal explanation for the influence of early nutrition on long-term human health.

In the last 10 years, we have shown in randomised controlled trials, initially in infants born preterm and recently in those born small for gestation at term, that early nutrition has a major impact on long-term health including cognitive function, bone health and cardiovascular disease risk.

Breast-feeding compared to formula-feeding, for instance was shown to decrease the propensity for major risk factors for cardiovascular disease - obesity, dys-lipidaemia, high blood pressure, and insulin resistance - while faster early postnatal growth programmed insulin resistance, endothelial dysfunction (an early stage in the atherosclerotic process), and higher blood pressure^{4,5}.

As a unifying hypothesis we proposed that postnatal growth acceleration (upward centile crossing) could explain, in part, adverse programming of effects in infants born small for gestation (who show 'catch-up' growth immediately after birth) and long-term cardiovascular benefits in babies breast-fed (who are relatively under-nourished and have slower growth compared to those given formula)⁴.

Consistent with our thesis, studies in term infants have confirmed an association between faster growth in infancy and later insulin resistance, higher blood pressure and, in 3 systematic reviews, tendency to obesity.

In fact, the adverse long-term effect of faster early growth appears to be a fundamental biological phenomenon seen across animal species⁶. The effect of faster growth is seen in both high and low-income countries and for both weight gain and linear growth, and in both low birth weight and normal birth weight infants.

The magnitude of the effect is substantial. For blood pressure, for instance, a 3-4 mm Hg lowering of diastolic blood pressure with breast-feeding⁴ and slower growth in early life⁵ is greater than conventional public health interventions designed to reduce blood pressure, and would be expected to prevent over 100,000 cardiovascular events per year in the USA alone⁴.

Central to the growth acceleration concept is the observation that breast-fed infants grow more slowly than those given formula probably because of the lower protein content of breast-milk (approximately 10 g/L compared to 15g/L in formula).

A higher protein intake in infancy is associated with later adiposity and higher blood pressure

possibly by mechanisms that involve programming of higher Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) concentrations and, consequently, adipose tissue deposition.

This hypothesis was tested in the European Obesity study, a large multicentre, trial, in which formula-fed infants were randomly assigned to formulas with different protein concentration for the first year. Infants given the lower protein formula had slower weight gain, lower BMI at age 2 years, and were predicted to have a 13% lower risk of later obesity, strongly supporting the hypothesis that a lower protein intake in infancy has advantages for later health⁷.

The adverse long-term effects of faster growth in early postnatal life suggest that the optimum nutrition and growth pattern for vulnerable infants born small is more complex than simply 'more is better'.

In infants born prematurely the potentially advantageous effects of relative under-nutrition and slower growth for CVD must be balanced against adverse effects of under-nutrition on the brain. Similarly, the promotion of catch-up growth has been shown to improve short-term survival in infants with low birth weight from developing countries.

Whether risk benefit analysis will lead to similar conclusions in term infants with both low and normal birth weight in the West is a critical question for nutrition policy and further research.

References

- 1 McCance RA. Food, growth and time.
Lancet 1962; 2: 671–6.
- 2 Lewis DS, Bertrand HA, McMahan CA, et al.
Prewaning food intake influences the adiposity of young adult baboons.
J Clin Invest 1986; 78: 899–905.
- 3 Lucas A. Programming by early nutrition in man: In: Bock GR, Whelan J Eds.
The childhood environment and adult disease. (CIBA Foundation Symposium 156).
Wiley, Chichester, UK. 1991: 38–55.
- 4 Singhal A, Lucas A.
Early origins of cardiovascular disease. Is there a unifying hypothesis?
Lancet 2004; 363: 1642–5.
- 5 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, et al:
Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure?
Circulation 2007; 115: 213–220.

6 Metcalfe NB, Monaghan P: Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol* 2001; 16: 254 –260.

7 Koletzko B, Von Kries R, Monasterolo RC, et al. Lower protein intake in the first year of life is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89; 1-10.

Ernährung in der Schule

Mathilde Kersting
Forschungsinstitut für Kinderernährung Dortmund
(FKE), An-Institut der Rheinischen Friedrich-
Wilhelms-Universität Bonn

Ganztagschulen

Derzeit gibt es in Deutschland etwa 8500 Schulen (12 % aller Schulen) mit einem Ganztagsbetrieb, etwa die Hälfte davon sind Grundschulen. Etwa 1,5 Millionen Kinder nehmen am Ganztagsbetrieb teil [2]. Ein Ganztagsbetrieb erfordert die Versorgung der Schüler mit einer Mittagsmahlzeit. Dies stellt viele Schulen und Eltern vor neue Herausforderungen.

Mittagsmahlzeit

In Deutschland ist das Mittagessen traditionell eine warme Mahlzeit. Die warme Mahlzeit unterscheidet sich von den kalten (Brot-)Mahlzeiten durch ihr spezifisches Lebensmittelmuster und Nährstoffprofil. Sie ist reich an Vitaminen, Spurenelementen und wichtigen ungesättigten Fettsäuren [1].

Die warme Mahlzeit sollte täglich und reichlich pflanzliche Lebensmittel in Form von Kartoffeln, Nudeln oder Reis sowie Gemüse oder Rohkost enthalten, dazu etwa 2-3mal pro Woche Fleisch und

1 mal pro 2 Wochen Fisch. Zu jeder Mahlzeit gehört ein Getränk, möglichst energiefrei wie Trinkwasser oder ungesüßter Tee [1]).

Epidemiologische Studien, wie die Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study (DONALD Studie) und EsKiMo, das Ernährungsmodul des Kinder- und Jugendgesundheitssurvey KiGGS zeigen, dass Kinder in Deutschland deutlich weniger Gemüse und weniger Kartoffeln, Nudeln oder Reis essen, aber mehr Fleisch als in dem Präventionskonzept der ‚Optimierten Mischkost‘ empfohlen wird [6]. Das tägliche Angebot eines empfehlungsgerechten warmen Mittagessens in der Schule bietet hervorragende Möglichkeiten, die präventive Qualität der Kinderernährung zu verbessern.

Die trinkfit Studie des FKE hat nachgewiesen, dass eine Steigerung des Trinkwasserverzehrs bei Grundschulern durch erleichterten Zugang zu Trinkwasser eine effektive Maßnahme zur Prävention von Übergewicht sein kann [8].

Für die Qualität des Essensangebots in Schulen ist weniger das Verpflegungssystem (Fernverpflegung mit warmgehaltenen Speisen, Tiefkühl-Mischküche vor Ort) entscheidend als vielmehr der Sachverstand des verantwortlichen Personals, auch in Fragen der Kinderernährung [7].

Inwieweit die Empfehlungen für das Mittagessen in Schulen heute in der Praxis eingehalten werden, ist allerdings nicht genau bekannt.

Azeptanz des Essensangebots

Bundesweit nimmt nur etwa die Hälfte der Ganztagschüler am Schulmittagessen teil [2]. Für Kinder und Jugendliche ist der Geschmack das Wichtigste am Essen. Inzwischen stehen ernährungsphysiologisch optimierte Rezepte für das Mittagessen in Schulen zur Verfügung, die sich auch bei Geschmackstests mit Schülern bundesweit bewährt haben. Mädchen akzeptieren die optimierten Rezepte eher als Jungen, jüngere Kinder eher als ältere. Eine behutsame Einführung fördert die Akzeptanz von Neuerungen [4].

Die getesteten Rezepte bieten ein Sicherheitsnetz für Schulen oder Küchen, die noch keine Erfahrungen mit der Verpflegung von Kindern haben, oder auch für Eltern und Schulträger bei der Auswahl eines Essenslieferanten.

Mahlzeiten und Leistungsfähigkeit

Für die ernährungsphysiologische Versorgung und die Leistungsfähigkeit der Kinder ist es unerheblich, zu welcher Tageszeit die warme Mahlzeit verzehrt wird. Wird in der Familie abends gemeinsam eine warme Mahlzeit eingenommen, ist

mittags eine kalte Verpflegung ausreichend („Lunchpaket“), bestehend z.B. aus belegtem Brot, Obst oder Rohkost, Milch oder einem Milchprodukt sowie einem energiefreien Getränk [1].

Der Verzicht auf ein Frühstück kann verschiedene Parameter der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Kindern kurzfristig beeinträchtigen, vor allem bei Kindern in einem insgesamt schlechten Ernährungszustand. Entsprechende kontrollierte Studien zum Verzehr anderer Hauptmahlzeiten, z.B. des Mittagessens, fehlen. Neben dem Zeitpunkt der Mahlzeiteneinnahme können auch der Umfang und die Zusammensetzung der Mahlzeit von Bedeutung für die kognitive Leistungsfähigkeit sein [3].

Informationsquellen

In Zukunft werden Kinder- und Jugendärzte zunehmend auch zu Fragen der Verpflegung in der Schule gefragt werden. Zur Information stehen verschiedene anwendungsorientierte Materialien des FKE zur Verfügung (www.fke-do.de). Im Rahmen des Nationalen Aktionsplans ‚in form‘ wurden breit angelegte ‚Qualitätsstandards für die Schulverpflegung‘ herausgegeben [5]. In den Bundesländern werden jetzt Vernetzungsstellen für die Schulverpflegung eingerichtet, die sich möglicherweise auch als Anlaufadresse für Fragen von Kinderärzten eignen.

Literatur:

1. Alexy U, Kersting M, Clausen K (2008) Die Ernährung von Kindern und Jugendlichen nach dem Konzept der Optimalen Mischkost. Ernährungs-Umschau 55 (3): 168-175
2. Arens-Azevedo U, Labrenz H (2008) Strukturanalyse Schulverpflegung -Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse. CMA, Bonn.
3. Benton D (2008) The influence of children's diet on their cognition and behavior. Eur J Nutr 47(Suppl 3):25-37
4. Clausen K, Kersting M (2007) Optimierte Mittagessen im Praxistest bei Schülern. Die Ganztagsschule 47 33-45
5. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (Hrsg) (2007) Qualitätsstandards für die Schulverpflegung. Bonn.
6. Kersting M, Alexy U (2008) Die DONALD Studie - Forschung zur Verbesserung der Kinderernährung. Ernährungs-Umschau 55 (1): 16-19
7. Kersting M, Clausen K (2009) Ernährung in der Ganztagsschule. Kinderärztliche Praxis 80:196-199
8. Muckelbauer R, Libuda L, Clausen K, Reinehr T, Toschke A, et al. (2009 in press) Promotion and provision of drinking water in schools for overweight prevention: a randomized controlled cluster trial. Pediatrics

Einfluss von Homocystein auf das intrauterine Wachstum

J. Geisel

Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg/Saar

Homocystein ist ein Riskofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen, Thrombosen und neurodegenerative Erkrankungen.

Die Hyperhomocysteinämie wird aber auch immer wieder im Zusammenhang mit der Präeklampsie, Abruption placentae und der intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) in Zusammenhang gebracht.

Als mögliche Ursachen wird die Hyperhomocysteinämie als Bindeglied zwischen einer gestörten Plazentafunktion und einer endothelialen Dysfunktion diskutiert.

Die bisher durchgeführten Fall-Kontrollstudien zum Zusammenhang zwischen der Homocystein-Konzentration im Plasma der Mutter und der intrauterinen Wachstumsretardierung sind uneinheitlich. Die Daten sind sicherlich auch schwierig zu interpretieren, da die Plasma-Homocystein Konzentrationen generell in der Schwangerschaft absinken. Eigene Daten zeigen Homocysteinkonzentrationen von 5,4 $\mu\text{mol/L}$ bei gesunden Schwangeren und 5,5

$\mu\text{mol/L}$ bei Schwangeren mit Präeklampsie. Die Homocysteinkonzentrationen befinden sich somit unterhalb der Grenzen, die als pathologisch relevant eingestuft werden.

Interessante Experimente wurden im Tiermodell durchgeführt. Ratten wurden mit Methionin gefüttert um eine Hyperhomocysteinämie zu generieren. Als Folge trat eine Wachstumsretardierung auf, verbunden mit einer erhöhten fetalen Mortalität.

Die Homocysteinkonzentrationen waren in der mit Methionin behandelten Gruppe mit $24,0 \mu\text{mol/L}$ deutlich höher als in der Kontrollgruppe ($8 \mu\text{mol/L}$). Ratten, die aufgrund einer Gefäßligatur eine Plazentainsuffizienz entwickelten, zeigten ein verzögertes intrauterines Wachstum. Die DNA-Methylierung in der fetalen Leber war unter dem Einfluss der Plazentainsuffizienz verändert, verbunden mit einer veränderten hepatischen Genexpression. Möglicherweise ist in dem veränderten Expressionsmuster eine Ursache für das reduzierte intrauterine Wachstum zu sehen.

Die Hyperhomocysteinämie könnte durch die endotheliale Dysfunktion zur plazentalen Insuffizienz führen mit der Folge eines veränderten Methylierungsverhaltens und Genexpression. Die Hyperhomocysteinämie könnte aber auch direkt durch die vermehrte Bildung von S-Adenosyl-

Homocystein, einem potenten Inhibitor der Methylierung, die DNA-Methylierung beeinflussen.

Eigene Untersuchungen zur Gesamt-Methylierung zeigten eine unveränderte Methylierung plazentarer DNA von Schwangeren mit intrauteriner Wachstumsretardierung. Ein globaler Effekt des Homocysteins auf das Methylierungsmuster kann somit ausgeschlossen werden. Untersuchungen im p66Shc Promoter zeigten hingegen ein verändertes Methylierungsmuster. Das p66Shc Gen besitzt eine wichtige Funktion im oxidativen Stress und der Apoptose. Die Ergebnisse zur Methylierung führen zu dem Schluss, dass möglicherweise die veränderte Methylierung im p66Shc Promoter als Anpassungsreaktion zu verstehen ist. Die unveränderte Gesamt-Methylierung schließt einen globalen Effekt durch das Homocystein oder die endotheliale Dysfunktion nahezu aus.

Methoden der künstlichen Befruchtung

Thomas Strowitzki

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und
Fertilitätsstörungen, Frauenklinik, Universitätsklinikum
Heidelberg

1978 erblickte in England Louise Brown, das erste sogenannte Retortenbaby, das Licht der Welt. Vorausgegangen war eine in vitro Fertilisation (IVF), d.h. die Befruchtung der Eizelle außerhalb des Mutterleibes mit Rücktransfer des Embryos in die Gebärmutter.

Das erste IVF-Baby in Deutschland wurde 1981 in Erlangen geboren. Im Jahre 2003 hatte die Zahl von IVF-Behandlungen in Deutschland ein Hoch von annähernd 80.000 Zyklen erreicht. Durch die Gesundheitsreform, die eine 50%ige Kostenbeteiligung der Patienten mit sich brachte, sind die Zahlen in Deutschland aber seit 2004 rückläufig.

Standardmethoden der künstlichen Befruchtung

In vitro Fertilisation IVF

Die IVF ist die Standardtechnik der künstlichen Befruchtung. Sie wird eingesetzt, wenn die Eileiterpassage unwiederbringlich verloren ist, aber auch bei anderen Ursachen weiblicher Unfruchtbarkeit wie Endometriose, bei männlicher Unfruchtbarkeit

und letztlich auch bei langjähriger, ungeklärter Kinderlosigkeit.

Für jede Form der IVF ist grundsätzlich eine hormonelle Stimulation mit humanem Menopausengonadotropin oder FSH mit hypophysärer Suppression erforderlich, um im Mittel 6 bis 10 Eizellen heranreifen zu lassen. Die Blockade der Hypophyse erfolgt mit GnRH-Analoga und verhindert den vorzeitigen Anstieg des LHs und somit eine vorzeitige Ovulation. Alternativ wird im Antagonistenprotokoll die direkte und dosisabhängige antagonistische Wirkung an der Hypophyse von GnRH-Antagonisten genutzt.

Nach regelrechtem Follikelwachstum wird die Ovulation mit 5.000. bis 10.000 IE HCG oder mit 250 µg rekombinantem HCG induziert. Die Follikel können anschließend mit sonographisch gesteuerter vaginaler Punktion aspiriert werden. Die Eizellen werden aus der Follikelflüssigkeit isoliert und zur Insemination in vitro mit den präparierten Spermien des Partners inkubiert. Ca. 18 Stunden nach Insemination der Eizellen wird das Vorkernstadium beurteilt. Die Embryokultur erfolgt in der Regel für zwei bis drei Tage, kann aber für die Blastozystenkultur bis zu 5 Tagen andauern. Der Embryotransfer wird mittels eines weichen Transferkatheters transzervikal vorgenommen. Aufgrund der kurzen Lutealphase im stimulierten Zyklus muss eine ausreichende Lutealsubstitution z.B. mit 3x2 Kapseln Utrogest vaginal für mindestens 12

Tage erfolgen. Anschließend wird HCG im Serum bestimmt.

Die Ergebnisse der Maßnahmen der künstlichen Befruchtung sind in Deutschland im Deutschen IVF-Register zusammengefasst. Die Zahlen sind unter www.deutsches-ivf-register.de frei einsehbar. Die Ergebnisse zeigen eine klare Abhängigkeit vom Alter der Frau. Aufgrund der rechtlichen Situation in Deutschland ist die Erfolgsrate pro IVF-Zyklus insgesamt, d.h. unter Miteinbeziehung der Kryozyklen, zwar den ausländischen Daten vergleichbar, pro Embryotransfer hingegen sind sie mit etwa 25-30% niedriger als im Ausland. Der Grund darin liegt in der in Deutschland verbotenen Selektion der Embryonen.

Intracytoplasmatische Spermieninjektion ICSI

Ausgehend von der IVF hat die ICSI-Methode die Behandlung der männlichen Unfruchtbarkeit revolutioniert. 1992 wurde von den ersten Schwangerschaften und Entbindungen nach intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) aus Belgien berichtet (Palermo et al., 1992).

Die ovarielle Stimulation und die Eizellentnahme unterscheiden sich bei ICSI nicht von der IVF. Die Unterschiede der beiden Verfahren liegen im Labor. Hier werden zunächst die Eizellen denudiert, d.h. die Cumuluszellen werden entfernt

und die Eizellen anschließend mikroskopisch untersucht. Nur Eizellen der Metaphase II werden mit je einem Spermium injiziert. Durch diesen Eingriff findet die Fertilisation nicht, wie bei der IVF, durch natürliche Selektion des Spermiums statt, sondern durch eine durch den Embryologen getroffene Auswahl des Spermiums nach morphologischen Kriterien. Spermien für ICSI können bei Azoospermie auch aus einer Biopsie des Hodens (testicular sperm extraction, TESE) gewonnen werden.

So sind selbst bei schwersten Störungen der männlichen Unfruchtbarkeit Befruchtungen möglich mit Schwangerschaftsraten, die identisch mit einer Standard-IVF sind.

Neuere Verfahren der künstlichen Befruchtung

Abgeleitet von den Standardverfahren haben sich durch die Verfügbarkeit der menschlichen Keimzellen und der Embryonen außerhalb des Mutterleibes vor der Implantation zahlreiche weitere Techniken entwickelt.

- **Polkörperdiagnostik PKD**

Durch Analyse des von der Eizelle ausgeschleusten Polkörpers kann auf den Chromosomensatz der Eizelle geschlossen werden (Polkörperdiagnostik PKD). Damit ist zwar nur eine

Aussage zu den Chromosomen der Eizelle und nicht des Embryos möglich, aber es kann auch eine Zellentnahme am Embryo vermieden werden. Nur genetisch unauffällige Eizellen werden zur Befruchtung benutzt. Immerhin bis zu 50% der untersuchten Eizellen sind genetisch auffällig. Überlegt wird der Einsatz der PKD deshalb bei älteren Frauen ab 38 Jahren mit einem erhöhten Risiko für chromosomale Fehlverteilungen in den Eizellen. Es ist aber nach wie vor nicht gezeigt, ob selbst die älteren Patientinnen durch PKD höhere Schwangerschaftsraten erreichen, weshalb diese Methode sich in der Routine bislang nicht durchsetzen konnte.

Präimplantationsdiagnostik PGD

Unter Präimplantationsdiagnostik oder praeimplantation genetic diagnosis (PGD) versteht man die Entnahme einer oder mehrerer Zellen vom Embryo zur genetischen Untersuchung vor dem Embryotransfer. Als mögliche Indikationen gelten das Risiko der Übertragung schwerwiegender Erbkrankheiten, aber auch das Screening auf chromosomale Auffälligkeiten ausschließlich aufgrund des Alters der Mutter. International wird sie zumeist im Vier- bis Achtzellstadium durchgeführt. Nur unauffällige Embryonen werden transferiert. Als Maßnahme des Aneuploidie-

screenings bei Verfahren der IVF zur Chancenverbesserung war PGD enttäuschend und hat die Schwangerschaftsrate nicht erhöhen können. In Deutschland ist die PGD zur Zeit nicht zugelassen.

In vitro Maturation IVM

Ein bedeutender Forschungsschwerpunkt in Heidelberg ist die sogenannte in vitro Maturation (IVM), eine Technik, mit der die Risiken der hormonellen Stimulationsbehandlung im Rahmen der IVF-Behandlung vermieden werden können. Bei Frauen mit hohem Risiko für eine Überstimulation wird die Eizellreifung nur kurz angereizt. Dann werden die unreifen Eizellen entnommen und über 24 Stunden in vitro nachgereift. Dieser Prozess der Eizellreifung würde im Körper unter natürlichen Bedingungen 6 Tage in Anspruch nehmen. Nach Erreichen der Metaphase II, d.h. der Phase, in der die Eizelle befruchtungsfähig ist, wird eine normale IVF bzw. ICSI angeschlossen. Nur in 2 deutschen Zentren ist diese Technik erfolgreich im Einsatz. Die Schwangerschaftsraten sind aber nach wie vor deutlich niedriger als nach „normaler“ IVF. Obwohl weltweit nach IVM einige hundert Kinder ohne gesundheitliche Auffälligkeiten geboren worden sind, weckt die unphysiologisch rasche Reifung der Eizellen in vitro die Sorge, dass mit der in vitro Maturation ein erhöhtes Risiko für Störungen der genetischen Ausreifung,

insbesondere Imprinting-Störungen verbunden sein könnten.

Fortpflanzungsmedizin und Zukunft

Zukünftig wird es wichtig sein, über die Diskussion um mögliche Exzesse durch nicht sachgerechten Gebrauch reproduktionsmedizinischer Verfahren den Wert der Methoden in der Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit nicht aus den Augen zu verlieren. Schon jetzt sind bei ca. 700.000 Geburten pro Jahr in Deutschland mehr als 1% der Kinder Maßnahmen der künstlichen Befruchtung zu verdanken. Zukünftige Strategien zielen darauf ab, auf hoch dosierte Stimulationen und auf den Transfer von mehr als einem Embryo zu verzichten, ohne dafür niedrigere Schwangerschaftsraten zu erhalten. Nur auf diese Weise kann dem durch Mehrlingschwangerschaften bedingten Risiko und den mit der Stimulation für die Frau verbundenen Risiken begegnet werden.

Epigenetics and reproductive medicine

Bernhard Horsthemke,
Institut für Humangenetik der Universität Essen

According to its founder, Conrad Hal Waddington, epigenetics studies the causal interactions between genes and their products which bring the phenotype into being.

Waddington was the first to recognize that the developing organism is a non-linear dynamical system and that development proceeds through a time ordered set of epigenetic states, which are cell-heritable, but potentially reversible. The metastability of epigenetic states explains why developmental processes are buffered against minor changes in genotype and environment (a phenomenon called canalization), yet one genotype can give rise to more than one phenotype (phenotypic plasticity).

Among several epigenetic inheritance systems, chromatin marking has received the greatest attention by modern molecular biology. It has been recognized that tissue-specific gene expression patterns can be mitotically stable, because the genome is parceled into chromatin states that allow or repress the use of the genetic information (permissive and repressive chromatin, respectively). Permissive and repressive chromatin states are characterized by specific patterns

of DNA methylation, histone modification and chromatin configuration. Within a cell, most often both alleles of a gene are either in an active or an inactive state. However, there are several examples where the two alleles of a gene, although identical in sequence, are functionally different. The difference can be parent-of-origin specific (as a result of genomic imprinting) or random (X inactivation and allelic exclusion). Epigenetic variation, caused by genetic variation, occurring at random or induced by the environment, can lead to phenotypic variation and, in its most extreme, to disease.

There is increasing evidence that genetic factors in infertile couples as well as assisted reproductive technology (ART) can have adverse effects on epigenetic processes controlling implantation, placentation, organ formation and fetal growth. Although the risk of imprinting disorders such as Beckwith-Wiedemann syndrome and Angelman syndrome appear to be increased after ART, the absolute risk is low. The contribution of imprinting defects to SGA/IUGR after ART remains to be elucidated.

Outcome der Kinder nach künstlicher Befruchtung

Thomas Strowitzki

Abteilung für Gynäkologische
Endokrinologie und Fertilitätsstörungen,
Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Frühgeburtlichkeit und Kindsgewicht

Kinder nach Maßnahmen der künstlichen Befruchtung haben allein durch die häufigere Frühgeburtlichkeit ein erhöhtes Risiko. Hauptgründe dafür sind das höhere durchschnittliche mütterliche Alter und die höhere Mehrlingsrate im Vergleich zur Spontankonzeption.

Nach Zahlen des Deutschen IVF-Registers 2007 betrug die Zwillingsrate nach IVF und ICSI in Deutschland 21,26% und die Drillingsrate 0,68%.

Assistierte Reproduktion hat in den USA zu einem Anstieg der Zwillingschwangerschaften um 59% und von Drillingen und höhergradigen Schwangerschaften um 401% geführt. Aber auch davon unabhängig zeigen mehrere Studien, dass Kinder nach assistierter Reproduktion ein höheres Risiko für Frühgeburtlichkeit, SGA oder perinatale Morbidität haben [1, 2, 8].

Fehlbildungsrisiko

Daneben gilt die Hauptsorge der Paare mit Kinderwunsch methodenbedingten Fehlbildungen.

Grundsätzlich scheint für IVF und ICSI ein vergleichbar hohes Fehlbildungsrisiko zu bestehen. In mehreren zusammenfassenden Studien wurde ein gering erhöhtes Risiko mit einer OR bezüglich großer Fehlbildungen von circa 1,3 errechnet [3, 5]. Die Ursachenforschung ist schwierig, da die betroffenen Paare meist kaum mit gesunden Kontrollkollektiven zu vergleichen sind.

Diskutiert werden:

- ein genetisches Hintergrundrisiko der Eltern
- die ovarielle Stimulation
- die Gewinnung der Eizellen
- die in-vitro-Kultur von Eizellen bzw.

Embryonen und

- die mögliche Manipulation von Eizellen und Embryonen.

Dabei scheint Sterilität per se ein unabhängiger Risikofaktor für vermehrte kindliche Fehlbildungen zu sein.

In der deutschen ICSI-Folge-Studie fand sich bei 3372 Feten bzw. Kindern das relativ höchste Risiko für Veränderungen im Gastrointestinaltrakt

und den Nieren und dem harnableitenden System [5]. So lag das relative Risiko für Hypospadien bei 1,6 (0,2% vs. 0,4%). Generell lag das Risiko für höhergradige Fehlbildungen bei 1,44 ohne wesentlichen Unterschied zwischen Einlingen und Mehrlingen.

Kindliche Entwicklung nach IVF/ICSI

Kinder nach IVF oder ICSI unterscheiden sich in ihrer physischen Entwicklung nicht von Kindern nach Spontankonzeption. Auch in der mentalen Entwicklung zeigen sich bis zum Alter von 8 Jahren keine signifikanten Unterschiede.

Ein erhöhtes Risiko fand sich aber bzgl. des Auftretens von Zerebralpareesen, auch wenn hier die Studienlage nicht einheitlich ist. Dies könnte auch auf den höheren Anteil von Frühgeburten zurückzuführen sein.

Bei einer Analyse der Kinder im Durchschnittsalter von 5,5 Jahren aus der ICSI Follow up-Studie konnten 276 Kinder nachuntersucht und mit 273 Kontrollkindern verglichen werden [6, 7]. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Gestationsalter und Geburtsgewicht. Bzgl. chronischer Erkrankungen, Größe, Gewicht, Sehstärke, Maldescensus und Allergien fand sich kein Unterschied. Auch Therapieformen wie Sprachtherapie, Physiotherapie oder Ergotherapie

waren in beiden Gruppen gleich häufig. Die neuromotorische Entwicklung und die IQ-Testung waren ebenfalls gleich. Um eine direkte Bewertung des Einflusses der Methode ICSI zu ermöglichen, waren in dieser Studie allerdings Frühgeborene und SGA-Kinder ausgeschlossen worden. Werden diese Kinder mit berücksichtigt, so findet sich bei Fünfjährigen eine erhöhte Morbidität sowie eine erhöhte perinatale Morbidität. Dann ist auch die Rate von Ergotherapie oder Sprach- und Physiotherapie signifikant höher.

So scheint weniger die Methode ICSI an sich, sondern die Frühgeburtlichkeit ursächlich für die Morbidität in dieser Gruppe zu sein.

Eine weitere Studie an Achtjährigen nach ICSI, die alle Kinder ab einem Gestationsalter von 32 Wochen einschloss, fand aber keine erhöhte Rate chronischer Erkrankungen in der ICSI-Gruppe.

Die belgische Arbeitsgruppe von Bonduelle et al. hat die kognitive und motorische Entwicklung von 109 Kindern nach ICSI aus Einlingschwangerschaften und einem Gestationsalter von mindestens 32 Wochen im Alter von 10 Jahren untersucht [4]. Auch hier fand sich insbesondere in der motorischen Entwicklung und insbesondere in der IQ-Messung kein Unterschied.

Zusammenfassend kann man feststellen,

- dass Kinder nach assistierter Reproduktion einen unauffälligen Langzeitverlauf nehmen.
- Perinatale Morbidität, Frühgeburtlichkeit und SGA sind erhöht.
- Die Fehlbildungsrate zu Lasten der Methode ICSI zeigt eine minimale Steigerung.

Literatur:

1. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 328:261
2. Kaira SK, Molinaro TA (2008) The association of in vitro Fertilisation and perinatal morbidity. *Sem Reprod Med* 26:423-435
3. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M (2004) Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 81:1604-1616
4. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I (2008) Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after

ICSI compared with spontaneously conceived children. Hum Reprod 23:105-111

5. Ludwig M, Katalinic A, (2002) malformation rate in fetuses and children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): results of a prospective cohort study. RBM Online 5:171-175
6. Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2009) Physical health at 5.5 years of age of term-born singletons after intracytoplasmic sperm injection: results of a prospective, controlled, single-blinded study. Fertil Steril 91:115-224
7. Ludwig AK, Katalinic A, Thyen U, Sutcliffe AG, Diedrich K, Ludwig M (2009) Neuromotor development and mental health at 5.5 years of age of singletons born at term after intracytoplasmic sperm injection ICSI: results of a prospective, controlled, single-blinded study in Germany. Fertil Steril 91:125-132
8. Sutcliffe AG, Ludwig M (2007) Outcome of assisted reproduction. Lancet 370:351-359

Molekulare Einflüsse auf die Regulation des prä- und postnatalen Wachstums und postnatale Konsequenzen des gestörten intrauterinen Wachstums

Eva Landmann, UKK Gießen

Die intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) geht mit einer erhöhten neonatalen Morbidität und Mortalität einher und wird als ein Risikofaktor für eine gestörte neurologisch-intellektuelle Entwicklung diskutiert. Darüber hinaus ist die IUGR mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter assoziiert.

Polymorphismen in Genen, die für Hormone und hormonartige Substanzen, welche sowohl im fetalen Wachstum als auch in der Glukosehomöostase eine Rolle spielen, werden als dieser Assoziation zugrunde liegend diskutiert.

Im Rahmen mehrerer Studien wurden im Wesentlichen die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

1. Beeinflussen Polymorphismen in der Promoterregion des Insulin-Gens und des IGF-I-Gens die postnatale Gewichtszunahme nach gestörtem intrauterinen Wachstum?

2. Unterscheidet sich im Hochrisikokollektiv der sehr unreifen Frühgeborenen die Morbidität und Mortalität in der Neonatalperiode zwischen Kindern mit und ohne IUGR?

3. Bestehen Unterschiede hinsichtlich der körperlichen und neurologischen Entwicklung innerhalb der ersten 22 Lebensmonate zwischen sehr unreifen Frühgeborenen mit und ohne IUGR?

Um der Frage nachzugehen, ob der Polymorphismus in der Promoterregion des IGF-I-Gens und der INS VNTR Polymorphismus mit einer perzentilenschneidenden Gewichtsentwicklung innerhalb des ersten Lebensjahres, wie sie häufig nach IUGR stattfindet und als Risikofaktor für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms beschrieben ist, assoziiert ist, wurden 768 reifgeborene, zum Zeitpunkt der Untersuchung 5,5-7-jährige Kinder hinsichtlich der beiden Polymorphismen genotypisiert. Es zeigten sich keine Assoziationen der Polymorphismen mit dem Geburtsgewicht.

Eine perzentilenschneidende Gewichtsentwicklung, definiert als eine Zunahme des SD-Scores um mehr als 0,67, lag bei 205 der 768 Kinder vor. Diese Kinder hatten ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht und eine signifikant geringere Körperlänge bei Geburt als Kinder ohne perzentilenschneidende Gewichtsentwicklung, was auf eine

Restriktion des intrauterinen Wachstums dieser Kinder hinweist. Das Wildtypallel des IGF-I-Promoter Polymorphismus wurde bei diesen Kindern mit perzentilenschneidender Gewichtszunahme signifikant seltener nachgewiesen als bei Kindern ohne perzentilenschneidende Gewichtszunahme.

In einem logistischen Regressionsmodell konnte gezeigt werden, dass das Tragen des Wildtypallels das Risiko für eine perzentilenschneidende Gewichtsentwicklung signifikant reduziert (OR 0,76; 95% CI 0,6-0,97).

Diese Ergebnisse deuten an, dass das Nicht-Tragen des Wildtypallels einen unabhängigen Risikofaktor für eine perzentilenschneidende Gewichtsentwicklung darstellt.

Wenn sich auch in den zuvor beschriebenen Untersuchungen keine Assoziation zwischen diesem Polymorphismus und den IGF-I-Konzentrationen im Nabelschnurblut zeigten, so ist es hingegen denkbar, dass der Einfluss dieses Polymorphismus auf die IGF-I-Synthese postnatal ausgeprägter ist.

Sollten die beschriebenen Ergebnisse im Rahmen weiterer populationsbasierter Studien bestätigt werden, so könnte dieser Polymorphismus zur Risikostratifizierung herangezogen werden.

Um die neonatale Morbidität und Mortalität zwischen Frühgeborenen mit und ohne IUGR zu vergleichen, wurden in einer weiteren Untersuchung die Datensätze der Peri- und Neonatalstatistik des Landes Hessen der Jahre 1990 bis 1996 von Frühgeborenen eines Gestationsalters < 32 SSW miteinander verknüpft.

Bei Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile („small-for-gestational-age“; SGA) wurde von einem restringierten intrauterinen Wachstum ausgegangen. Es wurden Daten von 1365 Frühgeborenen analysiert. 183 dieser Frühgeborenen waren SGA (Geburtsgewicht 789 ± 179 Gramm; GA $28,9 \pm 1,7$ SSW) und 1182 Kinder waren AGA (Geburtsgewicht 1260 ± 348 Gramm; GA $28,8 \pm 2,1$ SSW). Die neonatale Mortalität sowie die BPD-Rate lag bei den überlebenden SGA-Frühgeborenen mit 23% bzw. 28% jeweils signifikant höher als bei den überlebenden AGA-Frühgeborenen mit 11% bzw. 14%. Mittels einer logistischen Regressionsanalyse wurde die Variable SGA als unabhängiger Risikofaktor für das Versterben innerhalb der Neonatalperiode (OR 4,54; 95% CI 2,56-8,04) sowie die Entwicklung einer BPD (OR 3,8; 95% CI 2,11-6,84) identifiziert. Die Ergebnisse bestätigen, dass SGA-Frühgeborene ein Hochrisikokollektiv hinsichtlich der neonatalen Mortalität und pulmonalen Morbidität darstellen.

Im Rahmen einer weiteren Studie wurde untersucht, ob SGA-Frühgeborene eines Gestationsalters < 32 SSW eine schlechtere Entwicklungsprognose als gestationsaltersgleiche AGA-Frühgeborene haben. Im Rahmen einer Matched-Pair-Analyse wurde der Entwicklungsstand mittels Griffiths-Test im korrigierten Alter von 22 Monaten zwischen 74 SGA- und 74 AGA-Kindern untersucht. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des mittleren Griffiths-Scores (96,7% und 97,6%) und der Anzahl der Kinder, bei denen eine Entwicklungsretardierung diagnostiziert wurde (9 bzw. 10 Kinder).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchungen, dass die IUGR für extrem Frühgeborene einen Risikofaktor hinsichtlich der neonatalen Mortalität und pulmonalen Morbidität darstellen, sich aber nicht ungünstig auf die Entwicklungsprognose dieser Hochrisikokinder auszuwirken scheint.

Weiterhin wurde eine Assoziation des Polymorphismus in der Promoterregion des IGF-I-Gens auf die postnatale Gewichtsentwicklung gezeigt.

Referenten:

Alejandro Alcazar Miguel
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen

Bald Rainer, Dr.med. Leitender Arzt
Pränatalmedizin Klinikum Leverkusen
Am Gesundheitspark 11
D-51375 Leverkusen
Tel. 0214 13-2826; Fax 0214 13-2827
bald@klinikum-lev.de

Braun Anna Katharina, Prof.Dr.rer.nat.
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Fakultät für naturwissenschaften
Institut für Biologie, Abt. Zoologie/
Entwicklungsbiologie
Leipziger Straße 44 / Haus 91
D-39120 Magdeburg
Tel. +49-391-67-55001; Fax 0391-6755002
katharina.braun@ovgu.de

Briese Volker, Prof.Dr.med.
stellv. Klinikdirektor
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am
Klinikum Südstadt Rostock
Südring 81
D-18059 Rostock
Tel. 0381-4401-6550; Fax 0381-4401-4596
volker.briese@kliniksued-rostock.de

Dötsch Jörg, Prof.Dr.med.
stellvertretender Ärtzl. Direktor
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
Tel. +49 9131 853317; Fax +49 9131 8533706
joerg.doetsch@kinder.imed.uni-erlangen.de

Ertan A. Kubilay, Priv.-Doz. Dr. med.
Direktor: Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum Leverkusen
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
Am Gesundheitspark 11
51375 Leverkusen

7. interdisziplinärer SGA-Workshop 26.-27.6.2009 Kloster Schöntal

Tel: +49-214-13 2159 (Sekt.)
Tel: +49-214-13 2215 (direkt)
Fax: +49-214-13 2230
Ertan@klinikum-lev.de

Fricke Oliver, Dr.med.
Zentrums für Muskel- und Knochenforschung
an der Uniklinik Köln
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde
der Uniklinik Köln
50924 Köln-Lindenthal
eMail: frickeo@uni-koeln.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
eMail: juergen.geisel@uniklinikum-saarland.de

Hartner Andrea, PD Dr.med.
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
Tel. 01719517796
eMail: andrea.hartner@uk-erlangen.de

Held Karsten, Prof.Dr.med.
Praxis für Humangenetik
Speersort 4 . 20095 Hamburg
Tel. 040 - 30 80 45 70, Fax 040 - 30 80 49 70
eMail: info @klinische-genetik-hh.de

Horsthemke Bernhard, Prof.Dr.med.
Universitätsklinikum Essen
Institut für Humangenetik
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel.: +49201 723-4560, Fax: +49201 723-5900
b.horsthemke@uni-essen.de

7. interdisziplinärer SGA-Workshop 26.-27.6.2009 Kloster Schöntal

Kersting Mathilde, PD Dr. troph.
Forschungsinstitut für Kinderernährung (FKE)
Heinstück 11
44225 Dortmund
0231 792210-0
kersting@fke-do.de

Landmann Eva, Dr.med.
Universitätskinderklinik
Feulgenstr. 12
35392 Gießen

Maul Holger Priv. Doz. Dr. med. , MMS, MBM
Chefarzt Frauenklinik, Geburtshilfe und Perinatalmedizin
Kath. Marienkrankenhaus gGmbH
Alfredstr. 9
22087 Hamburg
Telefon +49 - 40 / 25 46 - 16 02
Mobil +49 - 160 / 969 464 17
Fax +49 - 40 / 25 46 - 16 00
maul.frauen@marienkrankenhaus.org

Olbertz Dirk, Dr.med., Chefarzt
Neonatologie
Klinikum Südstadt Rostock
Südring 81
D-18059 Rostock
Tel. 0381 -4401-5501 (-5500)
Fax 0381-4401 5599
eMail: dirk.olbertz@kliniksued-rostock.de

Plagemann Andreas, Prof.Dr.med.
Leiter des Instituts 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
andreas.plagemann@charite.de

Schild Ralf, Prof.Dr.med., Chefarzt
Diakoniekrankenhaus Friederikenstift GmbH
Frauenklinik
Humboldtstraße 5
30169 Hannover
Tel. 0511-129-2310 oder 0511-2893125 Frau Hoffmann

7. interdisziplinärer SGA-Workshop 26.-27.6.2009 Kloster Schöntal

Fax 0511-129-2335
ralf.schild@friederikenstift.de

Schleußner Ekkehard, Prof.Dr.med.
Leiter der Abteilung für Geburtshilfe, Frauenklinik am
Universitätsklinikum Jena
Bachstr. 18.
D-07743 Jena.
Tel.: 03641/933230
Mail: Ekkehard.Schleussner@med.uni-jena.de

Singhal Atul, Dr.
MRC Childhood Nutrition Research Centre
Institute of Child Health
30, Guilford Street
London WC1N 1EH
UK
Tel. +44 20 7905 2389, Fax +44 20 7831 9903
a.singhal@ich.ucl.ac.uk

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

Struwe Ellen, PD Dr.med.
Kinderklinik Universitätsklinikum
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
ellenstruwe@web.de

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

Voigt Manfred, PD Dr.med.
Leiter des Instituts für Perinatale Auxologie
am Klinikum Südstadt
Südring 76
D-18059 Rostock

7. interdisziplinärer SGA-Workshop 26.-27.6.2009 Kloster Schöntal

Tel. +49 (0)381 / 4401-5575

Fax. +49 (0)381 / 4401-5579

manfred.voigt@kliniksued-rostock.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

- 02 Vorwort
05 Abstraktband 2009
06 Programm 2009

Abstrakts

- 10 **Dötsch**, Physiologie des fetalen Wachstums
14 **Held**, Genetik
18 **Briese**, Einfluss des Rauchens
20 **Briese**, Risiken für Spätgebärende
22 **Schild**, Management
28 **Olbertz**, Geburtsgewichtssperzentile
30 **Struwe**, Spätfolgen
33 **Fricke**, Muskel-Knochen
36 **Hartner**, Kardiale entzündliche Veränderungen...
39 **Alcazar**, IUGR und Lunge
42 **Plagemann**, Mismatch-Theorie
53 **Braun**, Perinatal emotional experience
56 **Schleußner**, Gestationsdiabetes
70 **Tzschope**, FIPS-Studie
73 **Singhal**, Nutritional interventions
79 **Kersting**, Ernährung der Schulkinder
84 **Geisel**, Homozystein und fetales Wachstum
87 **Strowitzki**, Methoden der künstlichen Befruchtung
94 **Horsthemke**, Epigenetik und künstliche Befruchtung
96 **Strowitzki**, Outcome der Kinder nach k.Befruchtung
102 **Landmann**, Molekulare Einflüsse auf die Regulation
des prä- und postnatalen Wachstums

-
- 107 Adressenliste Referenten