

**8. interdisziplinärer SGA-Workshop  
25.06.-26.06.2010 in Kloster Schöntal**

**Proceedingband 2010**

herausgegeben von

**Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky**

Institut für Pädiatrische Endokrinologie und  
Präventivmedizin (IPEP) Homburg/Saar

---

in Zusammenarbeit mit der multidisziplinären Arbeitsgruppe der Universitätskliniken Berlin, Erlangen, Frankfurt/M., Gießen, Heidelberg, Homburg, Jena, Köln, und Kliniken in Bielefeld, Leverkusen, Reutlingen, Saarbrücken, u.a.

Bald Rainer (Pränatalmedizin, KH Leverkusen)

Böhles Hansjosef (Unikinderklinik Frankfurt/M.)

Bodamer Olaf (Unikinderklinik Salzburg)

Dötsch Jörg (Unikinderklinik Köln)

Driesel Albert (Bio.logis Frankfurt/M.)

Ertan A. Kubilay (FK Leverkusen)

Fahlbusch Fabian (Unikinderklinik Erlangen)

Fricke Oliver (Unikinderklinik Köln)

Geisel Jürgen (Zentrallabor Uni Homburg)

Von Gontard Alexander (Psych.klinik Uni Homburg)

Harder Thomas (Unifrauenklinik Charite Berlin)

Hartner Andrea (Unikinderklinik Erlangen)

Herrmann Wolfgang (Zentrallabor Uni Homburg)

Irlé Ulrich (KK Bremen/Ghana Agogo)

Klett Martin (Rhein-Neckar-Kreis –Gesundheitsamt Heidelberg)

Konrad Thomas (Stoffwechszelzentrum Frankfurt/M.)

Menendez-Castro Carlo (Unikinderklinik Erlangen)  
Möller Jens (KK Saarbrücken)  
Obeid Rima (Zentrallabor Uni Homburg)  
Otte Johannes (ev.KH Kinderklinik Bielefeld)  
Plinkert Peter (HNO Uni Heidelberg)  
Queißer-Wahrendorf Annette (Unikinderklinik Mainz)  
Rauterberg Ernst W. (Screeningzentrum Hessen, Gießen)  
Reichrath Jörg (Uni-Hautklinik Homburg)  
Saenger Paul (Dep. of Ped., Bronx, New York)  
Schleußner Ekkehard (FK Uni Jena)  
Schwab Matthias (Neurol. Uniklinik Jena)  
Schwertz Rainer (Gesundheitsamt Heidelberg)  
Strowitzki Thomas (Gyn.Endokrinologie, Uni Heidelberg)  
Thoms Isabel. (FK Uni Jena)  
Trefz Friedrich (KK Reutlingen)  
Tzschope Anja (Unikinderklinik Erlangen)

**CONTE Verlag 2010**

Am Ludwigsberg 80-84  
D-66113 Saarbrücken  
Tel. +49 681-416 24 28  
info@conte-verlag.de

Umschlaggestaltung: Markus Dawo

**Druck und Bindung:** PRISMA Verlagsdruckerei, Saarbrücken  
gedruckt auf säurefreiem und chlorfreiem gebleichtem Papier

**Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek:** Die deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie. Detaillierte bibliographische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

## Vorwort zum 8. Interdisziplinären SGA-Workshop

Kloster Schöntal, 25.-26.6.2010



Ich begrüße die Teilnehmer/innen des Workshops 2010. Das Programm sieht 8 Themengruppen vor. Es werden 33 Beiträge zu diskutieren sein. Die meisten Referenten haben bereits mehrmals an den vorherigen Workshops teilgenommen. Neu hinzugekommen sind Bodamer (Salzburg), Queisser-Wahrenfeld (Mainz), Thoms (Jena), von Gontard (Homburg), Reichrath (Homburg), Rauterberg (Gießen), Trefz (Reutlingen), Plinkert (Heidelberg), Irle (Bremen), Menendez-Castro (Erlangen) und Schwertz (Heidelberg).

Für die konstante Teilnahme und rege aktive Mitarbeit danke ich besonders

- der Erlanger Gruppe um Herrn Dötsch (jetzt UKK Köln; Hartner, Fahlbusch),
- den Kollegen aus Leverkusen (Ertan, Bald),
- Herrn Otte aus Bielefeld,
- den Kollegen/in aus Jena (Schwab, Schleußner, Thoms),
- den Homburger Kollegen/in (Herrmann, Obeid, Geisel),
- den Kollegen aus Heidelberg (Strowitzki, Klett, Heinrich),
- der Berliner Gruppe um Herrn Plagemann (Harder)
- sowie Herrn Möller (Saarbrücken).
- Dass Herr Saenger aus New York trotz der weiten Anreise und zahlreicher internationaler Verpflichtungen auch 2010 wieder aktiv dabei ist, muss ich hervorheben.
- Ich bedanke mich auch bei meinem Sohn Markus, der bei allen bisherigen Workshops für den reibungslosen technischen Ablauf sorgte und bei den programmatischen Vorbereitungen immer wieder wertvollen Input gab.
- Pharmazeutische Firmen haben keinen Einfluss auf die Programmgestaltung unserer Workshops. Dennoch haben NovoNordisk, Lilly Deutschland und Sandoz durch finanzielle Unterstützung dazubeigetragen, dass wir „die kleinen Extras“, wie Musikevent, Empfang, Führung durch die Abtei, Reisezuschüsse für ausländische Teilnehmer, Buchdruck, etc. finanzieren können. Ich bedanke mich dafür ganz besonders.

Die Attraktivität unseres Workshops ist zum großen Teil auf das besonders schöne Ambiente in der ehemaligen Zisterzienserabtei Kloster Schöntal zurückzuführen. Die Auswahl der fachübergreifenden Themen, referiert von jeweils ausgezeichneten Kennern ihres Faches mit der Möglichkeit des Erfahrungsaustausches innerhalb einer überschaubaren Gruppe von etwa 40 Teilnehmern, sind weitere Gründe, dabei sein zu wollen.

Übersichten zu verschiedenen Themen, aber auch die Darstellung eigener Studien sind die Inhalte der Vorträge.

Zur musikalische Umrahmung werden die Geschwister Ginkel aus Homburg beitragen (Klavier, Violine). Die Führung durch die Neue Abtei des Klosters wird insbesondere den „Neuen“ Kloster Schöntal näher bringen.

Ich bin sicher, auch der Workshop 2010 wird erfolgreich verlaufen. Die Termine für den 9. Workshop (30.6.2011-2.7.2011) und den 10. Workshop stehen schon fest (28.-30.6.2012). Die Räume in Kloster Schöntal sind gebucht. Das Rahmenprogramm für 2011 steht auch schon fest. Sie können sich überraschen lassen.

Ich wünsche uns allen einen guten, harmonischen Verlauf des Workshops. Kommen Sie alle auch 2011 und 2012 wieder. Themenvorschläge nehme ich gerne jetzt schon entgegen.

Mit den besten Wünschen und herzlichen Dank für Ihr Engagement

Ihr Siegfried Zabransky

Homburg, im Juni 2010

## Referenten und Moderatoren

---

**Bald** Rainer, Dr.med.

Leitender Arzt, Abteilung für pränatale Medizin  
Klinikum Leverkusen  
Am Gesundheitspark 11  
D-51375 Leverkusen  
Tel. 0214 13-2826; Fax 0214 13-2827  
bald@klinikum-lev.de

**Böhles** Hansjosef, Prof. Dr. med.

Klinik für Kinderheilkunde I  
Johann Wolfgang Goethe Universität  
Theodor Stern Kai 7  
60590 Frankfurt/Main  
Tel. +49 69 6301 6473  
Fax +49 69 6301 5229  
hansjosef.boehles@kgu.de

**Bodamer** Olaf, Univ. Doz Dr. Dr. h.c., FACMG

University Children's Hospital Salzburg  
Müllner Hauptstr. 48  
5020 Salzburg  
Tel: 0043 662 4482 2600  
Fax: 0043 662 4482 2604  
olaf.bodamer@pmu.ac.at

**Dötsch** Jörg, Prof.Dr. med.

Direktor der Klinik und Poliklinik  
für Allg. Kinderheilkunde  
Klinikum der Universität zu Köln  
Gebäude 26  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
Tel. +49 221 478-4358  
Fax +49 221 478-4635  
joerg.doetsch@uk-koeln.de

**Driesel** Albert J., Prof. Dr. rer.nat.  
bio.logis GmbH, Zentrum f. Humangenetik  
Altenhoferallee 3  
60438 Frankfurt am Main  
Tel. 069 530 8437 39,  
Fax 069 530 8437 11  
albert.driesel@bio.logis.de  
www.bio.logis.de

**Ertan** A. Kubilay, Priv.-Doz. Dr.  
Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinikum Leverkusen gGmbH  
Am Gesundheitspark 11  
51375 Leverkusen  
Tel: 0214/13-2215  
Fax: 0214/13-2230  
ertan@klinikum-lev.de

**Fahlbusch** Fabian, Dr.med.  
Uni-Kinderklinik Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Loschgestr. 15  
9105 Erlangen  
fabian.fahlbusch@uk-erlangen.de

**Fricke** Oliver, PD Dr.med.  
Zentrum für Muskel- und Knochenforschung an der  
Uniklinik Köln und Poliklinik für  
Allg. Kinderheilkunde der Uniklinik Köln  
50924 Köln-Lindenthal  
Tel. +49 221 478 4359  
frickeo@uni-koeln.de

**Geisel** Jürgen, Prof.Dr.med  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klin.Chemie/Laboratoriumsmedizin/Zentrallabor  
Gebäude 57  
66421 Homburg/Saar  
Tel. +49 6841 1630706  
juergen.geisel@uniklinikum-saarland.de

**von Gontard** Alexander, Prof. Dr.med.  
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie  
und Psychotherapie  
Geb. 90  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Straße  
D-66421 Homburg/Saar  
Tel. +49 6841 16-24395  
Fax +49 6841 16- 24397  
alexander.von.gontard@uniklinikum-saarland.de

**Harder** Thomas, Dr.med.  
Klinik für Geburtsmedizin,  
AG Experimentelle Geburtsmedizin  
Charite Universitätsmedizin Berlin  
Campus Virchow-Klinikum Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
thomas.harder@charite.de

**Hartner** Andrea, PD Dr.med.  
Uni-Kinderklinik Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Loschgestr. 15  
9105 Erlangen  
andrea.hartner@uk-erlangen.de

**Herrmann** Wolfgang, Prof.Dr.med., Dr.rer. nat.  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klin.Chemie/Laboratoriumsmedizin/Zentrallabor  
Gebäude 57  
66421 Homburg/Saar  
kchwher@uniklinik-saarland.de

**Irle** Ulrich, Dr.med.  
Beilkenstr. 7  
28757 Bremen  
Tel. 0421 6580703  
Fax 0421 6587025  
Ghana: Tel. 00233-244-185 255  
dr.u.irle@t-online.de

**Klett** Martin, Prof.Dr.med.  
Panoramastr.91  
69126 Heidelberg  
meklett@gmx.de

**Konrad** Thomas, PD Dr.med.  
Institut für Stoffwechselforschung-Frankfurt (isf)  
Heidelberger str. 13  
60327 Frankfurt/Main  
Tel. +49 69 2400 5777  
Fax +49 69 2424 6399  
t.konrad@stoffwechselfrankfurt.de

**Menendez-Castro** Carlos, Dr. med.  
Uni-Kinderklinik Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg  
Loschgestr. 15  
9105 Erlangen  
carlos.menendez-castro@uk-erlangen.de

**Möller** Jens, Prof.Dr.med.  
Chefarzt Kinderklinik  
Winterberg 1  
66119 Saarbrücken  
Tel. +49 681 963 32149  
Fax +49 681 963 2126  
j.moeller@klinikum-saarbruecken.de

**Obeid** Rima, PD Dr.rer.nat.  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klin.Chemie/Laboratoriumsmedizin/Zentrallabor  
Gebäude 57  
66421 Homburg/Saar  
kchrobe@uniklinikum-saarland.de

**Otte** Johannes, Prof. Dr. med.  
Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Ev. Krankenhaus Bielefeld gGmbH  
Grenzweg 10



33617 Bielefeld  
Tel. 0521/772-78059  
Fax. 0521/772/78060  
johannes.otte@evkb.de

**Plinkert** Peter K., Prof.Dr.med. Dr.h.c.  
Ärztl.Direktor  
Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde  
mit Poliklinik Universitätsklinikum  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg  
Tel. +49 6221 566701  
Fax.+49 6221 564641  
peter\_plinkert@med.uni-heidelberg.de

**Queißer-Wahrenfeld** Annette, PD Dr.med.  
Oberärztin der Klinik  
Geburtenregister Mainzer Modell  
Universitätskinderklinik Mainz  
Langenbeckstrasse 1  
D - 55131 MAINZ  
Telefon / Fax: 49-6131-17 2773  
queisser@kinder.klinik.uni-mainz.de

**Rauterberg** Ernst W., Prof.Dr.med.  
Screening-Zentrum Hessen  
Feulgenstr. 12  
35392 Giessen  
Tel. Zentrale: + 49 641 9943681  
Tel. Labor: + 49 641 9943682  
Fax: + 49 641 9943689  
Tel. Laborleitung: + 49 641 9943680  
Ernst.W.Rauterberg@hkvz.de

**Reichrath** Jörg, Prof. Dr. med.  
Stellvertretender Klinikdirektor/ Leitender Oberarzt  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie  
Gebäude 18  
Kirrberger Str.  
66421 Homburg

Tel. 06841/16-23802 (23842)  
joerg.reichrath@uks.eu

**Saenger** Paul, Prof. Dr.med.  
Montefiore Medical Center, Dep. of Pediatrics  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, New York 10467 USA  
111 East 210th Street  
Tel. +17189204664 Fax +17184055609  
phsaenger@aol.com

**Schleußner** Ekkehard, Prof.Dr.med.  
Direktor der Abt. Geburtshilfe  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Bachstr.18  
D-07740 Jena  
Tel. 03641-93 32 30, Fax 03641-93 39 86  
ekkehard.schleussner@med.uni-jena.de

**Schwab** Matthias, Prof.Dr.med.  
Neurologische Universitätsklinik  
07743 Jena  
matthias.schwab@med.uni-jena.de

**Schwartz** Rainer, Dr. med.  
Amtsleiter Rhein-Neckar-Kreis -Gesundheitsamt-  
Kurfürstenanlage 38-40  
69115 Heidelberg  
Tel. 06221-5221836  
Fax: 06221-52291836  
rainer.schwartz@rhein-neckar-kreis.de

**Strowitzki** Thomas, Prof.Dr.med.  
Ärztl.Direktor Abt. Gyn.Endokrinologie  
und Fertilitätsstörungen  
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg  
Voßstr. 9  
69115 Heidelberg

Tel. +49 6221 56 7910  
Fax+49 6221 56 4099  
thomas.strowitzki@med.uni-heidelberg.de

**Thoms I.**, Dr.med.  
Abt. Geburtshilfe  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
Bachstr.18  
07740 Jena

**Trefz Friedrich**,Prof.Dr.med.  
Kreisklinken Reutlingen GmbH  
MVZ Frauen, Kinder und Jugendliche  
Markstr. 4  
72501 Gammertingen  
friedrich.trefz@gmx.de

**Tzschoppe Anja**, Dr.med.  
Kinderklinik Universitätsklinikum  
Loschgestr. 15  
91054 Erlangen  
Tel. +49 9131 853 3118  
Fax.+49 9131 853 3113  
anja.tzschoppe@uk-erlangen.de

**Zabransky Siegfried**, Prof.Dr.med.  
Institut f.Päd.Endokrinologie und  
Präventivmedizin (IPEP)  
Im Fuchstal 8,  
66424 Homburg/Saar  
Tel. +49 6841 172785, Fax +49 6841 6889553  
info@sga-syndrom.de

## Programm

---

**Get together** Do., den 24.6.2010

18h Stehempfang im Kreuzhof und Kreuzgang

19h30 Rede über Götz von Berlichingen an dessen Grablege im Kreuzgang (Böhles);

20h Führung durch die Neue Abtei und Klosterkirche

**Musikalisches Event** am Fr., 25.06.2010, 19h:  
Geschwister Ginkel, Homburg/Saar (Klavier/Violine)

Der **Workshop** beginnt am Freitag um 8h und endet am Samstag um 13h.

### **Wissenschaftliches Programm:**

TOP 1: Asphyxie, ZNS

TOP 2: Vitamin D, Knochenstoffwechsel

TOP 3: Malaria, CMV

TOP 4: Neugeborenenenscreening

TOP 5: Fetale Programmierung

TOP 6: Pankreasentwicklung; genetischer DM

TOP 7: Varia

TOP 8: interaktive Fallbesprechungen

## TOP 1: **Asphyxie, ZNS**

(Moderation Ertan, von Gontard)

---

- 01 **Prävention und Therapie der perinatalen Asphyxie**  
*Bodamer, UKK Salzburg*
- 02 **Epidemiologie der Neuralrohrdefekte**  
*Queisser-Wahrendorf, UKK Mainz*
- 03 **Folsäure- und Vitamin B12-Substitution in der Schwangerschaft**  
*Obeid, Lab.med. Uni Homburg*
- 04 **Was nimmt der Fet an Musik und Geräuschen wahr? Wodurch wird diese Wahrnehmung beeinflusst?**  
*Schwab, Neurol Uni Klinik Jena*
- 05 **Effekte einer moderaten Mangelernährung auf die Hirnentwicklung von Primaten**  
*Schwab, Neurol Uni Klinik Jena*
- 06 **Influences in neurodevelopment of children at school age receiving antenatal glucocorticoid treatment**  
*Thoms et coll, UFK Jena*
- 07 **Psychologische Aspekte bei Frühgeborenen und Kindern Small for Gestational Age**  
*von Gontard, Kinderpsych. Uni Homburg*

## TOP 2: **Vit.D, Knochenstoffwechsel**

(Moderation: Böhles, Zabransky)

---

- 01 **Vitamin D: Die Renaissance eines Vitamins**  
*Böhles, UKK Frankfurt/M*
- 02 **Knochenstoffwechsel bei Reif- und Mangelgeborenen**  
*Dötsch, UKK Köln*
- 03 **Hormonelle Einflüsse auf die Knochendichte und –masse**  
*Fricke, UKK Köln*
- 04 **Hormone und Osteoporose vor dem Hintergrund der S3-Leitlinie Hormontherapie (Gynäkologische Aspekte)**  
*Strowitzki, UFK Heidelberg*

- 05 **Zur Bedeutung des Vitamin D-Stoffwechsels der humanen Haut: eine aktuelle Standortbestimmung**  
*Reichrath, Dermatol. UniKlinik Homburg*
- 06 **Der Einfluss des Vitaminstatus auf den Knochenstoffwechsel**  
*Herrmann, Lab.med. Uni Homburg*
- 07 **Labordiagnostik des Knochenstoffwechsels**  
*Geisel, Lab.med. Uni Homburg*
- 08 **Vitamin D mehr als nur ein Knochenhalter**  
*Konrad, Stoffwechselzentrum Frankfurt*

### **TOP 3: Infektionskrankheiten in der Schwangerschaft (Malaria, CMV)**

(Moderation: Otte, KK Bielefeld)

---

- 01 **Erfahrungen in Ghana: Entwicklung von an Malaria erkrankten Kindern**  
*Irle, KK Bremen/Ghana*
- 02 **Intrauterine Therapie und postpartale Versorgung von CMV- und Parva-Infektionen bei Kindern mit IUGR** *Bald, FK Leverkusen*

### **TOP 4: Neugeborenenenscreening**

(Moderation Zabransky, Klett)

---

- 01 **Endokrinopathien (Hypothyreose, AGS)**  
*Zabransky, IPEP Homburg*
- 02 **Screening auf Metabole Störungen**  
*Rauterberg, Screeningzentrum UKK Gießen*
- 03 **Bestätigungsdiagnostik und Akutbehandlung der Zielkrankheiten des metabolischen Screenings**  
*Trefz, KK Reutlingen*

- 04 **Hörscreening in Hessen**  
*Rauterberg, Screeningzentrum UKK Gießen*
- 05 **Operative Therapie bei Schwerhörigkeit im Kindesalter**  
*Plinkert, HNO Uni Heidelberg*

#### **TOP 5: Fetale Programmierung**

(Moderation: Dötsch, Köln)

---

- 01 **Developmental origins of health and disease**  
*Harder, UFK Charite Berlin*
- 02 **Vergleich zweier Modelle der IUGR: Bilaterale Ligation der Arteria Uterina und maternale Proteinmangeldiät induzieren unterschiedliche kardiovaskuläre Phänotypen**  
*Hartner, UKK Erlangen*
- 03 **IUGR verändert Parameter der kardialen Ultrastruktur und die kardiale Endokrinie**  
*Menendez-Castro, UKK Erlangen*
- 04 **FIPS-Studie (update)**  
*Tzschoppe, UKK Erlangen*
- 05 **Thelarche post IUGR: Ausdruck fetaler Programmierung?**  
*Fahlbusch, UKK Erlangen*

#### **TOP 6: Pankreas, genet. Diabetes Mellitus**

(Moderation: Trefz, Reutlingen)

---

- 01 **New aspects of pancreas development in SGA and neonatal diabetes**  
*Saenger, UKK New York*
- 02 **Erblicher Diabetes: Gentest und sein Nutzen für die tägliche Praxis** *Driesel, bio.logis Zentrum Humangenetik Frankfurt/M*

## **TOP 7: Varia**

(Moderation Bodamer, Salzburg)

---

- 01 **Changed HLA axis and autonomic stress reactivity of children at school age as long-term effect of antenatal glucocorticoid treatment**

*Thoms et coll, UFK Jena*

- 02 **Passivrauchen erhöht den Blutdruck bei Vorschulkindern**

*Schwertz, Klett; Gesundheitsamt Heidelberg*



# Prevention and therapy of perinatal asphyxia -the role of creatine monohydrate-



Olaf A Bodamer MD, FACMG, Institute of Inherited Metabolic Diseases, Paracelsus Medical School and University Children's Hospital Salzburg, Austria, [olaf.bodamer@pmu.ac.at](mailto:olaf.bodamer@pmu.ac.at)

---

**Introduction:** The incidence of severe hypoxia ischemia encephalopathy (HIE) is 2-4:1,000 full term newborn infants, approaching up to 60% in low birth weight premature newborn infants. Between 20-50% of asphyxiated newborns die within the newborn period, and up to 25% of the survivors will exhibit permanent neuropsychological mid- and longterm sequelae, including mental retardation, cerebral palsy, epilepsy, or learning disabilities. Because of the greater clinical significance, several animal models have been developed to elucidate pathological mechanisms and to investigate the neuroprotective role of pharmacological agents.

Presently the role of creatine (Cr) and creatine monohydrate as a neuroprotective substance is intensively under investigation both *in vitro* and *in vivo* including animal experiments following HIE with varying protocols differing in dosage and duration of creatine supplementation.

In general Cr supplementation was either used as preconditioning agent or applied following HIE.

In this study we have used two different knockout mouse models both lacking endogenous creatine synthesis to demonstrate the neuroprotective effect of Cr following HIE. As these knockout mice present with inherited creatine deficiency, we have conducted a similar series of experiments in parallel, without HIE, in order to demonstrate the therapeutic effect of Cr supplementation following AGAT (arginine-amidino transferase) and GAMT (guanidinoacetate methyltransferase) deficiency.

**Materials and Methods:** Various neonatal (Righting, Cliff Aversion and Negative geotaxia) reflexes were studied during short-term experiments to demonstrate the effect of creatine deficiency and/or HIE. Brain infarcts of wild type and knockout pups were measured following HIE. During long-term experiments, mice were fed on either 2% Cr supplemented or Cr free diet for 10 weeks followed by a battery of neurological tests. Plasma and 24 h urine was collected at the end of the experiment to analyse the concentration of various amino acids and metabolites of Cr synthesis pathway. H & E, TTC and GFAP staining was done on brain slices in order to compare the differences in histology between various diet, genotypes and treatments.

**Results:** It was observed during short term experiments that knockout neonatal mice can be differentiated from wild type on the basis of Cliff aversion and negative geotaxia reflexes. Knockout neonatal mice were also more susceptible to HIE as demonstrated by an increase of overall mortality during the HIE procedure and larger infarct areas as shown by TTC staining of brain slices.

During long term experiments, knockout mice supplemented with 2% Cr, , performed significantly better than their littermates on Cr free diet during water maze (learning and memory) and rotating rod (neuromuscular coordination and balance) tests. Levels of Cr in plasma and urine increased several hundred fold while levels of the Cr precursor guanidinoacetate decreased following dietary Cr supplementation. Hypoxic ischemic insult had an additional negative effect on AGAT knockout mice compared to GAMT. AGAT knock-out mice on a Cr free

diet showed an increasing mortality (up to 40%) as well as significant reduction in weight gain, starting from the 3<sup>rd</sup> week of life.

**Discussion and conclusions:** This is the first time that the HI model has been applied to Cr deficient mouse models investigating the potential role of Cr. The neuroprotective properties of Cr supplementation have been demonstrated following the markedly improved neurological outcome and reduced brain infarct volumes in mice following perinatal asphyxia using the HIE model. Cr may therefore have a role in prevention and treatment of at-risk and affected newborn infants. Prospective, multi-center studies are warranted.

## **Lebenslauf:**

Univ. Doz. Dr.med.Dr. h.c. Olaf Bodamer

---

- Studium der Medizin an der Rupprecht-Karls Universität Heidelberg. Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde an den Kinderkliniken Ludwigshafen, Erlangen und London.
- Fellowship in Medical Genetics am Baylor College of Medicine, Houston. Ernennung zum Fellow of the American College of Medical Genetics in 1999.
- Nach Wechsel an die Wiener Kinderklinik 2001, Leiter des Bereiches für angeborene Stoffwechselstörungen und pädiatrische Genetik und des österreichischen Neugeborenencreening von 2004-2008.
- Verleihung des Doctoris Honoris Causa der Semmelweis Universität Budapest 2008.
- Seit Februar 2009 Oberarzt an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Salzburg.
- Autor von mehr als 80 wissenschaftlichen Publikationen und Buchbeiträgen, Mitglied zahlreicher Editorial und Scientific Boards.

## **Korrespondenzanschrift:**

**Bodamer** Olaf, Univ.Doiz.Dr.Dr. h.c. FACMG  
Institute for Inherited Metabolic Diseases  
Paracelsus Medical University and  
University Children's Hospital  
Strubergasse 21  
A-5020 Salzburg Austria  
Tel: 0043 662 442002 1255 (office)  
0043 662 4482 2600 (secretary Children's Hospital)  
Mobile: 0043 676 729 5554  
Fax: 0043 662 4482 2604  
olaf.bodamer@pmu.ac.at

## **Aktuelle Epidemiologie der Neuralrohrdefekte in Deutschland**



Annette Queißer-Wahrendorf, Uni-Kinderklinik Mainz

---

Neuralrohrdefekte (NRD) gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Zentralnervensystems. Ursache ist eine Störung des Neuralrohrschlusses vier Wochen nach der Konzeption. In Deutschland werden jährlich ungefähr 450 bis 800 Neugeborene mit NRD lebend geboren. Die Häufigkeit liegt bei ca. einem Fall pro 1.000 Neugeborenen. Bei etwa 500 weiteren Schwangerschaften erfolgt aufgrund pränataler Diagnose ein Abbruch der Schwangerschaft.

Die Effektivität einer adäquaten Folsäureprophylaxe zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten (Spina bifida, Encephalocele, Anencephalus) ist seit den achtziger Jahren bekannt.

Bei einer perikonzeptionellen Folsäureeinnahme von täglich wenigstens 0,4 mg [von 4mg bei Müttern, die schon ein Kind mit NRD haben] mindestens 4 Wochen vor der Konzeption sowie im ersten Drittel der Schwangerschaft ist eine Prävalenzreduktion von ca. 70% zu erwarten.

In den USA konnte dies durch engagierte Informationskampagnen zur Einnahme von Folsäuresupplementen und einer 1998 eingeführten Folsäureanreicherung von Mehl (South Carolina;

R. Stevenson et al., 2000) und in China durch die konsequente Umsetzung der Folsäureprävention (Berry et al., 1999) nachgewiesen werden.

Um den möglichen Effekt der in Deutschland empfohlenen Folsäureprophylaxe zu überprüfen, werden die Prävalenzen von Neuralrohrdefekten des aktiven populationsbezogenen Geburtenregisters Mainzer Modell für die Region Rheinhessen (ca. 370.000 Einwohner mit 3.200 Geburten/Jahr) seit 1990 dargestellt. Diese Prävalenzen werden mit denen anderer europäischer Länder verglichen.

Festzustellen ist, dass in keinem der Länder eine Reduktion von ca. 70% erreicht werden konnte. So ist zum Beispiel in den Daten der französischen Fehlbildungsregister ein Anstieg der Schwangerschaften mit NRD zu erkennen. In den Niederlanden und in Irland hingegen ist die Anzahl der Schwangerschaften mit NRD rückläufig.

### Prävalenzen von NRD im MaMo

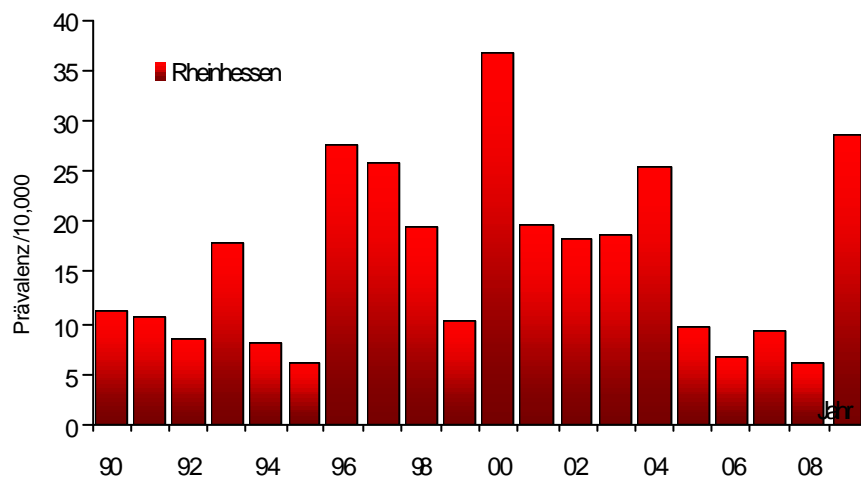


Abb.1

Im populationsbezogenen Mainzer Geburtenregister schwanken seit 1990 die Prävalenzen stark. Nach einem Rückgang in den Jahren 2005 bis 2008 ist für das Jahr 2009 wieder ein deutlicher Prävalenzanstieg zu erkennen (ca. 27/10.000), der sich nicht mit einer tolerablen Schwankungsbreite erklären lässt (Abb.1).

Von den seit 1996 in der Region Rheinhessen 82 diagnostizierten NRD wurden 78 % pränatal per Ultraschall erkannt.

In sechzig Prozent der diagnostizierten Fälle wurde die Schwangerschaft abgebrochen, davon in allen Fällen mit Anencephalus (n=20). Der Anteil der Schwangerschaftsabbrüche ist abhängig vom religiösen, ethnischen und sozio-ökonomischen Hintergrund.

Ein spezielles Regime medizinischer und psychosozialer Begleitung führt in Mainz auch dazu, dass die Abbruchraten im Vergleich mit anderen Registern relativ gering sind. Insgesamt reduzieren die durchgeführte Pränataldiagnostik und die daraus folgenden Schwangerschaftsabbrüche die Anzahl der Lebendgeburten mit NRD.

Dies maskiert die Gesamtsituation einer nahezu unveränderten Gesamtprävalenz (Abb. 2).

<b>Register</b>	<b>1992-95</b> <b>/10.000 %IA</b>	<b>1996-99</b>	<b>2000-03</b>	<b>2004-07</b>
<b>Gesamt(Eurocat)</b>	10 60	10 62	10 67	10 69
<b>Deutschland</b>				
Sachsen-Anhalt	6 40	13 68	11 80	8 59
Mainz	16 33	29 28	24 47	15 29
<b>Italien</b>				
Toscana	6 67	7 72	5 84	6 74
Sizilien	5 14	5 2	3 0	2 0

IA = induzierter Abort; Quelle: [www.eurocat-network.eu](http://www.eurocat-network.eu) (Februar 2010)

In den meisten Ländern Europas (z.B. Niederlande) gibt es offizielle Richtlinien zur Durchführung der Folsäureprophylaxe. In Deutschland gibt es seit 1995 die Empfehlungen von fünf medizinischen Fachgesellschaften.

In den Niederlanden nehmen 51% und in Deutschland nur 11% aller Schwangeren Folsäure ein, was auch eine nachweisbare bzw. fehlende Häufigkeitsreduktion von Kindern mit NRD erklären kann.

In Rheinland-Pfalz haben in einer von uns durchgeführten Untersuchung (2005/2006) 74% aller teilnehmenden Schwangeren Folsäure eingenommen, 56% in richtiger Dosierung und 11% haben eine adäquate Prophylaxe (richtige Zeitraum und Dosierung) durchgeführt. Der Anteil von Schwangeren mit niedrigem sozioökonomischen Status und/oder Migrationshintergrund mit 5% bzw. 4% war deutlich niedriger. Lediglich 5% aller Mütter von Kindern mit einem NRD haben eine adäquate Folsäureprävention durchgeführt.

**Schlussfolgernd ist festzustellen,** dass

- die Gesamtprävalenz von NRD in Deutschland und Europa in den letzten 20 Jahren nahezu unverändert geblieben ist,
- die Prävention von NRD durch eine perikonzeptionelle Folsäureprophylaxe in Deutschland/Europa überaus unbefriedigend ist,
- Schwangerschaftsabbrüche als eine primäre Präventionsmaßnahme stillschweigend akzeptiert werden,
- intensive Aufklärungs-Kampagnen zur Folsäureprophylaxe notwendig sind,
- die Anreicherung von Grundnahrungsmitteln (z.B. Mehl) diskutiert werden muss.



## **Lebenslauf**

PD Dr. med. Annette Queißer-Wahrendorf

---

### **Akademische Ausbildung**

- 1974-1980 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und an der Universität Wien.
- 1987 Fachärztin für Kinderheilkunde
- 1997 Zusatzbezeichnung Neonatologie
- 1998 Habilitation, Venia legendi für Kinder- und Jugendmedizin

### **Weiterbildung/Wissenschaftliche Tätigkeit**

Seit 1980 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auslandsaufenthalte:

1985 Klinik für Neonatologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

1992 Dept. of Epidemiology, Uni. of Michigan, Ann Arbor (USA)

### **Derzeitige Tätigkeiten (Auswahl)**

Oberärztin der Universitätskinderklinik Mainz

Leiterin des Geburtenregisters Mainzer Modell zur Erfassung angeborener Fehlbildungen bei Neugeborenen, Sprechstunde für Kinder mit Fehlbildungen und /oder genetischen Syndromen

Vorstandsmitglied verschiedener nationaler und internationaler Gremien auf dem Gebiet der pädiatrischen Epidemiologie

Review-Tätigkeiten für verschiedene Fachzeitschriften

### **Forschungsschwerpunkte (Auswahl)**

Fehlbildungsprävention durch Folsäure

Reproduktionsmedizinische Techniken und Fehlbildungen bei Neugeborenen

Epidemiologische Studie zu angeborenen Fehlbildungen in der Umgebung von Leistungsreaktoren

Intrauterine Expositionen (Strahlung, Medikamente, Nahrungsmittel, etc.) und Auswirkungen auf das Kind

Langzeitbeobachtung einer Geburtskohorte

Entwicklung von Richtlinien im Sinne der „Good Epidemiological Practice“  
zur Arbeitsweise nicht gesetzlich geregelter populationsbezogener  
Register

**Korrespondenzanschrift:**

---

PD Dr. Annette Queißer-Wahrendorf  
Oberärztin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin  
Leiterin des Geburtenregisters Mainzer Modell

Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Langenbeckstr.1, D-55131 Mainz

Telefon/Fax +49 (0)6131 17 2773

Email: [queisser@kinder.klinik.uni-mainz.de](mailto:queisser@kinder.klinik.uni-mainz.de)

## Folic acid and vitamin B12 supplementation during pregnancy



Rima Obeid<sup>1</sup>, Eva Raabe<sup>1</sup>, Susanna Weber<sup>2</sup> and Wolfgang Herrmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, <sup>2</sup> Department of Gynecology, University Hospital of Saarland, 66421 Homburg, Germany

---

Mandatory fortification of staple foods with folic acid has been started in the USA in 1998. In the mean time, over 50 countries world wide are applying similar strategies with one major aim of preventing of folate-responsive neural tube defects (NTDs).

The main target group consists of women in childbearing age that should get sufficient folate before the conception. The folate-responsive NTDs account for 30-60% of total NTDs. The responsive cases of NTDs can be prevented within only few weeks of folic acid supplements. Recommendations to use folic acid supplements before the conception has proven to be ineffective and unable to arrive less educated women and those from a low socioeconomic status.

In Germany, approximately 700 NTDs cases are born each year. Much more are aborted after the prenatal screening. The latest reports in 2008 from two birth defect registers in Germany (Mainz and Saxony-

Anhalt) documented the highest NTDs incidence since 1996 (approximately 17-23 cases per 10000 total births).

Because the metabolic pathways of folate, cobalamin and choline are interrelated, recent studies strongly suggest that cobalamin and choline can simulate or enhance the effect of folic acid, thus providing further prevention. Folate, cobalamin and choline are important nutrients for fetal development. The role of cobalamin, choline and folate as determinants of homocysteine (Hcy)-methylation in early pregnancy and prenatal life is not well investigated.

We studied the relationship between choline and folate pathways in maternal blood and amniotic fluid (AF). Additionally, we studied the relationship between maternal vitamin status and that in umbilical cord blood at birth. The concentration of choline, betaine, dimethylglycine (DMG), total homocysteine (tHcy), S-adenosylmethionine (SAM), S-adenosylhomocysteine (SAH), folate, vitamin B12, methylmalonic acid, holotranscobalamin, cysta-thionine, and vitamin B6 were measured in blood and AF from 95 pregnant women with normal pregnancy outcome and gestational age between 14 and 23 weeks.

Moreover, the concentrations of the metabolites and the vitamins were measured in blood of 120 women at delivery and cord blood of their newborn babies.

The concentration of betaine and choline in AF were 2.5- and 4-fold higher, respectively, compared to that measured in maternal plasma.

The concentration of AF choline [ $\beta$  regression coefficient (95% CI) = 0.493 (0.067/0.920)], holoTC [ $\beta$  (95% CI) = -0.216 (-0.295/-0.138)], and AF-betaine [ $\beta$  (95% CI) = -0.375 (-0.746/-0.004)] were significant determinants of AF-tHcy.

Women taking folate-containing supplements had higher AF/plasma betaine ratios. Concentrations of folate, cobalamin and vitamin B6 in maternal and cord blood correlated strongly.

Mothers who smoked during pregnancy had lower serum folate compared to non-smoking mothers. Similar findings were observed in cord blood from smokers compared to non-smokers.

We conclude that betaine, cobalamin and choline are accumulated in AF and are depleted in maternal blood during pregnancy. The betaine-homocysteine methyl transferase pathway is likely functional in fetal compartments, and folate seems to spare betaine as a methyl donor during pregnancy and fetal life.

Smoking during pregnancy is associated with lower folate status in the mothers and the newborns. Folic acid should be combined with cobalamin supplementation during pregnancy.

## Lebenslauf:

Frau junior Prof. PD Dr.rer.med. Rima Obeid

---

Geburtstag: 10.7.1971; Nationalität: Deutsch

## Scientific achievements

**2010 (May):** Habilitation, University of Saarland, College of Medicine, Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

THEME: *"The role of B-vitamins and methylation status in neurodegenerative diseases"*

**2003 (July):** Dr. rer. med., University of Saarland, College of Medicine, Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.

DISSERTATION: *"Hyperhomocysteinemia and B-vitamins deficiency in the Syrian population" („summa cum laude")*

**1999 (October):** Diploma Degree in Clinical Biochemistry, Damascus University, College of Pharmacy, Department of Clinical Biochemistry

**1993 (August):** Bachelor of Science in Pharmacy and Pharmaceutical Chemistry, Damascus University, College of Pharmacy

## Academic positions

---

**2008 (October)-present:** Junior Professorship (W1) extended in 2008 for additional 3 years (end of 2011), University of Saarland, College of Medicine, Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

**2005 (October)-2008 (September):** Junior

Professorship (W1), University of Saarland, College of  
Medicine, Department of Clinical Chemistry and Laboratory  
Medicine

**2004 (March)-2005 (September):** Post-Doctoral  
fellowship (Alexander von-Humboldt foundation), University  
of Saarland, College of Medicine, Department of Clinical  
Chemistry and Laboratory Medicine

**Non-academic positions**

---

**1993-1996:** Pharmacist

**Korrespondenzanschrift:**

---

Frau PD Dr. Rima Obeid

University of Saarland  
Department of Clinical Chemistry  
Building 57  
D-66421 Homburg/Saar

Tel. +49-6841-1630711

FAX +49-6841-1630703

*Email:* rima.obeid@uniklinikum-saarland.de

## **Was nimmt der Fet an Musik und Geräuschen wahr? Wodurch wird diese Wahrnehmung beeinflusst?**



Matthias Schwab, AG „Fetale Hirnentwicklung und Programmierung von Krankheiten im späteren Leben“, Klinik für Neurologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

---

Akustische und taktile Reize sind die wichtigsten sensorischen Stimuli des fetalen Gehirns. Die Bedeutung von akustischen und sensorischen Reizen während der Fetalperiode für die funktionelle Hirnentwicklung ist unklar.

Bei Ratten, die mit einem sehr unreifen Gehirn zur Welt kommen, führt eine Umgebung mit vielen sensorischen Stimuli in den ersten Lebenstagen zu einer gesteigerten hippokampalen Synapsendichte und zu einer verbesserten kognitiven Funktion, die mit einer gesteigerten Glukokortikoidrezeptorexpression im Hippokampus einhergeht.

Akustische Reize während der Fetalentwicklung haben damit möglicherweise eine Bedeutung als basaler Stimulus für die funktionelle Entwicklung der Hörbahn und die Entwicklung höherer



zentralnervöser Funktionen. Bisher gibt es aber keine überzeugenden Beweise, dass eine externe pränatale akustische Stimulation einen Benefit für das sich entwickelnde Gehirn hat.

Geräusche in utero stammen weniger von Umweltgeräuschen als von den Atem-, Darm- und Kreislaufgeräuschen der Mutter.

Der durch diese Geräusche produzierte mittlere intrauterine Schalldruck erreicht etwa **60 dB** und ist mit Verkehrslärm vergleichbar.

Allerdings wird der Schall ähnlich wie beim Hören unter Wasser erheblich gedämpft. Eine viel geringere Bedeutung für die fetale Geräuschumgebung haben schon aus physikalischen Gründen externe Geräusche. Prinzipiell kann der Fetus in utero nur externe Geräusche wahrnehmen, wenn sie den Geräuschpegel der Hintergrundgeräusche überschreiten. Darüber hinaus wird deren Intensität durch die mütterlichen Gewebe frequenzabhängig gedämpft. Sehr niedrige Frequenzen versetzen das mütterliche Abdomen insgesamt in Schwingungen und werden deshalb ungedämpft übertragen. Niedrigfrequenter Schall bis etwa 250 Hz durchdringt die Bauchwand, das uterine Gewebe und die Amnionflüssigkeit nahezu ungedämpft. Im Frequenzbereich oberhalb von 250 Hz wirkt das mütterliche Abdomen als Tiefpassfilter. Parallel dazu ist der Fetus aufgrund der Unreife der Cochlea insensitiv für hohe Frequenzen.

Somit kann der Fetus in utero - wenn der Hörapparat nach der 25. SSW funktionstüchtig ist – sowohl die intrauterinen Hintergrundgeräusche als auch Sprache und Musik wahrnehmen, allerdings hauptsächlich nur die niederfrequenten Komponenten unter 500 Hz, und extrauterine Geräusche nur, wenn der

Schallpegel etwa 60 dB und damit den intrauterinen Schallpegel übersteigt.

**In der Praxis heißt** dies, dass hauptsächlich tieftonreiche Musik wahrgenommen wird und dass männliche Stimmen die Bauchwand besser durchdringen als weibliche. Eine Ausnahme bildet hier die mütterliche Stimme, die durch Knochenleitung übertragen wird und deshalb wesentlich besser wahrgenommen wird. Darüber hinaus bleiben die Gehörknöchelchen des Mittelohres bis zum achten Schwangerschaftsmonat in Mesenchym eingebettet. Die Gehörknöchelchenkette kann dadurch kaum effizient wirken, was zu einer relativen Schallisolation des Feten beiträgt. Die Hörschwelle beim Feten liegt deshalb um 30 bis 40 dB höher als postnatal.

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

Wie die Erfahrung jeder Mutter zeigt, reagiert ein Fetus auf äußere akustische Stimuli mit Körperbewegungen aber auch mit Änderungen der Herzfrequenz, Augen- und Atembewegungen. Diese im Hirnstamm bzw. subkortikal generierte Aktivität ist nicht per se an eine kortikale Wahrnehmung als Voraussetzung für die Bildung akustischer Erinnerungen gebunden. So bewegen sich auch Kinder bei Geräuschen ohne wach zu werden. Wir konnten experimentell und mit der fetalen Magnetenzephalographie beim Menschen zeigen, dass ausreichend laute akustische Reize beim Fetus kortikal evozierte Reaktionen als Voraussetzung für eine „bewusste“ Wahrnehmung bewirken, die - zumindest experimentell - auch zu einer kortikalen Weckreaktion führen. Dabei tritt eine kortikale Aktivierung hauptsächlich im NREM-Schlaf auf.

Glukokortikoide wie Betamethason werden im Zeitraum der Entwicklung des Hörapparates und der Hörbahn bei fast 10% aller Schwangeren zur Förderung der Lungenreifung bei drohender Frühgeburt verabreicht.

Wir haben an chronisch instrumentierten Schaffeten untersucht, welchen Einfluss Betamethason in der klinisch verwendeten Dosis auf die Entwicklung der Hörbahn hat. An diesem Tiermodell wurde auch die Betamethasontherapie zur Förderung der Lungenreifung entwickelt. Kortikale akustisch evozierte Potentiale (cAEP) konnten bereits am 105. Gestationstag (Gestationsdauer beim Schaf 150 Tage) reproduzierbar ausgelöst werden. Die Latenz aller Komponenten der cAEP nahm bis zum 125. Gestationstag als Ausdruck der Myelinisierung der Hörbahn ab. Betamethason verzögerte die Abnahme der Latenzen der AEP. Im Gegensatz dazu wurde die Zunahme der Amplituden der cAEP während der Entwicklung, die die Reifung des kortikalen neuronalen Netzwerkes reflektiert, nicht durch Betamethason beeinflusst. Die Verzögerung der Latenzen der AEP ging mit einer Verzögerung der Myelinisierung einher. Glukokortikoide haben damit erhebliche Effekte auf die Hirnentwicklung, deren Mechanismen es genauer zu untersuchen gilt.

## Lebenslauf:

---

### **Prof. Dr. med. Matthias Schwab**

Leiter der Arbeitsgruppe "Fetale Hirnentwicklung und Programmierung von Erkrankungen im späteren Leben"

Klinik für Neurologie Universitätsklinikum Jena

1989 Diplom in Humanmedizin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

1989-94 Institut für Pathophysiologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena; 1994 Arzt für Pathophysiologie

1995 Forschungsaufenthalt am Perinatology Research Laboratory, University of Florida, Gainesville

1996-97 und 2001–02 Forschungsaufenthalte am Dept. of Biomedical Sciences, Cornell University, Ithaca, New York

seit 1998 Klinik für Neurologie, FSU Jena

### **2002 Habilitation, FSU Jena**

2003 Arzt für Neurologie

- Seit 2005 **Oberarzt**, Klinik für Neurologie, FSU Jena
- **Leiter** des interdisziplinären Schlaflabors und des Multiple-Sklerose-Zentrums, Leiter der AG Hirnentwicklung und Programmierung von Krankheiten im späteren Leben
- 2005 Adjunct Associate Professor am Dept. Obstetrics and Gynecology, University of Texas at San Antonio

### **2009 Prof. für Neurologie, FSU Jena**

## Korrespondenzanschrift:

---

### **Prof. Dr. med. Matthias Schwab**

Klinik für Neurologie

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Erlanger Allee 101, 07747 Jena

Tel: 0641 - 93 23 43 86, Fax:0641 - 93 23 43 12

[matthias.schwab@med.uni-jena.de](mailto:matthias.schwab@med.uni-jena.de)

# Effekte einer moderaten Mangelernährung auf die Hirnentwicklung von Primaten

Matthias Schwab

AG „Fetale Hirnentwicklung und Programmierung von Krankheiten im späteren Leben“, Klinik für Neurologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

---

Das Gehirn ist aufgrund seiner Plastizität und Sensitivität gegenüber Umwelteinflüssen sowie seiner langsamen Entwicklung und dem hohen Energiebedarf während der Reifung (etwa die Hälfte der Energie im sich entwickelnden Organismus wird durch das Gehirn verbraucht) in der Fetalzeit besonders empfindlich gegenüber einem mangelnden Nährstoffangebot, sei es z.B. durch mütterliche Mangel-ernährung oder eine Plazentainsuffizienz. 35 - 40% der Kinder weltweit leiden an einer moderaten Mangelernährung (UNICEF 2001), die zu einer gestörten kognitiven Entwicklung und persistierenden intellektuellen und Aufmerksamkeitsdefiziten führt. Die kognitive Leistungsfähigkeit von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen unabhängig von der Bildung und der sozialen Klasse als auch das Auftreten von Depressionen und Schizophrenien ist nicht nur mit einer intrauterinen Wachstums-retardierung sondern auch mit einem niedrigen Geburtsgewicht in der normalen Gewichtsspanne assoziiert.

**Prinzipiell können zwei wesentliche Mechanismen für die Beeinflussung der Hirnfunktion im späteren Leben durch eine pränatale Fehlernährung unterschieden werden**, die eng miteinander verflochten sind und hauptsächlich durch Wachstums-hormone und Kortisol vermittelt werden:

- die Modulierung der Entwicklung des neuronalen Netzwerkes

- und programmierende Effekte auf die Hirnfunktion im späteren Leben ohne dass strukturelle Abnormitäten auftreten, z.B. durch die Programmierung der Funktion der Stressachse. Eine unzureichende Nährstoffversorgung bedeutet Stress und führt zu einer verstärkten Ausschüttung von mütterlichem Kortisol bzw. einem erleichterten Transfer von Kortisol über die Plazenta aufgrund einer Hemmung des Enzyms 11- $\beta$ HSD. Erhöhte Stresshormonkonzentrationen in den letzten Wochen der Schwangerschaft, wenn die kindliche HHN-Achse reift, induzieren aufgrund einer dauerhaften Desensitivierung von Glukokortikoidrezeptoren im Hippokampus eine verminderte negative Rückkopplung der HHN-Achse mit der Folge einer verstärkten Kortisolausschüttung und einer erhöhten Stressempfindlichkeit im späteren Leben. Unklar ist, warum tierexperimentell bereits eine moderate perikonzeptionelle Mangelernährung zu einer Dysregulation der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenachse-(HHN)-Achse führt obwohl diese erst am Ende der Schwangerschaft reift.

Moderne **Theorien der Depression** sehen so auch in einer Hyperaktivität der Stressachse, die bei der Mehrzahl depressiver Patienten gefunden wird, einen wesentlichen pathogenetischen Faktor. Erhöhte Kortisolspiegel führen auch zu einer Änderung der Aktivität anderer Neurotransmittersysteme und hier insbesondere des dopaminergen und GABAergen Systems. Die veränderte autonome Aktivität begründet weitere Störungen, wie z.B. der Schmerzwahrnehmung, die typischerweise mit Depressionen einhergehen.

#### **Eigene Studien**

Wir haben bei Primaten untersucht, inwieweit eine moderate Mangelernährung von 30% (wie sie sowohl in entwickelten als auch

Entwicklungsländern keine Seltenheit ist) einen direkten Effekt auf die Hirnentwicklung hat.

Diese führt zur Suppression der IGF-Produktion, welches das wichtigste Wachstumshormonsystem ist, das durch epigenetische Einflüsse reguliert wird.

Es kommt zu einer Störung der Plazentausbildung und im Gehirn zu einer verminderten Ausprägung neuronaler Bildungszonen, zu einer Dysbalance von Zellproliferation und Zelltod, zu einer gestörten glialen Reifung und zu einer gestörten Bildung der neuronalen Fortsätze, die zu einem vermindert ausgebildeten neuronalen Netzwerk und einer Myelinisierungsstörung führen.

Mittels Genanalysen können wir zeigen, dass eine Dysregulation bestimmter genetischer pathways diesen Störungen zugrunde liegt. Diese Abnormitäten in der Hirnentwicklung tragen möglicherweise zu den Auffälligkeiten im Verhalten und der Kognition nach Mangelernährung in epidemiologischen Studien bei.

# **Influences in neurodevelopment of children at school age receiving antenatal glucocorticoid treatment.**

I. Thoms<sup>1</sup>, C. Ligges<sup>3</sup>, M. Ligges<sup>3</sup>, S. Rupprecht<sup>2</sup>,  
H. Hoyer<sup>3</sup>, M. Schwab<sup>2</sup>, D. Hoyer<sup>2</sup>, E. Schleussner<sup>1</sup>,

*<sup>1</sup>Dept. of Obstetrics, <sup>2</sup>Biomagnetic Center/ Dept. of Neurology, <sup>3</sup>Dept. of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, <sup>4</sup> Institute of Medical Statistics and Computer Science, Friedrich Schiller University Jena, Germany*

---

**Background:** Antenatal glucocorticoid (GC) therapy is used to treat women at risk of preterm delivery to enhance fetal lung maturation. There is increasing suspicion that this therapy programs mental and cardiovascular disturbances in later life.

**Objective:** To explore the impact of antenatal GC therapy on neuropsychological development in children aged 7 to 9 years.

**Methods:** 39 children (21 females) treated with 2x8mg betametasone (GC) 24h apart (and repeatedly if necessary) between the 25<sup>th</sup> and 34<sup>th</sup> weeks gestation and 39 controls underwent neuropsychological assessment. Controls were pair-matched for gestational age at delivery, gender, and current age. All subjects were appropriate for gestational age (delivered after 34<sup>+0</sup> weeks gestation), without intensive care requirements, invasive procedures, or malformations.

The test battery consists of testing cognitive performance (IQ – CPM)) and movement performance (Movement ABC -



2), attention test (CPT), parents questionnaires for ADHD symptoms (DISYPS/ADHS), socioeconomic status and child development, general psychiatric problems (CBPL), behavioural problems (SDQ) and children questionnaires for emotional irritability (PFK) and life events(ZLEL). A matched pairs analysis by mixed linear models were fitted to examine the impact of antenatal GC exposure.

**Results:** Significant differences were observed in cognitive performance (IQ) ( $p=0.001$ ), movement performance ( $p=0.04$ ), ADHD symptoms ( $p=0.01$ ) and behavioral problems ( $p = 0.004$ ), but all within the normal range of the scales. The results have to be thoroughly explored for residual confounding which could not be eliminated by matching.

**Conclusion:** Antenatal GC-treatment or GC-treatment related factors may cause a long-term influences on neuropsychological development, yet performances in normal range.

# Psychologische Aspekte bei Frühgeborenen und Kindern Small for Gestational Age



Alexander von Gontard, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

---

Trotz aller neonatologischer Fortschritte stellen Frühgeborene eine Risikogruppe für körperliche Behinderungen, kognitive Defizite, Interaktionsprobleme und psychische Störungen dar. Dieser Vortrag gliedert sich in drei Teile:

- 1-Eigene Studie zur Entwicklung von Frühgeborenen
- 2-Neue repräsentative Langzeitstudien zu Frühgeborenen
- 3-Besondere Risiken bei SGA

## **1. Eigene Studie:**

Das **Ziel** der Kölner Frühgeborenenstudie war es, die Einflussfaktoren auf die Bindung mit 12 Monaten und Auswirkungen der Bindung auf Entwicklung mit 36 Monaten zu untersuchen.

**Methoden:** In einer prospektiven Untersuchung wurde die gesamte Geburtskohorte von Frühgeborenen < 1500g Geburtsgewicht des Jahrgangs 1999 der Universitätskinderklinik Köln zu vier Zeitpunkten untersucht: im Neugeborenenalter und mit 3, 12 und 36 Monaten. Die Instrumente umfassten: APIB (Assessment of Preterm Infant Behavior), Bayley Scales, Fremde Situation, CBCL (1 ½ - 5), ADSL-Fragebogen (Mütter).

**Ergebnisse:** Bei 65 (von 85) Kindern konnte die „Fremde Situation“ erhoben werden. 53,8% der Kinder waren sicher gebunden.

In multivariaten Analysen hatten nur 3 Faktoren Einfluss auf eine sichere oder unsichere Bindung :

- Geburtsgewicht ( $p=0.010$ ),
- APIB motor scale ( $p<0.0001$ ) und
- mütterliche Depression mit 3 Monaten ( $p=0.0003$ ).

Eine unsichere Bindung hatte keinen Einfluss auf Verhalten (CBCL) und Entwicklung (Bayley) mit 36 Monaten, wohl aber Geburtsgewicht, Motorik (APIB) und mütterliche Depression mit 3 Monaten.

**Fazit:** Frühgeborene tragen multiple Risiken. Mütterliche Depression hat einen gravierenden Einfluss und sollte früh erkannt werden. Frühgeborene sind ähnlich sicher gebunden wie Reifgeborene. Die Bindungsqualität hat keinen Einfluss auf Entwicklung und Verhalten mit 36 Monaten. Das Bindungsparadigma wird in der Literatur überbewertet.

## **2. Neue repräsentative Langzeitstudien zu Frühgeborenen:**

Ehemalige Frühgeborene tragen langfristig ein erhöhtes Risiko für eine Intelligenzminderung, Teilleistungs- und psychische Störungen, die überproportional mit Schulleistungsproblemen assoziiert sind. Obwohl externalisierende Störungen dominieren, sind auch internalisierende Störungen gehäuft. Schwere psychische Störungen sind auch im Erwachsenenalter häufiger. Die Rate von Auffälligkeiten korreliert zwar

negativ mit Geburtsgewicht, doch selbst „reifere“ Frühgeborene mit einem Gestationsalter von 34 bis 36 Wochen sind gefährdet.

### **3. Besondere Risiken bei SGA:**

Eine besondere Risikogruppe scheinen SGA-Kinder zu sein. Sie zeigen bis ins Erwachsenenalter häufiger kognitive und Teilleistungsstörungen, sowie erhöhte Raten von psychischen Störungen – selbst gegenüber AGA-Frühgeborenen.

Bei der Vielzahl von möglichen Problemen und Störungen bei Frühgeborenen und SGA-Kindern bietet die Kinder- und Jugendpsychiatrie diagnostische und therapeutische Expertise für Kinder mit Auffälligkeiten und für ihre Eltern.

## Lebenslauf:

Univ.-Prof. Dr. Alexander von Gontard

---

03.05.1954 geboren in Bangalore, Indien

- 1973 Studium der Volkswirtschaft an der Universität Freiburg
  - 1973-1981 Studium der Medizin an der Universität Freiburg
  - 1977-1978 Studienjahr als Stipendiat an der University of Edinburgh
  - 1981 Drittes Staatsexamen und Approbation
  - 1981 ECFMG und VQE (Visa Qualifying Exam)
  
  - 1981 **Promotion:** "The development of child psychiatry in 19th-century England"
  
  - 1981-1983 Ausbildungsstipendiat der DFG an dem Institut für Humangenetik der Universität Heidelberg
  - 1983-1987 Assistenzarzt an der Universitätskinderklinik Mannheim
  - 1987 Facharztprüfung "Kinderheilkunde"
  - 1987-1991 Assistenzarzt an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität Marburg
  - 1988 EEG-Prüfung
  - 1991 Facharztprüfung "Kinder- und Jugendpsychiatrie"
  - 1991 Ärztlicher Zusatztitel "Psychotherapie"
  - 1991-2003 Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Universität zu Köln (seit 1996 Leitender Oberarzt)
  
  - **1997 Habilitation:** „Enuresis im Kindesalter – psychiatrische, somatische und molekulargenetische Zusammenhänge“
  - **Forschungspreis 1997** Herrmann-Emminghaus-Preis
  - 2001 Facharztprüfung „Psychotherapeutische Medizin“
  -
- **2003** Professur und Ernennung zum Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

## Korrespondenzanschrift:

---

von Gontard Alexander, Prof. Dr. med.  
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie  
und Psychotherapie  
Geb. 90  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Straße  
D-66421 Homburg/Saar  
Tel. +49 6841 16-24395, Fax +49 6841 16- 24397  
alexander.gontard@uniklinikum-saarland.de

## Vitamin D – Die Renaissance eines Vitamins



Hansjosef Böhles

Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin;  
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main

---

### ***Die langen Jahre der Problembeschreibung und der frühen Erkenntnis:***

Erstmals wurde die Rachitis **1650 durch Glisson** in England in dem Buch: „De Rachitide sive Morbo Puerili, qui vulgo The Rickets dicitur“ beschrieben. Sehr frühzeitig wurde das empirisch gewonnene Wissen einer heilsamen Wirkung von Lebertran tradiert, aber erst **1873 von Trousseau** in Paris publiziert. Seit der Beschreibung durch Glisson gab es bis in die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts keinen Fortschritt im Verständnis der Erkrankung. Verbunden mit den Namen **Palm, Raczynski, Huldchinsky und Chick** sind die zunehmenden Kenntnisse über die Bedeutung des Sonnenlichts für die Prävention einer Rachitis.

Der Durchbruch im Verständnis der Pathophysiologie erfolgte ab ca. **1920** und ist weitgehend durch die Fütterungsexperimente von

**McCollum** getragen. **1926** erfolgte durch **Windaus** die Isolierung von Vitamin D, wofür er 1928 den Nobelpreis für Chemie erhielt.

### ***Weitere Meilensteine der Vitamin D-Forschung:***

Nach der 1932 erfolgten Strukturaufklärung vergingen 36 Jahre bis in 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> das Vitamin D-Hormon erkannt wurde. Ebenfalls um 1970 wurde der nukleäre Rezeptor (VDR) von 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> entdeckt.

Dieser VDR wurde 1984 in über 30 Zielgeweben nachgewiesen. Zwischenzeitlich ist es geklärt, dass die meisten Zellen des Körpers über einen Vitamin D-Rezeptor verfügen. Viele Zellen haben 1-Hydroxylaseaktivität und können 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> bilden.

### ***Zunehmendes Wissen über die extraossären Wirkungen von Vitamin D:***

Mit einer niedrigen Vitamin D-Verfügbarkeit sind das vermehrte Auftreten von Infektionen, Tumoren und immunologische Erkrankungen beschrieben.

Ginde et al. zeigen 2009 die Abhängigkeit von Infektionen der oberen Luftwege von der 25 OH-D<sub>3</sub> Konzentration. 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> induziert die Expression des LL-37 Gens, das zur Bildung des „human antimicro-bial peptides LL-37“ führt. Am Zellkern führt Vitamin D-Hormon zur Induktion der Expression von Cathelicidin, welches eine Bakterien destruirende Wirkung hat.

Mit der 25 OH D<sub>3</sub>-Konzentration besteht eine negative Korrelation zu verschiedenen metabolischen Langzeitwirkungen, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, systolischer Blutdruck, Body Mass Index, Insulinresistenz und Gestationsdiabetes. Adipositas selbst ist eine mögliche Ursache niedriger Vitamin D-Konzentrationen, da es zu einer Sequestrierung von Vitamin D in das Fettgewebe kommt. Ein Einblick in die differenzierten Vitamin D-Wirkungen entsteht durch das

Verständnis für die Regulationsmechanismen des Vitamin D-Rezeptors (VDR).

Zwischen dem VDR und dem Transkriptionsfaktor RXR besteht eine Partnerschaft. Der VDR-RXR Komplex bindet an spezifische DNA-Regionen, die Vitamin D Response Elemente in den Promotern der Zielgene. Der Rezeptor Aktivator von NFκB Ligand (RANKL), der Transient Rezeptor Potential Vanilloid 6 (TRPV 6) und der LDL-like Rezeptor 5 (LRP 5) enthalten Vitamin D Response Elemente, welche über das gesamte Gen verteilt sein können.

Das zunehmende Wissen über die Vitamin D Rezeptor-ausstattung von Organsystemen und deren Regulation eröffnet ein vollkommen neues Verständnis für die Bedeutung von Vitamin D, welches weit über die bekannten klassischen Wirkungen am Skelettsystem hinausgeht.



## **Lebenslauf:**

Prof. Dr. Hansjosef Böhles

---

Geboren: 16. Juni 1946 in Nürnberg; Abitur: 1966 in Nürnberg

1966 – 1972 Studium der Humanmedizin in Erlangen

1972 Promotion zum Dr. med. mit der Note „magna cum laude“; 1972 – 1973 Medizinalassistent an den Städtischen Krankenanstalten Nürnberg

1973 Amerikanisches Examen (ECFMG).

1973 – 1975 Resident und Research Fellow am Babies Hospital der Columbia University New York

*Arbeits- und Ausbildungsschwerpunkte:*

- Biochemie der parenteralen Ernährung
- Biochemie der Fettsäuren
- Neugeborenenintensivpflege (Station von Dr. Virginia Apgar)
- Gastroenterologie, Nephrologie, Endokrinologie und metabolische Erkrankungen.

1975 – 1978 Assistenzarzt an der Universitätskinderklinik Erlangen

1978 Facharzt für Kinderheilkunde

### **1979 Habilitation für das Fach Kinderheilkunde**

1981 Leiter der Poliklinik der Universitätskinderklinik Erlangen

1982 Erlanger Förderer Preis der Jacques Pfrimmer Gedächtnisstiftung für Forschungsarbeit im Bereich der parenteralen Ernährung.

1984 Ernennung zum apl. Professor

1986 Berufung auf eine Professur C3 an der Universitätskinderklinik Erlangen, Leitender Oberarzt der Universitätskinderklinik Erlangen mit den Arbeitsschwerpunkten: Leitung der allgemeinen Poliklinik, Leitung der Schwerpunktsbereiche Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel.

**1989 Berufung auf eine Professur C4 an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt**

**Seit 1989 Direktor der Klinik für Kinderheilkunde I am Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Johann Wolfgang Goethe Universität**

#### **Akademische und berufspolitische Ämter:**

---

**1993 – 1997 Prodekan der Medizinischen Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main**

1993 Berufung in die Aufbereitungskommission: „Infusion und Transfusion“ (B10) durch den Bundesminister für Gesundheit.

1993 – 1995 Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM).

1994 Tagungspräsident der Süddeutschen Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Endokrinologie.

**1995 – 1997 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM).**

1995 – 1997 Vizepräsident der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin.

1996 Tagungspräsident der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin.

1998 Korrespondierendes Mitglied der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde.

1999 Seit 1999 bis jetzt Mitglied der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

2000 Mitglied der Kommission „Medizin“ der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) als Vertreter der deutschen Universitätskliniken. (Ende Februar 2004)

2004 Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

2005 Mitglied der Kommission „Hochschulmedizin“ der Landesregierung NRW.

**2006 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Periode: 2006 bis 2008**

2006 Schwerpunktانerkennung: Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

2006 Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)

**2009 Dr.med. h.c. der Medizinischen Fakultät der Universität Minsk, Weißrussland.**

2009 Tagungspräsident der 105. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

**Mitglied internationaler wissenschaftlicher Gesellschaften.**

- European Society for Pediatric Research (ESPR)
- European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN)
- Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM)
- European Society for Pediatric Nephrology (ESPN)

**Korrespondenzanschrift:**

---

**Böhles** Hansjosef, Prof. Dr.med. Dr.h.c  
Ärztlicher Direktor

Klinik für Kinderheilkunde I  
Johann Wolfgang Goethe Universität  
Theodor Stern Kai 7  
60590 Frankfurt/Main  
Tel. +49 69 6301 6473  
Fax +49 69 6301 5229  
hansjosef.boehles@kgu.de

## **Knochenstoffwechsel bei Reif- und Mangelgeborenen**



Jörg Dötsch,

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Köln

---

Wie für andere im Alter zunehmende Erkrankungen wurde auch für gestörten Knochenstoffwechsel und Osteoporose ein negativer Effekt des niedrigen Geburtsgewichtes erwartet.

Tierexperimentelle Daten bestätigen diese Hypothese zunächst:

So ist bei Ratten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion aufgrund maternaler Proteinmangeldiät die Knochendichte deutlich verringert. Dies geht einher mit einer Reduktion der aktiven Vitamin D Konzentration im Serum der neugeborenen Tiere einher.

Weniger eindeutig wird die Datenlage bereits bei Neugeborenen mit SGA: so finden sich sowohl Untersuchungen, die eine Abhängigkeit der Knochendichte vom Geburtsgewicht zeigen als auch Studien, die diesen Zusammenhang nicht belegen.

Interessant ist, dass bei zunehmendem Alter der Einfluss des niedrigen Geburtsgewichtes auf die Knochendichte zunehmend geringer wird. Bei jungen Erwachsenen scheint sogar der idiopathische

Kleinwuchs einen ungünstigeren Einfluss auf die Knochendichte zu haben als die SGA-Geburt mit und ohne Aufholwachstum.

Entsprechend ist es nicht verwunderlich, dass ein erniedrigtes Geburtsgewicht keinen signifikanten Einfluss auf das Frakturrisiko im höheren Lebensalter hat. Die Vitamin D Konzentrationen bei postmenopausalen Frauen sind sogar höher falls ein niedriges Geburtsgewicht vorlag.

**Zusammenfassend** lässt sich damit sagen, dass ein möglicher Einfluss der SGA-Geburt, falls er bei Geburt besteht, in Studien die die Entwicklung von Knochenstoffwechsel, Knochendichte und Frakturrisiko im weiteren Leben untersuchen verlorengelassen wird. Ob dies durch methodische Ursachen (z.B. keine Untersuchungen an intrauterin wachstumsrestringierten Probanden) oder durch wesentlich entscheidendere Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel zustande kommt, lässt sich in Anbetracht der derzeitigen Literaturlage nicht klären.

### **Lebenslauf:** Prof. Dr. Jörg Dötsch

---

Geburtsdatum: 16. 05. 1965; Geburtsort: Darmstadt

**Studium der Medizin:** Universität Mainz (4/1986-8/1989; 7/1990-4/1993); University College of Dublin, Irland (9/1989-6/1990)

### **Weiterer beruflicher Werdegang:**

8/1993-1/1995 Arzt im Praktikum, Zentrum für Kinderheilkunde, Universität **Giessen**

2/1995-9/1996 Wissenschaftlicher Assistent im molekularbiologischen Labor (Projekt der deutschen Forschungsgemeinschaft);

10/1996-5/1998 Wissenschaftlicher Assistent, Zentrum für Kinderheilkunde, Universität Giessen

6/1998-11/2000 Wissenschaftlicher Assistent an der Klinik für Kinder und Jugendliche, Universität Erlangen-Nürnberg

3/2000 Facharzt für Kinderheilkunde

7/2000 KV-Zulassung Kindernephrologie und Dialyseverfahren

**Von 6/2000 bis 4/2010 Oberarzt** an der Klinik für Kinder und Jugendliche, Universität Erlangen-Nürnberg

seit 6/2002 Vertretung des leitenden Oberarztes an der Klinik für Kinder und Jugendliche, Universität Erlangen-Nürnberg

**Seit 1.4.2010 Ärztlicher Direktor der Klinik und Poliklinik für Allg. Kinderheilkunde Klinikum der Universität zu Köln**

**Dissertation: 1994**

---

Stoffwechseluntersuchungen an Sphäroiden aus onkogen-transfizierten Fibroblasten mit quantitativer Bio-lumineszenz und bildgebender Photonen-zählung", Institut für Physiologie und Pathophysiologie, Johann Gutenberg Universität, Mainz

**Habilitation: 2000**

---

Klinische Anwendung von Stickstoffmonoxid: Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen mit peptidergen Systemen

**Preise und Förderungen:**

---

1986-1993 **Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes**

1999 **Jürgen-Bierich-Preis** der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

**2000 Young Investigator Award der European Society of Pediatric Endocrinology:** For substantial achievements in the field of pediatric endocrinology.

**2000 Young Investigator Award der deutschen Gesellschaft für Hypertonie.** Thema: Evidence for Change of 11beta-

Hydroxysteroid Dehydrogenase Activity during Infancy and  
Childhood, Heidelberg 2000

**2001 Thiersch Preis** der Universität Erlangen-Nürnberg für die  
beste medizinische Habilitation 2000

**Korrespondenzanschrift:**

---

Prof. Dr. med. Jörg **Dötsch**

Direktor der Klinik und Poliklinik für Allg. Kinderheilkunde

Klinikum der Universität zu Köln, Gebäude 26

Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Tel. +49 221 478-4358, Fax +49 221 478-4635

joerg.doetsch@uk-koeln.de

## Hormonelle Einflüsse auf die Knochendichte und –masse bei Kindern und Jugendlichen



Oliver Fricke, Eckhard Schönau

Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie und Osteologie

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

Universität zu Köln

---

Die Entwicklung der Knochendichte und -masse wird beim gesunden Kind und Jugendlichen im wesentlichen von den Verformungsraten im Knochen bestimmt.

Die Verformung ist vom Ausmaß der auf den Knochen einwirkenden Kräften, vorrangig von den maximalen Muskelkräften, abhängig.

Diese Vorstellung wurde vom US-amerikanischen Unfallchirurgen und Orthopäden Harold Frost durch sein **Mechanostat-Konzept** geprägt, welches auf dem Transformationsgesetz des **Anatomen Julius Wolff** basiert. Die Richtigkeit dieser Vorstellung konnte inzwischen in zahlreichen Untersuchungen an Kindern- und Jugendlichen bestätigt werden.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass für jedes Geschlecht mit Bezug auf das Entwicklungsalter ein konstantes Verhältnis zwischen maximaler Muskelkraft bzw. dem Surrogat-



parameter Muskelmasse und der Knochenfestigkeit, die von der Geometrie des Knochens und der Knochenmasse bestimmt wird, besteht (**Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit**).

Untersuchungen an Tiermodellen, aber auch unterschiedlichen Populationen von Kindern und Jugendlichen, u.a. der DONALD-Studie, ergaben, dass Mädchen mit Eintritt in die Pubertät mehr Knochen pro Muskelkraft bzw. -masse entwickeln als Jungen.

Im Vergleich mit den Mädchen entwickeln Jungen in der Pubertät mehr Muskelmasse und letztlich auch mehr Knochenmasse.

Das günstigere Verhältnis von Knochen- zur Muskelmasse bei Mädchen erklärt sich durch den Anstieg von Östrogenen in der Pubertät. Hypothetisch stellt dieser „Extra“-Knochen ein Reservoir für Kalzium in der Laktation dar, da dieser Knochen vor allem endostal angelegt wird, wo er wenig zur Festigkeit des Knochens beiträgt.

Vitamin D ist ein Hormon, das eine wesentliche Rolle für die Mineralisierung des Knochens spielt, jedoch bis auf seine Wirkung auf malazische Bezirke des Knochens, keine therapeutische Rolle bei der ursächlichen Behandlung der Osteoporose darstellt.

Bei der Osteoporose kann zwischen einer primären, das heißt die Bildung des Knochens in seiner Struktur betreffenden Erkrankung wie z.B. der Osteogenesis imperfecta, und einer sekundären Knochenerkrankung aufgrund zu geringer Verformungsraten des Knochens wie z.B. der durch Immobilisation vermittelten Sarkopenie, unterschieden werden.

Iatrogene Maßnahmen mit Einfluss auf endokrine Faktoren wie z.B. die Gabe von Glukokortikoiden können sowohl eine primäre als auch eine sekundäre Bedeutung durch die Minderung der Muskelkraft auf die Knochenentwicklung haben.

Mit der Entdeckung der durch Leptin vermittelten Effekte auf den Knochenumbau (Remodeling) des Knochens ist die Bedeutung des Fettgewebes für die Knochenentwicklung verstärkt in den Vordergrund getreten. Im Kindes und Jugendalter hat bei gesunden Individuen das Fettgewebe einen deutlich geringeren Einfluss auf die Knochenfestigkeit als die Muskelkraft und –masse.

Kinder mit SGA, IUGR oder Frühgeburtlichkeit sind häufig durch ein im Vergleich zum normal gediehenen Kind veränderten Verhältnis zwischen Fettgewebe, insbesondere Verteilung des Fettgewebes, und Muskelmasse charakterisiert.

Diese Faktoren sind neben den intrauterinen Bedingungen des Wachstums für Unterschiede in der Knochenentwicklung dieser Kinder im Vergleich zu Referenzdaten verantwortlich.

Die Abhängigkeit der Knochenentwicklung von der Muskulatur ist auch in diesem Zusammenhang der entscheidende Faktor der den Phänotyp der Knochenmasse erklärt.

**Lebenslauf:**

Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Patrick Thomas Fricke

---

**Persönliche Daten:**

Geboren: 22. August 1969 in Köln

Eltern: Dipl.-Psych. Karin und Univ.-Professor Dr. phil. Jobst Fricke.

Familienstand: Verheiratet mit Dr. med. Susanne Fricke, geborene Dornbusch, Kinderärztin; Sohn Jonathan

**Klinische Qualifikationen:**

09/2009 Arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie

10/2008 Schwerpunkt Neuropädiatrie

05/2003 Arzt für Kinder- und Jugendmedizin

01/1999 Approbation

### **Akademische Qualifikationen:**

02/2010 Verleihung der venia legendi im Fach Kinder- und Jugendmedizin

02/2010 **Habilitation** an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln im Fach Kinder- und Jugendmedizin mit dem Thema „Untersuchungen zur Diagnostik, Pathogenese und Therapie muskuloskelettaler Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter“

07/1997 **Promotion** an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln über das Thema „Verhaltensauffälligkeiten von Jugendlichen im Selbsturteil einer deutschen Fassung des Youth Self-Report in einer Großstadtstichprobe und Untersuchungen zu den Gütekriterien dieser Fassung“ bei Univ.-Professor Dr. med. G. Lehmkuhl

### **Wissenschaftliche Preise:**

11/2004 Jürgen-Bierich-Preis für klinische Forschung in der Pädiatrischen Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

### **Stipendien und persönliche Förderungen:**

1998-99 Förderung durch Köln Fortune

2004-05 Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Max Kade Foundation

### **Beruflicher Werdegang:**

01/2009- Leiter des Bereichs Kinder- und Jugendpsychosomatik an der Uniklinik Köln

03/2007- Tätigkeit im Bereich der Neuro- und Sozialpädiatrie in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde der Universität zu Köln (Direktor: Univ.-Professor Dr. med. D. Michalk; seit dem 1.4.2010 Direktor: Univ.-Professor Dr. med. J. Dötsch)

2007 Mitentwicklung des Kölner Konzepts „Auf die Beine“ zur integrativen physiotherapeutischen Behandlung von Kindern mit schweren Bewegungsstörungen und Aufbau des „Queen Rania Rehabilitation Center“ (Leiter: Professor Dr. med. E. Schönau) an der Uniklinik Köln

03/05-03/07 Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Universität zu Köln (Direktor: Univ.-Professor Dr. med. G. Lehmkuhl)

01/04-01/05 Postdoktorand im Labor für Neurobiology and Behavior (Professor D. Pfaff) der Rockefeller University, New York, USA

01/99-12/04      Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Zentrum für  
Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universität zu Köln

01/98-01/99      Arzt im Praktikum im Zentrum für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin der Universität zu Köln

07/97-12/97      Arzt im Praktikum in der Medizinischen Klinik für  
Nephrologie und Gastroenterologie (Direktor: Univ.-Professor Dr. med. C.  
Baldamus)

**Hochschulausbildung:**

1990-97      Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der  
Universität zu Köln

**Zivildienst:**

1989-1990      Zivildienst an der Universität zu Köln (im Bereich der Pflege  
der Medizinischen Klinik für Kardiologie und Pulmologie und Aufbau einer  
Zivildienststelle zur Betreuung behinderter Studierender im Studium)

**Schulbildung:**

1980-89      Besuch des Apostelgymnasiums Köln (Abitur 1989)

1976-80      Besuch der Gemeinschaftsgrundschule Bachemer Strasse

**Korrespondenzanschrift:**

---

PD Dr.med.Fricke Oliver,  
Zentrum für Muskel- und Knochenforschung an der Uniklinik  
Köln Klinik und Poliklinik für Allgemeine Kinderheilkunde der  
Uniklinik Köln

50924 Köln-Lindenthal

Tel. +49 221 478 4359

frickeo@uni-koeln.de

# **Hormone und Osteoporose**

## **vor dem Hintergrund der S3-Leitlinie Hormontherapie**

### **(Gynäkologische Aspekte)**



Thomas Strowitzki, Abt. Gynäkologische  
Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, UFK Heidelberg

---

### **Einleitung**

An Osteoporose leiden ca. 7,8 Millionen Menschen in Deutschland. Dabei sind Frauen wesentlich häufiger als Männer in einem Verhältnis von 5:1 betroffen. Ursächlich dafür ist u.a. der mit der Menopause einsetzende Östrogenmangel. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung geht man davon aus, dass jede 3. postmenopausale Frau eine osteoporosebedingte Fraktur erleiden wird.

Östrogene entfalten direkte Wirkungen auf Osteoblasten und Osteoklasten ebenso wie indirekte Wirkungen über Zytokine und Wachstumsfaktoren, wie z.B. IGF-1. In der Menopause kommt es durch den Östrogenmangel neben den bekannten klimakterischen Beschwerden zu einem Abbau der Knochenmasse. Knochenauf- und -abbau erfolgen mit größerer Geschwindigkeit. Die Knochenbälkchen

werden bei einem zunehmenden Verlust der Querverbindungen verdünnt. Als Folge kann es in den Wirbelkörpern zu Sinterungsfrakturen und zu Einbrüchen der Endplatten kommen.

Neben der direkten Östrogenwirkung auf den Knochenmetabolismus wirkt sich der Verlust an Östrogenen auch nachteilig auf die Muskulatur aus, indem der anabole Effekt abnimmt. Durch die Abnahme der Muskelkraft erfolgt zudem ein biomechanisch bedingter Knochenabbau. Physiologischerweise beträgt der Verlust an Knochenmasse nach der Menopause 1% pro Jahr.

Aus diesen Überlegungen heraus zeigt sich, dass Östrogenen ein knochenprotektiver Effekt zukommen kann und Östrogene therapeutisch zur Osteoporoseprophylaxe genutzt werden können.

### **Studienlage**

Nicht erst durch die Veröffentlichung der WHI-Studie ist aber die breite Anwendung der Hormontherapie nach den Wechseljahren kritisch hinterfragt worden. Dem wurde in Deutschland zuletzt in einer S3-Leitlinie Rechnung getragen, die am 7.9.2009 vorgestellt wurde (2). Die Leitlinie befasst sich u.a. auch mit der Bedeutung einer Hormontherapie für den Knochenmetabolismus. Leitlinien sollen eine Richtschnur für das therapeutische Handeln geben, ersetzen aber nicht die Eigenverantwortlichkeit des Arztes, der letztendlich in genauer Absprache mit der Patientin die Therapieentscheidung zu treffen hat. Auch spiegelt eine Leitlinie immer nur einen Grundkonsens verschiedenster Fachgruppen, sodass abweichende Beurteilungen von einer Leitlinie in der Einzelentscheidung legitim sind.

In einer Metaanalyse von 22 prospektiven, randomisierten Studien findet sich für Frauen unter 60 Jahren eine signifikante Risikoreduktion extravertebraler Frakturen um ein Drittel (RR 0,67; 95% CI, 0,46-0,98). Schenkelhals- und Radiusfrakturen sind um 40% reduziert (RR von 0,60; 95% CI, 0,4-0,91), wobei diese bei Frauen

unter 60 Jahren mit einer Risikoreduktion von 55% deutlicher ausgeprägt war (RR von 0,45; 95% CI, 0,26-0,79).

### Die WHI-Studie

Auch die WHI-Studie zeigt eine Risikoreduktion für Frakturen durch Östrogene. Die WHI-Studie war konzipiert, um eine mögliche kardioprotektive Wirkung einer Hormonersatztherapie zu untersuchen. Mehr als 16.000 Frauen wurden entweder mit 0,625 mg konjugierten Östrogenen und 2,5 mg MPA bzw. Placebo bei einem Follow up von 5,2 Jahren behandelt.

Die Altersverteilung in der WHI-Studie war heterogen:

- 50-59 Jahre 33,4%
- 60-69 Jahre 45,3%
- 70-79 Jahre 21,3%.

Zusammenfassend konnten folgende Risikokonstellationen ermittelt werden.

- |                                |             |
|--------------------------------|-------------|
| • CHD                          | 1,29        |
| • Mammakarzinom                | 1,26        |
| • Schlaganfall                 | 1,41        |
| • Thromboembolien              | 2,13        |
| • Colorektale Karzinome        | 0,63        |
| • Endometriumkarzinom          | 0,83        |
| • <b>Schenkelhalsfraktur</b>   | <b>0,66</b> |
| • <b>Wirbelkörperfrakturen</b> | <b>0,66</b> |
| • <b>Gesamtfrakturnrate</b>    | <b>0,76</b> |

Somit belegt die WHI-Studie ebenfalls für alle Frakturarten eine signifikante Reduktion. Dies galt nicht nur für die Kombination aus Östrogenen und Gestagenen, sondern auch für die Östrogen-

monotherapie bei Frauen im Z.n. Hysterektomie (RR 0,62 für Wirbelkörperfrakturen). Damit war die WHI-Studie die erste placebokontrollierte, doppelt verblindete, randomisierte Studie, die einen Effekt von Östrogenen in der Primärprävention von osteoporosebedingten Frakturen nachgewiesen hat.

### **Therapeutische Optionen zur Prävention der Osteoporose**

Dennoch ist der Einsatz der Hormontherapie mit Östrogenen oder Östrogen/Gestagenkombinationen in der primären Prävention beschränkt aufgrund der Sorge um die möglichen nicht knochenbedingten Nebenwirkungen und Langzeitrisiken auf Karzinomentstehung und das kardiovaskuläre System.

Im Dezember 2004 schränkte die europäische Zulassungsbehörde (EMA) die Zulassung der HT zur primären Prävention der Osteoporose ein. Die HT wird nur noch als "second line-treatment" eingestuft, die erst nach Ausschöpfung des "first line-treatment" zum Einsatz kommen soll.

Überraschenderweise liegen aber für alle als "first line-treatment" eingestuften therapeutischen Empfehlungen keinerlei positive Endpunktstudien vor. Dies gilt für die Gabe von Calcium und Vitamin D ebenso wie für Raloxifen, Teriparatid, Strontiumranelat und Denosumab. Für die Bisphosphonate ist die Studienlage noch schlechter. In der FIT-Studie zeigte sich lediglich eine Frakturreduktion bei osteoporotischen Frauen, nicht jedoch bei Frauen mit einer Osteopenie. Entsprechende Daten zu Risedronat, Ibandronat und Zoledronat fehlen völlig.



## Osteoporoseprävention und die S3 Leitlinie zur Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause

Diese Zulassungseinschränkung hat die S3-Leitlinie berücksichtigt.

Hormontherapie ist in Deutschland zur Prävention der Osteoporose nur zugelassen, wenn eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für andere zur Osteoporoseprophylaxe zugelassene Arzneimittel besteht.

Auch wenn die Prävention der Osteopenie oder Osteoporose keine primäre Indikation zur Hormonsubstitution darstellt, so ist doch gesichert auf einem Level of Evidence (LoE) 1a gesichert, dass durch eine HT das Frakturrisiko gesenkt werden kann. Auch eine Östrogenmonotherapie bei gegebener Indikation ist wirksam. Eine Verringerung des Frakturrisikos kann auch mit Tibolon erreicht werden.

Zusammenfassend kommt die S3-Leitlinie zur Bewertung einer Hormontherapie auf den Knochen zu folgendem Statement:

Eine HT reduziert signifikant die Inzidenz von Frakturen (LoE 1a).

Sie leitet daraus folgende Empfehlung ab:

Bei Frauen mit hohem Frakturrisiko kann eine HAT zur Prävention einer Fraktur, unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko Abwägung, eingesetzt werden, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht (A).

**Fazit:** Eine Hormontherapie wirkt sich günstig auf den Knochenstoffwechsel aus, ist aber in seiner Indikation zur Prävention beschränkt.

## **Lebenslauf:**

Prof. Dr. Thomas Franz Strowitzki

---

Geb. am 1.4.1959 in Saarbrücken

Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes  
Homburg/Saar (WS 77/78 – SS 1983)

Approbation 11.11.1983

**Promotion:** 24.10.1984 . Thema: Morphologische  
Veränderungen am Eileiter der Ratte nach hypothermer  
Lagerung“ (summa cum laude)

## **Berufliche Tätigkeiten:**

01.01.1984 bis 31.08.1984: Wissenschaftlicher Assistent  
Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik der Universität des  
Saarlandes Homburg/Saar (komm. Direktor: Priv.-Doz. Dr.  
med. G. Reck)

01.09.1984: Wiss. Assistent Frauenklinik im Klinikum  
Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München,

Direktor: Prof. Dr. H. Hepp

Seit 1990: Leiter des IVF-Labors und der Sterilitätstherapie

09.01.1991: Gebietsarztanerkennung für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe

Seit September 1991: Oberarzt der Frauenklinik im Klinikum  
Großhadern

Seit 1993: Leitender Oberarzt der Frauenklinik im Klinikum  
Großhadern

**1994 Ludwig-Fraenkel-Preis** der Deutschen Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe: „Glukosetransportersysteme in  
menschlichem Endometrium“

15.11.1995: **Habilitation** für das Fach Geburtshilfe und  
Frauenheilkunde : „Insulin-like growth factor I und Insulin in  
menschlichem Endometrium – Untersuchungen zur  
zyklusabhängigen Signalübertragung an endometrialem  
Gewebe und Stromazellkulturen endometrialen Ursprungs“

Januar 1996: Verleihung der Venia legendi und des Titels  
„Privatdozent für Geburtshilfe und Frauenheilkunde“

- Oktober 1998 C3-Professur für Gynäkologie und  
Geburtshilfe, LMU München

- Januar 1999 C3-Professur für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Universität Heidelberg

• **Ärztl. Direktor der Abteilung 4.2 Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen, Frauenklinik, Universität Heidelberg**

Ehrenmitgliedschaften: Rumänische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin

Rumänische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

- **Forschungsschwerpunkte:**  
endometriale Differenzierung

Implantation; PCOS; hormonelle Stimulation

Fertilitätsprotektion

**Korrespondenzanschrift:**

---

**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

thomas.strowitzki@med.uni-heidelberg.de

## Zur Bedeutung des Vitamin D-Stoffwechsels der humanen Haut: eine aktuelle Standortbestimmung.



Jörg Reichrath

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar.

---

### **Abstrakt**

Vitamin D Mangel ist eine Endemie von der weltweit schätzungsweise mehr als 1 Milliarde Menschen betroffen sind und an der in Deutschland ca. 60% der Bevölkerung leiden. In den letzten Jahren hat sich unser Verständnis über die wichtige Bedeutung des Vitamin D-Stoffwechsels für den menschlichen Organismus entscheidend erweitert. Neben epidemiologischen Untersuchungen konnten *in vitro* Untersuchungen und Untersuchungen an Tiermodellen wichtige neue Funktionen von Vitamin D belegen, darunter auch potente immunmodulatorische und wachstumsregulierende Eigenschaften.

Wir wissen daher heute, dass Vitamin D-Mangel nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen des Knochen- und Kalziumstoffwechsels, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für zahlreiche weitere Erkrankungen (u.a. verschiedene Krebserkran-

kungen, kardio-vaskuläre Erkrankungen, Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen) assoziiert ist. In diesem Artikel wird der aktuelle Wissensstand zur Bedeutung des Vitamin D-Stoffwechsels in der humanen Haut erörtert.

### **Einleitung**

In den letzten Jahren hat sich unser Verständnis über die wichtige Bedeutung des Vitamin D-Stoffwechsels für den menschlichen Organismus wesentlich erweitert. Wir wissen heute, dass Vitamin D-Mangel nicht nur mit einem erhöhten Risiko für Erkrankungen des Knochen- und Kalziumstoffwechsels, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für zahlreiche weitere Erkrankungen (u.a. verschiedene Krebserkrankungen, kardio-vaskuläre Erkrankungen, Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen) assoziiert ist [1]. Vitamin D Mangel ist eine Endemie von der weltweit schätzungsweise mehr als 1 Milliarde Menschen betroffen sind [1]. Aktuelle Zahlen belegen, dass in Deutschland ca. 60% der Bevölkerung an Vitamin D-Defizienz (25(OH)D-Serumspiegel < 20 ng/ml) oder Vitamin D-Insuffizienz (25(OH)D-Serumspiegel 20 - <30 ng/ml) leiden [2].

### **Vitamin D<sub>3</sub>-Stoffwechsel der humanen Haut**

Vitamin D<sub>3</sub> (auch Cholecalciferol, Colecalciferol oder Calcidiol), der Vorläufer des biologisch aktiven Vitamin D Metaboliten 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D, Calcitriol), entsteht in der menschlichen Haut unter dem Einfluss von Sonnenlicht (UVB) aus 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) [1; 3].

7-DHC wird im Körper aus Cholesterin gebildet. Unter unseren Lebensbedingungen müssen etwa 80-90% des vom menschlichen Organismus benötigten Vitamin D in der Haut synthetisiert werden, nur etwa 10-20% des erforderlichen Vitamin D (Vitamin D<sub>2</sub>,

Ergocalciferol und Vitamin D<sub>3</sub>, Cholecalciferol) werden mit der Nahrung aufgenommen [1; 3].

Insgesamt sind mindestens 9 enzymatische Reaktionen an der UV-induzierten kutanen Synthese von Vitamin D beteiligt, hierunter 4 photoreversible Reaktionen und eine nicht reversible Phototransformation [4,5]. Neben anderen Faktoren, wie der Dauer der UV-Exposition und der Fläche des exponierten Hautareals, hängt die Bildung von Vitamin D in der Haut wesentlich von Wellenlänge und Dosis der UV-Strahlung ab, u.a. auch von dem Verhältnis von UVB- (280-320 nm) zu UVA-Strahlung (320-380 nm) [6]. Die Epidermis ist mit ihren Lipidschichten, dem enthaltenen Pigment und der Konzentration an 7-DHC hauptverantwortlich für die Selektivität, die Effizienz und die interindividuellen Unterschiede in der Vitamin D<sub>3</sub> Synthese in menschlicher Haut [1,6,7].

So wird ein reduzierter 7-DHC-Gehalt als wesentlicher Grund für die in der Altershaut verminderte Vitamin D Synthese angesehen. Das in der Haut gebildete oder mit der Nahrung aufgenommene Vitamin D gelangt über die Blutbahn zur Leber, wo es durch ein Zytochrom P450 Enzym, die Vitamin D-25-Hydroxylase (CYP27A1), in C-25 Position ein erstes Mal hydroxyliert wird [1].

25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) ist der Hauptmetabolit des Vitamin D<sub>3</sub> im Blutplasma [1].

Im Tubulusapparat der Niere erfolgt eine zweite Hydroxylierung in C-1 Position durch ein weiteres Zytochrom P450 Enzym, die 25-Hydroxyvitamin D-1α-Hydroxylase (CYP27B1) [1]. Dadurch entsteht 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, der biologisch aktive Metabolit des Vitamin D [1; 3].

Die Konzentration des 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> im Blut wird über einen Rückkopplungsmechanismus durch 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> selbst (über eine Induktion des 1,25-Dihydroxyvitamin D-

metabolisierenden Enzyms [1,25-Dihydroxyvitamin D-24-Hydroxylase, CYP24A1], sowie über Parathormon (Parathyrin, PTH), Calcium und verschiedene Zytokine wie Interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) oder Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) reguliert [1,8].

Lange Zeit wurde angenommen, dass nur die Niere in der Lage ist, 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> umzuwandeln. In vitro-Versuche und Studien an nephrektomierten Patienten haben inzwischen aber gezeigt, dass auch zahlreiche extrarenale Zellen, u.a. Keratinozyten, Monozyten, Makrophagen, Osteoblasten, Prostata- und Dickdarm-Zellen durch die Expression der 1 $\alpha$ -Hydroxylase befähigt sind, 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in die aktive Form 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> zu verwandeln [1,9, 10]. In Keratinozyten konnte sowohl die 1 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP27B1) als auch die 25-Hydroxylase (CYP27A1) nachgewiesen werden [10, 11, 12]. Damit besitzen Keratinozyten die enzymatischen Voraussetzungen zur vollständigen Synthese von 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> aus 7-DHC. Dies konnte durch die Arbeitsgruppe um Bodo Lehmann auch an einem in vivo Hautmodell bestätigt werden [4].

Das in extrarenalen Geweben gebildete 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> wird nach heutiger Auffassung nicht ins Blut abgegeben und ist nicht an der Regulation des Knochen- und Kalziumstoffwechsels beteiligt, sondern reguliert ortsständig neben Proliferation und Differenzierung eine Vielzahl von Gewebs-spezifischen Funktionen [1].

Der Abbau von 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> wird in den Zielzellen und in den Nierentubuluszellen über eine dritte Hydroxylierung in C-24 Position durch ein weiteres, oben bereits erwähntes Zytochrom P450 Enzym, die 24-Hydroxylase (CYP24A1), eingeleitet [1]. Es entsteht 24,25-Dihydroxycholecalciferol, welches biologisch nur schwach wirksam ist [1,13]. Nach heutigem

Kenntnisstand hat 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> eine 100-1000fach höhere biologische Aktivität als andere bekannte natürliche Vitamin D Metabolite [1].

### **Vitamin D Synthese der humanen Haut und Sonnenschutz: wieviel Sonnenlicht braucht der Mensch?**

Wie oben bereits dargestellt stellt übermäßige UV-Exposition einen wesentlichen Faktor für die Entstehung von epitheliale Hautkrebs dar. Unabhängige Untersuchungen haben übereinstimmend einen Zusammenhang zwischen der Entwicklung des malignen Melanoms und kurzzeitiger, intensiver UV-Exposition gezeigt, insbesondere nach Sonnenbränden in der Kindheit [14]. Deshalb stellt der Sonnenschutz einen essentiellen Bestandteil der Präventionsprogramme zur Protektion vor Hautkrebs dar.

Andererseits muss ca. 90% des vom Organismus benötigten Vitamin D in der Haut unter Sonnenlichteinwirkung gebildet werden – ein ernsthaftes Problem da ein Vitamin D Mangel entgegen der früheren Ansicht nicht ausschließlich für den Kalzium- und Knochenstoffwechsel von Bedeutung ist.

Neben zahlreichen weiteren positiven Effekten (u.a. auf Muskulatur und Herz-Kreislaufsystem; protektive Wirkung gegen Autoimmunerkrankungen) wird Vitamin D inzwischen auch eine krebsprotektive Wirkung zugeschrieben [1,15,16].

Epidemiologische Untersuchungen zeigten, dass mit zunehmender Entfernung des Wohnorts vom Äquator das Risiko ansteigt, an verschiedenen malignen Tumoren (u.a. Mamma-, Ovarial-, Kolon-, und Prostatakarzinom) zu versterben. Ein Zusammenhang dieser Beobachtung mit erniedrigten Vitamin D Serumspiegeln wurde nachgewiesen. Die Entwicklung unseres Verständnisses über die Rolle von Vitamin D bei Krebserkrankungen



zeigt auffällige Parallelen zu der Entwicklung unseres Verständnisses von der Rolle von Vitamin D bei der Rachitis. In beiden Erkrankungen gingen epidemiologische Beobachtungen zur Sonnenlichtexposition weiteren experimentellen und klinischen Studien voran und wurden letztendlich durch diese bestätigt.

Wie oben bereits dargestellt konnte inzwischen gezeigt werden dass im Gegensatz zu früheren Annahmen Haut, Kolon, Mamma, Prostata und zahlreiche weitere Gewebe die enzymatische Maschinerie besitzen um 25(OH)D zu seinem aktiven Metaboliten 1,25(OH)<sub>2</sub>D zu konvertieren.

Heute wird 1,25(OH)<sub>2</sub>D deshalb als ein in zahlreichen Geweben zur lokalen Wachstumskontrolle ortsständig produzierter Faktor angesehen.

Folgerichtig spricht eine große Anzahl von kürzlich publizierten Studien für einen protektiven Effekt von lokal produziertem Calcitriol bei der Pathogenese unterschiedlicher Malignome. Auch über einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin D Stoffwechsel der Haut und der Entwicklung des malignen Melanoms wurde berichtet. Neuere Literaturdaten sprechen für einen ungünstigeren klinischen Verlauf der Melanomerkrankung bei Vorliegen niedriger 25(OH)D-Serumspiegel [17,18]. Ein Polymorphismus des VDR-Gens korreliert mit einer ungünstigen Prognose des malignen Melanoms [19]. Im Unterschied zu zahlreichen internen Malignomen ist es beim Malignen Melanom bekannt, dass die Inzidenz mit der Nähe des Wohnortes zum Äquator zunimmt. Im Gegensatz zu kurzzeitiger intensiver Sonnenlichtexposition konnte weniger intensive, chronische Sonnenlichtexposition nicht als Risikofaktor für die Entwicklung des malignen Melanoms identifiziert werden, in einigen Studien wurde hier sogar ein protektiver Effekt gefunden. Es wurde auch darüber spekuliert, inwieweit diese Zusammenhänge einzelne Berichte über ein erhöhtes Melanomrisikos nach Anwendung von Sonnenschutzmitteln erklären. Allerdings wurde kürzlich in einer

umfassenden Analyse der Literatur, basierend auf 14 publizierten Studien, kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Melanomen nach Sonnenschutzmittelanwendung gefunden [20].

**Zusammengefasst** muss nach dem heutigen wissenschaftlichen Kenntnisstand davon ausgegangen werden, dass bei einer maßvollen, nicht intensiven Sonnenlichteinstrahlung die protektiven gegenüber den mutagenen Effekten des Sonnenlichts überwiegen. Es wurde postuliert, dass in letzter Konsequenz auch die Zahl der Krebstodesfälle durch vorsichtige Sonnenlichtexposition oder sicherer durch orale Gabe von Vitamin D reduziert werden könnte [16]. Die dermatologischen Empfehlungen zum Sonnenschutz sollten an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst werden [21]. Wir wissen heute, dass in den meisten Regionen kurzzeitige und begrenzte Sonnenlichtexposition genügt um ausreichende Vitamin D Spiegel zu erzielen [1,8,21].

Die Exposition des Körpers in Badekleidung mit einer minimalen Erythemdosis (MED) Sonnenlicht entspricht in etwa der oralen Einnahme von 10.000 IU Vitamin D. Deshalb wurde von einigen Autoren die Exposition von etwa 18% der Körperoberfläche (z.B. Hände, Arme und Gesicht) 2-3x/Woche mit einer Dosis von bis zu 1/3 oder 1/2 MED im Frühjahr, Sommer und Herbst als ausreichend angesehen (etwa 5 min für Personen mit Hauttyp II in Boston im Juli zur Mittagszeit) [1,8,21]. Bei längerer Sonnenlichtexposition sollte unbedingt ein ausreichender Sonnenschutz durchgeführt werden um einem Sonnenbrand und anderen schädlichen Folgen exzessiver Sonnenlichtexposition vorzubeugen [1,8,21].

Es muss betont werden, dass insbesondere auch bei Populationen mit einem hohen Risiko der Entwicklung eines Vitamin D Mangels (z.B. bettlägerige Menschen in Pflegeheimen, Menschen mit Hauttyp I, oder Patienten die unter immunsuppressiver

Behandlung einen konsequenten Sonnenschutz betreiben müssen) der Vitamin D Serumspiegel konsequent überwacht werden sollte [1,8,21-23].

Ein Vitamin D Mangel sollte unbedingt behandelt werden, beispielsweise durch orale Vitamin D Substitution. Die einmal wöchentliche orale Gabe von 50.000 IU über insgesamt acht Wochen stellt eine effiziente und sichere Methode zur Behandlung des Vitamin D Mangels dar. Eine Maßnahme zur Sicherstellung einer ausreichenden Vitamin D Versorgung, besonders bei bettlägerigen Patienten in Pflegeheimen, besteht in der einmalig monatlichen Gabe von 50.000 IU Vitamin D.

Wir konnten kürzlich zeigen, dass konsequente UV-Protektion zu Vitamin D-Mangel führen kann [50]. Deshalb ist ein Monitoring des Vitamin D-Status, (insbesondere des 25(OH)D<sub>3</sub>-Serumspiegel) in allen Patientenkollektiven zu fordern, die eine konsequente UV-Protektion betreiben müssen. Im Falle eines Vitamin D Mangels sollte eine orale Substitution von Vitamin D erfolgen. Diese Zusammenhänge sind gerade für den Dermatologen von ganz besonderer Bedeutung und müssen auch im Rahmen der Hautkrebs-Präventivprogramme berücksichtigt werden.

#### **4. Literaturverzeichnis**

1. Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. NEJM 357: 266-281.
2. Hintzpeter B et al. (2008): Vitamin D status and health correlates among German adults. Eur J Clin Nutr. 62(9):1079-89
3. Trémezaygues L (2009). In vitro Untersuchungen in humanen Keratinozyten über mögliche protektive Eigenschaften von 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> gegen UVB- und niedrigdosierte ionisierende Strahlung. Promotionsarbeit an der Universität des Saarlandes.

4. Lehmann B, Genehr T, Knuschke P, Pietsch J, Meurer M (2001). UVB-induced conversion of 7-dehydrocholesterol to 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in an in vitro human skin equivalent model. *Journal of Investigative Dermatology* 117; 1179–1185.
5. Schlumpf, M, Reichrath J, Lehmann B, Sigmundsdottir H, Feldmeyer L,, Hofbauer GFL, Lichtensteiger W. Fundamental questions to sun protection: a continuous education symposium at the University of Zürich on "Vitamin D, immune system and sun protection". *Dermato-Endocrinology*, in press..
6. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA et al. (1980). Photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub> in human skin and the physiologic consequences. *Science*, 210: 203–205.
7. Bikle DD, Neumanic MK, Gee E, Elias P (1986). 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production by human keratinocytes. *J Clinical Invest.* 78; 557-566.
8. Holick MF (2003). Evolution and function of Vitamin D. *Recent Results Cancer Res.* 164; 3-28.
9. Bikle DD, Halloran BP, Riviere JE. Production of 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> by perfused pig skin (1994). *J Clinical Invest.* 102. 796-798.
10. Lehmann B, Tiebel O, Meurer M (1999). Expression of vitamin D<sub>3</sub> 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D<sub>3</sub> or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents-a preliminary study. *Arch. Dermatol. Res.* 291: 507-510.
11. Fu GK, Lin D, Zhang MY, Bikle DD, Shackleton CH, Miller WL, Portale AA (1997). Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1  $\alpha$ -hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol. Endocrinol.* 11: 1961-1970.
12. Seifert M, Tilgen W, Reichrath J (2009). Expression of vitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase (1 $\alpha$ OHase, CYP27B1) splicing variants in HaCaT

keratinocytes and other skin cells: modulation by culture conditions and UV-B treatment in vitro. Anticancer Res 29(9), 3659-3668.

13. Henry HL (2001). The 25(OH)D/1,25(OH)2D3-24R-hydroxylase: a catabolic or biosynthetic enzyme? *Steroids*. 66(3-5):391-8.

14. Osterlind A, Tucker MA, Stone BJ, Jensen OM (1988). The Danish case-control study of cutaneous malignant melanoma. II Importance of UV-light exposure. *Int J Cancer*; 42:319-324.

15. Garland CF, Comstock GW, Garland FC et al. (1989) Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight year prospective study. *Lancet*; 2(8673):1176-8.

16. Grant WB (2002) An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer*; 94:1867-75.

17. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, Schadendorf D, Tilgen W, Reichrath J (2009). Reduced serum 25-Hydroxyvitamin D levels in Stage IV melanoma patients. *Anticancer research* 29; 3669-3674.

18. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, Chan M, Leake S, Karpavicius B, Haynes S, Kukulizch K, Whitaker L, Jackson S, Gerry E, Nolan C, Bertram C, Marsden J, Elder DE, Barrett JH, Bishop DT (2009). Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma., *J Clin Oncol*.27(32):5439.

19. Hutchinson PE, Osborne JE, Lear JT, Smith AG, Bowers PW, Morris PN, Jones PW, York C, Strange RC, Fryer AA (2000). Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res*;6(2):498-504.

20. Bastuji-Garin S, Diepgen TL (2002). Cutaneous malignant melanoma, sun exposure, and sunscreen use: epidemiological evidence. *Br J Dermatol*;146 Suppl 61:24-30.

21. Reichrath J. (2003). Protecting against adverse effects of sun protection? *J Am Acad Dermatol*; 49(6):1204-1206.
22. Reichrath J, Querings K (2004). Vitamin D deficiency needs to be detected and treated in solid-organ transplant recipients (OTRs). *Dermatol Surg*, 30(12); 1501-1501.
23. Querings K, Reichrath J (2004). A plea for detection and treatment of vitamin D deficiency in patients under photoprotection, including patients with xeroderma pigmentosum and basal cell nevus syndrome. *Cancer Cause Control*.;15(2):219.
- 24.

**Lebenslauf:** Prof. Dr. Ralph Jörg Reichrath

---

Geb. am 19.01.1962 in Saarbrücken  
Grundschule und Gymnasium in Wadern

**Universitäre Laufbahn:**

Studium der Humanmedizin an der Med. Fakultät der Universität des Saarlandes in Homburg (1982-1988)

**Berufliche Laufbahn:**

1988-1990, AIP /Dermatologische Praxis (Dr. E. Scheicher-Gottron, Mainz)

1990-91, Wiss. Mitarbeiter bei Prof. Rauterberg im Rahmen des DFG-Projektes „Funktion der Vitamin D Rezeptoren in der Haut bei Psoriasis“ an der Abteilung für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin der Deutschen Klinik für Diagnostik (Wiesbaden)

1991, **Promotion** am Institut für Humangenetik der Universität des Saarlandes; Thema der Dissertationsschrift: "In vitro Kultivierung humaner Keratinozyten und Affinitätschromatographie von Keratinozytenproteinen an psoriatischer und normaler DNA".

1991-93, Assistenzarzt an der Universitäts-Hautklinik Homburg

1993-94, Ausbildungsstipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) bei Dr. MF Holick an der *Boston University School of Medicine* (Boston, USA)

1994-99, Assistenzarzt an der Universitäts-Hautklinik Homburg

1996, Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Allergologie, Umweltmedizin.

2000-04, Oberarzt an der Universitäts-Hautklinik Homburg

2000, Verleihung der **Venia Legendi** für das Fach Dermatologie

2004, **Ernennung zum außerplanmäßigen Professor**

<b>Seit 2005 Leitender Oberarzt und ständiger Vertreter des Klinikdirektors an der Universitäts-Hautklinik Homburg</b>
--

**Korrespondenzanschrift:**

Prof. Dr.Jörg Reichrath

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes

66421 Homburg/Saar

Tel: 06841/1623801; Fax: 06841/1623845

E-mail: hajrei@uniklinik-saarland.de

## The Effect of Vitamin Status on Bone Metabolism



W. Herrmann, M. Herrmann, J. Holstein and Rima Obeid

Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Medical School, Saarland University, 66421 Homburg; [kchwhe@uks.eu](mailto:kchwhe@uks.eu)

---

Several clinical trials have reported B vitamins to be associated with osteoporosis. In studies by our group we have investigated whether low serum B vitamins are associated with altered structural and biomechanical properties of human bone.

Histomorphometric analysis showed a significantly lower trabecular thickness and trabecular area in subjects with low serum folate concentrations than in those with high serum folate concentrations and a significantly lower trabecular number in subjects with low serum vitamin B-6 concentrations than in those with high serum vitamin B-6 concentrations. Osteocalcin (OC) as bone formation marker was significantly lowered in subjects with a low serum B vitamin concentration.



The results indicate that low serum folate and vitamin B-6 concentrations are associated with an altered morphology of human bone.

Hyperhomocysteinemia (HHCY) frequently caused by B-vitamin deficiency has also been suggested as a new risk factor for osteoporosis. Epidemiological and (randomized) clinical trials suggest that HHCY increases fracture risk, but has minor effects on bone mineral density.

Measurement of biochemical bone turnover markers indicates a shift of bone metabolism towards bone resorption. Animal studies confirm these observations showing a reduced bone quality and stimulation of bone resorption in hyperhomocysteinemic animals.

Homocysteine (HCY) has been found to accumulate in bone by collagen binding. Cell culture studies demonstrate that high HCY levels stimulate osteoclasts but not osteoblasts, indicating again a shift of bone metabolism towards bone resorption.

Furthermore, our results also demonstrate a strong stimulatory effect of low concentrations of folate, B12 and B6 on osteoclast activity, suggesting a mechanistic role of low B-vitamin concentrations for bone degradation.

Therefore, osteoclast stimulation by low folate, B12 and B6 concentrations could be an important adverse factor for bone health.

In addition, HHCY seems to have adverse effects on extracellular bone matrix by disturbing collagen crosslinking. Data suggests that HHCY and B-vitamin deficiencies adversely affect bone quality by a stimulation of bone resorption and disturbance of collagen crosslinking.

Vitamin B12 deficiency and bone fractures are common in vegetarians. In studies on vegetarians we have investigated blood concentrations of total vitamin B12, holotranscobalamin (holoTC), 25OH-vitamin D [25(OH)D], total Hcy (tHcy), methylmalonic acid (MMA), and the bone turnover markers (BTMs) [bone alkaline phosphatase (BAP), OC, pro-collagen type I N-terminal peptide (PINP) and C-terminal telopeptides of collagen I (CTX)]. Vegetarians exhibited significantly

higher concentrations of tHcy, MMA, folate, but lower concentrations of holoTC and cobalamin compared with omnivorous subjects.

Additionally, German vegetarians also had higher levels of BAP, CTx, OC, and PINP compared with omnivorous. HoloTC and MMA were correlated with OC, CTx and BAP. Subjects with low vitamin B12 status (holoTC  $\leq$  35 pmol/L and MMA  $>$  271 nmol/L) had significantly lower serum concentrations of 25(OH)D, but higher tHcy and the BTMs P1NP, BAP, OC, and CTx, compared with subjects with normal vitamin B12 status. Multiple regression analysis showed that the association between BTMs and markers of vitamin B12 status was independent from the association with 25(OH)D. In conclusion, low vitamin B12 status is related to increased bone turnover in vegetarians which is independent from vitamin D status.

For children with chronic diseases, a variety of factors may influence normal bone mineralization, including altered growth, delayed maturation, inflammation, malabsorption, reduced physical activity, glucocorticoid exposure, and poor dietary intake. Children and adolescents with malabsorptive syndrome are at risk for developing Osteoporosis. As recently reviewed micronutrient deficiencies and osteoporosis can be very common in patients with sprue and celiac disease. We are currently testing the relationship between B-vitamin deficiency and bone markers in children with malabsorption disorders.

## **Lebenslauf:**

Prof.Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Wolfgang Herrmann

---

### **Personal data:**

Name: Wolfgang Herrmann  
Date of birth: 7. April 1943  
Nationality: German  
Home address: Tonweg 25, D-66424 Homburg  
Title: Prof. Dr. med. habil., Dr. rer. nat.

### **Education:**

1963-68 Chemistry at the University of Leipzig  
1972 graduated to Dr. rer. nat., University of Leipzig  
1981 qualified as Clinical Chemist  
1983 graduated to Dr. sc. nat., University of Leipzig  
1984 facultas docendi for Biochemistry / Biomedicine,  
Technical University of Ilmenau  
1988 University Lecturer for Clinical Chemistry,  
Medical Academy of Erfurt  
1991 graduated to Dr. rer. nat. habil., University of Leipzig  
1992 graduated to Dr. med. habil., University of Regensburg  
1993 venia legendi for Clinical Chemistry, University of  
Regensburg  
1994 Associate Professor, University of Regensburg  
1996 University Professor, University of Saarland

### **Appointments:**

1968 – 1976 Assistant at the Department for Internal Medicine,  
University of Leipzig

1976 – 1991 Head of the Department for Clinical Chemistry, County Hospital, Meiningen

1991 - 1995 University Lecturer at the Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University of Regensburg

1996 – 2008	Head of the Department for Clinical Chemistry, University Hospital of Saarland
-------------	--

### **Korrespondenzanschrift**

---

**Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Wolfgang Herrmann**

Building 57, 66421 Homburg/Saar, Germany

Phone: +49-6841-16 307 00, Fax: +49-6841-16 307 03,

Email: [prof.wolfgang.herrmann@uniklinikum-saarland.de](mailto:prof.wolfgang.herrmann@uniklinikum-saarland.de)

## Labordiagnostik des Knochenstoffwechsels



Jürgen Geisel, Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg

---

Ogleich der Knochen zu 98 % aus extrazellulärer Matrix besteht, unterliegen 4 – 10 % der gesamten Knochenmasse einem jährlichen Umbau. Der Knochen ist somit eine metabolisch hochaktive Struktur.

Am Knochenumbau sind im wesentlichen **Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten** beteiligt.

Ein breites Spektrum von Laborparametern liefert heute wichtige Information zur Charakterisierung der Knochenformations- und Knochenresorptionsaktivität.

### Als **Knochenformationsmarker** werden

---

- Osteocalcin und
- die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Ostase) am häufigsten eingesetzt.
- Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid (PINP) gewinnt zunehmend klinische Bedeutung.
- Die Aktivität der alkalischen Phosphatase setzt sich im Serum des Erwachsenen etwa zu gleichen Teilen aus der Leber-AP und Knochen-AP zusammen.
- Für die Diagnostik des Knochenstoffwechsels besitzt die Ostase eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur Gesamt-AP.
- Das Osteocalcin ist das Hauptprotein der nicht-kollagenen, organischen Knochenmatrix. Es wird bei verstärkter Osteoblastenaktivität in höheren Konzentrationen im Blut nachgewiesen.
- Typ I Kollagen wird primär als Prokollagen sezerniert. Die abgespaltenen Propeptide, PIN und PICP, sind als Marker der Kollagensynthese im Blut messbar.

### Als **Knochenresorptionsmarker** haben sich

---

- die Pyridinium-Crosslinks Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) im Urin
- sowie die quervernetzten C- bzw. N-terminalen Telopeptiden des Typ I Kollagens (CTX-I, NTX-I) bewährt.

Während PYD aus dem Knochen und Knorpelgewebe freigesetzt wird, kommt DPD ausschließlich aus dem Knochen. DPD sind niedermolekulare Abbauprodukte der quervernetzten Kollagen-Typ-I Fibrillen. Die Bestimmung im Urin gilt als spezifischer Laborparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle von Erkrankungen mit erhöhtem Knochenumsatz sowie verstärktem Abbau von Knochenkollagen.

Die C- bzw. N-terminalen quervernetzten Kollagen Typ I Telopeptide sind ebenfalls Degradationsprodukte des Kollagen-Typ-I-Stoffwechsels. Die Abbauprodukte können im EDTA-Plasma und Urin quantifiziert werden.

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass keiner dieser Knochenmarker Informationen über die Ursache der Knochenstoffwechselstörung liefert. Bei Nachweis einer Störung sollte daher nach den auslösenden Faktoren geforscht werden.

Diese **weiterführenden Untersuchungen** beinhalten endokrine Regulatoren des Knochenstoffwechsels (PTH, 25-Hydroxyvitamin D und Sexualhormone), Nieren- und Leberparameter, Gesamtprotein, Albumin, Serum-Elektrophorese und Differentialblutbild.

Es ist ferner zu beachten, dass Knochenmarker zahlreichen **Einflussfaktoren** ausgesetzt sind. Dazu gehören u. a.

- Tages- und Jahreszeit,
- Nahrungsaufnahme,
- Alter,
- Geschlecht,
- hormonelle Situation (Zyklusphase, Menopause).

Die Einflussfaktoren sollten daher unbedingt bei der Bestimmung der Knochenmarker berücksichtigt werden.

Eine **Standardisierung der Materialgewinnung** ist ebenfalls Grundvoraussetzung zur Erhebung zuverlässiger Ergebnisse.

## **Lebenslauf:**

Prof. Dr. Jürgen Geisel

---

### **Akademische Laufbahn**

- 1985 Promotion an der Universität zu Köln
- 1996 Verleihung der *venia legendi* für das Fach
- Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin,
- Universität zu Köln
- 1999 Umhabilitation an die Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes
- 2002 Ernennung zum Außerplanmäßigen Professor

### **Berufliche Laufbahn**

- 1978 – 1984 Studium der Humanmedizin in Köln, Bonn
- 1985 – 1986 Institut für Genetik, Universität zu Köln
- 1986 - 1996 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Klinische Chemie der Universität zu Köln
- 1991 Anerkennung als Facharzt für Laboratoriumsmedizin
- 1992 Anerkennung als Klinischer Chemiker
- seit 1996 Oberarzt in der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin/Zentrallabor Universitätsklinikum des Saarlandes
- seit 2008 Komm. Leiter der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin/Zentrallabor, Universitätsklinikum des Saarlandes

### **Forschungspreise**

- **1992 Herbert-Herxheimer Förderpreis**
- **2001 Hans-Kaffarnik Wissenschaftspreis**

### **Korrespondenzanschrift:**

---

**Prof. Dr. Jürgen Geisel** , Oberarzt  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Klin.Chemie/Laboratoriumsmedizin / Zentrallabor  
Gebäude 57  
D-66421 Homburg/Saar

Tel. +49 6841-16-30706  
juergen.geisel@uniklinikum-saarland.de



## Vitamin D mehr als ein Knochenhalter?



Thomas Konrad, Institut für Stoffwechselforschung - Frankfurt (isf)

---

Nach Untersuchungen der WHO befindet sich bei etwa 50 % der Weltbevölkerung ein Vitamin D Mangel, der hauptsächlich auf eine reduzierte Sonnenexposition zurückzuführen ist.

Es zeigen die Vitamin D Spiegel bei schwarzen Amerikanern Werte von 6-18 ng/ml, bei weißen Amerikanern 16 – 25 ng/ml. Die **Grenzwerte für Vitamin D Mangel** werden in den Ländern unterschiedlich beurteilt: er liegt

in Deutschland bei < 20 ng/ml,

in den USA bei < 30 ng/ml.

Der Nachweis von Vitamin D Rezeptoren in unterschiedlichen Zell- und Gewebestrukturen des Körpers unterstützt die Hypothese, dass Vitamin D nicht nur für die Bedeutung des Knochens- und Skelettsystems notwendig ist, sondern auch ein weites Wirkungsspektrum hat im Bereich der Gefäße und anderer zahlreicher immunologischer Zellstrukturen hat. Zahlreiche Daten belegen, dass ein niedriger Vitamin D Status mit einem erhöhten Auftreten von Herz-

kreislaufferkrankungen, malignen Tumoren oder Autoimmunerkrankungen verbunden ist. Die Kausalität dieser Zusammenhänge ist noch nicht verstanden.

### **Vitamin D und kardiovaskuläre Erkrankungen**

Folgen des Vitamin D Mangels sind ein sekundärer Hyperparathyreodismus, der zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führt. Aus diesem Grund erklärt sich ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks im Rahmen eines niedrigen Vitamin D Spiegels.

In der Gefäßwand der Muskelzelle befindet sich ein Vitamin D Rezeptor, durch den Vitamin D (1,25OH) die Proliferation der glatten Muskelzellen hemmt. Weiterhin gibt es auch Hinweise dafür, dass das Vitamin D für die Elastizität der Gefäße (Endothelfunktion) eine wichtige Rolle spielt.

Es konnte in der Ludwigshafener Herzkreislaufstudie (Luric Studie) gezeigt werden, dass eine niedrige Vitamin D 25 OH – Serumkonzentration mit einem unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität und tödliche Schlaganfälle verantwortlich ist. Bisher gibt es allerdings keine klaren Studien, die zeigen, dass die Vitamin D Gabe kardiovaskuläre Erkrankungen verhindert. Auf dem diesjährigen, amerikanischen Herzkongress wurde erstmalig eine Beobachtungsstudie vorgestellt, in der 9441 Teilnehmer einen bekannten Vitamin D Mangel hatten. Der Vitamin D Spiegel lag bei diesen Teilnehmern unter 30 ng/ml. Bereits nach einem Jahr Vitamin D Substitution konnte nachgewiesen werden, ob es zu einer 30%igen Risikoreduktion kam, hinsichtlich einem kardiovaskulärem Ereignis (Vital-Studie).

In diesem Befund zeigte sich auch überraschender Weise wie schwierig es ist, einen normalen Vitamin-D-Spiegel zu erreichen: Vielen Patienten reichte die tägliche Gabe von 2000 Einheiten Vitamin D nicht aus, um einen Vitamin D Mangel zu beseitigen.

Als optimalen Vitamin D Spiegel zur Vermeidung von kardiovaskulärer Erkrankungen sollte der Vitamin D Spiegel > 30 ng/ml sein.

Laut der Studiengruppe ist die Hypercalcämie typischerweise nur dann nachweisbar, wenn Spiegel >100 ng/ml sind.

### **Vitamin D und Tumorerkrankungen:**

Auf molekularer Ebene spielen 1,25 OH Vitamin D und der Vitamin Rezeptor eine entscheidende Rolle in der Regulation des Zellzyklus. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass 1,25 OH Vitamin D antiproliferative und antikarzinogene Effekte hat, unter anderem durch die Regulierung des Gens P53 hat, wobei letzterem eine wichtige Funktion in der Behebung von DNA Schäden zukommt. Weiterhin induziert 1,25 OH Vitamin D die Expression des für die DNA Reparatur wichtigen BRCA-Gens., sowie von E-Katherin, einem Tumor Suppressor-Gen, dass über eine vermehrte Zelladhäsion Zellteilung Metastasierung hemmt.

### **Vitamin D und rheumatologische Erkrankungen:**

Der Nachweis des Vitamin D Rezeptors unter Lymphozyten liegt die Vermutung nahe, dass das Vitamin D auch das Immungeschehen beeinflusst. Es konnte in den zahlreichen Studien gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D Spiegel und gehäuft auftretenden Immunerkrankungen wie z.B. multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Außerdem scheint die Vitamin D-Substitution bei farbigen Patienten mit Tuberkulose die Voraussetzung zu sein, damit eine tuberkulostatische Therapie überhaupt wirksam sein kann.

## **Lebenslauf:** PD Dr.med. Thomas Konrad

---

1980-1981 Studium der Rechtswissenschaft an der Universität des Saarlandes

1981-1985 Medizinstudium an der Med.Fakultät der Universität Ancona (Italien); wiss. Arbeiten in der Urologischen Uni-Klinik (renale Hypertonie, Nierensteinentstehung) und im Neurophysiologischen Institut (zentrale-periphere Reizleitsysteme)

1985-1989 Medizinstudium an der med.Fakultät der Universität  
**Heidelberg – Mannheim**

1990 **Promotion (summa cum laude):** „ Calcium und Zelltod – Zytoprotektion durch Calciumantagonisten Verapamil und Flunarizin

1990-1992 Arzt im Praktikum im Institut für Pathologie und in der Chirurgischen Klinik der Universität Heidelberg (Schwerpunkt: Transplantationsmedizin)

1992-2001 Weiterbildung zum Arzt für Innere Medizin, Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie

2000 **Habilitation** und Erlangung der „Venia legendi“, Ernennung zum Privat-Dozenten

Seit 2001 wissenschaftlicher Leiter des Instituts für Stoffwechselforschung – Frankfurt
---

Seit 2002 Gründungspräsident der Europäischen Gesellschaft für Präventivmedizin e.V.

Seit 2006 Mitglied der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen

Seit 2007 Mitglied des Ethikausschusses der Landesärztekammer Hessen

### **Korrespondenzanschrift:**

---

Priv.-Doz Dr. Thomas Konrad  
Institut für Stoffwechselforschung - Frankfurt (isf)  
Eschersheimer Landstr. 10

60322 Frankfurt am Main  
Tel.: 069-2400-5777, Fax: 069-2424-6399  
t.konrad@stoffwechselfrankfurt.de

## Erfahrungen in Ghana: Entwicklung von an Malaria erkrankten Kindern in Agogo



Irle, KK Bremen / Agogo Ghana

---

### **Fragestellung:**

1. Wie hoch ist die Anzahl von Neugeborenen mit SGA in Agogo?
2. Hat „stunting“ und „waisting“ einen Einfluss auf den Verlauf einer Malariaerkrankung?

### **Material, Methoden:**

1. Die im Rahmen einer Studie des Tropeninstituts Berlin erhobenen Längen und Gewichtsdaten von Neugeborenen wurden durch zwei neonatologisch erfahrene deutsche Pädiater mit der Bestimmung des Reifegrades nach Finnström ergänzt.

Die Daten wurden mit den auf den Reifegrad von Neugeborenen abgestimmten Referenzwerten von Voigt und Schneider verglichen.

2. In einer Studie des Bernhard Nocht Instituts Hamburg wurden unter anderem die Länge/Höhe und der BMI von Kindern bestimmt die an „schwerer Malaria“ erkrankt waren.

Die Daten wurden verglichen mit Kontrollen, die bisher nie wesentlich unter Malaria zu leiden gehabt hatten. Die Kontrollkinder waren alters und geschlechtsgleich und wurden wegen der gleich hohen Wahrscheinlichkeit einer Malariainfektion im gleichen Wohngebiet gesucht. Die Messungen wurden von erfahren deutschen Pädiatern mit den Stadiometern Keller II und II (transportabel) durchgeführt.

„**Stunted**“ war definiert als Länge/Höhe  $\leq$  -2,0 SD nach Prader  
 „**Waisted**“ war definiert als Gewicht bezogen auf Länge/Höhe  $\leq$  -2,0 SD nach Prader.

### Ergebnisse zur Frage 1: Häufigkeit der SGA-Geborenen

<b>Geburtsgewicht</b>	$\leq$ 3.P	59 (n=152)	<b>38,8 %</b>
<b>Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter</b>	$\leq$ 3.P	17	<b>11,2 %</b>
<b>Geburtslänge</b>	$\leq$ 3.P	46 (n=122)	<b>37,7 %</b>
<b>Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter</b>	$\leq$ 3.P	21	<b>17,2 %</b>
<b>Längen bezogenes Geburtsgewicht (g/cm)</b>	$\leq$ 3.P	40 (n=126)	<b>31,7 %</b>
<b>Längenbezogenes Geburtsgewicht (g/cm) je Tragzeit</b>	$\leq$ 3.P	13	<b>10,3 %</b>

### Diskussion:

Allein das Geburtsgewicht, das in der Regel in Entwicklungsländern nur bekannt ist, entspricht nicht der Zahl der echten SGA

Kinder. Das Gleiche gilt für die Geburtslänge und das auf die Länge bezogene Geburtsgewicht. In ihnen sind vor dem Termin geborene eutrophe Neugeborene mit enthalten. Die Zahl der wirklichen SGA Kinder ist wesentlich kleiner aber immer noch 3 bis 4 mal so hoch wie in den entwickelten Ländern.

### **Ergebnisse zur Frage 2.:**

#### **Hat „stunting und „waisting“ einen Einfluss auf den Verlauf einer Malariaerkrankung?**

- Auf der Kinderstation des Presbyterian Hospital Agogo wurden im Rahmen einer Studie 81 Kinder mit „schwerer Malaria“ aufgenommen.
- Die mittlere BMI-SDS der Kinder mit „schwerer Malaria“ war niedriger als die der Kontrollen.
- 26 (32,1%) der Patienten mit „schwerer Malaria“ waren „waisted“ im Vergleich zu 14 (17,1%) der Kontrollen.
- Untergewichtige Kinder erkrankten häufiger an „schwerer Malaria“ als eutrophe Kontrollen.
- Die mittlere Längen/Höhen SDS der Kinder mit „schwerere Malaria“ war höher als die der Kontrollen.
- Nur 17 (21%) der Kinder mit „schwerer Malaria“ waren „stunted“ im Vergleich zu
- 34 (42%) der Kontrollen.
- Die Kinder mit schwerer Malaria waren größer als die, die noch nie an wesentlicher Malaria erkrankt gewesen waren.

### **Diskussion:**

Wir sahen, dass untergewichtige Kinder häufiger an „schwerer Malaria“ erkrankten als Kleinwüchsige. „Stunting“ und „waisting“ werden durch ungünstige Lebensbedingungen wie Unterernährung und Infektionen bedingt. Wir sind der Meinung, das „stunting“ und „waisting“ als pathologische Symptome unterschiedlich gewertet werden müssen.

„Waisting“ ist ausschließlich ein pathologisches Symptom und kann durch kurzzeitige Erkrankung wie durch chronische Probleme bedingt sein.

Dagegen entwickelt sich „stunting“ mit einer durch ungünstige Lebensbedingungen bewirkte, verlangsamte, Wachstumsgeschwindigkeit über einen längeren Zeitraum. Die verlangsamte Wachstumsgeschwindigkeit vermindert den Bedarf an Nährstoffen.

Wir nehmen daher an, dass die verlangsamte Wachstumsgeschwindigkeit eine mögliche Verteidigung gegen das ungünstige Untergewicht mit reduzierter Immunkompetenz ist. Es könnte sein, dass die Fähigkeit zu „stunten“ ähnlich wie die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung genetisch mitbedingt ist.



**Lebenslauf:** Dr.med. Ulrich IRLE,

---

geb. am 04.04.1932 in Iserlohn

- 1952-1957 University study in medicine,
- 1957 Final medical examination, Medical doctorate
- 1957-1960 Houseman (Internal medicine, surgery, obstetrics and gynaecology)
- 1959-1960 Rotating Internship, USA.
- 1960-1964 Specialisation in pediatrics
- 1960-1962 Childrens Hospital Osnabrück
- 1962-1966 University Childrens Hospital Tübingen
- 1966 Appointed paediatrician
- 1967 Senior resident Childrens Hospital Stuttgart

○ 1968-1977 Senior resident, locum tenant <b>medical director, Childrens Hospital Bremen</b>
--

- 1977-1979 Temporary medical director childrens Hospital Bremen
- 1979-1997 Medical director Childrens Hospital Klinikum Bremen Nord
- **1997 Retirement**
- 1999 Course in tropical medicine Bernard Nocht Institut Hamburg
- Since 1990 Member of the Ethical Committee Bremen (ongoing)
- **Since 1999 Regularly, periodical residence at the Agogo Hospital Ghana**

**Korrespondenzanschrift:**

---

**Irle** Ulrich, Dr.med.  
Beilkenstr. 7  
28757 Bremen  
Tel. 0421 6580703  
Fax 0421 6587025  
Ghana: Tel. 00233-244-185 255  
dr.u.irle@t-online.de

## **Intrauterine Therapie und postpartale Versorgung von CMV- und Parva-Infektionen bei Kindern mit IUGR**



Rainer Bald, Abt.Pränatale Medizin Klinikum Leverkusen

---

Das humane Cytomegalievirus, ein Vertreter der Herpesvirusfamilie, ist die häufigste Ursache kongenitaler Infektionen. Weltweit werden 0,2-2,3% aller Feten mit dem hCMV infiziert.

Der zytopathogene Zyklus der viralen Genexpression steht unter der Kontrolle des Immunsystems des infizierten Individuums.

Bei immunkompetenten Individuen kommt es zu einer transienten hCMV-Infektion, während bei immunkompromitierten Patienten es zu Organmanifestationen wie Pneumonie, Hepatitis, Kolitis, Retinitis und Enzephalitis kommen kann.

Beim Feten ist das Immunsystem noch nicht ausreichend entwickelt um die Virusreplikation zu kontrollieren, so dass bei einer Infektion sich die hCMV-Erkrankung manifestieren kann.

Beim immunkompetenten Individuum bewirkt die persistierende hCMV-Infektion eine dynamische lebenslange Interaktion vornehmlich mit T-Zellen, die zwar die Virusreplikation kontrollieren, jedoch das Virus weder eliminieren noch seine Transmission inhibieren kann.

## **Mutter-Kind-Transfer**

Der Mutter-Kind-Transfer von hCMV verläuft über 2 Hauptwege:

1-Der erste Weg verläuft über die Muttermilch-assoziierte postnatale Transmission von hCMV der seropositiven Mutter auf ihr Kind. Die über Muttermilch erworbene HCMV-Infektion gesunder reifgeborener Kinder ist asymptomatisch und ohne Langzeitfolgen.

2- Der zweite Weg ist die maternofetale intrauterine Virus-transmission nach Primärinfektion der seronegativen Schwangeren.

In diesem Fall wird die intrauterine Transmissionsrate mit 40-50% der Fälle angegeben. Eine rekurrente Infektion oder Reinfektion der Schwangeren mit einem in der Schwangerschaft erworbenen exogenen Stamm kann auch zu einer symptomatischen intrauterinen hCMV-Infektion des Feten führen, spielt aber eine untergeordnete Rolle(1;2).

## **Klinische Symptomatik**

Die überwiegende Zahl der Kinder mit kongenitaler CMV-Infektion (90%) zeigt keine klinische Auffälligkeit zum Zeitpunkt der Geburt, jedoch entwickeln 10% der zunächst asymptomatischen infizierten Kinder im Kleinkindesalter in 22-65% der Fälle eine sensorineuronale Hörstörung (SNHL). 5% der zunächst asymptomatischen Kinder entwickeln im weiteren Verlauf eine Mikrozephalie und neuromuskuläre Defekte, bei 2% wird eine Retinitis beobachtet.

Bei den bei Geburt symptomatischen Kindern kann die Erkrankung sämtliche Organsysteme betreffen und selbst bei unauffälliger Schwangerschaft fatal verlaufen.

Nach neueren Daten beträgt die neonatale Mortalität bei diesen Kindern 5%. Bei den überlebenden Kindern ist hauptsächlich das ZNS betroffen mit leichten bis schweren psychomotorischen Handicaps. Etwa die Hälfte dieser Kinder entwickeln Hörstörungen und mentale Retardierung mit  $IQ < 70$  sowie Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie, Pneumonie, Petechien, Chorioretinitis.

Als Prädiktoren einer ungünstigen neurologischen Entwicklung zählen Mikrozephalie und Retinitis zum Zeitpunkt der Geburt oder in der frühen Kindheit sowie pathologische Schädel-CT-Befunde im ersten Lebensmonat.

### **Diagnostik**

Zur Diagnostik der kongenitalen hCMV-Infektion erfolgt die mütterliche Serologie und die pränatale Diagnostik mit Ultraschall, Amniozentese und fetale Blutentnahme und Nachweis der CMV-DNA und CMV-IgM.

Zu den Ultraschallauffälligkeiten gehören fetale Wachstumsretardierung, Aufweitung der Liquorräume, Aszites, intrakranielle Verkalkungen, Oligohydramnion, Mikrozephalie, Hepatosplenomegalie und Kardiomegalie

### **Generelles Screening kontrovers diskutiert**

Trotz der Häufigkeit dieser kongenitalen Infektion mit weitreichenden Folgen wird ein systematisches Screening in der Schwangerschaft kontrovers diskutiert und vor allem abgelehnt, weil bis jetzt keine wirksame intrauterine Therapie etabliert ist.

## **Therapie**

Zur Therapie der hCMV-Infektion sind Ganciclovir, Foscarnet, Cidofovir und Valganciclovir zugelassen. Zur Therapie der kongenitalen hCMV-Infektion mit diesen Mitteln gibt es jedoch nur eine Studie.

Als neue Behandlungsoption wird die Gabe von hCMV-Hyperimmunglobulin diskutiert. Dabei handelt es sich um eine gepoolte Immunglobulinpräparation von Blutspendern mit hochtitrigen hCMV-spezifischen IgG-Antikörpern. Die antivirale Wirkung soll auf der Neutralisation der Virusinfektiosität durch Wechselwirkung mit Oberflächenproteinen der hCMV basieren.

## **Eigene Untersuchungen**

Wir stellen die Ergebnisse unserer Untersuchungen zum transplazentaren Übertritt der Immunglobuline von der Mutter auf den Feten, sowie den retrograden Transport dar. Nach den Arbeiten von Nigro wird die Aufnahme intraamniotisch applizierter Immunglobuline über Rezeptoren im Darm des Feten diskutiert. Auch hierzu berichten wir über unsere Ergebnisse. Wir haben 7 Frauen mit Valganciclovir behandelt und stellen die Spiegel im Fetalblut vor. Desweiteren berichten wir über die Fortschritte bei der Therapie der fetalen Parvovirusinfektion.

Die Diagnostik der fetalen Anämie (invasiv und nicht invasiv), die Überwachung der Feten, sowie die Transfusionswege werden vorgestellt.

## **Korrespondenzanschrift:**

---

Dr. Rainer Bald, Ltd. Arzt, Abt. Pränatale Medizin

Klinikum Leverkusen

Am Gesundheitspark 11, D-551375 Leverkusen;

Tel. +49 214 13 2826, Fax -2927; bald@klinikum-lev.de

## **Auszug aus den Kinderrichtlinien von 2002**

(Moki 2002, 150: 1424-1440)

Interdisziplinäre Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (E. Harms (Vorsitzender, APS), A. Roscher (APS), A. Grüters (APE), U. Heinrich (APE), O. Genzel-Boroviczény (GNPI), R. Rossi (GNPI), A. Schulze (DGNS), S. Zabransky (DGNS))

---

### **Empfohlene Zielkrankheiten des Neugeborenencreening**

#### **Konventionelle Testverfahren:**

##### **Empfohlene Zielkrankheiten:**

- Hypothyreose
- Adrenogenitales Syndrom (AGS)
- Biotinidase-Mangel
- Klassische Galaktosämie (Gal-Uridyltransferase Mangel)

#### **Tandem-Massenspektrometrie:**

##### **Empfohlene Zielkrankheiten**

- Aminoazidopathien
- Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
- Ahornsiruperkrankung (MSUD)
- Fettsäureoxidations-Defekte
- Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MCAD)-Mangel
- Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase(LCHAD)-Mangel
- Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(VLCAD)-Mangel
- Carnitinzyklus-Defekte
- Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT) -I-Mangel
- Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT) -II-Mangel
- Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
- Organoazidurien
- Glutarazidurie Typ I (GA I)
- Isovalerianacidämie (IVA)

## Screening auf angeborene Hypothyreose



Siegfried Zabransky, IPEP Homburg

---

### **Einleitung**

Ein generelles Screening, das alle Neugeborenen erfasst, setzt voraus ,

1. dass die Erkrankung häufig vorkommt,
2. kostengünstig mit einer zuverlässigen Labormethode erfasst werden kann (niedrige Rate falsch positiver und falsch negativer Befunde),
3. therapierbar ist und
4. die Diagnosestellung und Therapie bereits in der präklinischen Phase für die Prognose bezüglich der Lebenserwartung bzw. neurologischen und psychointellektuellen Entwicklung entscheidend ist.
5. Die Kosten-Nutzen-Relation muss aus soziökonomischen Gründen auf Seiten des Nutzen stehen, d.h. Die Kosten für den finanziellen Aufwand müssen deutlich durch die Kostenersparnis durch verhinderte Behinderungen und Todesfälle aufgehoben werden (27)

Das Neugeborenenenscreening auf Endokrinopathien umfasst die Suche nach primärer Hypothyreose und androgenitalem Syndrom bei 21- bzw. 11-Hydroxylasemangel. Beide Untersuchungen sind in Deutschland bundesweit eingeführt.

Die **primäre Hypothyreose** ist die häufigste endokrine Störung im Kindesalter. Die Häufigkeit beträgt 1:3000-4000. Mit dem TSH-Screening liegt eine zuverlässige Methode vor mit einer Recallrate unter 1%. Die Hypothyreose ist einfach und kostengünstig zu behandeln. Die Prognose hängt entscheidend vom frühzeitigen Therapiebeginn schon in der präklinischen Phase ab. Im Screening erfasste Kinder können sich normal entwickeln ( 9, 10, 13, 28)

Das **AGS** ist die zweithäufigste endokrine Störung im Kindesalter. Die Häufigkeit beträgt 1:10.000-1:15.000. Das 17-OHP-Screening ermöglicht die Früherkennung bei einer Rückrufrate unter 1% (33)

Für die Prognose des AGS mit Salzverlustsyndrom ist die präklinische Erkennung lebenswichtig, für die frühzeitige Geschlechtszuweisung bei vollständig virilisiertem Genitale von Mädchen entscheidend. Die Substitutionstherapie mit Hydrocortison und Mineralocortikoiden ist kostengünstig möglich.



## **Screening auf primäre Hypothyreose**

### **Fetale Schilddrüsenfunktion, diaplazentare Beziehungen**

Ab der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ist die fetale Funktionsachse Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Schilddrüse funktionsfähig. Die Regulierung der fetalen Schilddrüsenfunktion erfolgt unabhängig vom Status der mütterlichen Schilddrüsenfunktion. Fetale und maternale TSH- und Schilddrüsenhormonwerte korrelieren nicht.

Wenngleich ein begrenzter diaplazentarer Thyroxinaustausch von der Mutter zum hypothyreoten Feten möglich ist, kann eine Athyreose des Feten nicht mit mütterlichen Schilddrüsenhormonen kompensiert werden.

Die Thyroxinkonzentration im fetalen Blut steigt bis zur Geburt kontinuierlich an. Frühgeborene haben daher niedrigere Thyroxinwerte als Reifgeborene. TSH bleibt dagegen ab der 20. SSW konstant. Die TSH-Werte Früh- und Reifgeborener unterscheiden sich deshalb nicht.

### **Ursachen der Hypothyreose**

Bei der primären Hypothyreose liegt die Ursache für eine unzureichende Schilddrüsenhormonsynthese in der Schilddrüse selbst.

Die häufigste Ursache (80-90%) sind anatomische Dysgenesien (Athyreose, Dysplasie an orthotoper Stelle, Ektopien). Sie treten meist sporadisch auf.

Genmutationen (TTF1, TTF2, PX8,u.a.) wurden bei hypothyreoten Kindern nachgewiesen, bei denen auch andere Organe betroffen sind (Nierenmissbildung, Gaumenspalten, Choanalatresie,u.a.) (8, 21, 26)

Seltener (10-20%) sind familiär auftretende Hormon-synthesestörungen mit autosomal rezessivem Erbgang, die meist mit Struma einhergehen. Beim Pendred Syndrom (Hypothyreose kombiniert mit Innenohrschwerhörigkeit) liegt ein genetischer Defekt auf dem Chromosom 7q22-q31.1 vor (7)

Ursache erworbener primärer Hypothyreose sind Jodmangel, Jodexzess, Medikamente (z.B. Thyreostatika bei mütterlicher Autoimmunhyperthyreose) oder blockierende Antikörper (TSH-Rezeptor-AK, TPO-AK, Tg-AK), die von der Mutter mit Autoimmunthyreoiditis diaplazentar auf das Kind übergehen.

Tab.1: Ursachen der primären Hypothyreose des Neugeborenen

<b>Angeboren:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>✦ anatomische Dysgenese (80-90%): Athyreose, Dysplasie, Ektopie: a.) sporadisch; b) Genmutation (TTF1, TTF2, PX8)</li> <li>✦ Synthesestörungen (10-20%), autosomal rezessiv vererbt</li> </ul>		
<i>Syntheseschritt</i>	<i>Störung</i>	<i>Genlocus</i>
Jodaufnahme	NaJ-Symporter-Defekt	19p13.2-12
Jodeinbau	Peroxidasemangel	2pter-p12
Pendred-Syndrom		7q22-q31.1
Thyreoglobulin-synthese	gestört	8q24.2-q24.3
Dejodierung	Dejodasemangel	

## Erworben:

### *Diaplazentare Faktoren*

- **Jodmangel** der Mutter bedeutet auch Jodmangel des Feten
- **Medikamente:** z.B. Thyreostatika  
(bei Autoimmunhyperthyresose der Mutter)
- **Blockierende Antikörper** (TSH-Rezeptor-AK, TPO-AK, Tg-AK  
bei Autoimmunthyreoiditis der Mutter)

### *Einflüsse in der Neonatalperiode:*

**Jodüberladung** (jodhaltige Antiseptika oder Kontrastmittel führen bei hoher Jodkonzentration infolge des Wolff-Chaikoff-Effektes zur Hemmung der Schilddrüsenfunktion)

Als **zentrale Hypothyreosen** werden die hypophysäre (sekundäre) und hypothalamische (tertiäre) Hypothyreose zusammengefasst. Die Häufigkeit beträgt 1: 20.000 (30)

Bei der **sekundären Hypothyreose** fehlt die stimulierende Wirkung des im HVL gebildeten TSH. Der TSH-Mangel kann isoliert oder kombiniert mit dem Ausfall anderer hypophysärer Hormone auftreten bei Tumoren, Entzündungen und Traumen. Es gibt aber auch angeborene Formen mit bekannten Mutationen pit1 (GH-, TSH-, Prolaktinausfall), prop1 (Ausfälle wie bei pit1, zusätzlich LRH-Ausfall), und Hsex (SOP= septo-optische Dysplasie). Sie gehen mit einem kombinierten HVL-Ausfall einher.

TRH-Mangel bedingt die **tertiäre Hypothyreose**. Wie beim TSH-Mangel kommen auch beim TRH-Mangel isolierte und kombinierte Formen angeboren oder erworben (Tumoren, Entzündungen, Traumen) vor.

Tab.2: Ursachen der zentralen Hypothyreose

angeboren	Genmutationen: kombinierter Ausfall von HVL-Hormonen: pit1 Mangel an TSH, GH, Prolaktin prop1 Mangel an TSH, GH, Prolaktin, LRH Hsex SOP= septooptische Dysplasie
erworben	Tumor, Trauma, Entzündung

Bei dem selten vorkommenden **TSH-Rezeptordefekt** liegt eine molekulargenetische Störung zugrunde. Die Schilddrüsenhormonwerte sind stark erniedrigt, TSH nicht nachweisbar. Das klinische Bild entspricht dem einer primären Hypothyreose. Bei fehlendem TSH-Nachweis im Hypothyreosescreening muss differentialdiagnostisch an diese Störung gedacht werden!

#### **Klinik der angeborenen primären Hypothyreose**

Abgesehen vom Myxödem, der schwersten klinischen Ausprägung einer Athyreose, sind die Kinder bei Geburt und an den ersten Tagen, manchmal auch Wochen, unauffällig. Der Hormonmangel zeigt sich schleichend mit progressivem Verlauf. Vor Einführung des Screenings waren die Kinder bei Diagnosestellung daher in der Regel älter als 6 Wochen. Viele wurden auch erst Ende des ersten Lebensjahres und später erkannt (35)

Der Hormonangel macht sich erst allmählich bemerkbar. Die Frühzeichen sind unspezifisch. Zeichen und Befunde des darniederliegenden Stoffwechsels sind u.a. ein verlängerter und verstärkter Ikterus neonatorum, Vergrößerung der kleinen Fontanelle, Trinkunlust, Erbrechen, Obstipation, dickes Abdomen, marmorierte und kühle Haut, sprödes Haar, krächzende Stimme, gestörte Motorik. Je länger der Hormonmangel besteht, umso mehr macht er sich am Skelett und ZNS bemerkbar.

Minderwuchs, retardierte Knochenreifung, Veränderungen der Wirbelkörper, der Sella turcica und der Hüftköpfe sind typische röntgenologische Befunde langandauernder Hypothyreose.

Das Nervensystem ist besonders empfindlich gegenüber Schilddrüsenhormonmangel. Zerebelläre Störungen mit Gang-ataxie, Intentionstremor, Nystagmus und Beeinträchtigung der Koordination, Hör- und Sprachstörungen, Störungen der psychomotorischen und kognitiven Fähigkeiten mit verminderter Intelligenz von Imbezillität bis Idiotie sind typische Folgen früheinsetzenden und langanhaltenden Mangels an Schilddrüsenhormon. Die psychodynamische Antriebsschwäche führt zu weiteren Schwierigkeiten im Sozialverband (9).

### **Klinik der angeborenen zentralen Hypothyreose**

Bei isoliertem TSH- oder TRH-Mangel manifestiert sich die Hypothyreose nicht schon im I. Trimenon. Bei durch Mutationen bedingten Fällen wird das klinische Bild eher durch den Mangel an Wachstumshormon und den durch ihn verursachten Hypoglykämien bestimmt, als durch Thyroxinmangel. Die Kinder werden daher schon früher auffällig.

### **Prognose der primären Hypothyreose**

Mit der Hormonsubstitution kommt es zur Normalisierung des Stoffwechsels und Wachstums. Minderwüchsige hypothyreote Kinder holen den Wachstumsrückstand rasch auf. Die Skelettreifung normalisiert sich (4).

Für die Prognose der nervalen und zentralnervösen Entwicklung ist es wichtig, die Substitutionstherapie so früh wie möglich, d.h. innerhalb der ersten vier Lebenswochen zu beginnen. Je später die Behandlung erfolgt, umso größer ist die Gefahr für bleibende neurocognitive Schäden (11).

Damit Kinder mit angeborener primärer Hypothyreose sich normal entwickeln können, muss die Diagnose des Schilddrüsenhormonmangels also bereits in der präklinischen Phase der Erkrankung erfolgen, d.h. zu einem Zeitpunkt, wenn die Kinder klinisch noch nicht auffällig geworden sind. Dies ist nur durch ein

generelles Neugeborenenenscreening zu erreichen.

Für die Prognose der neurologischen und psychointellektuellen Entwicklung von Bedeutung sind neben dem Zeitpunkt des Therapiebeginns auch die tägliche Menge des zu substituierenden Thyroxins sowie eine konsequente Langzeitbetreuung (3). Dazu gehören Compliance der Eltern und des älteren Kindes, aber auch ein fundiertes Fachwissen des betreuenden Arztes.

Auch wenn Kinder mit früherkannter und früh behandelter Hypothyreose einen normalen IQ erreichen und eine normale Schule besuchen können, werden bei einem Teil der Kinder doch Teilleistungsstörungen beobachtet (9, 10, 13,14, 28, 34).

### **Prognose der zentralen Hypothyreose**

Der Schilddrüsenhormonmangel ist bei zentraler Hypothyreose aufgrund eines isolierten TSH- bzw. TRH-Mangels meist weniger stark ausgeprägt als bei den primären Formen. Die Schilddrüse ist zudem bis zu einem gewissen Grade imstande, autonom, d.h. auch ohne TSH-Stimulierung einen Basisbedarf zu decken. Die neurologische und psychointellektuelle Entwicklung der Kinder wird daher weniger beeinflusst. Eine retrospektive Studie in der Schweiz (13) hat gezeigt, dass Kinder mit zentraler Hypothyreose meist eine normale geistige Entwicklung aufweisen.

Andererseits wurden in den letzten Jahren insbesondere aus Holland Fälle mit zentraler Hypothyreose aufgrund einer Genmutation beschrieben, bei denen neurologische Störungen auftraten. Der mit dem TSH-Ausfall kombinierte Mangel an weiteren hypophysären Hormonen, wie Wachstumshormon, beherrscht das klinische Bild. Häufig kommt es zu schweren Hypoglykämien, die wiederum zerebrale Schäden verursachen (14, 15).

## **Neugeborenen-Screening auf primäre Hypothyreose**

### **Ziel**

des Hypothyreosescreening ist die Früherkennung der primären Hypothyreose. Die zentrale Hypothyreose sowie late onsets Formen der primären Hypothyreose werden nicht erfasst.

### **Parameter:**

Klein et al. (16) und Dussault et al. (5) starteten in den 1970er Jahren in den USA und Kanada erstmals das Thyroxinscreening. Ein geeigneter TSH-Assay stand damals noch nicht zur Verfügung. Weniger Jahre später wurden Verfahren für das TSH-Screening entwickelt (17, 36, 37)

TSH ist der empfindlichste Parameter für die primäre Hypothyreose. Es steigt schon bei geringer Absenkung des Thyroxinblutspiegels deutlich an (Thyroxin kann dabei sogar noch im unteren Normalbereich liegen). Der TSH-Wert bei primärer Hypothyreose setzt sich vom Normbereich deutlicher ab, als dies für das Thyroxin gilt. Die Recallrate liegt bei einem cutoff-Wert von 12-20  $\mu\text{E/ml}$  bei 0,04-0,10 % (38). Die Rate der falsch-positiven und der falsch-negativen Befunde liegt beim T4-Screening höher (32). Das T4-Screening wurde daher auch in den USA zugunsten des TSH-Screening weitgehend verlassen. In Europa wird generell das TSH-Screening empfohlen. Nur in den Niederlanden wird weiterhin das T4-Screening kombiniert mit einer Thyreoglobulinbestimmung durchgeführt (20).

Die Kombination des TSH-Screening mit der T4-Bestimmung in der gleichen FP-Probe bei auffälligen TSH-Werten könnte zur Einschätzung auffälliger TSH-Screeningbefunde vorteilhaft sein, ist aber in den aktuellen Richtlinien nicht vorgesehen. Der Arbeits- und Kostenaufwand sowie die niedrigen Rückrufraten des TSH-Screening sprechen zudem dagegen.

### **Zeitpunkt der Blutentnahme:**

Die Blutentnahme soll am 3. Tag post partum im Rahmen des gesamten Neugeborenenenscreening auf endokrine und metabolische Störungen erfolgen (27).

TSH steigt p.p. rasch an und fällt am 2. Tag p.p. spontan ab. Die TSH-Bestimmung könnte daher schon am 2. Tag p.p. erfolgen. Für die metabolischen Parameter ist dieser Zeitpunkt aber zu früh, so dass man sich auf den 3. Tag p.p. für die Blutentnahme für das gesamte Screening einigt.

### **Untersuchungsmaterial:**

Aus logistischen Gründen hat sich die TSH-Bestimmung im Vollblut getrocknet auf Filterpapier bewährt. Als Untersuchungsmaterial genügt ein Tropfen Vollblut, der auf spezielles Filterpapier getropft und bei Raumtemperatur getrocknet wird. In der Regel wird kapilläres Blut aus der Ferse gewonnen. Venenblut führt zu gleichen Ergebnissen. Heparin- und EDTA-Blut dürfen jedoch nicht verwendet werden, da sie das TSH-Ergebnis verfälschen. Der Probenversand muss noch am Tag der Blutentnahme erfolgen. TSH bleibt in den getrockneten Proben lange Zeit stabil. Vorsorglich sollten die Proben aber bis zum Versand im Kühlschrank gelagert werden, da sie auch zum Nachweis anderer, temperatursensibler Parameter dienen (Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase, Biotinidase) (38)

### **TSH-Nachweismethode:**

Die TSH-Bestimmung erfolgt in allen Screeninglabors der Bundesrepublik Deutschland, aber auch in den Labors in Österreich und in der Schweiz mit dem fluorometrischen Festphasentest von PerkinElmer Wallace. Die Ergebnisse sind daher gut vergleichbar. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 1-2  $\mu\text{E/ml}$  TSH. Die Ergebnisse können noch am gleichen Tag des Ansatzes vorliegen.



## **Bewertung der Screeningergebnisse:**

Als **Referenzbereiche für TSH** gelten:

- Nabelschnurblut < 40  $\mu$ E/ml
- Alter 2-7 Tage < 10-20  $\mu$ E/ml
- Alter > 7 Tage < 10 mE/ml.

Der Einsender muss aber stets die laborspezifischen Grenzwerte seines Labors erfragen und beachten!

## **Vorgehen bei erhöhten TSH-Werten**

Zur Diagnosesicherung der primären Hypothyreose sind obligatorisch TSH und die Schilddrüsenhormone Thyroxin (FT4) und Trijodthyronin (FT3 oder T3) im Serum zu bestimmen. Der TRH-Test ist bei der Diagnostik der primären Hypothyreose nicht indiziert, zur Differenzierung der zentralen Hypothyreose jedoch hilfreich (31).

Erhöhtes TSH mit erniedrigten Werten für die Schilddrüsenhormone sichert die Diagnose primäre Hypothyreose. Die Substitution mit 10-15  $\mu$ g/kg l-Thyroxin (50  $\mu$ g/die bei Reifgeborenen) muss unverzüglich initiiert werden.

Liegt nur eine isolierte TSH-Erhöhung vor bei normalen Schilddrüsenhormonwerten, ist die Substitutionstherapie nicht indiziert. Es müssen aber wöchentliche TSH-Kontrollen bis zur Normalisierung erfolgen, um den Übergang in eine Hypothyreose nicht zu übersehen.

Tab.3: Beurteilung der TSH-Screeningbefunde  
(Blutentnahme am 3.-7. Tag p.p.)

TSH $\mu$ U/ml	Beurteilung, Maßnahmen
< 1	Cave: TSH-Rezeptordefekt! Bestimmung der Schilddrüsenhormone (FT4, T3)
< 10 - 20	Normalbefund, keine Maßnahmen
20 - 50	Hypothyreose möglich, aber eher nicht wahrscheinlich 2. Filterpapierprobe zu TSH-Bestimmung
50-100	Hypothyreose möglich im Serum TSH, FT4, T3; 2. FP-Probe für TSH
> 100	Hypothyreose sehr wahrscheinlich nach der Blutentnahme für eine 2. FP-TSH-Probe sowie Serumanalyse von TSH, FT4 und T3 sofort Thyroxintherapie beginnen.

Tab.4: Zur Ursachenklärung einer nachgewiesenen primären  
Hypothyreose sind folgende Untersuchungen indiziert:

Fragestellung	Parameter
Athyreose	Thyreoglobulin
Diaplazenter AK-Transfer	Mütterliche Anamnese; Bestimmung der Schilddrüsen-AK bei Mutter und Kind (TSH-Rezeptor-AK, TPO- AK, Tg-AK)
Jodmangel, Jodexzess	Anamnese; Jodurinanalyse
Genetik	Mutationsanalyse

Ergänzende Untersuchungen sind die Bestimmung des Knochenalters (Röntgenaufnahme oder Sonogramm des linken Kniegelenkes oder Fußes) und ein Sonogramm der Schilddrüse. Die Röntgenaufnahme der linken Hand zur Knochenaltersbestimmung ist erst ab dem zweiten Lebenshalbjahr sinnvoll.

Das Ausmaß der pränatal retardierten Knochenreifung kann auf den Grad des pränatalen Hormonmangels und damit verbunden auf spätere mögliche zerebrale Störungen schließen lassen (3).

## **Besonderheiten bei unreifen, hypotrophen und intensivbehandelten Säuglingen**

Das Low-T4-Syndrom (erniedrigtes T4 bei normalem TSH) kommt bei Patienten mit bakteriellen Infektionen, Sepsis, kardialen und alimentären Störungen vor. Es stellt keine Indikation für eine Thyroxintherapie dar, da es nicht gleichzusetzen ist mit einer Schilddrüsenhormonmangelsituation (= Hypothyreose).

Auf Intensivstationen ist der Einfluss von Medikamenten wie Dopamin auf die TSH-Sekretion zu beachten.

Bei sehr unreifen Kindern (<32.SSW) sind die übergeordneten Steuermechanismen der Schilddrüsenfunktion meist noch nicht ausgereift. Das hat zur Folge, dass der zu erwartende TSH-Anstieg verzögert erfolgen kann (1, 12, 22, 35, 39). Bei dieser Gruppe sollten daher auch bei unauffälligem TSH-Erstscreening Laborkontrollen (Zweitscreening) in der 2., 4. und 8. Lebenswoche bzw. zum errechneten Geburtstermin veranlasst werden. Die generelle probatorische Behandlung dieser Kinder mit Thyroxin hat keine Prognose verbessernde Wirkung. Sie ist nicht indiziert (25).

Bei Applikation jodhaltiger Desinfizientien oder Kontrastmittel muss damit gerechnet werden, dass die Jodüberladung die jodsensible Schilddrüse Neugeborener längerfristig blockiert und zur Hypothyreose führt (Wolf-Chaikoff-Effekt). Durch vorherige Thyroxingabe kann dies verhindert werden.

### **Substitutionstherapie**

Ist die Diagnose Hypothyreose gesichert, erfolgt die Substitution mit 10 -15 µg/kg KG (50 µg/die oral bei Reifgeborenen). Diese relativ hohe Dosierung hat sich prognostisch für die neurocognitive Entwicklung einer niedrigeren Dosierung gegenüber als überlegen gezeigt (19, 24,29).

Die sofortige Therapie ist auch indiziert, wenn der dringende

Verdacht Hypothyreose besteht (TSH > 100 µE/ml), das Ergebnis der Bestätigungsdiagnostik (Serumanalysen TSH, FT4, T3) aber noch nicht vorliegt. Bestätigt sich der Verdacht nicht, wird die Therapie abgebrochen.

### **Langzeitbetreuung:**

Die Langzeitbetreuung sollte durch einen Kinderarzt in enger Kooperation mit einem pädiatrischen endokrinologischem Zentrum erfolgen.

**Laborkontrollen:** TSH, FT4, T3 nach 2, 4 und 12 Wochen, sowie mit 6, 9, 12 Monaten, danach halbjährlich. Der FT4-Spiegel sollte im oberen Normbereich liegen, TSH im Normbereich.

Nach Beginn der Thyroxintherapie normalisieren sich die FT4- und T3-Werte innerhalb einiger Tage. TSH fällt nach 3-4 Tagen auf die Hälfte ab, normalisiert sich häufig aber erst nach 4 Wochen. In diesen Fällen muss der FT4-Wert als Parameter einer guten Einstellung dienen (2).

Nach Untersuchungen von Fisher et al (6) ist das Rückkopplungssystem Schilddrüse-HVL-Hypothalamus bei den meisten Kindern unter der Therapie intakt, so dass die TSH-Bestimmung neben der FT4-Analyse ein zuverlässiger Marker für eine euthyreote Einstellung ist. Es gibt aber behandelte Kinder mit leicht erhöhten TSH-Werten trotz normaler FT4-Werte. Dies ist wahrscheinlich auf eine relative Schilddrüsenhormon-Resistenz der Hypophyse zurückzuführen, die sich mit zunehmenden Alter normalisiert.

### **Röntgenaufnahmen**

Jährliche Röntgenaufnahmen der linken Hand zur Überprüfung der Knochenreifung sind bei normaler Längsentwicklung des Kindes nicht erforderlich.

**Klinische Daten:** Auxologische Daten (Länge, Gewicht,

Kopfumfang, Meilensteine der Entwicklung, neurologischer Status, Hörfunktion; EQ, IQ. Je nach Auffälligkeiten sind Fördermaßnahmen frühzeitig einzuleiten.

### **Überprüfung der Diagnose**

Die Diagnose sollte im zweiten Lebensjahr vorsorglich nach einer kurzen Auslassperiode von 2 Wochen überprüft werden. TSH, FT4 und T3 müssen kurz vorher, sowie 2 Wochen nach Absetzen des Thyroxins im Serum bestimmt werden. Der Zeitpunkt dieses Auslassversuches muss mit den Eltern festgelegt werden. Während eines eingehenden Informationsgespräches muss den Eltern der Sinn und die Ungefährlichkeit dieser Maßnahme erklärt werden. Es empfiehlt sich, eine genaue Dokumentation und schriftliche Zustimmung der Eltern. Bestätigt sich die Diagnose durch ein erneut erhöhtes TSH bei niedrigen FT4- und T3-Werten, wird die Therapie in gleicher Dosierung wie vor dem Absetzen fortgeführt. Werden normale Werte erhoben, sollten vorsorglich nach weiteren 2 und 4 Wochen Laborkontrollen erfolgen.

Ein Auslassversuch zur Evaluierung der Diagnose erübrigt sich, wenn während des bisherigen Verlaufs wiederholt erhöhte TSH-Werte gemessen wurden (Unterdosierung? Schlechte Compliance?).

### **Zusammenfassung:**

Die primäre angeborene Hypothyreose ist die häufigste endokrine Störung im Kindesalter. Sie führt zu schwerwiegenden irreversiblen Störungen der intellektuellen, psychomotorischen und neurologischen Entwicklung, wenn die Substitutionstherapie mit Thyroxin nicht schon im präklinischem Stadium beginnt. Die Früherkennung vor Auftreten einer deutlichen klinischen Symptomatik ist nur mit einem generellen Screening in den ersten Lebenstagen zu erreichen.

Wenngleich die Therapie mit Thyroxin einfach zu sein scheint,

sollte die Langzeitbetreuung doch von einem Kinderarzt in Kooperation mit einem pädiatrischen Endokrinologen erfolgen. Die richtige Einschätzung der Laborbefunde mit möglichen Konsequenzen der Dosisänderung ist prognostisch bedeutsam.

Überprüfungen der neurologischen und psychointellektuellen Entwicklung sowie Hörtests müssen dokumentiert werden. Bei Bedarf, z.B. beim Vorliegen von Teilleistungsstörungen, müssen entsprechende Fördermaßnahmen eingeleitet werden.

Bei frühzeitigem Therapiebeginn innerhalb der ersten vier Lebenswochen kann eine gute Prognose ausgesprochen werden.

Ärzte/Ärztinnen sollten sich auch immer bewusst sein, dass trotz eines normalen Screeningbefundes eine Hypothyreose sich auch erst später manifestieren kann. Ursache kann eine late onset Form sein, wie sie bei Ektopien vorkommen, aber auch eine im Screening nicht erkannte Hypothyreose aufgrund von Fehlern bei der Präanalytik, im Labor oder bei der Befundübermittlung.

Bei Entwicklungsverzögerung, neurologischen Auffälligkeiten und/oder Wachstumsstörungen sollte daher auch an das Vorliegen einer Hypothyreose gedacht werden. Mit einer TSH-, FT4-, T3-Serumanalyse lässt sich der Verdacht leicht ausschließen oder erhärten.

Eine Unterversorgung der Mutter mit Schilddrüsenhormon kann die zerebrale Entwicklung des Feten negativ beeinflussen (23). Bei Schwangeren muss die Thyroxinsubstitution, egal was dafür die Indikation ist, um etwa die Hälfte erhöht werden. Bei 10% der Schwangeren findet man TPO-AK in der Frühschwangerschaft als möglichen Indikator einer subklinischen milden Hypothyreose (5-9%), die in 25-30% in eine permanente Hypothyreose übergeht. Die generelle Überprüfung der Schilddrüsenfunktion in der Frühschwangerschaft ist daher angebracht.

## Literatur:

- 1) Asama T, Otabe N, Wakabayashi M, Kikuchi T, Uchiyama M  
Congenital hypothyroidism with delayed rise in serum TSH missed on newborn screening.  
*Acta Paediatr Jpn* 1995, 37: 634-637
  
- 2) Bakker B, Kempers MJ, De Vijlder JJ, van Tijn DA, Wiedliijk BM, van Bruggen M, Vulsma T  
Dynamics of the plasma concentrations of TSH, FT4 and T3 following thyroxine supplementation in congenital hypothyroidism.  
*Clin Endocrinol (Oxf)* 2002, 57: 529-537
  
- 3) Bongers-Schokking JJ  
Pre- and postnatal brain development in neonates with congenital hypothyroidism.  
*J Pediatr Endocrinol Metab* 2001, 14, suppl. 6: 1463-1468
  
- 4) Chiesa A, Gruneiro de Papendieck L, Keselman A, Heinrich JJ, Bergada C  
Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment  
*J Pediatr Endocrinol* 1994, 7(3): 211-217
  
- 5) Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K  
Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism  
*J Pediatr* 1975, 86: 670-674
  
- 6) Fisher DA, Schoen EJ, La Franchi S, Mandel SH, Nelson JC, Cariton EI, Goshi JH  
The hypothalamic-pituitary-thyroid negative feedback control axis in children with treated congenital hypothyroidism.  
*J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(8): 2722-2727
  
- 7) Grüters Annette, Heike Biebermann, Heiko Krude  
Neonatal Thyroid Disorders  
*Horm Res* 2003;59 (Suppl. 1):24-29
  
- 8) Grulich-Henn Jürgen, Heinrich Udo, Bettendorf Markus  
Mutationsdiagnostik bei angeborener Hypothyreose In: screening auf angeborene endokrine und metabole störungen, S.171-176,

Springer Verlag Wien, New York 2001, Herausgeber Siegfried Zabransky

9) Haverkamp Fritz

Kongenitale Hypothyreose: Risiken für die kognitive und psychomotorische Entwicklung

In: screening auf angeborene endokrine und metabolische störungen, S.158-169, Springer Verlag Wien, New York 2001, Herausgeber Siegfried Zabransky

10) Heyerdahl S

Treatment variables as predictors of intellectual outcome in children with congenital hypothyroidism

Eur.J Pediat 1996, 155: 357-361

11) Hsiao PH, Chiu YN, Tsai WY, Su SC, Lee JS, Soong WT

Intellectual outcomes of patients with congenital hypothyroidism not detected by neonatal screening.

J Formos Med Assoc 1999 Jul;98(7):512-5.

12) Hyman SJ et al

Late rise of thyroid stimulating hormone in ill newborns

J Pediat Endocrinol Metab 2007, 20: 501-510

13) Illig R., Largo RH, Quin Quing, Torresani T, Rochiccioli P, Klett M

Geistige Entwicklung bei angeborener Hypothyreose

DMW 1988, 104: 667-671

14) Kempers MJ, van der Sluijs Veer L, Nijhuis-van der Sanden RW,

Lanting CI, Kooistra L, Wiedijk BM, Last BF, de Vijlder JJ,

Grootenhuis MA, Vulsma T

Neonatal screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: cognitive and motor outcome at 10 years of age.

J Clin Endocrinol Metab 2007, 92: 919-924

15) Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Tijyn DA, Bakker E, Wiedijk BM,

Endert E, de Vijlder JJ, Vulsma T

Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism.

J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 4094-40100

16) Klein AH, Augustin HV, Foley TP

Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism

Lancet 1974, II: 77-79

17) Klett Martin, Zabransky Siegfried

Screening auf Hypothyreose bei Neugeborenen

In: screening auf angeborene endokrine und metabolische störungen,



S.129-157, Springer Verlag Wien, New York 2001, Herausgeber Siegfried Zabransky

18) La Franchi SH, Hane CE, Krainz PL, Skeels ML, Miyahira RS, Sesser DE  
Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest Regional Screening Program  
Pediatrics 1985, 76: 734-740

19) La Franchi SH, Austin H  
How should we be treating children with congenital hypothyroidism?  
J Pediatr Endocrinol Metab 2007, 20: 559-578

20) Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJ, Verkerk PH  
Clinical effectiveness and cost-effectiveness of the use of the thyroxine/thyroxine-binding globulin ratio to detect congenital hypothyroidism of thyroidal and central origin in a neonatal screening program.  
Pediatrics 2005, 116(1): 168-73

21) Lanzerath K, Bettendorf M, Haag C, Kneppo C, Schulze E, Greulich-Henn J  
Screening for Pax8 mutations in patients with congenital hypothyroidism in South-West Germany  
Horm Res 2006; 66(2): 96-100

22) Larson F, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M  
Risk factors associated with delayed thyrotropin elevation in congenital hypothyroidism  
J Pediatr 2003, 143: 587-591

23) Lazarus JH  
Thyroid disease in pregnancy and childhood.  
Minerva Endocrinol 2005 Jun; 30(2): 71-87

23b) Nennstiel-Ratzel Uta et al. 2007  
Nationaler Screeningreport 2007 DGNS [www.screening-dgns.de](http://www.screening-dgns.de)

24) N Oerbeck B, Sundet K, Joergensen JV, Kase BF, Heyerdahl S  
Congenital hypothyroidism and the impact of thyroxine treatment  
Tidsskr Nor Laegeforen 2005 Nov 17; 125(22): 3101-3103

- 25) Osborn DA, Hunt RW  
Prophylactic postnatal thyroid hormones for prevention of morbidity and mortality in preterm infants.  
Cochrane Database Syst Rev 2007 Jan 24;(1):CD005948
- 26) Parks SM, Chatterjee VK  
Genetics of congenital hypothyroidism  
J Med Genet 2005 May; 42(5): 379-89
- 27) Richtlinien zur Organisation und Durchführung auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland erarbeitet von der gemeinsamen ständigen Kommission für Neugeborenen-Screening der APS, APE, DGKJ, DGNPI, und DGNS in Kooperation mit der DGGG und DGPM, 2002 [www.screening-dgns.de](http://www.screening-dgns.de)
- 28) Rovet JF, Ehrlich R  
Neurodevelopment in infants and pre-school children with congenital hypothyroidism: etiological and treatment factors affecting outcome  
J Pediatr Psychol 1992, 17: 187-213
- 29) Salerno M, Militerni R, Bravaccio C, Micillo M, Capalbo D, Di MS, Tenore A  
Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism.  
Thyroid 2002 Jan; 12(1): 45-52
- 30) van Tijn Da, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, Verkerk PH, Vulsma T  
Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin.  
J Clin Endocrinol Metab 2005, 90: 3350-3359
- 31) van Tijn DA, de Vijlder JJ, Vulsma T  
Role of the thyrotropin-releasing hormone stimulation test in diagnosis of congenital central hypothyroidism in infants.  
J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 410-419
- 32) Wang ST, Pizzolato S, Demshare HP  
Diagnostic effectiveness of TSH screening and of T4 with secondary TSH screening for newborn congenital hypothyroidism.  
Clin Chim Acta 1998 Jun 22; 274(2): 151-8
- 33) Working Group on Neonatal Screening of the ESPE: Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to

21-hydroxylase deficiency  
Horm Res 2001, 55: 201-205

33) Zabransky S, Richter R, Hanefeld F, Weber B, Helge H  
Zur Prognose der angeborenen Hypothyreose. Psychopathologische  
Befunde bei 30 langzeitbehandelten Kindern  
Mschr Kinderheilk 1975, 123: 475-477

34) Zabransky S  
Klinische Besonderheiten der Hypothyreose im Kindesalter  
der kinderarzt 1975, 6: 891-896

35) Zabransky S  
Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen  
Berliner Ärzteblatt 1978, 19: 20-23

36) Zabransky S, Sitzmann FC  
Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen  
Deutsches Ärzteblatt 1979, 2085

37) Zabransky Siegfried  
Neugeborenenenscreening: Präanalytik  
In: screening auf angeborene endokrine und metabolische störungen,  
S.65-73, Springer Verlag Wien, New York 2001, Herausgeber  
Siegfried Zabransky

38) Zabransky Siegfried  
Thyroid screening in premature neonates  
Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 20: 155-157,  
2007

39) Zabransky S  
Neugeborenenenscreening auf Endokrinopathien  
Monatsschrift für Kinderheilkunde 2009, 157: 1215-1221

---

**Anschrift des Autors:**

Prof.Dr.med.Siegfried Zabransky  
Institut für Päd.Endokrinologie und  
Präventivmedizin (IPEP)  
Im Fuchstal 8  
D-66424 Homburg/Saar  
szabransky@web.de; Tel. 049-6841 172785

## AGS-Screening



Siegfried Zabransky, IPEP Homburg

---

### Steuerung der Funktionsachse Hypothalamus-HVL-NNR

In der Nebennierenrinde werden drei verschiedene Hormongruppen produziert :

1. In der zona glomerulosa **Mineralokortikoide**  
(Aldosteron, steuert die Natrium- und Wasserresorption in den Nieren. Es ist ein wichtiger Faktor der Blutdruckregulierung)
2. In der zona fasciculata **Glukokortikoide**  
(Cortisol ist ein Stresshormon. Es ist wichtig für die Leistungsfähigkeit und Energiebereitstellung)
3. In der zona reticularis **Sexualhormone**  
(Testosteron: Sexualfunktion; Knochenstoffwechsel; Vorstufe des DHEA, das für das psychische Wohlbefinden bedeutend sein soll).

ACTH stimuliert alle drei Hormongruppen, wird aber nur über die Konzentration des freien Cortisols reguliert.

## **Adrenogenitales Syndrom (AGS) (9,12)**

### **Formen des AGS bei 21-alpha-Hydroxylasemangel:**

1. Klassisches AGS, einfache Form  
(Klinik: Virilisierung)
2. Klassisches AGS mit Salzverlustsyndrom  
(Klinik: Virilisierung und Salzverlust)
3. Nicht klassisches AGS= late onset Form
4. Kryptische Form (ohne Klinik)

### **Synonyma:**

- 21-alpha-Hydroxylase deficiency
- CYP21-deficiency
- Adrenal hyperplasia III
- congenital adrenal hyperplasia 1; CAH1
- Cytochrome P450, CYP21A2

### **Pathophysiologie:**

#### **Einfache oder klassische Form des AGS bei 21-alpha-Hydroxylase-Mangel:**

Ursache ist ein angeborener Mangel des Enzyms 21-alpha-Hydroxylase (Cytochrome P450), welches die Umwandlung des 17-alpha-Hydroxy-progesteron (17-OHP) zu 11-Desoxycortisol, der Vorstufe des Cortisols steuert. Der daraus resultierende Cortisolmangel führt über eine reaktive ACTH-Erhöhung zur Stimulierung einer unkontrollierten Überproduktion der adrenalen Androgene (Androstendion, Testosteron).

Das vor dem Stau befindliche 17-OHP steigt an. Ein erhöhter 17-OHP-Blutspiegel kann daher als Screening-Marker dienen.

## **AGS mit Salzverlustsyndrom**

Wird der 21-alpha-Hydroxylase-Mangel auch in der Zona glomerulosa manifest, wird zusätzlich die Aldosteronsynthese gehemmt. Salzverlust (Hyponatriämie, Hyperkaliämie, metabolische Alkalose) ist die Folge.

### **11-beta-Hydroxylase-Mangel**

#### **Synonyma:**

- P450C11B1-Mangel
- adrenal hyperplasia IV
- adrenal hyperplasia, hypertensive form

Das Enzym 11-beta-Hydroxylase ermöglicht den Syntheseschritt von 11-Desoxycortisol zu Cortisol und von DOC (11-Desoxycorticosteron), zu Corticosteron, der Vorstufe des Aldosterons.

Mangel dieses Enzyms bedingt wie beim 21-alpha-Hydroxylasemangel durch die reaktive ACTH-Erhöhung eine Hyperandrogenämie, zusätzlich aber auch eine Anhäufung der blutdrucksteigernden Substanzen 11-Deoxycortisol und 11-Deoxycorticosterone (DOC)

Androgenexzess mit Virilisierung und Bluthochdruck sind die Leitbefunde des 11-beta-Hydroxylasemangels.

### **Genetik (4,10)**

#### **21-alpha-Hydroxylasemangel**

Das AGS wird autosomal rezessiv vererbt. Die Heterozygotenfrequenz beträgt 1:50. Das aktive 21-alpha-Hydroxylase-Gen (CYP21B) ist auf dem Chromosom 6p21.3 in der HLA-III-Region in unmittelbarer Nähe zu dem Pseudogen (CYP21A oder CYP21P) lokalisiert. Ungleiches Crossingover zwischen beiden Genen ist eine häufige Ursache für Mutationen. Sequenzen des

Pseudogens, das verschiedene deletäre Mutationen enthält, werden auf des CYP21B-Gen übertragen. Es sind über 50 verschiedene Mutationen bekannt. Zehn Mutationen sind jedoch für mehr als 90% aller betroffenen Allele verantwortlich. Der Genotyp ist dabei gut korreliert zum Phänotyp.

Die CYP21 Mutationen lassen sich entsprechend dem Vorhandensein der Enzymaktivitäten in drei Kategorien einteilen (10):

Tab.1: Enzymaktivitäten und Klinik bei den verschiedenen Mutationen (nach Torresani et al. 2007)

Mutation	Enzymaktivität	Klinik
Null-Mutation= deletion oder nonsens Mutation	0,00%	AGS mit SVS
Missense Mutation Ile172Asn (1172N)	1-2%	Einfaches AGS ohne SVS
Val 281 Leu (V281 L)	20-60%	Late onset AGS

### 11-beta-Hydroxylasemangel

Auch diese Enzymstörung wird autosomal rezessiv vererbt und kann molekulargenetisch nachgewiesen werden (Mutation des CYP11B1 Gen, R448H). Genlokus: 8q21.

**Häufigkeit:** Das AGS ist nach der primären Hypothyreose die häufigste endokrine Störung. Die Häufigkeit beträgt 1: 10.000-15.000. Bei 90% der Fälle liegt ein 21-alpha-Hydroxylasemangel vor, in 5-8% ein 11-beta-Hydroxylasemangel.

#### Klinik des AGS:

- Androgenisierung des äußeren Genitale ist der typische Befund sowohl beim **21-alpha-Hydroxylasemangel** als auch beim **11-beta-Hydroxylasemangel**. Ausmaß und Zeitpunkt des Beginns der verstärkten Androgeneinwirkung während der

embryonalen Entwicklung des Kindes sind entscheidend für den Grad der Vermännlichung des äußeren Genitale bei Mädchen. Sie reicht von bloßer Clitorishyperplasie (Prader I) bis zur völligen Umwandlung in ein äußerlich männliches Genitale (Phallus, fehlendes Skrotum) (Prader V). Bei Jungen imponiert ein sehr großer Phallus bei kleinen Hoden. Das Skrotum ist stark pigmentiert.

- Bei Blockierung der Cortisol- und Aldosteronbildung kommt es zum AGS mit **Salzverlustsyndrom**. Die Symptomatik beginnt in der 2. Lebenswoche mit Erbrechen und Gedeihstörung. Wird die Diagnose nicht rechtzeitig gestellt und die Substitutionstherapie unverzüglich begonnen, führt dies zur Dehydratation, Schock und schließlich zum Tod des Kindes. Während bei Mädchen das auffällige Genitale eher die Ursache vermuten lässt, wird die Diagnose bei Jungen häufiger zu spät erkannt.

- **DD**: Die Pylorusstenose geht mit ähnlicher Symptomatik einher. Na und K sind erniedrigt. Auch beim Salzverlustsyndrom ist Na erniedrigt, K jedoch erhöht.

- Das klinische Bild des AGS bei **11-Hydroxylasemangel** wird ebenfalls von den Folgen des Androgenexzesses geprägt. Hinzu kommt Bluthochdruck aufgrund der vasokonstriktorischen Wirkung des erhöhten DOC.

- Beim **nicht klassischem AGS (late-onset Form) bei 21-alpha-Hydroxylasemangel** entwickeln sich die Patienten zunächst normal. Erst ab dem Kindesalter treten Symptome des Enzymmangels auf (Prämature Pubarche, Pseudopubertas präcox; Hirsutismus und Zyklusstörungen bei erwachsenen Frauen).



Tab.2: Leitsymptome/-befunde des AGS in den verschiedenen Altersstufen

Bei Geburt	Mädchen: intersexuelles, virilisiertes äußeres Genitale Uterus, Gonaden normal angelegt Jungen: Makrophallus, dunkel pigmentiertes Skrotum
Säuglingsperiode	Bei SVS Erbrechen ab der 2. Woche p.p. (DD: Pylorusstenose)
Kleinkind/Schulkind	Pseudopubertas praecox; Längen- und Knochenreifung beschleunigt; Prämatüre Pubarche
Erwachsene Frauen	Hirsutismus, Zyklusstörungen

### **Neugeborenen screening auf AGS** (2, 12, 13, 14)

#### **Ziel**

des generellen Screening auf AGS ist die Reduktion von Morbidität und Mortalität von Kindern, insbesondere bei Jungen, mit Salzverlustsyndrom, sowie bei Mädchen die Möglichkeit einer frühen Geschlechtszuweisung bei stark virilisiertem äußeren Genitale.

#### **Parameter**

Der erhöhte Blutspiegel des 17-OHP dient als Marker für das Vorliegen eines 21-alpha-Hydroxylasemangels bzw. 11-beta-Hydroxylasemangels.

#### **Zeitpunkt der Blutentnahme**

Die Blutentnahme (Kapillarblut aus der Ferse) erfolgt in der Regel am 3. Lebenstag.

#### **Untersuchungsmaterial**

Wie für das Hypothyreosescreening werden Nativblutproben getrocknet auf Filterpapier verwendet. EDTA- und Heparinblut

verfälschen das Ergebnis. Bei der Lagerung und dem Transport sind die beim Hypothyreosescreening erwähnten Empfehlungen zu beachten (Trocknen bei Raumtemperatur, Lagerung im Kühlschrank, Versand noch am Tag der Blutentnahme).

### **Labormethode zum Nachweis von 17-OHP:**

Die direkte Bestimmung des 17-alpha-Hydroxyprogesterons im Vollblut getrocknet auf Filterpapier erfolgt mit einem Fluoreszenzimmunoassay (Delfia, Perkin Elmer). Da alle deutschen, österreichischen und schweizer Labors den gleichen Assay verwenden, sind die Ergebnisse gut vergleichbar. Auch die Liquide-Chromatography-Tandem-Massenspektrometrie (LC/MS/ MS-Assay) kann zum Nachweis des 17-OHP eingesetzt werden. Sie ermöglicht die simultane Bestimmung von 17OHP, Cortisol und Androstendion. Für ein Massenscreening ist die Testdauer jedoch zu lange, sodass dieses Verfahren nur gezielt bei auffälligen 17OHP-Befunden eingesetzt wird (second-tier test). Der positive prädiktive Wert steigt dabei um das zehnfache an (7).

### **Bewertung der Screeningergebnisse:**

Der Normbereich für 17OHP ist abhängig vom Gestationsalter und Geburtsgewicht des Kindes (8).

### **Tab.3: Fehlerquellen:**

#### ✚ Falsch positive Werte

- bei intensiv behandelten Kindern (stressbedingt)
- bei Reifgeborenen in den ersten 24 h p.p. (Stimulierung der kindlichen NNR sowie Kreuzreaktion mit Progesteron)
- bei Verwendung von EDTA beschichteten Kapillaren zur Blutentnahme (EDTA vermindert die Chelatbildung im Testansatz)

#### ✚ Falsch negative Werte:

- Nach Bluttransfusion (Blutentnahme für das Screening frühestens 3 Tage nach einer Transfusion)
- Bei Kortikoidbehandlung von Mutter/Kind.

Leichte Formen des 21-alpha-Hydroxylase-Mangels (late Onset)

werden mit dem 17-OHP-Screening nicht erfasst.

Tab.4: **Vorgehen bei erhöhten 17OHP-Screeningwerten bei Reifgeborenen** (Gewicht > 2000g, SSW 36 und mehr modifiziert nach Torresani et al.2007 und den Empfehlungen der ESPE und LWPS (2, 10, 13,14)

17-OHP	Bewertung	Maßnahme
< 30 nmol/l (<20 ng/ml)	normal	Keine
30-70 nmol/l (20-50 ng/ml)	Grenzwertig AGS nicht ausgeschlossen	<b>Bei stationärem Kind:</b> 2. FP-Probe a) Ergebnis normal: keine Maßnahme b) erhöhter 17OHP-Wert: Serum-17-OHP, Elektrolyte Bei erhöhten Serumwerte Bestätigungsdiagnostik
		<b>Befindet sich das Kind bereits zu Hause:</b> Serumanalysen 17-OHP, Elektrolyte, bei wiederum erhöhten Werten Bestätigungsdiagnostik
> 70 nmol/l (> 50 ng/ml)	Deutlich erhöht AGS wahrscheinlich	Serum-17OHP, Elektrolyte probatorische Therapie mit Hydrocortison. Bestätigt sich der Verdacht nicht, wird die Therapie beendet Bestätigungsdiagnostik: Mutationsanalyse

Tab.5: **Vorgehen bei erhöhten 17OHP-Screeningwerten bei Frühgeborenen** (<36 SSW, < 2000g) (modifiziert nach Torresani et al. 2007)

<b>Test 1:</b>	17-OHP normal (bezogen auf SSW, Gewicht): <b>Test 2 (Zweitscreening): FP-Probe im Alter von 14 Tagen</b> bzw. 4 Tage nach einer Bluttransfusion:  a) <b>normal:</b> keine weiteren Maßnahmen b) <b>17-OHP erhöht:</b> bei nachfolgenden erhöhten
----------------	---

3.Tag p.p.	Serumanalysen Bestätigungsdiagnostik
	<p>Erhöhter 17-OHP-Wert im Erstscreening: (bezogen auf SSW, Gewicht): <b>sofort 2. FP-Probe:</b></p> <p>a) <b>Normalbefund:</b> keine weiteren Maßnahmen  b) <b>17-OHP erhöht:</b> bei nachfolgenden erhöhten Serumanalysen Bestätigungsdiagnostik</p>

#### Molekulargenetische Diagnostik (4):

Die molekulargenetische Diagnostik ermöglicht in mehr als 98% der im Primärscreening verdächtigen Fällen eine eindeutige Diagnosestellung. Sie sollte daher bei allen auffälligen 17OHP-Befunden im gleichen Probenmaterial (Filterpapierproben) veranlasst werden. Werden auffällige Proben mit erhöhten 17OHP-Befunden auch auf Mutationen untersucht, kann die Recallrate um 90% gesenkt werden. Die Diagnose wird frühzeitiger gestellt. Die Eltern werden psychisch weniger belastet durch zunächst falsch positive Befunde (5, 6). Aus Kostengründen ist dieses Procedere im Routinelabor nicht etabliert.

Tab.6: Laborbefunde

AGS ohne SVS (21-OH-lase Mangel)	Erhöht: 17-OHP, 21-DF, ACTH, Testosteron normal Na, K, Aldosteron
AGS mit SVS	Erhöht: 17-OHP, 21-DF, ACTH, Testosteron, Renin, K erniedrigt: Aldosteron, Na (metabolische Alkalose)
11-beta-OH-lase-Mangel	Erhöht: 17-OHP, 21-DF, ACTH, Testosteron, DOC normal: Na, K

### **Sonogramm:**

- Darstellung des inneren Genitale bei Mädchen (Uterus? Gonaden?), sowie des Introitus vaginae und der Urethralöffnung
- NNR: Hyperplasie?

### **Harnsteroidanalytik**

Mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) kann in einer spontanen Harnprobe (Nativurin 20ml) ein Steroidprofil analysiert werden, das die Bestimmung von 30-40 Harnsteroidmetaboliten ermöglicht. Diese nicht-invasive Methode eignet sich auch besonders für Verlaufskontrollen (1, 11)

### **Plasmasteroidbestimmungen mittels Isotopenverdünnungs /Gaschromatographie (ID/GC-MS)**

Mit Hilfe des ID/GC-MS-Assay können folgende Leitsterioide des Androgenstoffwechsels bestimmt werden: Testosteron, 4-Androstendion, Dehydroepiandrosteron, 5-alpha-Dihydrotestosteron, 5-alpha-Androstan -3-alpha, 17-beta—diol(Androstandiol), 17-alpha-Hydroxyprogesteron, 17-alpha-Hydroxypregnenolon (11).

### **Therapie:**

- Substitution mit Hydrocortison 15-20 mg/qm KOF/Tag oral.
- Bei SVS zusätzlich Astonin H 0,05-0,10 mg/qm KOF/Tag oral.
- Bei schweren Elektrolytentgleisungen je nach Bedarf NaCl-Zufuhr.

**Ziel der Therapie** ist ein ausgeglichener Hormonstatus, damit eine normale Längen- und Gewichtsentwicklung, ein normaler Pubertätsverlauf mit normaler familiärer Zielhöhe; sowie Fertilität ermöglicht werden.

Kinderarzt bzw. Hausarzt, aber auch die Eltern und das ältere Kind, müssen u.a. über die therapeutischen Konsequenzen bei Infekten, Operationen und anderen Stress-Situationen informiert sein, damit notwendige Hydrocortison-Dosiserhöhungen rechtzeitig erfolgen. Ein Notfallausweis sollte das Kind immer bei sich tragen. Die Lehrer sollten über die Diagnose informiert sein, um bei Zwischenfällen entsprechend handeln zu können.

**Zeichen der Überdosierung:**

Zu starke Gewichtszunahme, Cushingzeichen, vermindertes Längenwachstum

**Zeichen der Unterdosierung:**

schlechte Gewichtszunahme, Mattigkeit, Akzeleration der Knochenentwicklung mit der Gefahr einer vorzeitigen Pubertätsentwicklung und vorzeitigem Epiphysenschluss, Hypertonus beim 11-beta-Hydroxylasemangel.

**Zusammenfassung:**

Das AGS ist nach der primären Hypothyreose die zweithäufigste endokrine Störung. Bei AGS mit Salzverlustsyndrom kann es durch rasche Dehydratation mit Schock sowie den durch die Hyperkaliämie bedingten kardialen Komplikationen zum Tod des Kindes kommen. Um dies zu vermeiden, muss die Diagnose schon in der präklinischen Phase gestellt und die Substitutionstherapie mit Hydrocortison begonnen werden. Die Möglichkeit einer frühen

Geschlechtszuweisung bei hochgradig virilisiertem Genitale bei Mädchen ist ein weiterer Aspekt des AGS-Screening.

Kinder mit frühzeitig behandeltem AGS können sich normal entwickeln, d.h. ihre Zielhöhe erreichen, und als Erwachsene fertil sein. Dies setzt aber eine dem Körpergewicht angeglichene kontinuierliche Substitutionstherapie voraus.

Bei Stresssituationen wie Operationen, Traumen, fieberhaften Erkrankungen muss eine adäquate kurzfristige Dosiserhöhung erfolgen. Die Langzeitbetreuung durch den Kinderarzt muss in Kooperation mit einem pädiatrischen Endokrinologen durchgeführt werden. Die Compliance der Eltern und Patienten ist unbedingte Voraussetzung für einen komplikationslosen Verlauf. Sie müssen über Ursache, Pathogenese, Therapie und mögliche Komplikationen gut informiert sein. Elterngruppen können dabei eine gute Hilfestellung geben. Betreuende Ärzte müssen über eine „Hotline“ bei Notfällen und Fragen stets erreichbar sein.

### **Literatur:**

1. Caulfield MP et al.  
The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens.  
J Clin Endocrinol Metab 87: 3682-3690, 2002
2. ESPE Bulletin Board Consensus statement on 21-Hydroxylase Deficiency from The European Society for Pediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society  
Hormone Research 58: 188-195, 2002
3. Heinrich UE, Milevicz A, Fies A, Romer T, Haack D  
The usefulness of plasma 21-deoxycortisol (21-DF) prior to and after ACTH for diagnosis, therapy and detection of

heterozygotes in families with 21-hydroxylase deficiency.  
Acta Endocr Kbh Suppl. 267: 21, 1985

4. Hughes I.  
Congenital adrenal hyperplasia: phenotype and genotype. Molecular genetic studies of the CYP11B1 gene in 11-beta-hydroxylase deficiency have led to the identification of several mutations.  
J PediatrEndocrinol Metab 15,suppl 5:1329-1340, 2002
5. Kosel S. et al.  
Rapid second- tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency.  
Clin Chem 51: 298-304, 2005
6. Lacey JM et al.  
Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry  
Clin Chem 50: 621-625, 21004
7. Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M et al.  
Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia  
J Clin Endocrinol Metab 89: 3687-3693, 2004
8. Olgemöller B et al.  
Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value.  
J Clin Endocrinol Metab 5790-5794, 2003
9. Speiser PW, White PC  
Congenital adrenal hyperplasia  
N. Engl J Med349: 776-788, 2003
- 10.Torresani T., Anna Biason-Lauber  
Congenital adrenal hyperplasia``Diagnostic advances  
J Inherit Metab Dis 30:563-575, 2007
11. Wudy S.A.  
Hormonelle Konfirmationsdiagnostik nach AGS-Screening: Steroidanalytik mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS), In: siegfried zabransky (Hrsg.) screening auf angeborene endokrine und metabolische störungen,



Springer Verlag Wien, New York, 2001, S.196-1203

12.Zabransky S., Schulze E., Heinrich U.E. Adrenogenitales Syndrom, In: siegfried zabransky (Hrsg.) screening auf angeborene endokrine und metabole störungen, Springer Verlag Wien, New York, 2001, S.181-195

13. Joint ESPE/LWPS CAH working group  
Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Pediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society  
Horm Res 2002, 58: 188-195

14.Working Group on neonatal screening of the European Society for Pediatric Endocrinology:  
Procedure for neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.  
Horm Res 55:201-205, 2001

### **Curriculum Vitae: Prof.Dr. Siegfried Zabransky**

geb. 15.9.1937, in Schwandorf/Oberpfalz

---

#### **Schule, Studium**

**1958** ABITUR, humanistisches Gymnasium Fürth/Bayern

**1958-1964** Studium der Humanmedizin Erlangen / Innsbruck

**1958 Med. Staatsexamen** an der Universität Erlangen

**1965 Dissertation** bei Prof. Windorfer, Unikinderklinik

Erlangen; „**Familiäre Ursachen der angeborenen prim. Hypothyreose**“.

**1964-1966 Med.Assistent:** Krankenhaus Eichstätt (Innere, Chirurgie, Gynäkologie)

**1966-1968 Assistent,** Uni-Kinderklinik Erlangen (Prof. Windorfer)

**1968/1969 Assistent,** KH Fürth/Bayern (Innere)

- **Berlin 1969-1978**

**1969-1970 Freie Universität Berlin (FUB) Klinikum Steglitz**  
Nuklearmedizin ( Prof. Oeff; Prof. Quabbe)

**1970-1976 FUB, Universitätskinderklinik Kaiserin Auguste Victoria Haus (KAVH)**

**1972 Facharzt für Kinderheilkunde**

**1972-1976 Assistenzprofessor**

**„Gastspiele“ als Ass.professor in**

**Göttingen**, Hormonlabor Med.Uni-Klinik bei von zur Mühlen,  
Hesch, Köbberling

**München** bei Prof. Scriba

**USA** in Pittsburg/USA bei Prof. Foley

**Habilitation 1976 an der FUB bei Prof. Helge**

***TSH-Bestimmung im Nabelschnurvollblut getrocknet auf  
Filterpapier als Suchtest auf angeborene Hypothyreose***

Antrittsvorlesung: **Pränatale Geschlechtsdifferenzierung**

- **1976-1978 Kinderklinik Schöneberg (Oberarzt/  
Chefarzt)**

- **Homburg/Saar, 1978-2002 bei Prof. F.C.Sitzmann,  
Uni-Kinderklinik  
Ernennung zum a.pl. Professor 5.12.1978  
Antrittsvorlesung: Neugeborenen-Screening**
- **Leitung der Section Päd. Endokrinologie und  
Leitender Oberarzt der Kinderklinik**
- **1978 Einrichtung des Screeninglabors an der UKK  
Homburg für das Neugeborenen screening auf  
angeborene endokrine und metabolische Störungen für  
das Saarland.**

**Doktorarbeiten.** 43 Dissertationen (1978-2002)

*Allgemeinpäd. Themen:* Sepsis, Meningitis, BSG,

Amylase, u.a.m.;

*Endokrinologie:* Psychologie: Hypothyreose, Kinder mit  
hypophysärem Minderwuchs, Ullrich-Turner-Syndrom;

Therapiestudien: Buserelin, Oxandrolon Wachstumshormon,  
Bromocryptin;

Diagnostik: TRH-, LRH-Testdosis; GH-Urin;

*Neugeborenen screening:* Labordiagnostik: TSH, FT4,  
Phenylalanin, GALT;

Softwareentwicklung; Organisation (Homburger Modell)

**Saarländische Wachstumsstudie 1995-2005:** Auxologie,  
Jodanalysen im Urin, Schilddrüsen volumina

## **Broschüren/Bücher**

Elternbroschüren: Ullrich-Turner-Syndrom; Wachstum

Buchbeiträge: Lehrbuchbeiträge (Kinderheilkunde); Urologische Endokrinologie

## **Bücher:**

**2001: Screening auf angeborene endokrine und metabolische Störungen**, Hrsg. Siegfried Zabransky, Springer Verlag, Wien, ISBN 3-211-83571-7

**2002: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie**  
Hrsg. S.Zabransky und M.B. Ranke, Palatium Verlag, Mannheim, ISBN 3-920671-46-5

**2003: Das SGA-Syndrom (small for gestational age)**  
Hrsg. S.Zabransky, Jonas Verlag, Marburg

**2004-2010 Proceedingbände der SGA-Workshops**

**1996 Gründung der DGNS**

**Deutsche Ges. f. das Neugeborenen Screening auf endokrine und metabolische Störungen**

Organisation der Tagungen/workshops, Screening Journal von 1996-2004

**2001: Mitgründer von *Euroscreening***

**APE: Anregung zur Gründung der Arbeitsgemeinschaft der Päd. Endokrinologen in Deutschland vor mehr als 20 Jahren**

## **Aktivitäten nach Beendigung der universitären Tätigkeit am 30.9.2002:**

- **Privatpraxis:** Päd. Endokrinologie
- **2009 Medical Consultant** für Sandoz Biopharmaceuticals Global
- **Präsident der Deutschen Ges. f. das Neugeborenen Screening auf endokrine und metabolische Störungen 1996-2004 (DGNS)**
- 2002: Gründung: **Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP):** „Wachstumsforschung“, Wachstum, Entwicklung; Risikogruppe: **SGA, IUGR**
- Interdisziplinäre Arbeitsgemeinschaft SGA-Syndrom: **Organisation der jährlichen SGA-Workshops 2003-2009**
- **Mitglied im Golfclub EGW Hitscherhof seit 2003**

## Neugeborenen-Screening auf metabole Störungen (in Hessen)



Ernst W. Rauterberg

Hessisches Kindervorsorgezentrum (Bereich Giessen)

---

Neugeborenen-Screening (NGS) wird in Hessen seit dem Jahr 1966 durchgeführt.

Nach einem Beginn mit einer Suche nach Kindern mit einer PKU folgten 1969 die Einführung des Galaktosämie-Screenings, ebenfalls mittels der Guthrie-Methode, dann 1978 das Hypothyreose-Screening sowie 1994 die Suche nach Biotinidase-Mangel.

Der große Sprung erfolgte dann im Jahr 2002 mit der Eröffnung des Screening-Zentrums Hessen (SZH) in Giessen.

In enger Kooperation mit der dortigen Universitätskinderklinik wurde das Parameter-Programm um 17OHP und die Methode der Tandem-Massenspektrometrie erweitert.

Nachdem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 21.12.2004 eine neue Kinderrichtlinie beschlossen und darin 14 Zielkrankheiten für das NGS festgelegt hatte, wurde im SZH im Einvernehmen mit dem damaligen hessischen Sozialministerium und dem

Beauftragten für den Datenschutz beschlossen, den Müttern/Sorgeberechtigten die Auswahl zu geben zwischen einem Screening nach Kinderrichtlinie und einem Screening entsprechend dem bis dahin in Hessen angewandten Zielkrankheitenkatalog auf ca. 30 Zielkrankheiten.

Letzteres lehnte sich eng an die Empfehlungen des American College of Medical Genetics Newborn Screening Experts aus dem Jahr 2005 an. In den letzten Jahren wählten ca. 95% der hessischen Eltern ein Screening entsprechend dem Erweiterten Hessischen Screeningprogramm.

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse für die metabolen Krankheiten in den Jahren 2002-2008 in Hessen aufgeführt:

### Screening Ergebnisse in Hessen im Vergleich zu Bayern I

Jahr	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Summe	Inzidenz
n =	39.818	52.091	55.632	52.096	50.667	50.967	51.129	352.400	Hessen Bayern

#### Aminoazidopathien und Harnstoffzyklusdefekte

1: 1:

PKU	4	7	5	6	6	4	6	45	7.831	11.328
HPA	7	5	3	2	3	7	6	32	11.013	9.732
MSUD			1				1	2	176.200	140.000
Homozystinurie			1	1	1			3	117.467	360.000
Tyrosinämie Typ I					1	2		1	352.400	207.000
Tyrosinämie Typ II / III								0		
Citrullinämie		2	2	2		1		7	50.343	160.000
ASA-urie				1				1	352.400	725.000
Argininämie					1			1	352.400	-

#### Fettsäureoxidations- und Carnitin-Zyklus-Störungen

1: 1:

MCAD-Mangel	3	4	5	8	14	4	10	48	7.342	10.200
-------------	---	---	---	---	----	---	----	----	-------	--------

VLCAD-Defekt		1		1	1			3	117.467	121.000
LCHAD-Defekt			1					1	352.400	291.000
CPT I - Mangel								0		1.450.000
CPT II - Mangel						1		0		1.450.000
MAD-Defekt				1				1	352.400	485.000
Carnitin-Transporter-Defekt				2				2	176.200	360.000

### Organazidurien

1: 1:

IVA			2	1	3			6	58.733	104.000
GA I					2			2	176.200	81.000
PA		2	1	2	1	1		7	50.343	132.000
MMA		1		2				3	117.467	291.000
Cobalamin-Stoffwechselstörung				1				1	352.400	207.000
β-Ketothiolase-Mangel			1		1			2	176.200	1.450.000
3-MCC-Mangel	2	1	1	1				5	70.480	145.000
HMG-CoA-Lyase-Mangel								0		1.450.000
Biotinidase-Mangel	1	1		1		1	1	5	70.480	112.000

**Gesamtzahl Fälle** 355

**t-MS Fälle, gesamt** 178

**Kinderrichtlinie t-MS Fälle** 145

**Fälle der zusätzlichen Zielkrankheiten** 33

In einer Follow-up-Studie wurde 31 von den 33 Kindern nachgegangen, bei denen eine Krankheit aus dem erweiterten Hessischen Zielkrankheitenkatalog gefunden worden war. Diese Untersuchung ist

noch nicht abgeschlossen; die bisherigen Daten zeigen bei praktisch allen Krankheiten (außer bei den Propionazidurien = PA) mittelmäßige bis gute Entwicklungsdaten, soweit die Eltern bereit waren Fragebögen zur den Meilensteinen der Entwicklung zu beantworten (berücksichtigt wurden Motorik, Sprache, kognitive und emotionale Entwicklung). Bei den PA war ein Kind in der Türkei „verschwunden“, ein anderes PA-Kind kehrte todkrank zurück.

Neugeborenen-Screening unterscheidet sich von „normalen Laboruntersuchungen“ an zahlreichen Stellen:

(1) die meisten Fehler entstehen während der Präanalytik; hierzu muss jeweils ein Mahnverfahren aufgebaut werden;

(2) viele einsendende Ärzte sind bei so seltenen Krankheiten wie einer Propionazidämie überfordert; hier muss das SZH fachliche Unterstützung anbieten;

(3) das SZH übernimmt auch Verantwortung bei der Überprüfung, ob die notwendigen Schritte bei dem Verdacht auf eine metabole angeborene Störung eingeleitet werden; hierzu werden die Einsender im Rahmen des „Short-term-follow-up“ angerufen und die Ergebnisse werden dokumentiert.

Insgesamt erfordert das NGS auf metabole Störungen also eine enge, stetige Kooperation mit den Geburts- und Kinder-kliniken und mit den Zentren, die die Kinder mit metabolen Störungen langfristig zu versorgen in der Lage sind; dies sind in Hessen in erster Linie die beiden Universitätskliniken in Frankfurt und Giessen. Wir halten es für nicht sinnvoll, die betroffenen Kinder von einer Stelle aus für die ganze Bundesrepublik Deutschland zu versorgen: im Vordergrund steht die kollegiale Vernetzung; sie ist die Basis für eine optimale Versorgung der Kinder.

## Lebenslauf:

Univ.Prof.Dr.med.habil. Ernst Wilhard Rauterberg

---

\* 13.März 1945

Med.-Studium in Berlin (West), Innsbruck, Heidelberg (Staatsexamen 1969)

Medizinischer Tutor der Stiftung Volkswagenwerk (1968-72)

Approbation und Promotion Heidelberg 1972

1973 – 89 Assistent bzw. Oberassistent am Institut für Immunologie und Serologie, Leiter der Arbeitsgruppe Immunpathologie und Autoimmunerologie,

Habilitation 1981 „Die Komplementlyse“

Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Zusatzbereich Transfusionsmedizin

Berufung zum apl. Professor für Immunologie und Immunhämatologie in Heidelberg

- Leiter des Labors der Deutschen Klinik für Diagnostik, Wiesbaden, 1989-91
- Leiter der Abteilung Humanmedizin des Staatlichen Medizinal-, Lebensmittel- und Veterinäruntersuchungsamtes Dillenburg, 1992-2002,
- Leiter des Screening-Zentrums Hessen an der Univ.-Kinderklinik Giessen, 1.4.2002-2008,
- Leiter des Hessischen Kindervorsorgezentrums an der Univ.-Klinik Frankfurt seit 1.9.2008

## Mitgliedschaften:

Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenscreening (DGNS),

Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrischen Stoffwechselstörungen (APS) und der International Society for Neonatal Screening (ISNS).

42 Doktoranden bzw. Promotionen betreut und mehr als 100 Publikationen.



**Korrespondenzanschrift:**

---

Prof.Dr.E. Rauterberg  
Screeningzentrum Hessen  
Feulgenstr. 12  
D-35392 Gießen

Tel. +49 641 994 3681, Fax -3689

eMail: [ernst.w.rauterberg@paediat.med.uni-giessen.de](mailto:ernst.w.rauterberg@paediat.med.uni-giessen.de)

## Akutbehandlung der Zielkrankheiten des metabolischen Screenings



Friedrich Trefz, Kinderklinik Reutlingen

---

Die kürzlich von der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS) verfassten Leitlinien zur Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselerkrankungen regeln den Zeitpunkt der Zuweisung zum Stoffwechselzentrum entsprechend der Gefährdung des Neugeborenen bei Nichtbehandlung bei den 12 metabolischen Zielkrankheiten.

Dabei muss vom schlimmsten Verlauf („early onset“) ausgegangen werden, was bei einigen Erkrankungen wie den Fettsäureoxidationsstörungen (FAOD) eher seltener, bei der Ahornsiruperkrankung jedoch meistens die Regel ist.

Es wird unterschieden zwischen „Kontaktaufnahme“, ambulanter/stationärer Vorstellung sofort oder am nächsten Werktag.

## **Das geringste oder kein Gefährdungspotential**

besteht bei den

- Hyperphenylalaninämien und
- dem meist partiell gefundenen Biotinidasemangel,

## **am dringlichsten ist die sofortige stationäre Einweisung mit Diagnostik und Behandlung**

- bei der klassischen Galaktosämie (Gefahr der Sepsis und des Leberversagens),
- der Ahornsiruperkrankung (Intoxikation mit Hirnödemen),
- dem Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Defekt (LCHAD)/ Trifunktionalem Protein Defekt (TFP) (Gefahr des schweren Reye-Syndroms mit Kardiomyopathie und Rhythmusstörung)
- und den häufig ähnlich verlaufenden Defekten, Carnitin Palmitoyl Transferase Defekt Typ 2 (CPT-2), Carnitin Acylcarnitin Translocase Defekt (CACT), sowie des Very Long Chain Acyl-CoA (VLCAD) Defektes.

Diese Erkrankungen können auch aus völligem Wohlbefinden beim Neugeborenen zu plötzlichem Tod wahrscheinlich durch Herzrhythmusstörungen führen.

Neugeborene mit einem MCAD-Defekt und einer Glutarazidurie I sind meistens asymptomatisch (Ausnahmen sind jedoch beschrieben), die Isovalerianazidämie ist in ihrer schweren Form sehr selten und in einem solchen Fall sind die Kinder meistens schon symptomatisch, bevor das Screeningergebnis vorliegt. Die

milderen Formen sind ebenfalls meistens ohne Symptome.

Bei allen positiven Screeningergebnissen ist die rasche Kontaktaufnahme und Aufklärung durch den Stoffwechsellaborarzt wichtig, um die Eltern nicht mit einem durch das Internet genährten Halbwissen allein zu lassen.

Die Intervention in Ambulanz oder Klinik erfordert zunächst die Konfirmationsdiagnostik zur Planung der Akutbehandlung, die mit dem spezialisierten Stoffwechsellabor bei allen 12 Krankheiten immer vor Ort möglich ist.

Kinder mit Galaktosämie, Ahornsiruperkrankung und den schweren Formen der Fettsäureoxidationsstörungen müssen in einem Neonatalzentrum Level 1 behandelt werden, da nur dort alle supportiven Therapien mit Überwachung und Intensivmedizin beim Neugeborenen gewährleistet sind.

Bei der Ahornsiruperkrankung ist eine differenzierte, parenteral durchgeführte Hyperalimentation häufig ausreichend (Alternative: z.B. Hämofiltration), allerdings kommt es sehr schnell zu Atemstörungen, die eine Beatmung und Hirnödembehandlung notwendig machen. Hier ist eine sorgfältige Bilanzierung notwendig, um eine Balance zwischen Flüssigkeits-/Energiezufuhr zur Einleitung einer anabolen Stoffwechsellage und Diurese zur Hirnödembehandlung zu erreichen.

Hinzu kommt die differenzierte diätetische Behandlung, welche berücksichtigt, dass es nach Therapiebeginn rasch zu einem Isoleuzinmangel kommen kann.

Hier ist das Stoffwechsellabor vor Ort und ein gutes Aminosäurenmonitoring unumgänglich.

Die Galaktosämie erfordert ebenfalls den Intensivmediziner, da Sepsis (häufig *Escherichia coli*) und Leberversagen im Vordergrund stehen. Hier helfen die üblichen Therapien mit Antibiotika, Substitution der Gerinnungsfaktoren (FFP) und allgemeinen Maßnahmen bei Leberversagen. Eine galaktosefreie Ernährung ist selbstverständlich.

Wichtig ist der Ausschluss einer Tyrosinämie Typ I, die therapeutisch wichtigste Differentialdiagnose des Leberversagens beim Neugeborenen, da diese eine andere medikamentöse Behandlung zur Folge hat.

Die Fettsäureoxidationsstörungen erfordern eine glukosereiche, fettarme bzw. mit MCT-Fetten angereicherte Ernährung/Infusionsbehandlung.

Inzwischen stehen hierfür auch entsprechende fertige Milchzubereitungen zur Verfügung.

Elementar ist ein kardiologisches Monitoring (Langzeit EKG, Echokardiografie), um bei entsprechenden kardiologischen Komplikationen eingreifen zu können.

Die Gabe von Carnitin ist trotz bestehendem Carnitinmangel nicht anzuraten (Gefahr der vermehrten Rhythmusstörungen). Die schlimmste Form der FAOD ist der TFP-Defekt, der trotz aller Behandlungen letal verläuft. Die Isovalerianazidämie kann meistens wenig invasiv mit einer leuzinarmen Diät, Carnitin und Glycingabe diätetisch und medikamentös behandelt

werden. Nur selten, dann aber sehr intensiv, muss mit Hämofiltration und parenteraler, eiweißfreier, glukose- und fettreicher Ernährung wie bei den anderen Organoazidämien behandelt werden.

Gleiches gilt für die Glutarazidurie I, die mit Carnitin und einer Lysin-/Tryptophan armen Diät bei ausgeglichener Stoffwechsellage jedoch gut zu behandeln ist. Hier kommt der Aufklärung und der Patienten-/Elternbindung eine ganz besondere Rolle zu.

Gleiches gilt für den MCAD-Defekt, bei dem eine Carnitinsupplementierung und frühzeitige Gabe komplexer Kohlehydrate in der katabolen Stoffwechselsituation eine Entgleisung mit schwerer Hypoglykämie, Reye-Syndrom und zum Teil irreversibler Hirnschädigung vorbeugen kann.

Bei allen im Neugeborenen Screening diagnostizierten Krankheiten sind schriftliche Aufklärungsbroschüren, eine gute Anbindung an die Stoffwechselambulanz (möglichst mit demselben Ansprechpartner/in) und ein Notfallausweis die beste Prävention.

**Lebenslauf:**

Prof.Dr.med.Friedrich Tefz

---

Geboren am 20.01.1945 in Heidelberg

1965 Abitur, Heidelberg

1965-1967 Bundeswehr

1967-1972 Medizinstudium in Freiburg und Heidelberg

1972 Med.Staatsexamen Universität Heidelberg

1974 Approbation als Arzt

1976 Promotion

1984 Habilitation

1985 apl. Professor Universität Heidelberg

1993 apl. Professor Universität Tübingen

2009 Zusatzbezeichnung Kinder-Endokrinologie und -Diabetologie

**Berufserfahrung:**

1974-1975 Biochemische Ausbildung an der Universität Heidelberg

1975-1985 Facharztausbildung Pädiatrie Uni Heidelberg

1985-1992 Leiter Sektion päd.Stoffwechselerkrankungen, Oberarzt,  
an der Universitätskinderklinik Heidelberg

1992-2010 Chefarzt Klinik für Kinder-und Jugendmedizin.  
Kreiskliniken Reutlingen

Ab 1.7.2010 Kinder-Jugendarzt im MVZ für Frauen, Kinder und  
Jugendliche, Gammertingen/Schwäb. Alb

**Korrespondenzanschrift:**

---

Prof.Dr.med.Friedrich Trefz  
Kreisklinken Reutlingen GmbH  
MVZ Frauen, Kinder und Jugendliche  
Markstr. 4, 72501 Gammertingen

Friedrich.trefz@gmx.de

# Hörscreening in Hessen

E.W.Rauterberg<sup>1</sup>,  
Peter Böttcher<sup>2</sup>, Matthias Gramß<sup>2</sup>, Katrin Neumann<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Leiter des Hessischen Kindervorsorge-Zentrums (HKVZ, Bereich Giessen), am Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt

<sup>2</sup>HKVZ, Neugeborenen-Hörscreening (Giessen), Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt;

<sup>3</sup>Schwerpunkt für Phoniatrie und Pädaudiologie, Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt

---

Mit dem Inkrafttreten der Kinder-Richtlinie des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Neugeborenen-Hörscreening am 01.01.2009, wurde die Grundlage für eine frühzeitige, einheitliche und effiziente Früherkennung angeborener Hörstörungen in Deutschland geschaffen. Dafür wurden entsprechende Verfahren, Zeiträume und Qualitätskriterien festgelegt.

Diese Entscheidung basierte neben der Berücksichtigung vielfältiger anderer Initiativen im deutschsprachigen Raum vor allem auch auf den Ergebnissen des hessischen qualitäts-gesicherten Neugeborenen-Hörscreening-Programms, das durch die Übernahme der Kosten für eine Zentrale für das QS-System durch die Landesregierung Hessen möglich wurde. In verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten war gezeigt worden, wie stark sich die Schulung des screenenden Personals, die dauerhafte Supervision der Untersucher, die zentrale Organisation des Trackings, die Einführung einer Screening-ID oder die Schaffung einer zentralen Datenerfassung auf den Gesamtprozess und damit auf Diagnosezeitpunkt und Therapiebeginn auswirken. Damit wuchs die Erkenntnis, dass das Neugeborenen-Hörscreening nicht als Einzelaktivität verstanden werden darf, sondern seine Wirksamkeit nur unter dem Verständnis einer Gesamtstruktur, eines Netz- oder Räderwerkes entfalten kann. Es erfüllt alle Anforderungen einer modernen, effizienten und nicht selektiven Präventionsleistung in der Bevölkerungsmedizin, scheitert aber, sobald die Synchronisation der Komponenten nicht mehr gewährleistet ist oder



etwa nicht mehr bereit gestellt werden kann. Zeitliche Einbußen bei der Terminvergabe im *follow-up* können sich beispielsweise dramatisch auf den Diagnose- und Therapiezeitpunkt auswirken (Gramß et al. 2009). Mit dem hessischen Neugeborenen-Hörscreening-Programm wurde durch die Übermittlung aller Messungen, einschließlich der Angaben der Untersuchungsqualität (Artefakte, EEG, Stimulusstabilität) erstmals eine umfassende, zentrale Qualitätskontrolle bei dieser Art der Reihenuntersuchung möglich. Dadurch konnten Varianzen der Untersucherqualität früh erkannt, der Trackingaufwand und die Zahl der zum *follow-up* vorgestellten Kinder, vor allem aber die „Lost-to-follow-up“-Rate erfolgreich vermindert werden. Die Effektivität des Hörscreening-Programms in Hessen ist in den Tabellen 1-3 dargestellt:

**Tabelle 1**

<i>Jahr</i>	<i>Summe</i>	<i>AABR</i>	<i>KOMBI- gerät zuerst TOAE</i>	<i>NGS in Hessen</i>	<i>Erfassungs- quote*</i>	<i>kontroll- bedürftig entlassen</i>	<i>kontroll- bedürftig AABR</i>	<i>kontroll- bedürftig KOMBI</i>
2008	43.467	453	43.014	51.129	85%	1.536	12	1.524
2009	46.465	2.645	43.820	51.600	90%	1.396	88	1.308

\* im Vergleich zu NGS-Gesamt, in den gemessenen Kliniken > 95%

**Tabelle 2**

<i>Jahr</i>	<i>AABR</i>	<i>Kombigerät zuerst TOAE</i>	<i>kontroll- bedürftig AABR</i>	<i>kontroll- bedürftig KOMBI</i>	<i>Kontroll- bedürftig AABR (%)</i>	<i>kontroll- bedürftig KOMBI (%)</i>	<i>hörge- stört AABR</i>	<i>hörge- stört KOMBI</i>
2008	453	43.014	12	1.524	2,6%	3,5%	3	105
2009	2.645	43.820	88	1.308	3,3%	3,0%	1	109

Die Quote der kontrollbedürftigen Hörscreening-Ergebnisse lag sowohl 2008 wie auch 2009 in dem Zielbereich von 3-4%; dabei war dies unabhängig von der Erstmethode, d.h. unabhängig von den Messverfahren AABR oder TOAE.

**Tabelle 3**

<i>Jahr</i>	<i>kontroll- bedürftig AABR</i>	<i>hörge- stört AABR</i>	<i>Richtig- keits- quote</i>	<i>kontroll- bedürftig KOMBI</i>	<i>hörge- stört KOMBI</i>	<i>Richtig- keits- quote</i>
2008	12	3	25%	1.524	105	7%
2009	88	1	1%	1.308	109	8%

Die „Richtigkeitsquote“, d.h. der relative Anteil der Kinder mit auffälligem Hörscreening lag bei dem TOAE-Verfahren bei 7-9% (wegen der deutlich geringern Anzahl ist diese Zahl beim AABR-Verfahren nicht aussagekräftig).

Das flächendeckend implementierte Screening-Programm wird von einer Hörscreening-Zentrale organisiert und arbeitet in Teilen gemeinschaftlich mit dem Screening-Zentrum Hessen innerhalb des vom Land Hessen initiierten Hessischen Kindervorsorge-Zentrums. Die synergetischen Vorteile liegen bei der Vollständigkeitskontrolle sowie der Vermeidung redundanter Datenerhebungen personenbezogener Daten einer identischen Personengruppe.

Die Einführung des Neugeborenen-Hörscreenings an den hessischen Kliniken kann als weitgehend abgeschlossen bezeichnet werden: 2008 waren 70 Kliniken eingebunden, 2009 waren es 78; davon benutzen 2008 insgesamt 3 Kliniken nur AABR und 67 das Kombi-Gerät,

mit dem zuerst TOAE gemessen wird; im Jahr 2009 waren diese Zahlen 6 (AABR) und 72 (Kombi-Gerät).

Die Frage der Abklärung kontrollbedürftiger Screening-Ergebnisse ist allerdings noch weitgehend uneinheitlich und ungeklärt. Das Fehlen einer adäquaten Vergütung durch die KV bei niedergelassenen HNO-Ärzten bzw. das Fehlen einer Berücksichtigung bei der Geburts-DRG in den Kliniken verursacht einen Mangel an Investitionsanreizen; daraus resultiert ein Mangel an *follow-up*-Kapazitäten und - nicht selten - ein Qualitätseinbuße bei der Abklärung kontrollbedürftiger Befunde. Die im Konsensus-Papier zu einem universellen Neugeborenen-Hörscreening in Deutschland (2.0.1) der Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP) für die Abklärung auffälliger Hörscreening-Ergebnisse geforderten Methoden können von Ärzten für Kinderheilkunde und Jugendmedizin in der Regel nicht erfüllt werden. So besteht – auch in Hessen – zur Zeit noch ein Mangel an Untersuchungsstellen, die die Bestätigungsdiagnostik nach den Vorgaben der DGPP durchzuführen in der Lage sind.

Insgesamt hat die Erweiterung der Kinder-Richtlinie um das Neugeborenen-Hörscreening aber die Situation der Kinder mit einer Hörstörung deutlich verbessern können. In Hessen werden die darin geforderten Qualitätsanforderungen regelmäßig erfüllt, was sich in einem frühen Diagnose- und Versorgungsalter der Kinder zeigt und den Betroffenen einen frühen Einstieg in die Therapie und die Frühförderung in Hessen ermöglicht. So lag das Diagnose-Alter von Kindern mit einer konnatalen Hörstörung im Jahr 2005 bundesweit noch bei 39 Monaten (Median), in dieser Zeit betrug das Diagnose-Alter in Hessen bei 3,1 Monaten. Durch die Aufnahme des Hörscreenings in die Kinderrichtlinie besteht allerdings die Gefahr, dass das Land Hessen, das am HKVZ angesiedelte Qualitätskontroll-Programm nicht mehr im bisherigen Ausmaß unterstützt. Ähnlich wie beim Stoffwechselscreening wurde den Kliniken in der neuen Version der Kinderrichtlinie mit dem Hörscreening eine zusätzliche Aufgabe aufgebürdet, für die aber ein Kostenausgleich nicht in Sicht ist.

## **Operative Therapie bei Schwerhörigkeit im Kindesalter**



Plinkert PK, HNO Uni Heidelberg

---

### **Häufigkeit angeborener Schwerhörigkeit**

In der Bundesrepublik Deutschland kommen 1 bis 2 Kinder auf 1000 Lebendgeburten mit höchstgradiger Schwerhörigkeit oder taub zur Welt. Eine gleiche Zahl hat erhebliche Einschränkungen im Hörvermögen. Um diese Kinder möglichst frühzeitig zu erkennen und ihnen eine geeignete Therapie anbieten zu können ist das Ziel des universellen Neugeborenen-Hörscreenings. Dieses ist jedoch Länderangelegenheit, und genauso bunt wie die Bundesländer, so föderal-heterogen ist die jeweilige Umsetzung. Hier hoffen wir auf die Anstrengungen des neugegründeten Dachverbandes deutscher Screeningzentralen (VDHZ).

### **Versorgung schwerhöriger Kinder mit Hochleistungshörgeräten**

Ist ein Kind als schwerhörig oder taub erkannt, wird es zunächst mit Hochleistungshörgeräten versorgt. Dies ist für die

akustische Reizung des auditorischen Systems und seiner beginnenden Reifung von größter Bedeutung.

### **Cochleaimplantate ab dem zweiten Lebensjahr**

Ab dem ersten Geburtstag ist bei klinisch manifester Taubheit eine Versorgung mit Cochlea-Implantaten geeignet, eine gute Sprach-entwicklung zu ermöglichen. Bei beidseitiger Taubheit ist hier eine beidseitige Implantation, synchron oder zweizeitig mit kurzem Abstand zu fordern.

### **Minimal-invasive Schnitfführung**

Eine Implantation erfolgt grundsätzlich minimal-invasiv, mit kurzer Schnitfführung, atraumatisch im Weichgewebe und mittels „soft surgery“-Technik über die Membran des runden Fensters. Hierbei wird die Integrität der Innenohrkompartimente gewahrt.

### **Neuromonitoring des Nervus facialis**

Ein Neuromonitoring des Nervus facialis während des Eingriffs ist Standard. Ebenso sollte in Fällen von Innenohrmissbildungen eine intraoperative Lagekontrolle mittels eines CT möglich sein.

Das **postoperative Therapiekonzept** berücksichtigt die individuellen Voraussetzungen wie Alter des Kindes, Zeitpunkt der Ertaubung und Dauer der Taubheit, Hör- und Sprachentwicklungsstand sowie die Kommunikationsfähigkeit und den allgemeinen Entwicklungsstand.

Es stellt sicher, dass die natürlichen Entwicklungsbedingungen des Hörens und der Lautsprache angeregt, unterstützt und gefördert werden.

### **Hör- und Sprachtherapie**

Die Hör- und Sprachtherapie erfolgt nach Prinzipien des hörgerichteten Spracherwerbs. Unter Einbeziehung einer an den

Interessen und des Entwicklungsstandes der Kinder orientierten Hörerziehung und einem Hörfunktionstraining soll ein Hör-Lern-Prozess initiiert werden, der ein möglichst differenziertes Hören ermöglicht. Die Sprachtherapie im Sinne eines hörgerichteten Spracherwerbs orientiert sich an den Bedingungen, die für den allgemeinen Spracherwerbsprozess erforderlich sind. Für die Sprachentwicklung spielt die kommunikativ-situative Interaktion zwischen Kind und Kommunikationspartner eine wichtige Rolle. Die unter ganzheitlichen Gesichtspunkten durchgeführte Therapie kann auf die Einbeziehung der Eltern des Kindes oder enger Kontaktpersonen in die Hör- und Sprachtherapie nicht verzichten.

**Motorische und rhythmische Fähigkeiten sind wesentlich für die Sprachentwicklung.**

Daher machen es die nach wie vor erschwerten Bedingungen des Hörens und Lernens erforderlich, dass die Therapie mit CI-Kindern neben der spezifischen Hör-Sprach-Therapie rhythmisch-musikalische und rhythmisch-motorische Angebote miteinbezieht.

**Spracherwerb taub geborener Kinder möglich**

Ein Spracherwerb, der dem natürlichen gleicht, ist bei taub geborenen Kindern, die im zweiten Lebensjahr implantiert wurden, möglich. Eine Garantie auf einen natürlichen Spracherwerb gibt es jedoch nicht. Eine Prognose für ein individuelles Kind lässt sich nicht stellen.

Mit der Cochlea-Implantation kann der Erwerb der lautsprachlichen Kommunikation und der Teilhabe am Leben der Hörenden trotz angeborener Taubheit ermöglicht werden.

## **Schalleitungsschwerhörigkeit**

Von großer praktischer Bedeutung ist jedoch auch die häufige und weit verbreitete Schalleitungsschwerhörigkeit eigentlich normal hörender Kinder.

Diese ist oftmals durch eine chronische Mittelohrentzündung mit Paukenerguss verursacht. Hier ist eine audiologische Diagnostik wegweisend. Als Therapie kommt die Adenotomie und die Parazentese, bei mukösem Erguss, etwa beim „Leimohr“ auch die Einlage einer Paukendrainage in Frage. Dieser wenig belastende und ambulant durchgeführte Eingriff kann die Ausprägung einer Sprachentwicklungsverzögerung verhindern.

### **Lebenslauf:**

Prof. Dr. Med. Dr. h. C. Peter K. Plinkert, geboren in Lorch/Rheingau am 26.11.1956

Studium der Humanmedizin an der Universität Göttingen

**1986-1988** Wissenschaftlicher Assistent an der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. J. Helms). Mit der Berufung von Prof. Dr. H.P. Zenner auf den Lehrstuhl für HNO-Heilkunde Wechsel an die Universität Tübingen

**1988-2000** zunächst wissenschaftlicher Assistent, später Oberarzt, dann außerplanmäßiger Professor und leitender Oberarzt an der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. H.P. Zenner)

**1992** Bestellung zum "Leitenden Oberarzt" der Universitäts-HNO-Klinik Tübingen

**1992 Habilitation** und Venia Legendi für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde an der Universität Tübingen

1992-1994 Leiter einer eigenen drittmittelfinanzierten Arbeitsgruppe zur Entwicklung neuer objektiver audiologischer Screening-Verfahren

1994 Verleihung des **Anton von Tröltsch-Preises** der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie für Verdienste auf dem Gebiet der klinischen Hörforschung

**1997** Ernennung zum außerplanmäßigen Professor an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

1997-2000 Entwicklung des weltweit ersten vollständig implantierbaren Hörsystems TICA zusammen mit Prof. Dr. Prof. Zenner (Tübingen).

1999 Berufung auf den Lehrstuhl für HNO-Heilkunde an der Universität Greifswald (Rufablehnung)



**2000-2004** Ernennung zum Direktor und Lehrstuhlinhaber an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Universitätskliniken des Saarlandes

**Seit Oktober 2004 Direktor und Lehrstuhlinhaber an der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Heidelberg**

2007 Verleihung des Ehrendoktors (Honoris causa) Universitas Medicinae et Scientia Pharmaceuticae "Victor Babes" Timisiensis, Timisoara Rumänien

---

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Peter K. Plinkert  
Univ. Hals-Nasen- und Ohrenklinik  
Im Neuenheimer Feld 400

Tel.: +49 (0) 6221 566701  
FAX: +49 (0) 6221 564641

[peter\\_plinkert@med.uni-heidelberg.de](mailto:peter_plinkert@med.uni-heidelberg.de)

## **Perinatal Programming – The State of the Art (Kongressbericht)**



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

---

Das Forschungsgebiet der perinatalen Programmierung gehört zu den in jüngerer Zeit v.a. im internationalen Maßstab sicherlich am rasantesten sich entwickelnden Feldern der modernen Biomedizin. Tatsächlich hat es eine seiner Wurzeln in Deutschland, an der Berliner Charité, wo bereits in den 1960er Jahren Forschungsarbeit auf diesem Gebiet geleistet und vor 35 Jahren das Konzept der perinatalen Programmierung inauguriert wurde. Angesichts dieses Jubiläums, sowie im Rahmen der Feierlichkeiten zum 300jährigen Bestehen der Charité und zum 200. Jahrestag der Gründung der Humboldt-Universität organisierte unsere Arbeitsgruppe vom 4.-6. März 2010 ein internationales State-of-the-art Symposium, um den gegenwärtigen Kenntnisstand auf dem Forschungsfeld der perinatalen Programmierung im Rahmen von eingeladenen Vorträgen und Podiumsdiskussionen darzustellen und kritisch zu diskutieren.

29 internationale Referenten auf dem Podium und etwa 200 Teilnehmer im Auditorium bestritten ein Programm, welches in insgesamt sechs thematische Blöcke unterteilt war. Nach einleitenden Worten des Tagungspräsidenten, Andreas Plagemann (Berlin/Deutschland), und des scheidenden Direktors der Kliniken für Geburtsmedizin der Charité, Joachim W. Dudenhausen (Berlin/Deutschland), wurde der Kongress durch eine Opening Lecture des Nestors und Mitbegründers des Fachgebietes, Günter Dörner (Berlin/Deutschland), eröffnet. In seinem Beitrag stellte Dörner noch einmal wesentliche Befundkomplexe und Konzepte vor, die unter seiner Leitung am Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité über einen Zeitraum von fast 40 Jahren erarbeitet wurden.

Der erste Programmschwerpunkt **„The Left Hand Side of the U-shaped Curve“** fokussierte auf die Folgen eines verminderten Geburtsgewichtes.

Zu Beginn gab Mark A. Hanson (Southampton/ Großbritannien) einen Überblick über experimentelle und klinische Befunde zu Folgen eines verminderten pränatalen Wachstums und schloss an diese Daten Überlegungen zu epigenetischen Mechanismen und Phänomenen einer intergenerativen, nicht-genomischen Merkmalstransmission an.

Simon C. Langley-Evans (Nottingham/ Großbritannien) und Susan Ozanne (Cambridge/Großbritannien) fokussierten in ihren Vorträgen auf Tiermodelle zum „small-baby-syndrome“, wobei v.a. das sog. „low-protein-model“ mit seinen Folgen für Blutdruck (Langley-Evans) und Glukosestoffwechsel (Ozanne) der Nachkommen im Vordergrund standen, während Peter W. Nathanielsz (San Antonio/USA) v.a. Befunde aus Untersuchungen an Primatenmodellen vorstellte.

Jonathan R. Seckl (Edinburgh/Großbritannien) stellte in das Zentrum seines Vortrages die Rolle von Glukokortikoiden bei der perinatalen Programmierung v.a. von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und psychiatrischen Störungen. Aus dem tierexperimentellen Bereich referierte er v.a. Befunde aus verschiedenen Modellen einer Blockade der 11-beta-Hydroxysteroid-dehydrogenase Typ 2, des feto-maternalen „Barriere“-Enzyms zum Schutz des Fetus vor mütterlichen Glukokortikoiden, und gab anschließend einen Überblick über hierfür relevante Humanstudien.

Sebastien Bouret (Los Angeles/USA und Lille/Frankreich) gab eine Übersicht über hypothalamische Mechanismen der Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht und deren Störungen bei Alterationen perinataler Hormonspiegel.

Der letzte Referent der Session, Chittaranjan S. Yajnik (Pune/Indien), stellte die Besonderheiten der Folgen eines niedrigen Geburtsgewichtes in der indischen Population vor. Er zeigte, dass die hohen Typ-2-Diabetesprävalenzen in diesem Land offenbar Folge eines vermehrten Auftretens viszeraler Adipositas bei gleichzeitig niedrigem BMI sind („thin-fat-phenotype“) und dass dies wiederum pränatale Ursachen zu haben scheint („dual teratogenesis“).

Im Zentrum der Vorträge des zweiten Themenblockes **„The Right Hand Side of the U-shaped Curve“** stand dann konsequenterweise die entgegengesetzte Seite des Geburtsgewichtsspektrums, d.h. die Folgen eines hohen Geburtsgewichtes bzw. der ihm zugrundeliegenden mütterlichen Erkrankungen (Diabetes/Adipositas während der Schwangerschaft) für spätere Langzeitrisiken des Kindes.

Patrick M. Catalano (Cleveland/USA) und Lucilla Poston (London/ Grossbritannien) referierten zu Beginn der Session über die Auswirkungen einer mütterlichen Adipositas während der Schwangerschaft, v.a. hinsichtlich eines später erhöhten Übergewichtsrisikos der Nachkommen.

Poston ergänzte die epidemiologisch-klinischen Studien durch eigene tierexperimentelle Daten, die in Nagermodellen die Rolle der mütterlichen Adipositas als unabhängigen Risikofaktor für das spätere adipogene und kardiovaskuläre Risiko der Nachkommen bestätigen und darüber hinaus Hinweise auf potentiell beteiligte Mechanismen liefern. Dieser Fokus auf tierex-perimentelle Studien wurde von Barry E. Levin (East Orange/USA) in seinem Vortrag weiter vertieft, indem er einen Überblick über die Daten aus dem Tiermodell der diätinduzierten Adipositas bei der trächtigen Ratte lieferte. Die folgenden drei Beiträge fokussierten dann auf die Folgen eines mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft für die Nachkommen.

Peter Damm (Kopenhagen/Dänemark) referierte die klinisch-epidemiologische Datenlage zu Langzeitfolgen eines mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft für die Nachkommen, v.a. unter Fokussierung auf eine eigene Studie, die den Versuch unternahm, genetische Einflüsse von denjenigen einer Exposition gegenüber der mütterlichen Hyperglykämie zu separieren.

Anschließend gab Thomas Harder (Berlin/Deutschland) in einem gemeinsamen Beitrag mit F. André Van Assche (Leuven/Belgien) einen Überblick über die von beiden Arbeitsgruppen über einen Zeitraum von fast 30 Jahren z.T. in Kooperation erarbeiteten Befunde zu den Folgen einer Exposition gegenüber einem mütterlichen Diabetes im Tiermodell der Ratte für die intergenerative Transmission eines erhöhten adipogenen und

diabetogenen Risikos und hieran beteiligte periphere und zentralnervöse Mechanismen.

Den Abschluss des Themenblockes bildete ein Vortrag von Boyd E. Metzger (Chicago/USA), in dessen Zentrum die Ergebnisse der multizentrischen „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)“ Studie standen.

Im Block **„Developmental Programming and Epigenetics“** gaben zwei internationale Experten unter jeweils unterschiedlichen Gesichtspunkten Überblicksdarstellungen der gegenwärtigen Befundlage. Robert Waterland (Houston/USA) stellte tierexperimentelle Befunde, v.a. im Modell der yellow–agouti Maus, in den Mittelpunkt seines Vortrages zur Rolle von epigenetischen Mechanismen im Rahmen von Prozessen perinataler Programmierung. Moshe Szyf (Montreal/Kanada) hingegen fokussierte stärker auf Studien am Menschen und betonte die Plastizität des Epigenoms über die Perinatalperiode hinaus.

Unter dem Titel **„General Environmental and Nutritional Exposures“** wurde anschließend in einer Folge von acht Vorträgen die große Bandbreite von perinatalen Expositionen und Outcomes cursorisch reflektiert, die bei Prozessen perinataler Programmierung nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine Rolle spielen. Neben Vorträgen zu Allergien und Atopien (Renate L. Bergmann, Berlin/Deutschland), Kognition (Michael S. Kramer, Montreal/Kanada), zur Rolle der Säuglingsernährung (Berthold Koletzko, München/Deutschland) sowie zur assistierten Reproduktion (Marek Zygmunt, Greifswald/Deutschland) wurde in diesem Block vor allem auf bisher wenig beachtete Facetten des Forschungsgebietes aufmerksam gemacht.

So stellte Joram Feldon (Zürich/Schweiz) Tiermodelle für die Folgen einer Exposition gegenüber mütterlichen Infektionen während der Schwangerschaft für die Entstehung von psychischen Erkrankungen, v.a. Schizophrenie, vor. Zwei Vorträge fokussierten auf das reproduktive System und hierbei insbesondere auf den (fehl-)programmierenden Einfluss der perinatalen Exposition gegenüber Xenestrogenen.

Während Niels S. Skakkebaek (Kopenhagen/Dänemark) epidemiologische Befunde zum möglichen Zusammenhang zwischen Xenestrogenexposition und der Entstehung des „testicular dysgenesis syndrome“ vorstellte, referierte Frederick vom Saal (Columbia/USA) v.a. tierexperimentelle Daten zum Einfluss dieser Substanzen auf Störungen der weiblichen und männlichen Sexualentwicklung.

Karin B. Michels (Boston/USA und Freiburg/Deutschland) schließlich gab in ihrem Vortrag einen Überblick über die derzeitige epidemiologische Befundlage zum Einfluss perinataler Expositionen auf die Entstehung von Krebserkrankungen.

Eine separate Session war **„Hot Topics in Perinatal Programming“** gewidmet. Hierbei lag ein besonderer Schwerpunkt auf Befunden und Mechanismen einer glukokortikoid- bzw. stress-induzierten perinatalen Programmierung von kardiovaskulärer Regulation und Kognition. Während Leonhard Schäffer (Zürich/Schweiz) neue Befunde zum Einfluss von zur fetalen Lungenreifeinduktion verabreichten Glukokortikoiden auf die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse und des autonomen Nervensystems des Neugeborenen vorstellte, zeigte Ekkehard Schleussner (Jena/Deutschland) Daten einer aktuellen Langzeit-

studie zu den Folgen dieser Therapie für die kardiovaskuläre Funktion und psychische Entwicklung im Schulalter.

Bea Van den Bergh (Tilburg/Niederlande) berichtete über den Einfluss einer mütterlichen Depression während der Schwangerschaft auf Stress-response und kognitive Parameter der adoleszenten Nachkommen. Ein weiterer Schwerpunkt galt den Folgen einer pränatalen Unterernährung bzw. Mangelversorgung.

Kai-Dietrich Nüsken (Erlangen/Deutschland) stellte hierzu tierexperimentelle Befunde aus zwei Rattenmodellen sowie klinische Daten der FIPS-Studie vor, während Deborah M. Sloboda (Auckland/Neuseeland) über die Folgen derartiger Expositionen für die Pubertätsentwicklung im Tiermodell berichtete.

Schließlich stellte Anton V. Mikhailov (St. Petersburg/Russland) neue Studienergebnisse zu Präeklampsiemarkern vor.

Den Abschluss der Tagung bildete eine Sitzung, welche das Ziel hatte, „**General Concepts, Mechanisms and Perspectives**“ zu diskutieren. Einleitend trug Mark A. Hanson (Southampton/Grossbritannien) für den abwesenden Peter Gluckman (Auckland/Neuseeland) konzeptionelle Vorstellungen zur „developmental plasticity“ und deren evolutionsbiologische Implikationen vor, einschließlich der „mismatch“ Hypothese sowie neuerer eigener epigenetischer Befunde.

Andreas Plagemann (Berlin/Deutschland) stellte in seinem Beitrag Möglichkeiten einer „unifying hypothesis“ der perinatalen Programmierung vor und hinterfragte zugleich kritisch die Verallgemeinerbarkeit der bisher vorliegenden Konzepte, insbesondere der „match-mismatch hypothesis“.

Zum Abschluss der Session versuchte Matthew W. Gillman (Boston/USA) aus der Sicht des Epidemiologen, das bisher



Erreichte auf dem Gebiet des „Developmental Origins Research“ zusammenzufassen und Herausforderungen für die Forschung der nächsten Jahre zu benennen. In der anschließenden Diskussion wurden noch einmal Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede in der konzeptionellen Fassung des Fachgebietes deutlich.

### **Lebenslauf:** Dr. Thomas Harder

---

**Geboren am** 21. September 1968 in Stralsund

Oberschule in Berlin ; Abitur 1987 am Carl-von-Ossietzky-Gymnasium in Berlin; Wehrdienst 1987.1989.

### **Hochschulbildung**

1990-1997 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin (Charité)

2001-2003 Postgraduales Studium der Epidemiologie an der Technischen Universität Berlin und der Universität Bielefeld

### **Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang**

1992-1993 Forschungsjahr am Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité (Neuroendokrinologische Abteilung)

1999 **Dissertation** am Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité (Betreuer: Prof. Dr. Dr. G. Dörner, PD Dr. A. Plagemann); Prädikat: „**summa cum laude**“

1998-1999 Arzt im Praktikum am Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité (Neuroendokrinologische Abteilung)

1999 Approbation als Arzt

1999-2001 Postdoctoral Fellowship an der Katholieke Universiteit Leuven/Belgien, Universitaire Ziekenhuis Gasthuisberg, Laboratory of Obstetrics and Gynaecology (Arbeitsgruppe Prof. F.A. Van Assche/Dr. L. Aerts)

2001-2002 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Experimentelle Endokrinologie, Charité

2002-2003 Interdisziplinäres Nachwuchsstipendium der Charité in der AG „Experimentelle Geburtsmedizin“, Klinik für Geburtsmedizin, Charité

2003 **Masterarbeit (MScE)** an der Technischen Universität Berlin (Betreuer: Prof. Dr. R. Bergmann, Dipl.-Math. G. Kallischnigg)

seit 2003 Stellvertretender Leiter (wissenschaftlicher Mitarbeiter) der AG „Experimentelle Geburtsmedizin“, Klinik für Geburtsmedizin, Charité

### **Eigene Drittmittelinwerbungen**

1999-2000 Funktion: Fellowship-Empfänger Fellowship Project (Postdoc-Stipendium) der Katholieke Universiteit Leuven/Belgien,

Titel: Impact of gestational diabetes in rats for a disturbed organization of hypothalamic regulatory centres of body weight and metabolism in the offspring: possible prevention by normalization of maternal glucose tolerance due to pancreatic islet transplantation

2000-2001 Funktion: Mit Antragsteller, Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (gemeinsam mit Prof. Dr. A. Plagemann),

Titel: Intragravide Stoffwechselführung und kindliches Diabetesrisiko

2002-2003 Funktion: Mit Antragsteller, Projektförderung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (gemeinsam mit Prof. Dr. A. Plagemann),

Titel: Säuglingsernährung und psychomotorische Entwicklung

seit 2005 Funktion: Mentor Teilprojekt (TP 5) im DFG-Graduiertenkolleg "Hormonal regulation of energy metabolism, body weight and growth" (GK 1208/1) (Projektleitung: Prof. Dr. A. Plagemann), Titel: Long-term impact of maternal endocrinopathies during breast feeding on growth and obesity risk in the offspring

seit 2007 Funktion: Mit Antragsteller, DFG-Einzelprojekt (PL 241/5-1) (gemeinsam mit Prof. Dr. A. Plagemann und Prof. Dr. J.W. Dudenhausen),

Titel: Fuel-mediated functional teratogenesis in offspring of diabetic mothers: Role of the neonatal period

## **Lehrtätigkeit**

seit 1998 Seminare im Fach Pathophysiologie: Endokrine Erkrankungen (6. Semester)

seit 1998 Seminare im Fach Allgemeine Pharmakologie (6. Semester)

seit 2000 Seminare im Reformstudiengang Medizin (Blöcke „Hormone/Sexualität“, „Ernährung“, „Stress“, „Perinatale Medizin“)

seit 2004 Seminare im Fach Geburtshilfe (6. Klinisches Semester Humanmedizin)

seit 2005 Seminare „Perinatal Epidemiology“ und „Perinatal Programming“ im Graduiertenkolleg GRK1208

seit 2006 Praktika „Principles of Biostatistics“ im Graduiertenkolleg GRK 1208

## **Hochschulpolitisches Engagement**

1997-1998 Mitglied der Struktur- und Berufungskommission Endokrinologie der Charité

seit 2006 Mitglied des Zentralen Wahlvorstandes der Charité

## **Mitgliedschaft in Fachgesellschaften**

Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft,

Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie

Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research

Society for Epidemiologic Research

## **Herausgebertätigkeit**

seit 2007 Managing Editor (Biomedical Sciences) von Human Ontogenetics (Wiley VCH)

seit 2007 Editorial Board Member von Open Epidemiology (Bentham Science Publ.)

## **Gutachtertätigkeit**

American Journal of Epidemiology; American Journal of Physiology; Annals of Internal Medicine; Canadian Medical Association Journal; Diabetes Care; Diabetologia; Epidemiologic Reviews; International Breastfeeding Journal; JAMA; Pediatrics; Pediatric Diabetes; Pediatric Research; Paediatric and Perinatal Epidemiology; Placenta; Public Health Nutrition Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research

### **Wissenschaftliche Preise und Auszeichnungen**

- 1994      Posterpreis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
- 1998      Posterpreis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
- 1999      Posterpreis der Deutschen Adipositas-Gesellschaft
- 2000      Förderpreis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
- 2000      Joachim-Tiburtius-Preis des Landes Berlin
- 2001      Posterpreis der Deutschen Adipositas-Gesellschaft

### **Korrespondenzanschrift:**

---

Dr.med., Msc (Epidemiologie) Thomas Harder  
stellvertretender Leiter  
der Arbeitsgruppe Experimentelle Geburtsmedizin  
Klinik für Geburtsmedizin  
Charite Universitätsmedizin Berlin, CVK  
Campus Virchow-Klinikum Berlin

Augustenburger Platz 1  
D-13353 Berlin

Tel.: 030-450524068; Fax: 030-450524928

E-mail: [thomas.harder@charite.de](mailto:thomas.harder@charite.de)

**Vergleich zweier Modelle  
der intrauterinen Wachstumsrestriktion:  
Bilaterale Ligation der Arteria uterina und  
maternale Proteinmangeldiät induzieren  
unterschiedliche kardiovaskuläre Phänotypen**



Andrea Hartner<sup>\*</sup>, F. Fahlbusch<sup>\*</sup>, C. Menendez-Castro<sup>\*</sup>, K. Nüsken<sup>\*</sup>, J. Dötsch<sup>\*</sup>, C. Plank<sup>\*</sup>, M. Alejandre-Alcazar<sup>\*</sup>, W. Rascher<sup>\*</sup>, K.F. Hilgers<sup>#</sup>

<sup>\*</sup> Kinder- und Jugendklinik und <sup>#</sup> Abteilung für Nephrologie und Hypertonie, Universität Erlangen-Nürnberg

---

**Hintergrund:** Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) ist häufig mit einem erhöhten Risiko assoziiert, im späteren Leben kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Hypertonie oder Atherosklerose zu entwickeln. Im Model der maternalen Proteinmangelernährung der Ratte konnten wir eine vermehrte Expression von Matrix-molekülen und connective tissue growth factor in Gefäßen der IUGR Nachkommen zeigen.

**Ziel** unserer Untersuchungen war es, das Ausmaß kardiovaskulärer Veränderungen in diesem Modell mit denen des Modells der Ligation der Arteria uterina zu vergleichen.

**Methoden:** IUGR wurde mittels Proteinmangeldiät der schwangeren Muttertiere (LP), oder Ligatur der Arteria uterina (Lig) induziert. In Gefäß- und Herzgewebe der Nachkommen wurden Expressionsmuster profibrotischer Marker und verschiedener Matrixmoleküle untersucht, sowie histologische Veränderungen evaluiert.

**Ergebnisse:** Das Geburtsgewicht war bei den Nachkommen beider Modelle ähnlich stark reduziert (18,5% in LP und 15,6% in Lig).

In den Gefäßen der LP Ratten war die Expression des connective tissue growth factor und der Matrixmoleküle Kollagen I, Fibronectin und Fibrillin-1 erhöht. Bei den Lig Ratten war dagegen die Expression dieser Moleküle nicht vermehrt.

In den Herzen der LP Ratten war eine vermehrte Expression der Zytokine MCP-1, TGF-beta und connective tissue growth factor und der Matrixmoleküle Kollagen I, Kollagen IV, Fibronectin und Fibrillin-1 nachweisbar. Diese Veränderungen konnten in Lig Ratten nicht beobachtet werden.

Die Media-Lumen Ratio der Aorta war bei LP Ratten signifikant größer, nicht aber bei Lig Ratten.

#### **Schlussfolgerung:**

- *In den beiden IUGR Modellen lassen sich kardiovaskuläre Veränderungen nicht uniform beobachten, sondern sind modell-spezifisch ausgeprägt.*
- *Es scheinen also unterschiedliche zugrunde liegende Auslöser der IUGR unterschiedliche Mechanismen der perinatalen kardiovaskulären Programmierung zu induzieren.*

## **Lebenslauf:**

PD Dr. rer.nat. Andrea Ingeborg Hartner  
Akamedische Rätin,  
Leiterin des Forschungslabors der Unikinderklinik Erlangen

---

Geb. am 27.Januar 1965 in Bamberg

1984 Abitur in Forchheim

## **Studium:**

1984-1991, Biologiestudium in Erlangen-Nürnberg

**1991 Diplom** (Note: sehr gut)

Thema der Diplomarbeit: „Untersuchungen zur Charakterisierung von nukleären Proteinen in prävitellogenetischen Oozyten eines panoistischen Flohs“

**Dissertation:** Juni 1992 – März 1996

Doktorarbeit am Lehrstuhl für Genetik der Universität Erlangen-Nürnberg (Betreuer Prof. Dr. G. Fey) in Zusammen-arbeit mit den Nephrologischen Forschungslabors der Medizinischen Klinik IV, Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. R.B. Sterzel). Thema: „Funktionelle Bedeutung von Leukemia Inhibitory Factor in glomerulären Mesangiumzellen in Kultur und bei Glomerulonephritis“. Promotion 1996 mit magna cum laude

**Habilitation:** **April 2003:** Habilitation in Experimenteller Medizin  
Thema der Habilitationsschrift: „Bedeutung von  $\alpha 8$  Integrin im gesunden und erkrankten Glomerulus der Niere“

## **Berufstätigkeiten:**

Mai 1989 – Feb 1992 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Zoologie, Universität Erlangen-Nürnberg

Mai 1992 Praktikum an der Medizinischen Klinik IV der Universität Erlangen-Nürnberg

Juni 1992 – Juni 1996 Wissenschaftliche Angestellte an der Medizinischen Klinik IV der Universität Erlangen-Nürnberg

Juni 1996– Dez 2003 Wissenschaftliche Assistentin an der Medizinischen Klinik IV der Universität Erlangen-Nürnberg

Jan 2004 – Dez 2006 Wissenschaftliche Assistentin (Laborleitung) an der Kinder- und Jugendklinik der Universität Erlangen-Nürnberg

<b>Seit Jan 2007 Akademische Rätin (Laborleitung) an der Kinder- und Jugendklinik der Universität Erlangen-Nürnberg</b>
---

## **Forschungsförderung:**

- Januar 1999 – derzeit  
Sachmittelbeihilfe der DFG im SFB 423 „Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen“, Teilprojekt A2 A. Hartner: "alpha8 Integrin-vermittelte Zell-Matrix-Interaktionen im Mesangium normaler und pathologisch veränderter Glomeruli und bei tubulointerstitieller Schädigung"
- Juli 1999 – Februar 2004  
Sachmittelbeihilfe der DFG im Schwerpunktprogramm „Genetische und molekulare Analyse von Basalmembranen und Basalmembranverankerung“, Teilprojekt R.B. Sterzel/A. Hartner: "Bedeutung der mikrofibrillären Proteine Fibrillin-1, Emilin und Kollagen VI in der Verankerung der Basalmembran normaler und erkrankter Glomeruli"
- Oktober 2001 – September 2004 Sachmittelbeihilfe der DFG im Graduiertenkolleg 750 „Vaskuläre Schäden an Herz und Nieren: Pathogenese und Diagnostik“, Teilprojekt A. Hartner/R.B. Sterzel: „Bedeutung mikrofibrillärer Proteine des Mesangiums bei Hypertonie“
- Oktober 2002 – Dezember 2004  
Sachmittelbeihilfe im Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) des Klinikums der FAU: „Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie“, Teilprojekt B38 A. Hartner/K.F. Hilgers: „Bedeutung der  $\alpha$ 8 Integrinkette für entzündliche Veränderungen der Gefäßwand bei Atherosklerose“
- Oktober 2008 – Oktober 2009  
Sachmittelbeihilfe der Johannes und Frieda Marohn-Stiftung: A. Hartner/K.F. Hilgers: „Einfluss perinataler Programmierungsvorgänge bei intrauteriner Wachstumsrestriktion auf die Entwicklung von Gefäßschäden“
- März 2000 – Dezember 2005 Sachmittelbeihilfen aus dem ELAN-Programm des Universitäts-klinikums Erlangen (leistungsbezogene Anschubfinanzierung): A. Hartner/K. Amann: "Morphologische Charakterisierung des renalen Phänotyps der Integrin alpha8 Knockout Maus"; A. Hartner: „Bedeutung von Fibrillin-1 bei renalen Erkrankungen“ und A. Hartner: „Bedeutung von alpha8 Integrin bei atherosklerotischen Gefäßveränderungen“

## **Korrespondenzanschrift:**

---

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



# **Intrauterine Wachstumsrestriktion verändert die myokardiale Ultrastruktur und beeinflusst die kardiale Endokrinie**

Carlos Menendez-Castro, Universitätskinderklinik Erlangen

---

In tierexperimentellen Untersuchungen sowie in epidemiologischen Studien konnte eine direkte Koinzidenz von intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) und kardiovaskulären Folgeerkrankungen gezeigt werden.

## **Fragestellung:**

Wir testen die Hypothese, dass hier eine durch IUGR bedingte Veränderung myokardialer Strukturkomponenten mit konsekutiver Beeinträchtigung der kardialen Mechanotransduktion, sowie eine alterierte Endokrinie ursächliche Pathomechanismen darstellen könnten.

## **Methoden:**

Die Untersuchungen erfolgen im Tiermodell der Ratte. IUGR wird dabei durch maternale Proteinhyponutrition für die Dauer der gesamten Schwangerschaft induziert.

## **Ergebnisse:**

Im Kollektiv der IUGR-Nachkommen zeigt sich über einen Entwicklungszeitrahmen von 70 Tagen ein dynamisches Expressionsmuster zentraler Faktoren der kardialen Struktur, Metabolik und Endokrinie. Dieses wird in einem funktionellen Kontext vor dem Hintergrund kardialer Kompensation, Hypertrophie und Insuffizienz diskutiert.

## **Korrespondenzanschrift:**

Dr. Carlos Menendez-Castro  
Kindeklinik Universitätsklinikum  
Loschgestr. 15  
91054 Erlangen  
carlos.menendez-castro@uk-erlangen.de

## **Aktuelle Verlaufsdaten zur FIPS-Studie (Fetale Programmierung- Intra- uterine Wachstumsrestriktion- Plazentare Marker- Studie)**



Anja Tzschoppe, Ellen Struwe, Holger Blessing, Fabian Fahlbusch, Gisela Liebhaber, Johanna Lanczak, Helmuth G. Dörr, Wolfgang Rascher, Tamme W. Goecke, Matthias W. Beckmann, Ralf Schild<sup>1</sup>, Ekkehard Schleussner<sup>2</sup>, Axel Hübler<sup>3</sup>, Cerrie Scheler<sup>4</sup>, Peter Dahlem<sup>5</sup>, Jörn Siemer<sup>6</sup>, Jörg Dötsch<sup>7</sup> für die FIPS-Arbeitsgruppe

Kinder- und Frauenklinik Erlangen, <sup>1</sup>Diakonische Dienste Hannover, <sup>2</sup>Frauenklinik Jena, <sup>3</sup>Kinderklinik Jena, <sup>4</sup>Frauenklinik Halle, <sup>5</sup>Klinikum Coburg, <sup>6</sup>Frauenklinik Mannheim, <sup>7</sup>Kinderklinik Köln

---

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 Wach-

tumsrestriktion- **Plazentare Marker- Studie**) frühzeitig Kinder mit einem derartigen Risiko erkannt und gezielt Präventivmaßnahmen ergriffen werden, um den Ausbruch von Folgeerkrankungen zu verhindern.

Ziel ist die Darstellung des aktuellen Standes der FIPS-Studie im Hinblick auf das rekrutierte Studienkollektiv. Darüber hinaus wird am *in vitro* Modell des primären villösen Trophoblasten ein regulativer Einfluss von Glukokortikoiden auf IUGR-assoziierte endokrine Systeme aufgezeigt:

**Dexamethason stimuliert unter Induktion der trophoblastären Ausreifung die Expressionsrate von Leptin und 11 $\beta$ -HSD2 in der menschlichen Plazenta.**

**Hintergrund:** Ein fetaler Glucocorticoid-Exzess scheint an der Wachstumshemmung und der Programmierung von permanenten Veränderungen des Blutdrucks und der endokrinen und metabolischen Regulationsvorgängen beteiligt zu sein. Verschiedene plazentare endokrine Regulatoren wurden bereits in Verbindung mit IUGR gebracht, so z.B. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD2), Leptin und Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-1). In dieser Arbeit wird untersucht, ob eine Glucocorticoidexposition mit Dexamethason zu einer veränderten Gen- und Proteinexpression der o.g. Proteine in isolierten villösen Trophoblasten einer gesunden Plazenta führt.

**Methodik:** Aus Plazenten gesunder Schwangerschaften isolierte primäre villöse Trophoblasten wurden in Monolayer-Zellkulturen mit 10 $\mu$ M Dexamethason für die Zeiträume 6h, 12h, 24h, 48h und 72h inkubiert. Eine entsprechende Kontrollgruppe mit nicht-inkubierten Trophoblasten wurde bei den Versuchsreihen mitgeführt. Mittels TaqMan-Real-Time-PCR wurde die Genexpression von 11 $\beta$ -HSD2, Leptin und IGFBP-1 bestimmt. Darüber hinaus wurden die Proteinkonzentrationen von Leptin,  $\beta$ -hCG und LDH in den Zellkulturüberständen gemessen.

**Ergebnisse:** Es fand sich ein signifikanter Anstieg der Leptingenexpression in den mit Dexamethason inkubierten Trophoblasten erstmals nach 24 Stunden ( $p < 0,05$ ), welche auch im weiteren Verlauf erhöht im Vergleich zu den Kontrollzellen blieb (48 und 72h jeweils  $p < 0,001$ ). Im Zellkulturüberstand war eine signifikante Zunahme der Leptinkonzentration nach 48 und 72 Stunden nachweisbar (48h:  $p < 0,05$ , 72h:  $p < 0,001$ ).

Nach Stimulation mit Dexamethason zeigte sich eine im Laufe der Inkubationszeit steigende Genexpression von 11 $\beta$ -HSD2, welche erst nach 72 Stunden deutlich erhöht im Vergleich zur Kontrolle war ( $p < 0,001$ ). Die Expression von IGFBP-1 mRNA zeigte keine signifikanten Änderungen zu den verschiedenen Inkubationszeitpunkten und war insgesamt durch eine starke Varianz der Einzelmessungen gekennzeichnet.

Die in Zellkulturüberständen gemessene Konzentration von  $\beta$ -hCG nahm unter Stimulation mit Dexamethason nach 48 Stunden zu und unterschied sich im weiteren Verlauf signifikant von der unstimulierten Kontrollkultur (72h:  $p < 0,001$ ). Die Konzentrationen von LDH in den Zellkulturüberständen unterlagen zwischen den verschiedenen Inkubationszeitpunkten keiner relevanten Zunahme, womit ein erhöhter apoptotischer Zellverlust ausgeschlossen werden konnte.

**Interpretation und Schlussfolgerung:** Am *in vitro* Modell des primären villösen Trophoblasten ließ sich der regulative Einfluss von Glukokortikoiden auf die IUGR-assoziierten Markergene Leptin und 11 $\beta$ -HSD2 aufzeigen, deren Expressionsrate unter Induktion der trophoblastären Ausreifung gesteigert wurde.

In der gesunden Plazenta scheinen lokal erhöhte Glucocorticoidkonzentrationen über parakrine Mechanismen und Substratinduktion die Genexpression von 11 $\beta$ -HSD2 zu stimulieren und somit eine vermehrte Konversion des maternalen Cortisols zu Cortison zu bewirken. Dieser Regulationsmechanismus ist möglicherweise im Rahmen einer intrauterine Wachstumsrestriktion gestört, wo eine

herabgesetzte Aktivität der 11 $\beta$ -HSD2 in der Plazenta einen Glukokortikoidüberschuss während der Fetalzeit mit daraus resultierender Wachstumsretardierung und metabolischen Folgeerkrankungen bewirkt. Darüber hinaus ist eventuell neben hypoxischen Faktoren ebenso eine erhöhte Glucocorticoidkonzentration als ursächlich für eine gesteigerte Leptinsynthese im Rahmen einer IUGR zu erachten.

**Lebenslauf:** Dr.med. Anja Tzschoppe, geb. Stuppy

---

### **1. Persönliche Daten**

Geburtsdatum: 05.07.1977,

Geburtsort: Nürnberg

Nationalität: deutsch

### **2. Weiterer tabellarischer Lebenslauf**

#### **Schulbildung**

1984-1988 Gerhard-Hauptmann-Schule Nürnberg

1988-1997 Martin-Behaim-Gymnasium Nürnberg

Abitur, Stipendium „Bayerische Begabtenförderung“

#### **Hochschulstudium**

11/97-08/2000

Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

09/2000-06/2001

Studium an der Univ. I de Rennes im Rahmen des ERASMUS-Programms

09/2002 zweites Staatsexamen

10/2003 drittes Staatsexamen

Experimentelle **Doktorarbeit:** „Neue Methode zur Messung der mRNA-Genexpression im menschlichen Fettgewebe-Entwicklung der Genexpression von Leptin bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“

## **Weiterer Beruflicher Werdegang**

Seit 01/2004 Ärztin im Praktikum bzw. Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendklinik Erlangen

2007 Forschungsprojekt am Institut für Physiologie:  
Regulation des epithelialen Natriumkanals (ENaC) durch  
Proteasen

## **Klinische Studien**

- FIPS-Studie (perinatale Programmierung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion)
- Medimmune: RSV-Impfung von Frühgeborenen (Vergleich Numax versus Synagis)
- Studie zur Optimierung der Immunsuppression bei nierentransplantierten Kindern
- Trancept-Studie (Anwendungsbeobachtung von MMF bei nierentransplantierten Kindern)
- Speziell im Sektor Mukoviszidose:  
Diabetes mellitus-Studie (Dr. Ballmann, Hannover)  
Forest Laboratories: Colistin Studie
- Pseudomonas-Impfstudie

## **Korrespondenzanschrift:**

Dr.med. Anja Tzschoppe  
Unikinderklinik  
Loschgestr. 15  
91054 Erlangen

Tel: 09131/8533118  
Fax: 09131/8533113

Anja.tzschoppe@uk-erlangen.de

## **Thelarche post IUGR: Ausdruck fetaler Programmierung?**

Fabian Fahlbusch, Universitätskinderklinik Erlangen

---

In den letzten Jahren treten im Rahmen der fetalen Programmierung "gender-specific differences" immer mehr in das Interesse der Forschung. Behandelt wird die Brustdrüsenentwicklung der weiblichen Ratte, welche als Modell der Wirkung von IGF-I/E2 gilt.

Nach ihrer Anlage in utero unterliegt die Brustdrüse bis zum Eintritt in die Thelarche neben hormonellen, v.a. auch metabolischen Einflüssen.

Diesbezüglich werden vorläufige Ergebnisse aus einem alimentär induzierten IUGR-Modell der Ratte präsentiert und in Kontext zu aktuellen Ergebnissen der (senologischen) Forschung gebracht.

Korrespondenzanschrift

---

Fabian Fahlbusch  
Assistenzarzt Kinder- u. Jugendklinik  
Friedrich-Alexander Universität Erlangen  
Loschgestr. 15  
91054 Erlangen

## New aspects of pancreas development in SGA and neonatal diabetes



Patricia Vuguin, Paul Saenger

Pediatric Endocrinology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx  
New

---

Animal models are an invaluable tool to question the role of an altered *in utero* (IU) milieu in inducing diabetes [Vuguin, Horm Res. 2007; 68:113-23]. Ontogeny of insulin cell development in rodents is similar to what has been observed in the human.



Caloric or protein restriction, glucocorticoid exposure, and bilateral uterine ligation have been associated with:

- decreased in insulin cell mass [Garofano 1997, 1998, 1999, 2000; Dumortier 2007; Shen 2003; Petrik 1999; Dahri 1991; Reusens 2008; Park 2008],
- and content [Shen, 2003],
- increased apoptosis,
- decreased insulin cell proliferation,
- decreased islet vascularization [Petrik 1999; Dahri 1991; Dumortier 2007; Reusens 2008], and
- absent first phase insulin secretion [Park 2008].

Exposure to a high fat diet IU or a high protein diet during weanling has been associated with alterations in glucagon cell number and plasma concentration [Morley 1982; Cerf 2005].

Thus, irrespective of the animal model of fetal programming, lack of adequate nutrition alters pancreatic development. Regulation of insulin and glucagon cell is a process that depends on a precisely timed cascade of expression of transcription factors such as Rfx6 [Smith et al., Nature 2010; 463:775-80; Scharfmann, NEJM 2010 362; 1238-39] that initiates and promotes pancreas development and can be regulated by many intrinsic (hormones, growth factors) as well as extrinsic signals such as IU environment [Simmons RA, J Biol Chem. 2005, 280:28785-91].

Future studies will help to advance a major goal of diabetes-related research that is to understand what environmental factors alter pancreatic development at a molecular level.

## **Lebenslauf:** Professor Paul Saenger

---

Paul Saenger obtained his MD from the University of Munich in 1967. He later obtained certification from the American Board of Pediatrics in 1973 and Subspecialty Board, Pediatric Endocrinology in 1978.

After internships at Munich University Hospital and Pediatric University Hospital Hamburg he interned at the Montefiore Hospital and Medical Center, New York.

He later rose to hold the position of Section Chief, Pediatric Endocrinology at the Albert Einstein College of Medicine, Montefiore Hospital and Medical Center and he continues to be an Attending Pediatrician there.

Professor Saenger is a member of a number of International, Learned Societies including The Endocrine Society, the German Endocrine Society, ESPE, AACE and is also an Honorary member of the Italian Endocrine Society.

He has been a member of the Editorial Board of a number of reputed journals including JCEM, Hormone Research, Journal of Pediatrics and Endocrine Practice.

Professor Saenger has co-authored more than 150 articles that have been published in peer-reviewed journals and has several book chapters and review articles to his credit.

## **Korrespondenzanschrift:**

---

Prof. Dr.med. Paul **Saenger**  
Montefiore Medical Center, Dep. of Pediatrics  
Albert Einstein College of Medicine  
Bronx, New York 10467 USA  
111 East 210th Street  
Tel. +17189204664 Fax +17184055609  
phsaenger@aol.com

## **Erblicher Diabetes mellitus: Medizinischer Nutzen des Gentests für die tägliche Praxis**



Prof. Dr. Albert J. Driesel 1,2 , Dr. Gabriele Wildhardt<sup>2</sup>  
und Prof. Dr. Daniela N. Steinberger<sup>2,3</sup>

1 Johann Wolfgang Goethe-Universität, Institut für Molekulare  
Biowissenschaften, Frankfurt am Main

2 bio.logis, Zentrum für Humangenetik, Frankfurt am Main

3 Justus-Liebig Universität, Institut für Humangenetik, Giessen

---

### **Diabetes mellitus – die verschiedenen Formen**

Diabetes mellitus wird wegen der Häufigkeit seines Auftretens in der Bevölkerung als eine Volkskrankheit bezeichnet. In Deutschland gibt es 6 -8 Millionen Diabetiker. Neben Umwelteinflüssen sind mehrere Gene an der Entstehung eines Diabetes beteiligt.

Man unterscheidet Diabetes Typ 1 und Typ 2 sowie mehrere monogene Formen. Letztere sind durch Veränderung in einem einzigen Gen verursacht.

Von den von Diabetes betroffenen Menschen können ca.

- 85 % dem Typ 2,
- 10 % dem Typ 1 und
- 5 % den monogenen Diabetesformen

zugeordnet werden.

Das Leitsymptom aller Typen des Diabetes ist ein mehr oder minder ausgeprägter erhöhter Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie). Verlauf, Behandlung und genetische Ursache der verschiedenen Typen kann sehr unterschiedlich sein.

Mit speziellen molekulargenetischen Diagnoseverfahren ist vor allem beim monogenen Diabetes ein eindeutiger Nachweis der Ursache der Erkrankung möglich. Das ist für den Patienten und die betroffene Familie von großer Bedeutung, weil ein solcher Befund eine verbesserte Behandlung, Prävention und Prognose ermöglicht.

### **Monogene Diabetesformen**

#### **MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) – Diabetes**

Monogene Formen des Diabetes, wie z.B. MODY sind von den multifaktoriell verursachten Formen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 zu unterscheiden. Neben der Hyperglykämie weisen folgende klinische Zeichen auf einen MODY-Diabetes hin:

- Patient hat keine GAD - und /oder IA2 - Antikörper
- bei Nichtbehandlung entsteht keine Ketoazidose
- positive Familienanamnese: Es sind Betroffene in mehr als zwei Generationen vorhanden
- Erstauftreten in der frühen Jugend oder im frühen Erwachsenenalter (< 25 Jahre)
- meist keine Adipositas
- milde Hyperglykämie
- Erstauftreten während einer Schwangerschaft (Gestationsdiabetes mellitus, GDM)

Eine Unterscheidung der verschiedenen Diabetes-Formen ist wichtig für die Therapie und die Prognose des Diabetikers. Dies gilt in besonderem Maße für MODY, von dem ca. 5 % aller Diabetiker betroffen sind.

Die Kenntnis der ursächlichen Genveränderung ermöglicht gezielte diagnostische und präventive Maßnahmen:

- Behandlung vor dem Auftreten erster Symptome (präsymptomatisch)
- Auf den genetischen Befund abgestimmte individuelle Therapie und genauere und verbesserte Prognose
- Identifizierung von Risikopatienten in den Familien der Mutationsträger
- Abklärung des Wiederholungsrisikos für Schwangere mit Gestationsdiabetes
- Vermeidung von Spätkomplikationen
- Vermeidung nicht angezeigter Therapie bei nicht entdeckten Fällen

### **Mitochondrialer Diabetes**

Seit 1992 ist bekannt, dass Mutationen im mitochondrialen Genom Ursache für einen Diabetes sein können (Mitochondrialer Diabetes mellitus, MDM). Mitochondrien, die „Kraftwerke“ der Zelle, enthalten ein eigenes ringförmiges Genom, welches u.a. die Synthese von 13 Proteinen und der dafür notwendigen tRNAs steuert.

Man kennt inzwischen rund 40 verschiedene Mutationen des mt-Genoms, die Diabetes verursachen können. Am häufigsten wird über die Punktmutation A3243G in der tRNA Leu berichtet. Sie wird mit einer Häufigkeit von 1-1,5 % aller untersuchten Diabetes-Populationen angegeben. Neuere Studien aus Frankreich und Japan kommen sogar auf fast 3% (1,2). Der Gesamtanteil aller mitochondrialen Formen in einer durchschnittlichen Diabetes-Population ist noch unklar.

Mitochondrialer Diabetes wird über die mütterliche Linie (maternal) vererbt. Nur betroffene Mütter geben die Veränderung

an ihre Kinder weiter. Alle Geschwister eines Patienten mit Diabetes tragen ebenfalls die Veränderung.

Der Verdacht auf einen mitochondrialen Diabetes ergibt sich durch das Vorliegen einer Hyperglykämie und das zusätzliche Auftreten von Muskelerkrankungen (Myopathien) und andere neurologische Manifestationen (Gehörverlust, Sehstörungen u.a.).

Entsprechend dem Prozentsatz von Kopien der DNA in den einzelnen Mitochondrien mit und ohne Mutationen (Heteroplasmiegrad) kann die Ausprägung von mitochondrialem Diabetes klinisch stark variieren. Die Patienten werden in der Regel mit Insulin behandelt.

### **Neonataler Diabetes**

Der neonatale Diabetes mellitus (NDM) tritt in den ersten Lebensmonaten auf. Man unterscheidet die transiente (TNDM) und die persistierende Form (PNDM). Beide zusammen treten in der europäischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 1: 500.000 auf.

Mutationen in verschiedenen Genen, insbesondere *KCNJ11* und *GCK*, können zu PNDM führen. Rund 50% aller PNDM-Fälle gehen auf Mutationen im *KCNJ11*-Gen zurück.

Von dieser Form Betroffene sprechen gut auf Sulfonylharnstofftherapie an, während die *GCK*-Form insulinabhängig ist.

Aus diesem Grund kann eine molekulargenetische Diagnostik eine frühe und sichere Therapieentscheidung des behandelnden Klinikern unterstützen.

### **Diabetes und Schwangerschaft**

Das Auftreten eines Diabetes während der Schwangerschaft ist relativ häufig. Es kann sich um eine Erstmanifestation eines Typ 1-

oder Typ 2 -Diabetes, eines MODY oder MDM handeln. Die frühzeitige Diagnose in der Schwangerschaft und rechtzeitige auf den Typ des Diabetes basierende Therapie sind entscheidend für die Vermeidung **klinischer Komplikationen bei dem werdenden Kind**. Diese umfassen

- Herzfehler,
- Neuralrohrdefekte,
- Gaumenspalte,
- gestörte Entwicklung von Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt sowie einer
- Makrosomie.

Darüber hinaus hat die präzise Typisierung des bestehenden Diabetes entscheidende prognostische Konsequenzen für Mutter und Kind.

### **Klinischer Nutzen der MODY-Diagnostik**

Das Wissen um die genetische Ursache der Diabetes-Erkrankung lässt verbesserte, weil individuell angepasste Therapieentscheidungen zu.

- So erfordert ein MODY 2 allenfalls diätetische Maßnahmen. In über 80% der Fälle wird bei Diagnose eines MODY 2 und MODY 3 die Therapie umgestellt,
- während bei Vorliegen einer anderen MODY-Form häufig auf die Gabe von Insulin nicht verzichtet werden kann.

Bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko, wie Kinder und Geschwister Betroffener, kann eine molekular-genetische Untersuchung auch prädiktiv, d.h. vor Beginn erster Symptome, erfolgen. Eine solche Diagnostik ist sinnvoll, da durch den Nachweis einer Genmutation eine individuelle Therapie frühzeitig begonnen und somit negativen Folgen der Erkrankung vorgebeugt werden kann.

Eine Übersicht über die Häufigkeit der verschiedenen MODY-Formen und deren Therapie finden sich in Abbildung 1. Die verschiedenen klinischen Zeichen und Symptome, Verlauf und therapeutische Maßnahmen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Gene	GCK	HNF1a	HNFa	HNF1b	PDX1	Neuro D
Diabetes-Typ	MODY2 14%	MODY3 69%	MODY1 3%	MODY5 3%	MODY 4 <1%	MODY 6 <1%
Therapie	Monitoring, evtl Diät	Diät, orale Anti- Diab.		Diät Orale Antidiabetika Insulin		

Abb. 1: Die bei MODY veränderten Gene und Gen-produkte als Ursache für die verschiedenen MODY-Formen. Übersicht über Häufigkeiten und Therapiemöglichkeiten nach Angaben aus der Literatur (3).

<i>Form</i>	<i>Gen</i>	<i>Häufigkeit %</i>	<i>Schweregrad der Hyperglykämie</i>	<i>Komplikation</i>
<i>MODY 1</i>	<i>HNFa</i>	<i>3</i>	<i>Schwer Progressiv</i>	<i>Angiopathie</i>
<i>MODY 2</i>	<i>GCK</i>	<i>14</i>	<i>mild</i>	<i>Keine Oder extrem selten</i>
<i>MODY 3</i>	<i>HNF1a</i>	<i>69</i>	<i>Schwer Progressiv</i>	<i>Angiopathie Neuro-Nephro-</i>
<i>MODY 4</i>	<i>PDX1</i>	<i>&lt;1</i>	<i>mild</i>	<i>Unbekannt</i>
<i>MODY 5</i>	<i>HNF1b</i>	<i>3</i>	<i>Schwer progr.</i>	<i>Retinopathie</i>

Tab.1: Relevante Aspekte der häufigsten MODY-Formen. Die am häufigsten von Veränderungen betroffenen Gene mit



Assoziation zu MODY, klinische Zeichen und Symptome, Verlauf und Therapiemöglichkeiten nach Angaben der Literatur (3)

Form	Gen	Andere Manifestation	Therapie-Optionen
MODY 1	HNFa	Niedrige Triglyzeride	Diät Orale Anti-Diab. Insulin
MODY 2	GCK	Red. Geb.gew. Insulinpfl. DM	Monitoring Evtl.Diät
MODY 3	HNF1a	Renale Glukosurie	Diät Sulfonylharnstoff Fak. Insulin
MODY 4	PDX1	Pankreas-Aplasie	Diät Orale Anti-Diab. Insulin
MODY 5	HNF1b	Nierendefekt Malformation d.Genitale	Diät Orale Anti-Diab. Insulin

### **Methoden und Stufendiagnostik bei Verdacht auf erblichen Diabetes mellitus**

Für eine rationale MODY-Diagnostik werden alle DNA-Abschnitte, die für ein Proteinprodukt kodieren (Exons der Gene) sequenziert sowie die Übergänge zwischen Exons und nicht-kodierenden Bereichen, den Introns (Abb.2). Abhängig von der Häufigkeit der veränderten Gene, erfolgt eine stufenweise Diagnostik. Für den Nachweis von Verlusten genetischen Materials (Deletionen) wird eine MLPA-Analyse durchgeführt.

Abb. 2: Molekulargenetische Analyse des MODY Diabetes  
E = Exon

Referenzen

(1) Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, Timsit J, Virally M, Gin H, Bertin E, Blickle JF, Bouhanick B, Cahen J, Caillat-Zucman , Charpentier G, Chedin P, Derrien C, Ducluzeau PH, Grimaldi A, Guerci B, Kaloustian E, Murat A, Olivier F, Paques M, Paquis-Flucklinger V, Porokhov B, Samuel-Lajeunesse J, Vialettes B. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study. *Ann Intern Med.* 2001 May 1;134(9 Pt 1):721-8. Comment in: *Ann Intern Med.* 2001 May 1;134(9 Pt 1):777-9.

(2) Ohkubo K, Yamano A, Nagashima M, Mori Y, Anzai K, Akehi Y, Nomiyama R, Asano T, Urae A, Ono J. Mitochondrial gene mutations in the tRNA(Leu(UUR)) region and diabetes: prevalence and clinical phenotypes in Japan. *Clin Chem.* 2001 Sep;47(9):1641-8.

(3) Fehmann HC, Strowski MZ, Göke B: Diabetes mellitus mit monogen determinierten Störungen der Beta-Zell-Funktion. *Deutsches Ärzteblatt* 2004 Jg.101, 13.

#### Weitere Literaturangaben

---

Datz N, Nestoris C, von Schütz W, Danne Th, Machicao F, Olek, K, Kordonouri O. Maturity onset Diabetes in the Young (MODY): Gibt es klinische Vorselektionsparameter für eine molekulargenetische Untersuchung? Poster 2007;

<http://www.integragen.info/index.php?id=314&L=4>.

Datz N, Nestoris C, von Schütz W, Danne T, Driesel AJ, Maringa M, Kordonouri O. Clinical parameters for molecular testing of Maturity Onset Diabetes of the Young. 33rd Annual Scientific Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Berlin 2007, Poster.

Ellard S, Bellanné-Chantelot, Hattersley A T. European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetologia 2007 December; DOI 10.1007/s00125-008-0942-y.

Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. Pediatr Diabetes. 2006 Dec;7(6):352-60. Erratum in: Pediatr Diabetes. 2007 Feb;8(1):49.

Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic -cell diabetes. Nature clinical practice and endocrinology & metabolism 2008 April 4;4:200-213.

Olek K, Driesel AJ. Molekulargenetisch unterstützte Differentialdiagnose Typ-1/Typ-2-Diabetes und MODY. Diabetes 2005 Januar; 22-25.

Olek K, Driesel AJ. Monogene Formen des Diabetes mellitus. Diabetes 2005 Februar; 8-11.

Olek K. Maturity-onset Diabetes of the Young: An Update. Clin. Lab. 2006;52:593-598.

Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW. DPV-Wiss Initiative of the German Working Group for Paediatric Diabetology and Phenotypical aspects of maturity-onset

diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database. *Diabet Med.* 2009 May; 26(5):466-73.

**Lebenslauf:** Prof. Dr. rer. nat. habil. Dipl.-Biol. Albert Josef Driesel (Jg. 1948)

---

- Studium der Biologie und Biochemie an der Albertus Magnus Universität Köln,
- Diplom (1975), Promotion (1979), Habilitation (1985) für das Fach Molekulare Humangenetik an der Heinrich Heine Universität Düsseldorf,
- Ernennung zum apl. Professor an der Goethe Universität Frankfurt/Main (1990).
- Gründer und langjähriger Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik e. V.,
- In mehreren Führungspositionen u. a. als Abteilungsleiter der DECHEMA e. V.,
- Institutsleiter für Sicherheit in der Biotechnologie beim TÜV Süd.
- Seit 1999 freiberuflich tätig, Gründer und Vorstandsvorsitzender je einer Biotechnologie Firma in Deutschland und Kanada, Interimsmanager und Berater mehrerer Unternehmen in Europa.
- In den letzten 5 Jahren Liaison Officer der Firmen IntegraGen SA, Evry, Frankreich und bio.logis GmbH, Frankfurt am Main mit den Schwerpunkten: „Erblicher Diabetes“ und „Personalisierte Pharmakotherapie und Genetik“.
- Über 100 Fachpublikationen und Herausgeber/Autor von 28 Bücher/Beiträgen in den Bereichen *Moderne Biotechnologie* und *Molekulare Genetik*.

---

**Korrespondenzanschrift:** Prof. Dr Albert J. **Driesel**

bio.logis GmbH, Zentrum f. Humangenetik

Altenhoferallee 3, 60438 Frankfurt am Main

Tel. 069 530 8437 39, Fax 069 530 8437 11,

albert.driesel@bio.logis.de

# Changed HLA axis and autonomic stress reactivity of children at school age as long-term effect of antenatal glucocorticoid treatment.

I. Thoms<sup>1</sup>, S. Rupprecht<sup>2</sup>, H. Hoyer<sup>3</sup>, C. Ligges<sup>3</sup>, M. Ligges<sup>3</sup>, M. Schwab<sup>2</sup>, D. Hoyer<sup>2</sup>, E. Schleussner<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Dept. of Obstetrics, <sup>2</sup>Biomagnetic Center/ Dept. of Neurology, <sup>3</sup>Dept. of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy, <sup>4</sup>Institute of Medical Statistics and Computer Science, Friedrich Schiller University Jena, Germany

---

**Background:** Antenatal glucocorticoid (GC) therapy is used to treat women at risk of preterm delivery to enhance fetal lung maturation. There is increasing suspicion that this therapy programs mental and cardiovascular disturbances in later life.

**Objective:** To explore the impact of antenatal GC therapy on stress reactivity mediated by the autonomic nervous system (ANS) in children aged 7 to 9 years.

**Methods:** 39 children (21 females) treated with 2x8mg betametasone (GC) 24h apart (and repeatedly if necessary) between the 25<sup>th</sup> and 34<sup>th</sup> weeks gestation and 39 controls underwent the Trier Social Stress Test adapted for Children (TSST-C). Controls were pair-matched for gestational age at delivery, gender, and current age. All subjects were appropriate for gestational age (delivered after 34<sup>+0</sup> weeks gestation), without intensive care requirements, invasive procedures, or malformations.

Before, during and after TSST-C salivary cortisol levels were measured. Standard indices of heart rate variability (HRV) were derived from the electrocardiogram as outcome measures: mHR (mean heart rate), SDNN (overall variability), RMSSD, HF

(both related to vagal activity), LF (related to vagal and sympathetic activity), LF/HF (sympatho-vagal balance), AIF (autonomic information flow, reflects complex short term ANS mediated communication). A matched pairs analysis by mixed linear models were fitted to examine the impact of antenatal GC exposure on ANS stress response.

**Results:** Whereas no differences in basal cortisol levels the cortisol stress response was blunted in the GC group ( $p=0,015$ ). Significant differences were observed stress test induced for SDNN ( $p=0,035$ ), RMSSD ( $p=0,030$ ), mHR ( $p=0,011$ ), HF ( $p=0,001$ ), LF/HF ( $p<0,001$ ) and AIF ( $p=0,021$ ). Adjusted for baseline activity TSST-C induced a attenuated increase in meanHR, LF/HF and AIF and a attenuated decrease in SDNN, RMSSR and HF in the GC group compared to controls. This suggests a blunted stress response of all parts of ANS in GC group. The results have to be thoroughly explored for residual confounding which could not be eliminated by matching.

**Conclusion:** The reduced stress response of the humoral and autonomic nervous system in children may have been programmed by antenatal GC administration.

## Effekte des Passivrauchens bei Vorschulkindern auf Blutdruck und andere Organe



Martin Klett



Rainer Schwertz

Rainer Schwertz<sup>1</sup>, G.S. Simonetti<sup>2</sup>, M. Klett<sup>1</sup>,  
G.F. Hoffmann<sup>2</sup>, F. Schaefer<sup>2</sup>, E. Wühl<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gesundheitsamt Rhein-Neckar-Kreis, Heidelberg

<sup>2</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Heidelberg

---

### Fragestellung:

Bei Erwachsenen ist Passivrauchen mit nachweisbaren Gefäßschädigungen sowie einer Zunahme der arteriellen Steifigkeit und des arteriellen Drucks assoziiert. Für das Passivrauchen im Kindesalter ist vor allem elterliches Rauchen verantwortlich.

Wir untersuchten deshalb den Effekt des Passivrauchens auf den Blutdruck an einer Kohorte von Vorschulkindern.

### Material und Methoden:

Im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen im Rhein-Neckar-Raum wurden bei 4237 Freiwilligen von insgesamt 6122 Vorschulkindern (mittleres Alter  $5.7 \pm 0.4$  Jahre) Körpergröße, Body Mass Index (BMI) und mögliche kardiovaskuläre Risikofaktoren (Passivrauchen, Rauchen während der Schwangerschaft, BMI der Eltern) erfasst. Der arterielle

Blutdruck wurde standardisiert auskultatorisch und oszillometrisch gemessen. Die Raucherquote der Eltern wurde mittels Fragebogen erfasst.

### **Ergebnisse:**

28.6% der Väter und 20.7% der Mütter gaben an zu rauchen. Die Prävalenz des elterlichen Rauchens nahm mit zunehmendem Bildungsniveau ab. Bei passivrauchenden Kindern waren der systolische und diastolische Blutdruck signifikant höher (syst. BD +1.0 mm Hg,  $p < 0.0001$ ; diast. BD + 0,5 mm Hg,  $p < 0.05$ ) im Vergleich zu Kindern, die keinem Tabakrauch ausgesetzt waren. Auch bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht hatten, fand sich ein signifikant höherer systolischer BD (+ 1.1 mm Hg). Der Blutdruck korrelierte linear mit dem Body Mass Index (syst. BD:  $r=0.28$ , diast. BD  $r=0.18$ ;  $p<0.0001$ ). Bei adipösen Kindern war der systolische BD 5.4 mm Hg höher als bei normgewichtigen, der diastolische BD 4.2 mm Hg ( $p < 0.001$ ). Auch elterliches Übergewicht und Bluthochdruck hatten einen signifikanten Einfluss auf das Blutdruckniveau ihrer Kinder.

**Zwischenbilanz:** Passivrauchen erhöht den Blutdruck bereits bei Kindern im Vorschulalter. Im Hinblick auf das im Erwachsenenalter erhöhte kardiovaskuläre Risiko dieser Kinder sind effektive Maßnahmen für eine rauchfreie Umgebung anzustreben.

### **Diskussion:**

Bereits im Vorschulalter lässt sich der Einfluss von Umweltfaktoren wie Passivrauchen und Ernährungsgewohnheiten auf den Blutdruck nachweisen.

Da der Blutdruck ein ‚Tracking‘ zeigt, d.h. Kinder mit hohem Blutdruck sehr wahrscheinlich auch als Erwachsene ein höheres Blutdruckniveau haben und die Einflüsse des Passivrauchens sehr wahrscheinlich nur teilweise reversibel sind, ist anzunehmen, dass diese Kinder im späteren Leben ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben als Kinder, die in rauchfreier Umgebung aufwachsen

Im Hinblick auf bereits anderweitig untersuchten durch Passivrauch ausgelösten Störungen wurden Ergebnisse anderer



Arbeitsgruppen recherchiert und im vorliegenden Beitrag einbezogen, um einen allgemeinen Überblick über die Auswirkungen von Passivrauch auf die Entwicklung im Kindesalter zu ermöglichen.

Es wurde dabei deutlich, dass offensichtlich eine Reihe anderer weniger bekannter Störungen bei Kindern unter Passivrauch bereits wissenschaftlich untersucht wurden. Insgesamt erfassten wir sieben Störungen, die auf Passivrauch zurück gehen und die Entwicklung im Kindesalter negativ beeinflussen:

1. Schwangere Frauen neigen abhängig vom Rauchkonsum häufiger zu Fehlgeburten oder
2. gebären Kinder mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.
3. Fast jeder zweite plötzliche Kindstod wird durch Passivrauch verursacht.
4. Passivrauchende Kinder leiden vermehrt unter Infektionen der Atemwege.
5. Neugeborene rauchender Mütter sind nicht nur unter-gewichtig, sondern weisen bereits bei Geburt (ebenso wie deren Mütter), eine statistisch signifikante Schilddrüsenvergrößerung auf.
6. Vorschulkinder rauchender Eltern weisen Verzögerungen der kognitiven Entwicklung auf.
7. Passivrauchen erhöht den Blutdruck bereits bei Vorschulkindern.

### **Schlussfolgerung:**

Die genannten Risiken können zweifelsfrei zu vermeidbaren dauerhaften Schäden von Kindern rauchender Eltern führen. Kinderschutz ist angesagt und wir Pädiater müssen uns für deren bessere Zukunft einsetzen.

Die Bedeutung der rauchfreien Umgebung für Kinder ist unbestritten, dies nicht nur auf öffentlichen Plätzen, sondern vor allem besonders zuhause.

**Lebenslauf:** Medizinaldirektor Dr. med. Rainer Schwertz

---

Dr. Schwertz hat an der Universität Düsseldorf Humanmedizin studiert und dort auch promoviert. Nach dem Studium arbeitete er als Geschwaderarzt bei der Bundesmarine in Kiel. Ersten Kontakt zu Heidelberg bekam er danach als Ausbildungsstipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft am Institut für Immunologie der Universität Heidelberg, deren Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Universitätskinderklinik er dann von 1991 bis 2005 war. Dazwischen lag ein Aufenthalt in USA an den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, für ein Jahr. Der heute 49-Jährige erhielt seine Anerkennung als Facharzt für Kinderheilkunde 1996, zwei Jahre später erwarb er die Schwerpunktbezeichnung Neonatologie. Dr. Schwertz arbeitet seit Dezember 2005 als Arzt im Gesundheitsamt des Rhein-Neckar-Kreises und erhielt seine Anerkennung als Facharzt für Öffentliches Gesundheitswesen und als stellvertretender Amtsleiter des Gesundheitsamtes 2008. Seit 21.4.2010 ist Herr Dr. Schwertz Leiter des Gesundheitsamtes des Rhein-Neckar-Kreises.

**Korrespondenzanschrift:**

---

**Medizinaldirektor Dr.,med. Rainer Schwertz**  
Amtsleiter Rhein-Neckar-Kreis -Gesundheitsamt-  
Kurfürstenanlage 38-40  
69115 Heidelberg  
Tel. 06221-5221836  
Fax: 06221-52291836  
rainer.schwertz@rhein-neckar-kreis.de

## **Lebenslauf: Prof.Dr. Martin Klett**

---

1943 geb. in Stuttgart

1963 Abitur

1963-68 Studium Humanmedizin Erlangen, Wien und Heidelberg

1968-69 Medizinalassistent

(Innere Medizin, Chirurgie und Pädiatrie)

1969 Praktikum Klin. Pharmakologie Uni Heidelberg

**Promotion Uni Heidelberg**, Mai **1971** Pathogen. arterielle Verschlusskrankheit (magna c.laude)

Ab Mai 1969 – Sept. 1972 Forschungsaufenthalt“

Embryonalpharmakologie“ FU Berlin

1972-1982 Pädiatr. Ausbildung und Kinderendokrinologie

1973 Aufbau pädiatr.Hormonlabor einschl. Thyreologie

1976 Method. Emtwicklung TSH-Screening aus Trockenblut

1978 Start TSH-Screening im Raum Heidelberg;

Gründung Arbeitsgem. Hypothyreosescreening mit jährlichen workshops (In den 90er Jahren integriert in Ges. f. Neugebore-  
nenscreening)

1980 Bundesweite Akzeptanz: Erweiterung TSH-Screening für  
Baden-Württemberg

### **1981 Habilitation und Venia legendi**

1982 Wechsel in den öff. Gesundheitsdienst mit der wiss.  
Zielsetzung Bevölkerungsmedizin in Kooperation mit der Uni  
Heidelberg zu integrieren.

1983 Buchherausgabe: Schilddrüsenfunktion bei Neugeborenen  
(Thieme)

1985 -1986 Amtsleiter Gesundheitsamt Heilbronn

1987-1989 Führungsakademie Baden-Württemberg mit Praktikum  
in Industrie und internat. Gesundheitswesen

1989-1991 **Amtsleitung Gesundheitsamt Rastatt-Baden-  
Baden** mit wiss. Arbeit zur Klärung der Dioxinbelastung der  
Bevölkerung in Rastatt

**1991- 2008** Versetzung zum **Gesundheitsamt Heidelberg**, dort  
Übernahme des Dezernats für Gesundheit und Veterinärwesen  
(wiss. Projekte zur Kinder-und Jugendgesundheit, der Zahngesund-  
heit, HIV, Tuberkulose, Pandemieprophylaxe, Öffentlichkeitsarbeit.)

**Korrespondenzanschrift:** Prof.Dr.med Martin Klett,.  
Panoramastr.91  
69126 Heidelberg  
meklett@gmx.de

## Inhaltsverzeichnis

---

001, Impressum

003, Vorwort

005, Referenten-Verzeichnis

012, Programm 2010

Vorträge

TOP1: Asphyxie, ZNS

---

017, V1, Bodamer

021, V2, Queisser-Wahrenfeld

027, V3, Obeid

032, V4, Schwab

037, V5, Schwab

040, V6, Thoms

042, V7, von Gontard

TOP2: Vit.D, Knochenstoffwechsel

---

046, V8, Böhles

052, V9, Dötsch

056, V10, Fricke

061, V11, Strowitzki

068, V12, Reichrath

080, V13, Herrmann

085, V14, Geisel

089, V15, Konrad

TOP3: Infektionen: Malaria, CMV

---

093, V16, Irle

098, V17, Bald

#### TOP4: Neugeborenenenscreening

---

102, Zielkrankheiten

103, V18a, Zabransky, Hypothyreose

124, V18b, Zabransky, AGS

140, V19, Rauterberg, metabolische Störungen

146, V20, Trefz

152, V21, Rauterberg, Hörscreening

156, V22, Plinkert

#### TOP5: Fetale Programmierung

---

162, V23, Harder

173, V24, Hartner

177, V25, Menendez-Castro

178, V26, Tzschoppe

183, V26, Fahlbusch

#### TOP6: Pankreas; genetischer DM

---

184, V27, Saenger

186, V28, Driesel

#### TOP7: Varia

---

197, V29, Thoms

199, V30, Schwertz, Klett