In der vorliegenden Monografie „SGA-Syndrom: Ernährung und Wachstum“ werden Beiträge des 2. interdisziplinären SGA-Workshops (Februar 2004) zusammengefasst. Es werden die intrauterinen und postnatalen Ernährungseinflüsse auf die weitere Entwicklung des Kindes diskutiert. Es werden u.a. die Grundlagen der komplexen Zusammenhänge zwischen Ernährung und Wachstum, aber auch praktische Aspekte der Ernährungsberatung der Schwangeren, die Bedeutung des Homozysteins auf die kindliche Entwicklung, die genetische Steuerung des fetalen Wachstums, aktuelle Aspekte der fetalen Gewichtseinschätzung, die Regulation des Sättigungshormons und Wachstumsfaktors Leptin, die Zusammenhänge zwischen Ernährung und pulmonaler Entwicklung, der schädliche Einfluss des Rauchens auf die fetale Entwicklung, psychologische und endokrine Aspekte (Einfluss der Wachstumshormontherapie auf Muskelmasse und Gewichtszunahme; Richtlinien der GH-Therapie bei SGA) behandelt. Die Themenbereiche wenden sich an Geburtshelfer, Perinatologen, Neonatologen und Pädiater.

ISBN 3-89445-340-0

S. Zabransky (Hrsg.)

SGA-Syndrom: Ernährung und Wachstum

Jonas

Siegfried Zabransky (Hrsg.)

SGA-Syndrom

Small for Gestational Age

Ernährung und Wachstum

Jonas Verlag

Siegfried Zabransky (Hrsg.)

SGA-Syndrom: Ernährung und Wachstum

Jonas Verlag

Zweiter Interdisziplinärer Workshop der SGA-Syndrom Arbeitsgruppe

13.-14.Februar 2004, Fasanerie Zweibrücken

SGA-Syndrom: Ernährung und Wachstum

Intrauterine und postnatale Ernährungseinflüsse auf die Entwicklung des Kindes

Herausgegeben von Prof. Dr. med. Siegfried Zabransky
(Institut für Pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin/Homburg)
in Zusammenarbeit mit der multidisziplinären Arbeitsgruppe der Universitäts-Frauen- und Kinderkliniken Berlin-Bonn-Erlangen-Frankfurt/Main-Gießen-Homburg/Saar-Magdeburg und Kliniken in Saarbrücken

unter Mitarbeit von

K. Bauer, H. Böhles, I. Brandt, P. Bung, J. Dötsch, Th. Eggermann, Th. Harder, F. Haverkamp, W. Herrmann, M. Kirschbaum, U. Meißner, J. Möller, R. Obeid, I. Östreicher, U. Piro, A. Plagemann, Chr. Plank, M. Ranke, R. Schild, E. Schoof, R. Schweizer, R. Stillger, H. Wollmann

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme
Ein Titeldatensatz für diese Publikation ist bei
der Deutschen Bibliothek erhältlich.

© 2004 Jonas Verlag
für Kunst und Literatur GmbH
Weidenhäuser Str. 88
D-35037 Marburg
www.jonas-verlag.de

Druck: Fuldaer Verlagesagentur

ISBN.....

Vorwort

„Ernährung und Wachstum“ war das Leitthema des 2. interdisziplinären SGA-Workshops (13.-14.2.2004 im Landschloss Fasanerie Zweibrücken/Pfalz). Wie bereits beim 1. Workshop 2003 wurden die meisten Beiträge in einem Buch zusammengefasst, das hiermit einem größeren Interessentenkreis vorgelegt werden kann.

Nachdem Prof. Bung (Bonn) aus der Sicht des beratenden Arztes in der Praxis auf die Bedeutung der quantitativ und qualitativ richtigen Ernährung in der Schwangerschaft und deren Einfluss auf die spätere Entwicklung des Neugeborenen und des Kindes und die Bedeutung der Mikronährstoffe und Genussgifte (Alkohol, Nikotin) einging, stellte Prof. Böhles (Frankfurt) die komplexen Zusammenhänge der Ernährung und die genetische Regulation wachstumsstimulierender Faktoren, das ICP-Modell, die Bedeutung der Ernährung in den verschiedenen Entwicklungsstufen, ihren Einfluss auf prä- und postnatales Wachstum und die Auswirkungen der Mikronährstoffversorgung auf das Wachstum (Zink, Eisen, Kupfer, Ca, P, Vitamine) dar. Prof. Schild ging auf das Problem der fötalen Gewichtseinschätzung ein.

Über die Bedeutung der Homocysteins für die fetale und spätere kindliche Entwicklung referierten Herr Prof. Herrmann und Frau Dr. Obeid (Homburg/Saar). Schlechter B-Vitaminstatus in der frühen Lebensphase, sogar schon zum Zeitpunkt der Empfängnis, kann einen negativen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben. Abort, Schwangerschaftskomplikationen, Totgeburt, Neugeborene mit zu geringem Geburtsgewicht (SGA), Neuralrohrdefekte (NRD) und schwere angeborene Anomalien werden mit erhöhten Hcy-Konzentrationen und schlechtem B-Vitaminstatus in Zusammenhang gebracht. Nach der Geburt und im ersten Lebensjahr kann es, wegen der geringen Vitamin B-12-Konzentration in der Muttermilch und dem noch unreifen kindlichen Intrinsic-Faktor, zu einer verringerten Aufnahme von Vitamin B12 kommen.

Weitere Beiträge:

Dr. Eggermann (Aachen): Übersicht zu genetischen Komponenten des pränatalen Wachstums und dessen Störungen.

Dr. Harder, Prof. Plagemann (Berlin): Ernährung und perinatale Programmierung von Adipositas: Zur epidemiologischen Evidenzlage.

Prof. Bauer (Frankfurt): Ernährung bei Frühgeborenen.

Prof. Mihatsch (Ulm): Nahrungsaufbau bei sehr kleinen Frühgeborenen. Muttermilch für Frühgeborene - was ist bewiesen?

Prof. Kirschbaum (Saarbrücken):Rauchen in der Schwangerschaft.

PD Dr. Dötsch (Erlangen) und seine Arbeitsgruppe stellten eigene Daten zum Regulationssättigungs- hormon und Wachstumsfaktor Leptin bei der durch IUGR komplizierten Schwangerschaft vor.

Die komplizierten Zusammenhänge zwischen Wachstum, Gedeihen und pulmonaler Entwicklung referierte Prof. Möller (Saarbrücken). Frau Prof. Brandt stellte eindrucksvolle Entwicklungsdaten kleiner Früh-/Mangelgeborener und die Zusammenhänge zwischen Ernährung, Aufholwachstum des Kopfumfangs und der Prognose vor.

Das Thema „Die psychologischen Aspekte essgestörter SGA-Kinder“ (Prof. Haverkamp, Bonn) schloss den Themenkreis.

Zuvor gingen Dr. Schweizer (Tübingen) und Prof. Zabransky (Homburg) auf endokrine Aspekte ein. Schweizer: Einfluss von Wachstumshormon, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung bei Kindern mit SGA.

Zabransky: Empfehlungen zur WH-Therapie von SGA-Kindern.

Die interdisziplinäre Betrachtung der mit SGA und IUGR im Zusammenhang stehenden Fragen und Probleme wir zunehmend an Bedeutung gewinnen. Das vorliegende Buch will einen kleinen Beitrag als Informationsquelle für Interessierte leisten.

Der 3. interdisziplinäre SGA-workshop wird vom 27.-28.2.2005 in Homburg/Saar (Schlossberghotel) abgehalten. Leitthema: Risiken für die Entwicklung des Nervenssystems bei SGA und IUGR. Informationen: www.sga-syndrom.de ; info@sga-syndrom.de . Ich danke allen, die am Gelingen dieses Buches beigetragen haben und wünsche mir weiterhin lebhaftes Interesse an unserem Arbeitskreis SGA-Syndrom

Homburg/Saar, im Juni 2004 Prof. Dr. Siegfried Zabransky

Adressenverzeichnis der Erstautoren

Prof. Dr. med. Karl **Bauer**
Universitätskinderklinik/ Neonatologie
Theodor Stern Kai 7
D-60590 Frankfurt/Main
Tel. +49(0)69-6301-5120
Fax.+49(0)69-6301-6763
karl.bauer@kgu.de

Prof. Dr. med. Hanjosef **Böhles**
Universitätskinderklinik
Theodor Stern Kai 7
D-60590 Frankfurt/Main
Tel. +49(0)69-6301-6473
Fax.+49(0)69-6301-5229
Hansjosef.boehles@kgu.de

Frau Prof. Dr. med. Ingeborg **Brandt**
Universitätskinderklinik
Adenauerallee
D-53113 Bonn
Tel. +49(0)228-287-3239
Fax.+49(0)228-3314
Ingeborg.brandt@ukb.uni-bonn.de

Prof. Dr. med Peter **Bung**
Gynäkologische Praxisklinik,
Friedensplatz 9
D-53111 Bonn
gyn-praxisklinik-bonn@t-online.de

PD Dr. med. Jörg **Dötsch**
Universitätskinderklinik
Loschgestr. 15
D-91054 Erlangen
Tel: +49-9131-853-3131
Fax: +49-9131-853-6097
JoergWDoetsch@yahoo.com

Dr. rer.nat. Thomas **Eggermann**
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum der RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
D-52074 Aachen
Tel. +49 (0) 241 8088008
Fax +49 (0) 241 8082394
teggermann@ukaachen.de

Dr. med. Thomas **Harder**, M.Sci (Epidemiology)
AG Experimentelle Geburtsmedizin
Klinik für Geburtsmedizin,
Charite Universitätsmedizin Berlin,
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
Tel. +49-30-450-524068
Fax.+40-30-450-524922
thomas.harder@charite.de

Prof. Dr. med. Fritz **Haverkamp**
Universitätskinderklinik
Adenauerallee
D-53113 Bonn
Tel: +49-228-287-3289
Fax: + 49-228-287-3314
f.haverkamp@uni-bonn.de

Prof. Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Wolfgang **Herrmann**
Leiter Klinisch-Chemisches Zentrallabor
Universitätskliniken des Saarlandes
Gebäude 40
D-66421 Homburg/Saar
Tel: 06841-16-23081
Fax: 06841-16-23109
kchwher@uniklinik-saarland.de

Prof. Dr. Dr.med. Michael **Kirschbaum**
Chefarzt der Frauenklinik
Caritasklinik St. Theresia
Rheinstr. 266113 Saarbrücken
Tel. +49-681-406-1300
Fax. +49-681-406-1383
m.kirschbaum@caritasklinik.de

Prof. Dr. med. Jens C. **Möller**
Chefarzt Klinik für Kinder und Jugendmedizin
Klinikum Saarbrücken
Winterberg 1
D-66119 Saarbrücken
j.moeller@klinikum-saarbruecken.de
Tel. +49-681-963-2149
Fax.+49-681-963-2126

Dr. med. Roland **Schweizer**
Universitätskinderklinik
Hoppe-Seyler-Straße 1
D-72076 Tübingen
Tel. 07071-29-83781
roland.schweizer@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. med. Siegfried **Zabransky**
Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin
Im Fuchstal 8
D-66424 Homburg/Saar
Tel. +49(0)6841-172 785
Fax. 01212-5-152-13-672
info@sga-syndrom.de

1. Ernährung und Wachstum

Hansjosef Böhles

Unter Hungerbedingungen, wie sie in Deutschland nach dem Zweiten Weltkrieg bestanden, wurde bei Kindern eine Wachstumsretardierung von 10 bis 20 Monaten beobachtet. Diese Beobachtung unterstreicht die Bedeutung der Ernährung als wesentliche Einflusskomponente auf das normale Wachstum. Bei einer Malnutrition besteht nicht nur ein kalorisches Problem, sondern ein Mangel an spezifischen Nahrungsbestandteilen, die Einfluss auf das Wachstum haben können. Energiebildung, Versorgung mit Cofaktoren und Gewebebausteinen sind die verbindenden Komponenten zwischen Nahrungsaufnahme und Wachstum.

1. Allgemeine Gesichtspunkte des Einflusses der Nahrung auf die genetische Regulation wachstumsstimulierender Faktoren

Wachstumssteigernde Faktoren wirken nicht nur über klassische endokrine, sondern auch über parakrine, juxtakrine und autokrine Mechanismen. Die Regulation ihrer Wirkung kann über die Einzelfaktoren selbst, über ihre Bindungsproteine oder ihre Rezeptoren erfolgen. Kenntnisse über Gen-Nahrungsmittelinteraktionen in kritischen Entwicklungsmomenten haben eine zentrale Bedeutung für die Regulationsmechanismen des Wachstums. Am Mausmodell (C57BL/6J-hg/hg) konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Nahrungszusammensetzung z.B. die Wirkungen des Genotyps hg auf das Wachstum modulieren kann (1).

Hormone, die eine besondere Rolle im Wachstumsprozess spielen, insbesondere Wachstumshormon, die Schilddrüsenhormone und Insulin, signalisieren Nährstoffverfügbarkeit und bestimmen die Aktivität substratbezogener Transporter und geschwindigkeitsbestimmender Enzyme. Änderungen der Nährstoffzufuhr können die Verfügbarkeit und Aktivität präexistierender Proteine verändern oder die Synthese neuer Proteine beeinflussen, indem der Gen-Transskriptionsprozess bzw. der posttranslationale Verarbeitungsprozess des Gen-produkts beeinflusst wird.

In den Geweben ausgewachsener Personen mit ausgeglichener Energiebilanz besteht ein Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen Genprodukten. Im Entwicklungsalter dagegen sind die Regulationsmechanismen zugunsten eines Nettowachstums verschoben. Wachstum ist dabei von der verfügbaren Energiemenge nach Deckung des Bedarfs für Thermoregulation und Körperaktivität abhängig. Die Betrachtung der Energiezufuhr in Abhängigkeit des Energiebedarfes hat eine wesentlich höhere Aussagekraft als die alleinige Aussage über die Energieaufnahme. Die Plasma IGF-1 Konzentrationen werden daher hauptsächlich durch die Nettoenergieverfügbarkeit beeinflusst. Es besteht eine starke positive Korrelation zwischen der Plasma-IGF-1 Konzentration und der Wachstumsgeschwindigkeit. Eingehendere Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass eine Absenkung der Energiezufuhr beim Fasten zu einem verminderten Knorpelwachstum führt. Dem Abfall der kartilaginären Wachstumsaktivität geht der Abfall der Plasma IGF-1 Konzentration voraus (2).

Der Ernährungszustand reguliert gewebespezifisch die Expression des Wachstumshormonrezeptors. Im Zustand der Unterernährung ist der hepatische Wachstumshormonrezeptor down-reguliert während er in der Muskulatur up-reguliert ist (3). Diese gewebespezifische Antwort der Wachstumshormonregulation in Abhängigkeit des Ernährungszustandes legt nahe, dass eine geringe Nahrungsaufnahme in einer verminderten hepatischen IGF-1 Produk-

tion und damit in einem vermindertem Wachstum resultiert. Die Rezeptorvermehrung am Muskel dagegen weist auf eine Zunahme der direkten metabolischen Wachstumshormonwirkungen hin, wodurch Glukose gespart und Fettutilisation gefördert würden. Dahinter steckt eine Optimierungsphilosophie des Organismus bei Energiemangel primär den glukoseabhängigen Organen das Überleben zu ermöglichen. Gewebewachstum hat in dieser Situation somit eine nachgeordnete Bedeutung.

Innerhalb weniger Tage des Nährstoffmangels fällt die IGF-1 Konzentration exponentiell ab. Klinische Untersuchungen konnten zeigen, dass es während einer zehntägigen Fastenperiode zu einem zunehmendem Abfall der IGF-1 Konzentrationen kam, wobei bereits nach fünf Tagen für einen Hypopituitarismus typische Konzentrationen erreicht wurden. Die IGF-1 Konzentrationen waren mit der Stickstoffbilanz korreliert, was ganz allgemein als Hinweis auf die Bedeutung des Proteinstoffwechsels gewertet werden kann. Mit der Wiederauffütterung kam es schnell wieder zu einer Normalisierung der IGF-1 Konzentrationen (4). Dieser Abfall ist durch die Verminderung der hepatischen IGF-1 Genexpression, die auch in nicht-hepatischen Geweben erfolgt, verursacht. Sowohl die Kalorien- als auch die Proteinaufnahme spielen dabei eine Rolle.

Experimentell kann die IGF-1 Aktivität in Normalserum durch die Zugabe von Serum mangelernährter Patienten gehemmt werden; dies spricht für zirkulierende IGF-1 Inhibitoren (5, 6). Der Abfall der IGF-1 Aktivität wird jedoch nicht alleine auf die alleinige Anwesenheit von Inhibitoren zurückgeführt. IGF-1 und -2 werden im Nüchternzustand viel weniger durch Wachstumshormon stimuliert als im Zustand der ausreichenden Fütterung. Die abgeschwächte Antwort war für IGF-1 stärker ausgeprägt als für IGF-2 (7). Diese Untersuchungen zeigen, dass IGF-Messungen im Rahmen der Einschätzung eines Ernährungsproblems bzw. einer ernährungsbezogenen Erkrankung durchaus nützlich sein können. Bei Kindern ohne Wachstumshormonmangel sollten bei niedrigen IGF-1 Konzentrationen daher auch ernährungsbezogene Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Die Geschwindigkeit der IGF-1 Normalisierung im Rahmen der Wiederauffütterung ist ein sensitiverer Indikator der metabolischen Situation als z.B. die Messung der Serumalbuminkonzentration.

Die Ernährung ist ebenfalls ein wichtiger Regulator des Wachstumshormonrezeptors und der Wachstumshormonbindungsproteine (8). Die Regulation der Serum-IGFBP-3- wie auch der IGF-1 Konzentration erfolgt hauptsächlich über Wachstumshormon. IGFBP-1 dagegen wird im wesentlichen durch die Nährstoffzufuhr beeinflusst. Im Nüchternzustand steigt IGF-1 rasch an, während IGFBP-1 bei Wiederauffütterung supprimiert wird. Diese Effekte sind durch Insulin bedingt, welches die IGFBP-1 Genexpression hemmt. Dieser Effekt ist durch die intrazelluläre Verfügbarkeit von Glukose bedingt. In der Folge ist es verständlich, dass bei Unterernährung und Diabetes mellitus die IGFBP-1 Konzentrationen erhöht sind und bei Wiederauffütterung rasch wieder abfallen.

2. Das ICP-Modell

Die Analyse der menschlichen Wachstumskurve entsprechend dem von Karlberg et al. (9) beschriebenen „Infancy-Childhood-Puberty (ICP)"-Modell beschreibt die kumulierenden physiologischen Einflüsse auf das Wachstum in ihrem dynamischen Zusammenhang. Die „Infancy"-Komponente ist dabei weitgehend ernährungsbeeinflusst, während die „Childhood"-Komponente durch die Wachstumshormonausschüttung bedingt ist. Die „Puberty"-Komponente repräsentiert die Summe der Einflüsse von Wachstumshormon und Sexualsteroiden. Kinder mit Wachstumshormonmangel wachsen daher zumindest während der ersten mindestens sechs Lebensmonate durchaus normal. Der Beginn der „Childhood"-Komponente ist positiv mit der Ernährungsintensität während der „Infancy"-Komponente korreliert. Ein geringer Längenzuwachs in der ernährungsabhängigen Phase wird offensichtlich durch einen frühen Beginn der „Childhood"-Komponente kompensiert. Sitzhö-

he und Extremitätenlänge werden im zeitlichen Ablauf der drei Komponenten unterschiedlich beeinflusst. Ein Zuwachs an Sitzhöhe ist mehr durch die „Infancy"- und die „Puberty"-Komponente bedingt. Der Zuwachs an Extremitätenlänge dagegen erfolgt im Rahmen der „childhood"-Komponente.

3. Der Einfluss der Ernährung auf das Wachstum während unterschiedlicher Entwicklungsperioden

Der entscheidende Faktor im Einfluss der Ernährung auf das Wachstum ist die Wachstumsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt des Nahrungsmangels. Die somatische Wachstumsrate ist nie mehr im Leben so hoch wie während der Fötalzeit. Obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit nach der Geburt stark abnimmt, ist sie trotzdem in den ersten drei Lebensjahren, insbesondere im ersten Lebensjahr, sehr hoch. Das erste Lebensjahr ist die hinsichtlich der Auswirkungen einer Mangelernährung vulnerabelste Periode. Nach einer Malnutritionsperiode ist das Wachstum zum Ausgleich des Längen- und Gewichtsdefizits im Sinne eines Aufholwachstums beschleunigt. Je nach der Dauer der Malnutritionsperiode ist der Versuch des Aufholwachstums unterschiedlich erfolgreich.

3.1 Ernährung und pränatales Wachstum

Fötales Wachstum ist das Ergebnis genetischer Einflüsse und modifizierender exogener Einflüsse, unter denen die fötale Ernährung am wichtigsten ist. Die fötale Nährstoffversorgung ist hauptsächlich durch Plazentawachstum und die uterine Blutzufuhr beeinflusst. Die limitierenden Substrate sind Sauerstoff, Glukose und Aminosäuren. In einer normalen Schwangerschaft besteht ein direkter Zusammenhang zwischen mütterlicher Blutglukosekonzentration im dritten Trimenon und dem Geburtsgewicht (10). Hierdurch wird exemplarisch deutlich, dass die fötale Insulinsekretion für das Wachstum entscheidend ist (11). Es wird im allgemeinen angenommen, dass die Zufuhr von zu wenig Nährstoffen eine relativ geringe Wirkung auf das fötale Wachstum hat. Ein Hungerzustand, wie er in Holland 1944–45 beobachtet wurde, führte nur dann zu einer Verminderung des Geburtsgewichts, wenn die mütterliche Kalorienzufuhr im dritten Schwangerschaftstrimenon von 1500 kcal/Tag unterschritten wurde (12). Geringere Grade der Unterernährung können Langzeitkonsequenzen für das postnatale Wachstum und die Entwicklung haben. Diese Untersuchungen ergaben auch Hinweise auf Effekte über eine Generation hinweg, d.h. Frauen, die im ersten Schwangerschaftstrimester hungerten, gebaren Töchter mit normalem Geburtsgewicht; aber wenn die Töchter selbst wiederum Kinder gebaren, hatten diese ein geringeres Geburtsgewicht als erwartet. Daraus wurde geschlossen, dass die großmütterliche Unterernährung das Uteruswachstum der zukünftigen Mütter beeinflusst hatte (13).

3.2 Einfluss der Ernährung auf das postnatale Wachstum

3.2.1 Einfluss der Nahrungsrestriktion auf das Wachstum

Wachstum braucht eine positive Nettoenergiebilanz. Darin sind Nährstoffe für die Grundenergieversorgung als auch für den Gewebeneuaufbau eingeschlossen. Der Energiebedarf für die Gewebesynthese übersteigt die Energiemenge, die in den gebildeten Peptid-bindungen enthalten sind (14). Der wachstumsbezogene kalorische Bedarf ist relativ gering, wenn man von den ersten Monaten des ersten Lebensjahres absieht, in denen bis zu 30% des Energieverbrauches wachstumsbezogen sind (15); in Zeiten der Erholung von einer Malnutrition übersteigt die Gewichtszunahme das 7–15fache des Normalen (16). Nach dem ersten Lebensjahr übersteigt der Energiebedarf für körperliche Aktivität den für das Gewebewachstum (17). Ein vermindertes Wachstum ist ein sensitiver klinischer Marker einer Unterernährung, wobei die Verminderung der Ge-

wichtszunahmegeschwindigkeit die der Wachstumsgeschwindigkeit vorausgeht. Beide Maße sind sensitiver als eine altersbezogene Verminderung der Höhe (18).

Der spezielle Substratbezug der Nährstoffeinschränkung (Protein, Protein-Kalorien, Kohlenhydrate, Fett) wirkt sich auf das Wachstumsmuster aus. Einzelne Fettsäurefamilien haben offensichtlich keinen Einfluss auf die Konzentrationen von Serumwachstumsfaktoren, wie an einer Studie mit Fischölsupplementen gezeigt werden konnte (19). Gewebe wachsen dreiphasisch, die mit einer Zunahme der Zellzahl beginnt, dann in einer Vermehrung der Zellzahl und Zellgröße übergeht, um dann in einer reinen Zellhypertrophie zu enden (20). Die Zeit, in der es in bestimmten Geweben zu einer Vermehrung der Zellzahl kommt, ist kritisch und abhängig vom Ernährungszustand. Nach dieser Periode ist nur noch eine Zellhyperplasie möglich, die jedoch auch bei verbesserter Nährstoffsituation nicht mehr voll kompensatorisch ist (21).

3.2.2 Der unterschiedliche Einfluss einer Unterernährung auf das Organwachstum

Unterernährung hat unterschiedliche Auswirkungen auf das Organwachstum. So wird z.B. das Zahnwachstum früher betroffen als das von Knochen, und Knochen wachsen besser als weiche Gewebe wie Muskulatur und Fett. Skelettreifung ist weniger betroffen als Skelettwachstum, und im Gehirn ist die Myelinisierung weniger betroffen als das Gesamtwachstum. Eine frühzeitige Mangelernährung kann den Organismus dauerhaft schädigen, wobei jedoch unterschiedliche Gewebe unterschiedlich betroffen sein können. Allgemein kann formuliert werden: Organismen, die sehr frühzeitig unterernährt werden, haben kleinere Organe mit weniger Zellen, und relativ zu ihrer verminderten Gesamtgröße haben sie ein dysproportioniert großes Gehirn und große Knochen, ein normal großes Herz und Nieren und eine Verminderung der Skelettmuskulatur (22). Während eine Mangelernährung das Wachstum vermindert, kann eine exzessive Nährstoffzufuhr zu einem verstärkten Wachstum führen (23). Dies wurde sowohl an Ratten wie auch bei Menschen gezeigt (24). Überernährte Kinder sind nicht nur dick, sondern auch groß und haben eine vermehrte Körpermagermasse (24). Lange Wachstumsstillstandperioden manifestieren sich an einer verminderten Beinlänge. Zwischen Nahrungsverfügbarkeit und Beinlänge konnte eine Korrelation nachgewiesen werden (25). Bei schlechter Nährstoffversorgung ist das Wachstum der Sexualorgane zum Zeitpunkt der Pubertät relativ weniger vermindert als das anderer Organe. Nährstoffeinschränkung führt zu einer verlangsamten Produktion des *stratum germinativum* der Haut, aber gleichzeitig auch zu einer verminderten Hautabschilferung, so dass in der Differenz die Hautdicke normal bleibt (26). Unter diesen Bedingungen wird Eiweiß nicht nur in nicht ausreichender Menge zugeführt, sondern zusätzlich verbraucht, so dass eine Reduktion der Körperzellmasse resultiert. Obwohl die Fettmasse vermindert ist, ist eine Verminderung des Körpergewichtes durch die Flüssigkeitsretention im Extrazellulärraum (Hungerödeme) maskiert.

3.2.3 Energie- und Proteinbedarf für das Gewebewachstum

Der wachstumsbezogene Nahrungsbedarf kann am besten bei schnell wachsenden Säuglingen festgestellt werden. Die Nettoproteinsynthese resultiert aus der gleichzeitigen Synthese und Degradation von Eiweiß. Die Nettoproteinsynthese von 1g resultiert von 7,5g Synthese und 6,5g Degradation. Wenn der Nettoproteinzuwachs gegen den Energieverbrauch aufgetragen wird, ergibt sich für einen 0-Proteinzuwachs ein Energiebedarf von 40 kcal/kg/Tag. Dieser Energiebedarf wird somit allein für Proteinauf- und -abbau benötigt. Wenn der Nettoproteinzugewinn gegen die zugeführte Proteinmenge aufgetragen wird, schneidet die Regressionslinie die X-Achse bei einer Proteinzufuhr von 0,3–0,4 g/kg/Tag. Diese Menge beschreibt die minimale Proteinzufuhr, um ei-

nen Nettoproteinabbau zu vermeiden. Eine Aminosäurezufuhr von ca. 0,4 g/kg/Tag bei 40 kcal/kg/Tag Energiezufuhr gibt das absolute Minimum für die Körperproteinstabilität an. Zur Aufrechterhaltung der Gewichtsstabilität werden weitere 10 kcal/kg/Tag benötigt. Der Energiebedarf pro kg Körpergewicht nimmt mit zunehmendem Alter ab. Er beträgt in den ersten sechs Lebensmonaten ca. 120 kcal/kg/Tag und ca. 110 kcal/kg/Tag in den nächsten sechs Monaten. Eine effiziente Proteinausnutzung kann bei einem Energie/Protein-Verhältnis von 24–31 kcal/g Eiweiß erwartet werden. Während des zweiten und dritten Lebensjahres ist der Energiebedarf immer noch ca. 100 kcal/kg/Tag.

Während der folgenden Jahre besteht folgender Kalorienbedarf:

- 4.–6. Lebensjahr: ca. 90 kcal/kg/Tag
- 7.–9. Lebensjahr: ca. 80 kcal/kg/Tag
- 10.–12. Lebensjahr: ca. 70 kcal/kg/Tag
- 13.–15. Lebensjahr: ca. 60 kcal/kg/Tag

Der ausgereifte Organismus hat einen Energiebedarf von ca. 40–50 kcal/kg/Tag. Interessanterweise sind Diäten mit einem Fettanteil von <22% mit einem verminderten Wachstum verbunden (27). Es konnte bei Kindern aus einem Elendsvorstadtsviertel in Sao Paulo (Brasilien) keine signifikante Assoziation zwischen Wachstumseinschränkung und Energieverbrauch festgestellt werden. Wachstumseingeschränkte Mädchen zeigten jedoch einen niedrigeren Energiebedarf als Knaben. Damit kann evtl. das hohe Adipositasrisiko wachstumseingeschränkter Mädchen erklärt werden (28). Variationen des Ruheenergiebedarfs stehen in Beziehung zu den Veränderungen der Muskelproteinsynthese. Die ist weitgehend auf den Energiebedarf für die Muskelproteinsynthese zurückzuführen (29).

4. Die Auswirkungen der Mikronährstoffversorgung auf das Wachstum

Neben einer ausreichenden Proteinzufuhr werden eine Reihe von Mikronährstoffen für das Wachstum als essentiell angesehen.

4.1 Zink

Zink ist seit langem als ein essentieller Mikronährstoff für das Wachstum erkannt. Es ist als Bestandteil einer Vielzahl von Enzymen an den metabolischen Abläufen beteiligt. Zinkmangel beeinflusst mehrere wesentliche biologische Funktionen, wie z.B. Genexpression, Proteinsynthese, Immunität, Skelettwachstum und -reifung, Gonadenentwicklung, Geschmackswahrnehmung und Appetit. Kleinwuchs ist ein klassisches Merkmal des schweren Zinkmangels (30). Zink beeinflusst die Sekretion von Wachstumshormon, IGF-1, Schilddrüsenhormonen und Sexualsteroiden. Beim Zinkmangel ist die Konzentration des zirkulierenden IGF-1 sowie die hepatische Wachstumshormonrezeptordichte vermindert. Die Wachstumshormonkonzentration selbst ist nicht betroffen (31). Die eleganteste Nachweismethode eines Zinkmangels ist die Beurteilung der Reaktion auf eine Zinksupplementierung. In einer placebokontrollierten Untersuchung, die in Äthiopien an kleinwüchsigen Kindern durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass das Wachstum signifikant zunahm, wenn für 6 Monate 10 mg Zink/Tag supplementiert wurden. Die Zinkkonzentrationen im Serum und in den Haaren waren dabei positiv mit dem linearen Wachstum korreliert (32). Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden einer Metaanalyse von 22 Zinksupplementierungsuntersuchungen bei Kindern überein (33). Der wachstumsstimulierende Effekt von Zink war jedoch bei Knaben stärker ausgeprägt als bei Mädchen (34). Für gestillte Kinder ist anzumerken, dass der Zinkgehalt der Muttermilch nicht durch die mütterliche Diät beeinflusst wird. Ein kritischer Faktor jedoch ist die Verschlechterung der Bioverfügbarkeit durch Cerealien (35).

4.2 Eisen

Eisen hat einige, nicht hämatologische Funktionen. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen hinsichtlich der Wirkung von Eisen auf das Wachstum sind unterschiedlich. Es steht jedoch außer Frage, dass Eisenmangel sowohl die motorische als auch die mentale Entwicklung nachhaltig beeinflusst (36). Eine kritische Zeitperiode dafür liegt zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 2. Lebensjahr, also der Zeit mit häufig auftretenden Eisenmangelanämien.

4.3 Kupfer

Kupfermangel kann bereits bei niedrigem Geburtsgewicht auftreten. Gehäuft jedoch muss mit ihm bei reiner Kuhmilchfütterung, Malnutrition und Durchfall gerechnet werden. Bei Frühgeborenen kann Kupfermangel eine systemische Knochenproblematik auslösen (37). Der Einfluss von Kupfer auf das Wachstum wurde vor allem bei Kindern in der Erholungsphase nach einer Mangelernährung studiert (38). Die mit Kupfer supplementierten Säuglinge zeigten ein signifikantes Gewichts-, aber nicht Längenaufholwachstum.

4.4 Kalzium und Phosphor

Ohne eine ausreichende Supplementierung von Kalzium, Phosphor und andere anorganische Substanzen, wie Magnesium, Mangan und Fluor, ist kein adäquates Knochenwachstum möglich. Eine problematische Absenkung der Serumphosphatkonzentration ist regelmäßig bei der Wiederauffütterung von Patienten nach längeren Hungersituationen, wie z.B. bei der Anorexia nervosa, zu sehen (39).

4.5 Vitamine

Vitamine haben hinsichtlich des ungestörten Ablaufes von Wachstumsvorgängen eine große Bedeutung.

Vitamin A kontrolliert sowohl die Osteoblasten- als auch die Osteoklastenaktivität. Eine Vitamin A Überdosierung, wie sie bei der regelmäßigen Aufnahme angereicherter Nahrungsmittel oder pharmakologischer Mengen auftreten kann zu einer Verlangsamung des Skelettwachstums führen. Ein Vitamin A-Mangel dagegen führt zu einer Störung der „Modellierungsvorgänge" an den Knochenendigungen.

Vitamin B2-Mangel (Riboflavin) ist mit einer gravierenden Wachstumsbeeinträchtigung verbunden.

Vitamin C Mangel führt zu einer ungenügenden Bildung interzellulärer Knochensubstanz, und neu gebildeter Knorpel ist nicht ausreichend kollagenisiert. Skorbut, als schwerste Form des Vitamin C-Mangels, ist mit einem verminderten Wachstum im Bereich der epiphysären Wachstumsfugen verbunden.

Vitamin D-Mangel führt zu einer ungenügenden Mineralisierung des epiphysären Knorpels.

5. Der Einfluss ausgewählter ernährungsbezogener Erkrankungen auf das Wachstum

5.1 Kwashiorkor

Bei schwerer Proteinmalnutrition (Kwashiorkor) findet trotz normaler oder sogar erhöhter Wachstumshormonkonzentrationen kein regelrechtes Längenwachstum mehr statt (40). Die zirkulierenden IGF-1 Konzentrationen sind entsprechend dem Ausmaß der Malnutrition vermindert. Wenn bei Schulkindern die tägliche Kalorienzufuhr 12 kcal/kg unterschreitet, stellt sich in Folge einer Verminderung der Wachstumshormonrezeptordichte eine Unempfindlichkeit gegenüber Wachstumshormon ein. Ausgelöst wird Kwashiorkor, die schwerste Form einer Proteinmalnutrition, häufig durch Infektionen (Tuberkulose!) bei gleichzeitig im Verhältnis zu den Kalorien zu geringer Proteinzufuhr. Die klassischen Krankheitssymptome sind: Wachstumsretardierung, Hypalbuminämie mit Ödemen, Haar- und Hautveränderungen. Normalerweise dunkles Haar wird fein, depigmentiert

oder „orange"-farben und kann in Büscheln ausfallen. Das eingeschränkte Wachstum gründet sich auf eine verzögerte Skelettentwicklung mit subnormaler Mineralisation, Corticalisverdünnung der langen Röhrenknochen, verminderter Trabekulierung und Wachstumsstillstand. Nach entsprechender Wiederauffütterung ist ein vollständiges Aufholwachstum möglich.

5.2 Diabetes mellitus (DM)

Insulin fördert die Kalorienspeicherung durch direkte Einwirkung auf Fett und Muskulatur. Es wirkt permissiv auf die proteinanabole Wirkung von Wachstumshormon. Wachstumshormon bewirkt bei hypophysektomierten und zusätzlich pankreatektomierten Tieren nur eine geringe N-Retention. Erst nach Insulinsubstitution ist eine Verbesserung der N-Bilanz zu erzielen (41). Der D.m.Typ I ist ein geradliniges Modell, bei dem ein verändertes Wachstum und Veränderungen der IGF-1 Konzentration auf eine gestörte Nährstoffverwertung zurückgeführt werden können. Es bestehen erhöhte Konzentrationen zirkulierender metabolischer „Brennstoffe" (Glukose, freie Fettsäuren, Ketonkörper, Aminosäuren) bei einer wegen des Insulinmangels verminderten Anabolie.

Nach der Manifestation des D.m. im Kindesalter wurde eine allgemeine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit von – 0,7 SD beobachtet (42). Von Kindern mit bereits längere Zeit bestehendem D.m. Typ I wurde eine Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit von ca. 0,5 cm/Jahr berichtet (43). Gleichfalls existieren Berichte über einen ausgeprägten Kleinwuchs bei Kindern mit einem D.m. Typ I seit > 6 Jahren. Berichte von eineiigen Zwillingen geben bei dem an D.m. erkrankten Zwilling ein Körperhöhendefizit von > 5 cm an (44, 45).

5.3 Cystische Fibrose (CF)

Die Analyse der Wachstumsdaten von 226 australischen Kindern mit CF zeigte, dass 7,6% der Patienten wachstumsretardiert waren (46). Und Querschnittsuntersuchungen von Patienten in Großbritannien in der ersten Lebensdekade wiesen eine Körperhöhe 0,5 SD unter dem Bevölkerungsdurchschnitt auf (47). Als Ursache der Wachstumsretardierung werden, wie auch im Tierversuch nachgewiesen, erniedrigte IGF-1 Konzentrationen angesehen (48).

5.4 Zöliakie

Die unbehandelte Zöliakie ist als Ursache eines stark eingeschränkten Wachstums geläufig (49). Auch hier fallen wieder die niedrigen IGF-1 Serumkonzentrationen auf (50). Da sich die Zöliakie im Kindesalter durchaus monosymptomatisch, z.B. ausschließlich als Kleinwuchs-problem manifestieren kann, sollte sie differentialdiagnostisch immer und in vorderster Linie in die Aufarbeitung der Wachstumsstörung einbezogen werden. Neuerdings wurde auch dargestellt, dass sich hinter Kleinwuchs mit normaler Wachstumsgeschwindigkeit ebenfalls eine Zöliakie verbergen kann (51).

5.5 M. Crohn

Die Störung des Längenwachstums ist ein klassisches und häufig der gastrointestinalen Problematik vorausgehendes klinisches Symptom entzündlicher Darmerkrankungen (52, 53). Eine reduzierte Kalorienzufuhr spielt dabei keine entscheidende Rolle (54). In einer retrospektiven Untersuchung an 38 M. Crohn-Patienten mit dem Erkrankungsbeginn im Kindesalter wurde bei 31% eine permanente Beeinträchtigung des Längenwachstums nachgewiesen (55). Die Wachstumsstörung war dabei bei Knaben stärker ausgeprägt als bei Mädchen. Die Wachstumsstörung ist durch eine gestörte pulsatile Wachstumshormonsekretion in der frühen „slow wave"-Schlafphase bedingt (56). Es wurde nachgewiesen, dass durch eine fünfwöchige ausschließliche Ernährung mit einer Elementardiät die spontane Wachstumshormonfreisetzung normalisiert werden konnte. Durch diese Behandlungsform, die sich vor al-

lem für Fälle mit vorwiegendem Dünndarmbefall bewährt hat, konnte eine primäre Reduktion des Mengenbedarfes an Methylprednison und Azathioprin erzielt werden (57).

5.6 Anorexia nervosa

An einer Anorexia nervosa erkrankte (meistens) Mädchen erleiden eine massive Einschränkung des Längenwachstums, die mit einer starken Verminderung der IGF-1 Konzentration einhergeht (58). Die endokrinologischen Auffälligkeiten der somatotropen Achse enthalten hypothalamische, hypophysäre und periphere Elemente. Bei Patienten mit Anorexia nervosa sind die hypophysären Wachstumshormonpulse in bezug auf Häufigkeit, Intensität und Dauer vermehrt. Eine Vervierfachung der täglichen pulsatilen Wachstumshormonsekretion war von einem 20fachen Anstieg der basalen, nicht pulsatilen Sekretion begleitet. Es besteht eine negative Korrelation zwischen dem Körpermassenindex (BMI) und den basalen, wie auch pulsatilen GH-Sekretionsraten (59). Die Wachstumshormonantwort auf GHRH ist in charakteristischer Weise gesteigert, und die hemmende Wirkung einer Hyperglykämie ist verloren gegangen (60). Dagegen sind IGF-1 und sein Bindungsprotein IGFBP3 bei diesen Patienten massiv erniedrigt, während sie z.B. bei Patienten mit Adipositas erhöht sind (61, 62). Die IGFBP-3 Konzentrationen sind positiv mit dem BMI korreliert (62). Alle Veränderungen waren durch die Wiederauffütterung reversibel (62). Die verminderten IGFBP 3 Konzentrationen unterscheiden sich von anderen katabolen Situationen, weil sie bei anorektischen Patienten nicht mit einem vermehrten IGFBP 3-Abbau assoziiert sind (63). Diese Daten stimmen mit der Hypothese überein, dass der Nährstoffmangel die GH-IGF Achse durch Down-Regulation des Wachstumshormonrezeptors bzw. seiner Postrezeptormechanismen. Dieser Effekt ist durch die Wiederauffütterung reversibel (62, 64).

Literatur

1. Corva PM, Medrano JF (2000) Diet effects on weight gain and body composition in high growth (hg/hg) mice. Physiol Genomics 29: 17

2. Price DA, Wit JM, van Buul-Offers S (1979) Serum somatomedin activity and cartilage metabolism in acutely fasted, chronically malnourished, and fed rats. Endocrinology 105: 851

3. Katsumata M, Cattaneo D, White P, Burton KA, Dauncey MJ (2000) Growth hormone receptor gene expression in porcine skeletal and cardiac muscle is selectively regulated by postnatal undernutrition. J Nutr 130: 2482

4. Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE (1981) Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. J Clin Endocrinol Metab 53: 1247

5. Van den Brande JL, Du Caju MVL (1974) Plasma somatomedin activity in children with growth disturbances. In: Advances in human growth hormone research. Raiti S (Hrsg) Washington: DHEW Pub NIH 74-612: 98

6. Hintz RL, Suskind R, Amatayakul K (1978) Plasma somatomedin and growth hormone values in children with protein-calorie malnutrition. J Pediatr 92: 153

7. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER (1982) Insulin-like growth factors in the fed and fasted states. J Clin Endocrinol Metab 55: 999

8. Postel-Vinay MC, Saab C, Gourmelen M (1995) Nutritional status and growth hormone binding protein. Horm Res 44: 177

9. Karlberg J, Engström I (1987) Analysis of linear growth using a mathematical model. Acta Paediatr Scand 76: 478

10. Breshi MC, Seghieri G, Bartolomei G, Gironi A, Baldi S, Ferranini E (1993) Relation of birthweight to maternal plasma glucose and insulin concentrations during normal pregnancy. Diabetologia 36: 1315

11. Pedersen J (1977) Hyperglycaemia-hyperinsulinism theory and birthweight. In: The pregnant diabetic and her newborn: problems and management. Baltimore: Williams & Wilkins S211-220

12. Stein Z, Susser M (1975) The Duch famine, 1944–1945, and the reproductive process. II. Interrelations of caloric rations and six indices at birth. Pediatr Res 9: 76

13. Barker DJP (1994) Mothers, babies and disease in later life. London, BMJ Publishing Group.

14. Waterlow JC, Hill AA, Spady DW (1976) Energy costs and protein requirements for catch-up growth in children. In: Early nutrition and later development (Hrsg) Wilkinson AW; Chicago, Turnbridge Wells: Pitman Medical S 175

15. Graystone J, Cheek DB (1975) Nutrition and restricted nutrition. In: Fetal and postnatal cellular growth-Hormones and nutrition. Cheek DB (Hrsg) New York; Wiley S 437

16. Whitehead RG, Biol FI (1977) Protein and energy requirements of young children living in the developing countries to allow for catsch-up growth after infections. Amer J Clin Nutr 30: 1545

17. Payne PR, Waterlow JC (1971) Relative energy requirements for maintenance, growth and physical activity. Lancet ii: 210

18. Tanner JM (1976) Growth as a monitor of nutritional status. Proc Nutr Soc 35: 315

19. Wallace JM, McCabe AJ, Roche HM, Higgins S, Robson PJ, Gilmore WS, McGlynn H, Strain JJ (2000) The effect of low-dose fish oil supplementation on serum growth factors in healthy humans. Eur J Clin Nutr 54: 690

20. Enesco M, Leblond CP (1962) Increase in cell number as a factor in the growth of the organs and tissues of the young male rat. J Embryol Exper Morph 10: 530

21. McCance RA (1976) Critical periods of growth. Proc Nutr Soc 35: 309

22. Panemangalore M, Clark AJ, Clark HE (1978) Effects of dietary energy restriction and rehabilitation on growth and tissue composition in growing rats. J Nutr 108: 1297

23. Dickerson JWT, Widdowseon EM (1960) Some effects of accelerating growth. II Skeletal development. Proc Royal Soc 152: 207

24. Forbes GB (1977) Nutrition and growth. J Pediatr 91: 40

25. Leitch I (1951) Growth and Health. Brit J Nutr 5: 142

26. Sinclair D (1978) Human growth after birth. Oxford Medical Publications. 3. aufl.

27. Uauy R, Mize CE, Castillo-Duran C (2000) Fat intake during childhood: metabolic responses and effects on growth. Am J Clin Nutr 72: 1354 S

28. Hoffman DJ, Sawaya AL, Coward WA, Wright A, Martins PA, de Nascimento C, Tucker KL, Roberts SB (2000) Energy expenditure of stunted and nonstunted boys and girls living in the shantytowns of Sao Paulo, Brazil. Am J clin Nutr 72: 1025

29. Garibotto G, Barreca A, Sofia A, Russo R, Fiorini F, Cappelli G, Cavatorta F, Cesarone A, Franceschini R, Sacco P, Minuto F, Barreca T (2000) Effects of growth hormone on leptin metabolism and energy expenditure in hemodialysis patients with protein-calorie malnutrition. J Am Soc Nephrol 11: 2106

30. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR (1963) Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. J Lab Clin Med 61: 536

31. Dorup I, Flyvbjerg A, Everts ME, Clausen T (1991) Role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. Br J Nutr 66: 505

32. Umeta M, West CE, Haidar J, Deurenberg P, Hautvast J (2000) Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomised controlled trial. Lancet 355: 2021

33. Brown KH, Peerson JM, Allen LH (1998) Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. In: Sandstrom B, Walter P (Hrsg) Role of trace elements for health promotion and disease prevention. Bibl Nutr Dieta 54: 76

34. Castillo-Duran C, Carcia H, Venegas P, Torrealba I, Pantaleon CN, Perez P (1994) Zinc supplementation increases growth velocity of male children and adolescents with short stature. Acta Paediatr 83: 833

35. Gibson RS, Ferguson EL, Lehrfeld J (1998) Complementary foods for infant feeding in developing countries: their nutrient adequacy and improvement. Eur J Clin Nutr 52: 1

36. Pollitt E (1995) Functional significance of the covariance between protein-energy malnutrition and iron deficiency anemia. J Nutr 125: 2272 S

37. Griscom NT, Craig JN, Neunhauser EBD (1971) Systemic bone disease developing in small premature infants. Pediatr 48: 883

38. Castillo-Duran C, Uauy R (1988) Copper deficiency impairs growth of infants recovering from malnutrition. Am J Clin Nutr 47: 710

39. Cumming AD, Farquhar JR, Bronchier IAD (1987) Refeeding hypophosphatemia in anorexia nervosa and alcoholism. BMJ 295: 490

40. Grant DB, Hambley J, Becker D, Pimstone BL (1973) Reduced sulphation factor in undernourished children. Arch Dis Childh 48: 596

41. Milman AE, DeMoor P, Lukens FDW (1961) Relation of purified pituitary growth hormone and insulin in regulation of nitrogen balance. Am J Physiol 166: 345

42. Laron Z, Volovitz B, Karp M (1977) Linear growth and insulin dose as indices of control in children with diabetes mellitus. In: Pediatric and adolescent endocrinology. Vol 2. Medical aspects of balance of diabetes in juveniles. Laron Z (Hrsg) Karger; Basel S 60

43. Dramsky Peterson H, Korsgaard B, Deckert T, Nielsen E (1978) Growth, body weight and insulin requirement in diabetic children. Acta Paed Scand (Suppl) 67: 453

44. Evans N, Robinson VP, Lister J (1972) Growth and bone age of juvenile diabetics. Arch Dis childh 47: 589

45. Tattersall RB, Pyke DA (1973) Growth in diabetic children. Sudies in identical twins. Lancet ii: 1105

46. McNaughton SA, Shepherd RW, Greer RG, Cleghorn GJ, Thomas BJ (2000) Nutritional status of children with cystic fibrosis measured by total body potassium as a marker of body cell mass: lack of sensitivity of anthropometric measures. J Pediatr 136: 188

47. Morison S, Dodge JA, Cole TJ, Lewis PA, Coles EC, Geddes D, Russell G, Littlewood JM, Scott MT (1997) Height and weight in cystic fibrosis: a cross sectional study. Arch Dis childh 77: 497

48. Lee JA, Dickinson LS, Kilgore BS (1980) Somatomedin activity in cystic fibrosis and reserpinized rats: possible explanation for growth retardation. Ann Clin Lab Science 10: 227

49. Groll A, Candy DCA, Preece MA (1980) Short stature as the primary manifestation of coeliac disease. Lancet ii: 1097

50. Lecornu M, David L, Francois R (1978) Low serum somatomedin-activity in celiac disease. Helv Paediatr Acta 33: 509

51. Lejarraga H, Caino S, Salvador A, DeRosa S (2000) Normal growth velocity before diagnosis of celiac disease. J Pediat Gastroenterol Nutr 30: 552

52. Motil KJ, Grand RJ, Maletskos CJ, Young VR (1982) The effect of disease, drug, and diet on whole body protein metabolism in adolescents with Crohn's disease and growth failure. J Pediatr 101: 345

53. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM (1988) Decreased height velocity in children and adolescents before diagnosis of Crohn's disease. Gastroenterology 96: 1523

54. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, O'Brian Smith E (1993) Growth failure in children with inflammatory bowel disease: A prospective study. Gastroenterology 105: 681

55. Markowitz J, Grancher K, Rossa J, Aiges H, Daum F (1993) Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediat Gastroenterol Nutr 16: 373

56. Farthing MJ (1981) Nocturnal growth hormone and gonadotrophin secretion in growth retarded children with Crohn's disease. Gut 22: 933

57. Stehr K, Böhles H, Grosse KP (1983) Minderwuchs bei M. Crohn. Gestörter Rhythmus der Wachstumshormonsekretion bei M. Crohn im Kindesalter. Fortschr Med 101: 249

58. Rappaport R, Prevot C, Czernichow P (1978) Somatohormone et activité somatomedine plasmatique au cours des amaigrissements graves de l'anorexie mentale chez l'enfant. Ann Endocrinologie 39 : 259

59. Stoving RK, Veldhuis JD, Flyvbjerg A, Vinten J, Hangaard J, Koldkjaer OG, Kristiansen J, Hagen C (1999) Jointly amplified basal and pulsatile growth hormone (GH) secretion and increased process irregularity in women with anorexia nervosa: indirect evidence for disruption of feedback regulation within the GH-insulin-like growth factor I axis. J Clin Endocrinol Metab 84: 2056

60. Rolla M, Andreoni A, Belliti D, Ferdeghini M, Ferrannini E (1990) Failure of glucose infusion to suppress the exaggerated GH response to GHRH in patients with anorexia nervosa. Biol Psychiatry 27: 215

61. Hochberg Z, Hertz P, Colin V, Ish-Shalom S, Yeshurun D, Youdim MB, Amit T (1992) The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. Metabolism 41: 106

62. Golden NH, Kreitzer P, Jacobsen MS, Chasalow FI, Schebendach J, Freedman SM, Shenker IR (1994) Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa. J Pediatr 125: 655

63. Stoving RK, Flyvbjerg A, Trystyk J, Fisker S, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C (1999) Low serum levels of free and total insulin-like growth factor I (IGF-I) in patients with anorexia nervosa are not associated with increased IGF-binding protein 3 proteolysis. J Clin Endocrinol Metab 84: 1346

64. Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LM, Lesem M, Cutler GB Jr (1992) The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. J Clin Endocrinol Metab 75: 762

2. Lifestyle in der Schwangerschaft: Ernährung und Genussgifte und deren Auswirkungen auf das weitere Leben

Peter Bung

1. Einleitung

In den ersten Gesprächen vor und während der frühen Schwangerschaft soll nach dem Mutterpass die Beratung über Angelegenheiten der im weiteren Sinne „Lebensführung" einen besonderen Stellenwert einnehmen. Mit diesen Fragen setzt sich heute – in einer Zeit mit Betonung auf Freizeitgestaltung und einem erhöhten Körperbewusstsein, also der Ära des „lifestyles" – eine Vielzahl der Schwangeren immer kritischer auseinander, und die Beantwortung ist erfreulicherweise in den vergangenen Jahren in zunehmendem Maße auch auf wissenschaftlicher Ebene erfolgt. Gleichwohl basieren zahlreiche, auch ärztliche Empfehlungen auf dem nicht immer ganz korrekten „gesunden Menschenverstand". Dies betrifft hinsichtlich der Ernährung gelegentlich noch immer die Menge der Nahrungszufuhr („Frau soll für zwei essen"), dabei insbesondere Unklarheiten über die sogenannten Mikronährstoffe, deren Bedeutung für die Medizin im allgemeinen und für die Schwangerschaft im speziellen einen zentralen Stellenwert einzunehmen beginnt. Auch bezüglich der sozial akzeptierten bekannten Genussgifte scheint gelegentlich die Informationsvermittlung und damit die präventive Aufgabe des geburtshilflichen Beraters nicht immer ausreichend strikt.

2. Ernährung in der Schwangerschaft – Risiko oder Selbstverständlichkeit – Fragen zu Über- und Unterernährung, Mikronährstoffen und Genussgiften

Eine ausgewogene Ernährung ist in jeder Lebensphase wichtig. Gerade hier besteht aber eine bedeutsame Diskrepanz zwischen den im weiteren Sinne ernährungsbedingten Erkrankungen und den daraus entstehenden Kosten – diese belaufen sich auf ein Drittel des gesamten Gesundheitsbudgets – und den Kosten für Prävention und Prophylaxe: Diese liegen lediglich zwischen 3 und 6%.

Dabei ist für den Zeitraum der Schwangerschaft bekannt, dass bereits der Ernährungszustand der Mutter vor der Schwangerschaft sowohl die Fertilität als auch den Verlauf der Schwangerschaft, aber auch die Häufigkeit und Ausprägung bestimmter Komplikationen während der Schwangerschaft, der Geburt und der Stillzeit beeinflussen kann. Schließlich wird seit Jahren postuliert, dass die Quantität und Qualität der Ernährung in der Schwangerschaft einen wesentlichen Einfluss auf die spätere Entwicklung des Neugeborenen und des Kindes hat. So sind die Auswirkungen der Ernährung zum Beispiel auf den Verlauf einer Schwangerschaft, auch in Form von verkürzten Tragzeiten und/oder reduzierten Geburtsgewichten und damit Konsequenzen auf das weitere Leben bekannt. Aus dem zweiten Weltkrieg gibt es den Bericht über den „holländischen Hungerwinter", wo die mittlere Kalorienaufnahme der Bevölkerung auf 800 kcal pro Tag absank; unter dieser Restriktion fielen die Geburtsgewichte

der Neugeborenen um 300g und die Plazentagewichte um 100g. Demgegenüber stellt in den heutigen Industrieländern die kalorische Überernährung ein vorherrschendes Problem dar.

Die Folgen einer Adipositas und/oder einer übermäßigen Gewichtszunahme sind für die Schwangere und ihr Kind gleichsam gravierend. Sie reichen von der Ausbildung von Stoffwechselstörungen (zum Beispiel erhöhte Inzidenz von Gestationsdiabetes) über ein gehäuftes Auftreten von Präeklampsien bis hin zu zahlreichen mechanischen Problemen unter der Geburt (auf mütterlicher Seite Weichteilverletzung, auf kindlicher Seite Schulterdystokie) mit den möglichen Auswirkungen auf das weiter Leben des Kindes.

Insofern spielt die Ernährungsberatung über den Energiebedarf und eine wünschenswerte Gewichtszunahme eine wesentliche Rolle: Es muss klar sein, dass bei einer kontinuierlichen Unterschreitung der Gesamtkalorienaufnahme unter 1500 kcal über eine plazentare Minderversorgung des Feten und die folgende Erniedrigung des Geburtsgewichts kurz und mittelfristig im Leben eines Kindes negative Auswirkungen entstehen können, ebenso wie eine chronische Überversorgung mit Kalorien genauso schädlich sein kann.

In diesem Zusammenhang stellte die Arbeitsgruppe um Barker 1994 eindrücklich fest, dass die fetale Unterernährung in verschiedenen Schwangerschaftsphasen unterschiedliche Auswirkungen auf das Geburtsgewicht und später auftretende Krankheitsmuster hat. So führte eine Unterernährung im ersten Trimenon zu einem Mangelwachstum mit reduziertem Geburtsgewicht und einem proportionierten kleinen Kind, welches schlecht und mit nur geringer Gewichtszunahme das erste Lebensjahr erreichte. Im späteren Lebern neigen solche Kinder zu Bluthochdruck und Tod durch hämorrhagische Schlaganfälle. Eine Unterernährung im zweiten Trimester führte über eine gestörte „fetoplazentare Beziehung" zu einem reduzierten Geburtsgewicht, jedoch normalen Körpergewicht nach einem Lebensjahr, allerdings mit der Gefahr von Bluthochdruck, nichtinsulinabhängigem Diabetes mellitus und einer ausgeprägten Mortalität durch koronare Herzkrankheiten. Einschränkungen im dritten Trimester führen zu asymmetrischer Wachstumsretadierung mit reduziertem Gehirnwachstum zugunsten des Rumpfwachstums, welches – bei normalem Geburtsgewicht – zu einer kurzem Körpergröße und einem reduzierten Gewicht nach einem Jahr führt. In erwachsenen Leben führen erhöhter Blutdruck, Verschiebungen in den Blutfetten und Gerinnungsfaktoren zu einer erhöhten Mortalität in der Verbindung mit Herzkranzgefäßerkrankungen und thrombotischen Schlaganfällen.

Aus diesen Zusammenhängen wird klar, dass eine direkte Krankheitsprävention der folgenden Generationen erreicht werden kann, indem die Aufmerksamkeit hinsichtlich der Auswirkungen der fetalen und kindlichen Versorgung und deren entsprechenden Folgen auf das spätere Lebensalter auf die Ernährung der werdenden Mutter und damit des Kindes geleitet wird. Insofern entstand und besteht für die in der Geburtshilfe Tätigen ein Handlungs- und Erklärungsbedarf.

3. Mikronährstoffe

Neben diesen grundsätzlichen Untersuchungen und Überlegungen über die Bedeutung der so genannten Makronährstoffe besteht aber in einer „Wohlstandsgesellschaft mit Nahrungsüberschuss" das Hauptproblem in einer unzureichenden Beachtung der Versorgung mit Mikronährstoffen, also an Vitaminen, Mineralien und Spurenelementen, die im Organismus nur in geringem Maße vorrätig sind. Für die Schwangerschaft besteht für einige dieser Wirkstoffe ein deutlicher Mehrbedarf; wird dieser unterschritten, kann es in allen Phasen der Schwangerschaft zu klinisch fassbaren Störungen kommen; diese bestehen im Tierversuch in Wachstumsretardierung oder kongenitalen Anomalien und haben insofern eine Auswirkung auf das weitere Leben des Kindes. Als Beispiele für derartige Konsequenzen wird im Folgenden ausführlicher der Stellenwert von *Jod*

und *Folsäure* sowie weiterer Mikronährstoffe und die Bedeutung eines Mangels für die Schwangere und insbesondere das Kind beschrieben.

3.1 Jod

Aus dem Schwerpunktthema einer Zeitschrift für Gynäkologen war 2002 zu entnehmen, das sehr viele Menschen unter einer behandlungsbedürftigen Jodmangelstruma leiden, die bei einer suffizienten, generellen Jodprophylaxe ein vermeidbares Krankheitsbild darstellt. In der Bundesrepublik Deutschland gibt es mindestens 20 Millionen solcher Kropfträger. Etwa die Hälfte der 12 bis 14-jährigen Schulkinder, ein Drittel der Frauen, eine Viertel der Männer leiden an einer Struma aufgrund eines endemischen Jodmangels. Dabei ist der Zusammenhang zwischen Jodmangel, Ernährung und derartigen Veränderungen der Schilddrüse ausreichend belegt. Bei diesen Zahlen ist der mit 50% sehr hohe Anteil junger Mädchen und Frauen beachtenswert, die in einer solchen Ausgangssituation in eine Schwangerschaft eintreten. Die Gefahren und Folgen einer Mangelsituation liegen auf Seiten der werdenden Mutter häufig in einer Verschlimmerung einer vorbestehenden Struma, in einer herabgesetzten Fertilität oder in Störungen der Schwangerschaft (erhöhtes Abortrisiko; erhöhte Gefahr von Früh- und Totgeburten). Beim Kind liegt die Gefahr in einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Struma congenita und in der späteren Kindheit. Diese erstere findet sich in Deutschland in bis zu 6% der Neugeborenen; als Ursache ist in den meisten Fällen ein Jodmangel der Mutter vor und in der Schwangerschaft zu sehen. Hinsichtlich präventiver Überlegungen zeigen Erfahrungen aus Österreich, das eine konsequent verfolgte Gesundheitspolitik – etwa in Form von Informationen und dem fast ausschließlichen Vertrieb von jodiertem Speisesalz – höchst erfolgreich sei kann. So konnte im Land Salzburg in Inzidenz von neonatalen Strumen von 12% auf weniger als 1% gesenkt werden. Insofern muss eine Prophylaxe auch zur Vermeidung von Auswirkungen auf das spätere Leben des Kindes darin bestehen, dass neben der Liberalisierung beim Vertrieb und einer besseren Akzeptanz von Speisesalz eine Änderung von Ernährungsgewohnheiten angestoßen wird. So kann durch den regelmäßigen Genuss von Seefisch eine Anhebung der Jodaufnahme und die Vermeidung der beschriebenen Risiken bewirkt werden. Bis zu einem effektiven Umsetzen dieser Empfehlungen bzw. der Reduktion von Folgen muss zu Prävention der Jodmangelstruma gefordert werden, dass über die 1995 in die Mutterschaftrichtlinien aufgenommen ärztlichen Beratungen und ernährungsmedizinischen Empfehlungen zum Thema Jodmangel hinaus eine Jodprophylaxe mit 100 bis 200 Mikrogramm pro Tag generell verordnet wird. Konsequenterweise muss auch später im Zusammenhang mit den vorgeschriebenen Regeluntersuchungen des Neugeborenen, des Kleinkindes und des Heranwachsenden eine Aufklärung der Jodversorgung im Sinne einer Ernährungsberatung bzw. einer Supplementierung erfolgen.

3.2 Folsäure

Bei der Analyse von Mikronährstollen und ihren Mangelerscheinungen wird von vielen Autoren der Folsäuremangel als der wichtigste Vitaminmangel in den westlichen Industrieländern definiert. Ergebnisse aus Verzehrstudien aus dem Beginn der 90er Jahren zeigen eindrücklich, dass die Folataufnahme in nahezu allen Bevölkerungsgruppen unter den Empfehlungen der Gesellschaft liegt. Vergleicht man diese Empfehlungen für Schwangere mit denen für menstruierende Frauen im gebärfähigem Alter, so steht dem im 2. und 3. Schwangerschaftsdrittel erhöhten Energiebedarf von 10% bereits sehr früh in der Schwangerschaft eine Bedarfserhöhung an Folsäure um 100% gegenüber. Die Bedeutung dieses Vitamins liegt darin, dass es bereits für die normale Zellteilung unerlässlich und damit für Lebensphasen mit verstärktem Wachstum von essentieller Bedeutung ist, was den Stellenwert bei Differenzierungs- und

Wachstumsprozessen beim Embryo und Feten unterstreicht. Ein recht augenscheinliches Beispiel für einen Folatmangel ist eine dramatische Störung in der Frühschwangerschaft: Anfang der 90er Jahren konnte schlüssig nachgewiesen werden, dass durch eine perikonzeptionelle Folsäuresubstitution Neuralrohrdefekten vorgebeugt werden kann. In Deutschland werden derzeit pro Jahr mehr als 300 Kinder mit diesen Defekten geboren; mehr als 500 Schwangerschaftsabbrüche werden nach einer entsprechenden Diagnose durchgeführt; die Zahl durch Aborte bei weiteren Schwangerschaften ist unklar. Hieraus wird jedoch ersichtlich, dass neben dem nicht fassbaren Leid für die Betroffenen, der Belastung für die Eltern und der Auswirkungen für das Kind ein vermeidbarer Kostenfaktor steht, der pro Jahr deutlich mehr als 250.000 Euro ausmachen dürfte. Nach den Mitteilungen der Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) aus dem Jahre 2002 soll Frauen, die ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt geboren und erneuten Kinderwunsch haben, und die damit ein erhöhtes Risiko tragen, dass die erneute Schwangerschaft zum gleichen angeborenen Defekt führt, eine Substitution mit täglich 4mg Folsäure bereits vor einer möglichen Konzeption empfohlen werden. Die dadurch bedingte Risikoreduktion liegt immerhin bei 70%. Ebenfalls kann hierdurch die Häufigkeit solcher Fehlbildungen bei Frauen reduziert werden, die während der Schwangerschaft Antikonvulsiva einnehmen. Nach den Informationen der KBV können Frauen, die diesbezüglich keine Belastung haben, das Risiko für derartige Neuralrohrdefekten ebenfalls um ca. 60% reduzieren, wenn sie mindestens vier Wochen vor der Empfängnis 0,4 mg Folsäure täglich einnehmen. Es wird beschrieben, dass diese Folsäuremenge durch eine geeignete Ernährung mittels einer ausgewogenen Kostzuführung mit Gemüse und Salat zugeführt werden kann. Weiterhin wird ausgeführt, das die weitere Folsäureaufnahme unter der Voraussetzung einer weiterhin bestehenden gesunden Ernährung überflüssig wird. Dies ist nach eigener Meinung und höchstintensiver Beschäftigung mit der Thematik und der Erfassung der tatsächlichen Ernährungsgewohnheiten aus präventiven Gesichtspunkten falsch: Epidemiologische Studien über die tatsächliche Folsäureaufnahme belegen, dass eine ausreichende Folataufnahme in der Schwangerschaft nicht gewährleistet und damit die Prophylaxe nicht garantiert ist. Weiterhin ist aus eigenen Untersuchungsreihen bekannt, dass Frauen mit ausreichenden Folsäurespiegeln im Blut sich hinsichtlich der Kenngrößen „Schwangerschaftsdauer", „Geburtsgewicht" und „Länge des Neugeborenen" und damit den Startbedingungen für das weiter Leben deutlich von nicht ausreichend versorgten Frauen unterscheiden. Daher muss bei der beeindruckten Kausalität und der Möglichkeit einer aktiven Kosteneinsparung durch die Prävention von Neuralrohrdefekten eine bessere Aufklärung der Bevölkerung und der behandelnden Ärzte gefordert werden.

3.3 Eisen

Auch die Eisenversorgung ist häufig unzureichend: Durch den Totalverbrauch von 800–1200mg Fe in der Schwangerschaft ergibt sich ein Mehrbedarf von 100%, der trotz einer verbesserten Resorption nur selten – u.a. auch mangels der erforderlichen Kenntnisse einer gezielten Kostzusammenstellung – über die Nahrung decken lässt. Ursache ist neben dem mütterlichen Gewebewachstum und einem Mehrverbrauch an Sauerstoff und Sauerstoffträgern der Fet mit seinem eigenen Wachstum und Mehrverbrauch. Die Folgen einer Anämie für die Schwangerschaft, insbesondere, wenn sie bereits mit erniedrigten Speichern begonnen wird, liegen in erhöhter fetaler und mütterlicher Morbidität und Mortalität, kardiovaskulärem Stress mit vermehrten Komplikationen vor und unter der Geburt und einem erhöhten Risiko für Frühgeburtlichkeit und reduziertes Geburtsgewicht. Ein Mangel lässt sich laborchemisch neben der Hämoglobin/Hämatokrit-Bestimmung, die nur die periphere Situation wiedergibt, in Form eines Bildes der Eisenreserven, des Serumferritins, wiedergeben. Ohne ei-

ne entsprechende Substitution – am besten mit Ferro-Eisensalzen (z.B. Eisensulfat 100–200mg) – sinkt dieser Speicherwert bereits im zweiten Trimenon unter die kritische Grenze von 22ug/l ab. Es scheint also, dass das Nahrungseisenangebot, welches bei einer durchschnittlichen Mischkost bei 11–15mg/die liegt, nicht ausreicht. Bei der Ernährungsberatung sollte daher auf förderliche Momente hingewiesen („meat factor" – an Fleisch gebundenes Eisen besser verfügbar; Vitamin C als Promotor [reduzierende Wirkung auf Eisen in den zweiwertigem Zustand]) und inhibitorische Faktoren besprochen werden (vermehrte Aufnahme von Ballaststoffen; Gerbstoffe des schwarzen Tees als Komplexbildner).

3.4 Calcium

Neben diesen in der Versorgung als kritisch zu bezeichnenden Mikronährstoffen verdienen einige weitere Beachtung, u.a. wegen möglichen späterer Auswirkung auf die mütterliche Gesundheit. Dies gilt z.B. für Calcium, dessen Bedarf im 2. und 3. Trimenon 1200mg beträgt und damit 20% über der normalen Tageszufuhr liegt. Durch eine komplexe hormonelle Änderung des mütterlichen Stoffwechsels resultiert hier letztlich eine Akkumulation beim Feten, die bei eingeschränkter Zufuhr von z.B. Milch und Milchprodukten die mütterliche Langzeitversorgung beeinträchtigen kann. Ob so und in Kenntnis der multiätiologischen Entstehung eine später auftretende Osteoporose beeinflusst wird, ist unklar, jedoch denkbar und möglich. Deshalb sollte an eine ausreichende Versorgung bzw. eine prophylaktische Supplementierung gedacht werden.

3.5 Magnesium

Magnesium spielt eine wesentliche Rolle durch eine Funktion bei der neuromuskulären Übertragung. Der mit einem Bedarf von 400mg in der Schwangerschaft in der Regel nicht subsitutionspflichtige Mineralstoff wird bei der unspezifischen Behandlung von Wadenkrämpfen oder Obstipation und in Kombination bei der Behandlung vorzeitiger uteriner Aktivität genutzt; die hochdosierte Mg-Sulfat-Applikation stellt das Mittel der Wahl bei der Eklampsie dar.

4. Alkohol in der Schwangerschaft

Der Genuss von Alkohol ist weit verbreitet und im Allgemeinen toleriert. Für den Zeitraum der Schwangerschaft setzt sich zunehmend, unterstützt durch die weiter unten beschriebenen wissenschaftlichen Erkenntnisse, die Auffassung durch, dass Alkohol in der Schwangerschaft schädlich ist. Nach großen internationalen Studien geben nur weniger als 10% der Frauen in der Schwangerschaft gar keine Alkoholkonsum und in den meisten Ländern weniger als 5% keinen Konsum in der Frühschwangerschaft an. Weiterhin ist bekannt, dass unabhängig von dem Zeitraum in der Schwangerschaft in vielen Ländern der Anteil von chronischen und starken Trinkerinnen im Ansteigen begriffen ist; 20% der alkoholkranken Frauen sind im gebärfähigem Alter. Hieraus mag sich ermessen lassen, dass mit den bekannten Zahlen und dem großen unbekannten Anteil an Alkoholkonsumentinnen das Problem nur am Rande erfasst ist. Dabei ist bekannt und erwiesen, dass der ausgeprägte mütterliche Alkoholkonsum bzw. -missbrauch zu schwersten physischen und psychischen Schäden bei einem Kind führen kann. Die Folgen werden im deutschsprachigen Raum als „Alkoholembryopathie" bezeichnet und stellen eine Kombination von ausgeprägter kindlicher Mangelentwicklung im Sinne einer pränatalen und postnatalen Wachstumsretadierung mit Untergewicht, einer anatomischen Veränderung des Gehirn sowie des Gesichts mit spezifischen Veränderungen (abgeflachte Stirn, Stupsnase, ausgeprägte Nasen/Lippenfalten, fliehendes Kinn und vieles andere mehr) dar. Damit verbunden sind häufig motorische und geistige Retardierungen in Kombination mit Hyperaktivität bei gleichzeitig muskulärer Hypotonie. Neben dieser ausgeprägten Form von Symptomen als Folge von exzessivem Trin-

ken muss auch die Schwangere mit gelegentlichen Alkoholgenuss, dem so genannten „social drinking“ darüber informiert werden, dass ein ungefährlicher Zeitabschnitt für das Trinken in der Schwangerschaft oder eine Minimalmenge, die die embryonale und fetale Entwicklung nicht beeinflusst, nicht bekannt ist. Im Gegenteil, namhafte Experten fordern eine generelle Alkoholabstinenz in der Schwangerschaft, da auch bei geringen Mengen und in großen Populationen Unterschiede in der psychomotorische Entwicklung bzw. den kognitiven Fähigkeiten im späteren Leben beobachtet wurden.

5. Rauchen in der Schwangerschaft

In den westlichen Industriestaaten rauchen etwa 3 bis 4 von 10 Frauen. Nur 30–50% dieser Raucherinnen stellen den Nikotingenuss, zumeist zu Beginn einer Schwangerschaft, ein. Wenngleich sich der Anteil von rauchenden Frauen in den letzten zwei Jahrzehnten fast halbiert hat, raucht heute etwa jede sechste Frau in der Schwangerschaft. Hier muss davon ausgegangen werden, dass sich unter diesen die starken und abhängigen Raucherinnen befinden. Dabei gibt es ausreichend klinische und epidemiologische Beobachtungen, die die Auswirkungen des Rauchens vor und während der Schwangerschaft beschreiben: Neben einer gehäuften Anzahl von Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch oder wiederholten Aborten sind während der Schwangerschaft gehäuft vorzeitige Lösung der Plazenta, vorzeitiger Blasensprung sowie eine deutliche Häufung der perinatalen Mortalität beschrieben. Der Start des Kindes in die extrauterine Welt wird durch eine Reduktion des mittleren Geburtsgewichtes um 200g, einer deutlichen Häufung von stärker untergewichtigen Kindern sowie durch Frühgeburtlichkeit erschwert. Dabei gilt eine Dosisabhängigkeit, das heißt ein Anstieg der beschriebenen Probleme mit steigendem Zigarettenkonsum. Hinzu kommt, dass Rauchen auch eine „transplazentare Karzinogenese“ induzieren kann: Bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten, wurden Lymphome und Leukämie häufiger gesehen. Schließlich ist auch die Entwicklung des geborenen Kindes nachteilig durch das Rauchen in der Schwangerschaft beeinflusst. Bereits in den 1950er Jahren konnte in einer renommierten britischen Perinatalstudie festgestellt werden, dass die weitere Entwicklung während der Kindheit und Adoleszenz durch mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft im Sinne von Wachstums- und Entwicklungsrückständen beeinträchtig ist. Die Beratung und Führung der Raucherin verdienen im Rahmen der Prävention einen besonderen Stellenwert. Zur Vermeidung von intrauterinen und postpartalen Schäden stellt jede nicht gerauchte Zigarette für das Kind einen Gewinn dar. Weiterhin ist bei der Aufklärung und präventiven Beratung darauf hinzuweisen, dass nicht nur die Reduktion des Rauchens in der Schwangerschaft von Vorteil ist, sondern dass eine Rauchabstinenz auch für das weiter Leben des Kindes, insbesondere in der ersten postpartalen Phase durch die Vermeidung von passivem Rauchen einen prophylaktischen Gewinn darstellt.

6. Zusammenfassung

Die Beratung über die Ernährung und Genussgifte in der Schwangerschaft erfordert ein zunehmend umso spezielleres Wissen, als traditionelle Ernährungszusammensetzung und -zubereitung und Ansichten über Genussgifte in der Gesellschaft zunehmend verlassen werden bzw. sich verändern: Dies betrifft zunächst die Versorgung mit Makro- und Mikronährstoffen. Aus der beschriebenen Erfahrung aus dem Kriegswinter und an Schwangeren aus der sog. Dritten Welt lässt sich schließen, dass für die Versorgung bzw. zum Ausschluss einer kalorischen Unterversorgung des Feten ein unterer Schwellenwert für tägliche Gesamtkalorienaufnahme in Höhe von 1500–1800 kcal definiert werden kann. Erst bei einer kontinuierlichen Unterschreitung kommt es zur signifikanten Erniedrigung des Geburtsgewichtes. Andererseits kann aus dem Umstand, dass die genannte kri-

tische Kalorienmenge normalerweise unter täglichen Kalorienaufnahme erwachsener Frauen in Deutschland liegt, und unter Zugrundelegung eines mütterlichen Gewichtsanstieges in der Schwangerschaft um 12–13 kg, welcher sich aus etwa 4 kg Fett, 1,6 kg Proteinen und 6,9 l Wasser zusammensetzt, davon ausgegangen werden, dass die kalorische Versorgung während der Schwangerschaft und Stillzeit in Mitteleuropa kein Problem ist, auch wenn sich im Gestationsverlauf der mittlere tägliche Energiemehrbedarf von 300 kcal (ca. 13%) und um 900 kcal in der Laktationsphase aufpfropft. Dies entspricht in der Schwangerschaft einem kumulativen Mehrbedarf an Energie von etwa 85.000 kcal, der sich auf die verschiedenen Phasen unterschiedlich verteilt.

7. Bei der Ernährungsberatung sollte daher beachtet werden:

Die Beurteilung der Gewichtszunahme darf keinen starren Regeln folgen. Insbesondere sollte zu Beginn der Schwangerschaft ein Über- oder ein Untergewicht der Graviden berücksichtigt werden. In der Spätschwangerschaft können pathologische Verschiebungen des Wasserhaushaltes (Ödeme) zu Fehlbeurteilung führen.

Nach den *Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE)* wird folgende Verteilung der Nahrungsenergieträger empfohlen:

- 50–60% Kohlenhydrate (380 bis 429 Gramm = 1540–1680kcal)
- 30% Fett (105 Gramm = 840 kcal)
- 10–15% Proteine (70–105 Gramm = 280–420 kcal)

Hierbei wird mit fortschreitender Schwangerschaft eine Anhebung des Eiweißanteils wegen des zunehmenden diaplacentaren Transfers empfohlen; wegen der besseren Nutzbarkeit sollten bei der Abdeckung des Bedarfs mit essentiellen Aminosäuren 50–70% tierischen Ursprungs sein.

Die tatsächliche Verteilung der Energiesubstrate zeigt eine merkliche Abweichung von diesen Richtlinien: Danach werden die Proteinaufnahme um etwa 12%, die Kohlenhydrataufnahme um etwa 18% zugunsten eines Zuviels an Fett um etwa 40% unterschritten, was einem Überschreiten der Energieaufnahme von 10–20% entspricht.

Die marginalen Defizite, wie sich durch z.B. ein Zuviel an Fett und ein Zuwenig an Mikronährstoffen wie Jod, Folsäure und Eisen bereits in der Normalbevölkerung bestehen, können sich zu einem Risiko sowohl im intrauterinen als auch in der Entwicklung im späteren Leben zuspitzen. Hier sind bei nicht ausreichender Versorgung durch die tägliche Nahrungsaufnahme Supplementierungen bei kritischen Mikronährstoffen zu empfehlen.

Eine zunehmende Aufmerksamkeit verdienen die gesellschaftlich tolerierten Gifte (Alkohol, Nikotin), deren Genuss für die Phase der Schwangerschaft unterbrochen oder besser gänzlich aufgehoben werden sollte.

Literatur beim Verfasser

3. Regulation des Sättigungshormons und Wachstumsfaktors Leptin bei der durch intrauterine Wachstumsrestriktion komplizierten Schwangerschaft

Jörg Dötsch, Udo Meißner, Ellen Schoof, Christian Plank, Iris Östreicher

1. Einleitung

Leptin, abgeleitet vom griechischen Wort *leptos* für dünn, wurde 1994 von der Arbeitsgruppe um Jeff Friedman entdeckt (Zhang et al. 1994). Richtungsweisende Experimente, die diese Entdeckung vorbereiteten, waren die sog. Parabioseexperimente der 1950er und 1960er Jahre, bei denen die später als Leptin defizient identifizierte *ob*(obese)-Maus eine Blutkreislaufverbindung zu einer normalgewichtigen Maus erhielt. Dieser Kreislaufkurzschluss führte zu einer Gewichtsabnahme der übergewichtigen *ob*-Maus und schließlich zur Erreichung des Normalgewichtes. Diese Untersuchungen legten die Existenz eines später als Leptin identifizierten Gewichtsregulationshormons nahe. Der Entdeckung des Leptins folgte bald die Identifikation von massiv übergewichtigen Kindern mit Leptindefizienz und einer Defizienz ihres Rezeptors (Montague et al., 1997; Clement et al., 1998). Jedoch wurde sehr schnell nach der Entdeckung von Leptin klar, dass eine Defizienz nicht für die große Menge von übergewichtigen Patienten ursächlich in Frage kommt. Entsprechend war eine Therapie von übergewichtigen Patienten mit rekombinantem Leptin enttäuschend (Heymsfield et al., 1999). Ursächlich für die humane Leptinresistenz ist einerseits ein sättigbarer Transportmechanismus über die Bluthirnschranke ins cerebrale Nervensystem (Dötsch et al., 1997), zum anderen eine Störung der Signaltransduktion des Leptinrezeptors. Der zweite Mechanismus lässt sich vergleichen mit der Insulinresistenz vom Typ II-Diabetes. Daher wurde in den letzten Jahren zunehmend eine weitere Rolle von Leptin interessant, namentlich als Wachstumsfaktor bzw. permissiver Faktor bei Wachstumsvorgängen. So zeigt Leptingabe bei Leptin-defizienten *ob*-Mäusen eine Stimulation von Wundheilungsprozessen (Frank et al., 2000). In ähnlicher Weise stimuliert Leptin die Heilungsvorgänge bei experimenteller Ulcuserkrankung im Nagermodell (Konturek et al., 2001). Auch das Wachstum von Endothelzellen wird durch Leptin gefördert. Jedoch ist diese Wirkung nicht immer in Richtung Gewebsregeneration ausgeprägt. Beispielsweise findet sich an der Niere im Nagetierexperiment eine Stimulation der Proliferation glomerulärer Endothelzellen durch Leptin, die wiederum eine Zunahme von Proteinurie und frühzeitigem chronischen Nierenversagen zur Folge hat (Wolf et al., 1999; Han et al., 2001). Eine entscheidende permissive Rolle hat Leptin beispielsweise bei der Entwicklung neuronaler Strukturen in der Schwangerschaft. So zeigen Leptin defiziente *ob*-Mäuse eine erhöhte Rate von Nekrose und Apopose in Glia- und Nervenzellen des zentralen Nervensystems. Diese Entwicklung ist durch Leptingabe zu vermeiden (Ahima et al., 1999). Eine wichtige kürzlich erschienene Arbeit zeigt zusätzlich, dass Leptin essentiell für die perinatale Entwicklung der Neurone ist, die im späteren Leben für die Appetitregulation von entscheidender Bedeutung sind (Bouret et al., 2004).
Vor diesem Hintergrund ist Leptin sowohl für die potentielle Regulation von Energieumsatz und Nahrungsaufnahme in der Schwangerschaft sowie die Regulation der Proliferation fetaler

Gewebe von Bedeutung. Im weiteren Verlauf dieses Kapitels soll daher auf die mögliche Rolle von Leptin bei der Schwangeren und dem Feten eingegangen werden sowie auf die Syntheseorte von Leptin und die potentiellen Mechanismen, die bei unterschiedlichen Erkrankungen in der Schwangerschaft eine veränderte Leptinsynthese nach sich ziehen.

2. Syntheseorte für Leptin und Regulation der Leptinsynthese

Außerhalb der Schwangerschaft ist quantitativ in erster Linie das Fettgewebe für die Leptinsynthese verantwortlich. Aus diesem Grund besteht eine enge Beziehung zwischen Fettmasse und Leptinserumkonzentration (Blum et al. 1997). In geringerem Ausmaß konnte in zahlreichen weiteren Organen eine geringere Leptinsynthese festgestellt werden. Entscheidende Regulatoren für die Leptinserumkonzentration sind neben der Masse des Fettgewebes in erster Linie Östradiol als positiver Regulator und Testosteron als negativer Regulator, wie sich an der unterschiedlichen Leptinserumkonzentration von Männern und Frauen zeigt (Blum et al. 1997). Weitere wichtige Regulatoren für die Leptinsynthese sind Insulin und Glucocorticoide, die beide die Leptinsynthese steigern (Abbildung 1).

In der Schwangerschaft kommt ein neuer Syntheseort für Leptin hinzu. Dies ist die Plazenta, die v.a. im letzten Trimenon der Schwangerschaft deutlich zu den Leptinplasmakonzentrationen beiträgt (Dötsch et al. 1999). Leptin wird insbesondere im Synzytiotrophoblasten im direkten Kontakt mit maternalen Blut und im Zytotrophoblasten sowie in villösen vaskulären Endothelzellen, die in direktem Kontakt mit fetalem Blut stehen, synthetisiert. Von Interesse ist, dass inbesondere in der Plazenta die Hypoxie einen wesentlichen Einfluss auf die Synthese von Leptin ausübt (Mise et al. 1998). Die Aktivierung der Leptinsynthese erfolgt über eine Stabilisierung des Transkriptionsfaktors Hypoxia-inducible-factor-1-alpha (HIF-1a). Für dieses Protein bestehen auf dem Leptinpromoter insgesamt bislang 5 mögliche Bindungsstellen, die zu einer Aktivierung der Leptinsynthese führen (Grosfeld et al. 2002). Insulin führt ebenso über Aktivierung von Hypoxia-inducible-factor-1-alpha zur Steigerung der Synthese von Leptin. Interessanterweise können allerdings Hypoxie und Insulin gemeinsam einen deutlich supraadditiven Effekt auf die Leptinsynthese erzeugen, so dass davon auszugehen ist, dass

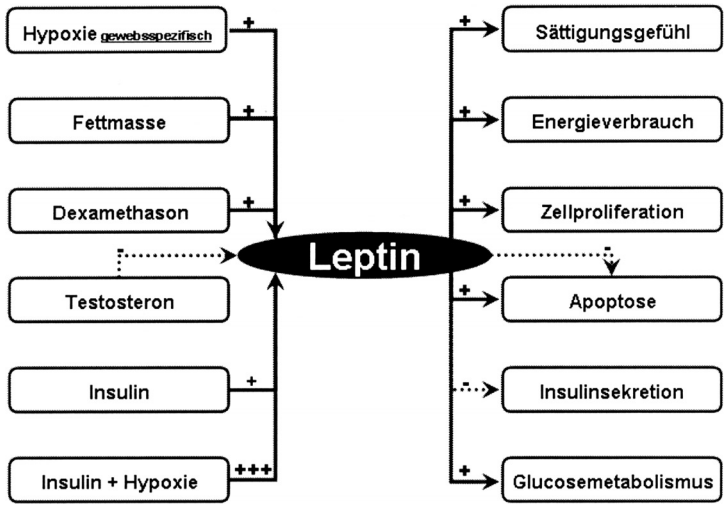

Abbildung 1: Derzeitiger Kenntnisstand der wesentlichen Regulatoren der Leptintranskription und Proteintranslation sowie die bisher bekannten Effekte von Leptin

für Insulin ein eigenes Regulationselement auf dem Promoter von Leptin besteht. Dies konnte anhand von Transfektionsexperimenten mit trunkierten Promoterfragmenten gezeigt werden (Meißner et al. 2003).

3. Die Rolle von Leptin in der normalen Schwangerschaft und bei pathologischen Veränderungen während der Schwangerschaft

In der normalen menschlichen Schwangerschaft steigen die Leptinserumkonzentrationen und stehen in enger Beziehung zu zahlreichen weiteren schwangerschaftsinduzierten Hormonen (Sivan et al. 1998). Leptin erreicht seinen höchsten Spiegel während des zweiten und dritten Trimenons und fällt dann ca. 24 Stunden nach Entbindung wieder auf Normalwerte. Diese Veränderungen könnten im Zusammenhang mit der Regulation der maternalen und fetalen Energiebalance während der Schwangerschaft stehen, wenngleich Beweise hierfür ausstehen. Plazentares Leptin sowie Nabelschnurblutleptin ist während diabetischer Schwangerschaften erhöht (Lea et al. 2000), allerdings bleiben die maternalen Spiegel unverändert (Lepercq et al. 1998). Je mehr Insulin in der Schwangerschaft appliziert werden muss, desto höher sind aufgrund der leptininduzierenden Wirkung des Insulins die durch die Plazenta sezernierten Leptinmengen.

Eine erhöhe plazentare Leptinproduktion sowie erhöhte maternale und fetale Serumkonzentrationen von Leptin finden sich bei der Präeklampsie (Mise et al. 1998; McCarthy et al. 1999). Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt beschrieben ist der wesentliche Regulator dieser erhöhten plazentaren Leptinsynthese die Hypoxie.

4. Die Rolle von Leptin für den Feten

Tierexperimentelle und zum Teil auch humane Daten zeigen, dass Leptin für die Aufrechterhaltung der Fertilität bei der geschlechtsreifen Frau sowie für die mögliche Implantation von wichtiger Bedeutung ist. Interessant für den Feten wird jedoch seine Rolle in der späteren Schwangerschaft, insbesondere sobald die plazentare Synthese ein bedeutendes Ausmaß annimmt. Hierbei ist wichtig festzustellen, dass die maternalen Leptinkonzentrationen keine Beziehung zum Geburtsgewicht des Neugeborenen haben. Vielmehr findet sich eine positive Korrelaton zwischen Leptin im Nabelschnurblut und dem Geburtsgewicht der Neugeborenen (Varvarigou et al. 1999; Mantzoros et al. 1997; Christou et al. 2001; Harigaya et al. 1997; Ong et al. 1999; Koistinen et al. 1997).

Syntheseort für das Leptin ist neben der Plazenta v.a. das fetale Fettgewebe. Aufgrund des Nachweises von Rezeptoren in großer Anzahl im fetalen Gewebe entstand die Spekulation, dass Leptin eine direkte Rolle in der fetalen Entwicklung und dem Wachstum des Feten spielen könnte. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass eine positive Korrelation im Nabelschnurblut zu Konzentrationen des Insulin-like-growth-factors-1 (IGF1) und auch Insulins v.a. bei Large-for-gestational-age-Neugeborenen gefunden werden konnte (Wolf et al. 2000). Im Gegensatz zu den erhöhte Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut von hypertrophen Neugeborenen findet sich bei Neugeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung eine Erniedrigung der Nabelschnurleptinkonzentration (Pighetti et al. 2003). Da Neugeborene mit geringem Geburtsgewicht auch über eine geringe Fettmasse verfügen, scheint die Synthese von Leptin bei diesen Kindern v.a. durch die Plazenta zu erfolgen (Grisaru-Granowsky et al. 2003). Interessanterweise zeigen jedoch Feten von Müttern mit Präeklampsie erhöhte Leptinkonzentrationen im Nabelschnurblut (Hytinantti et al. 2000). Die Ursache hierfür dürfte in der deutlich gesteigerten Leptinsynthese in der präeklamptischen Plazenta liegen (Dötsch et al. 1999, Lepercq et al. 2003). Bei Feten von Müttern mit Diabetes sind deutlich höhere Leptinkonzentrationen zu finden als bei Feten nichtdiabetischer Schwangerschaften. Neben dem erhöhten Körpergewicht spielt hierbei die Stoffwechseleinstellung eine entscheidende Rolle

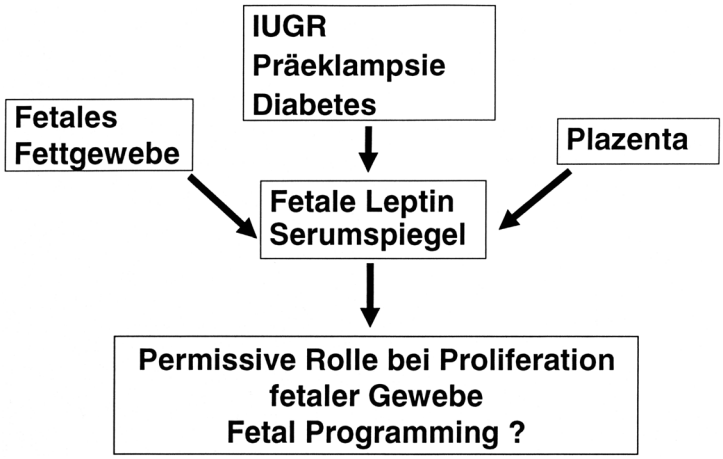

Abbildung 2: Einflussfaktoren auf die Leptinkonzentration im Serum des Feten

(Manderson et al. 2003). Auch bei diabetischen Schwangerschaften findet sich in der Plazenta eine deutlich erhöhte Leptinsynthese, so dass neben dem höheren Fettgewebsanteil die verstärkte plazentare Synthese zu den deutlich gesteigerten Spiegeln beitragen dürfte.

Nachgeburtlich fallen die Leptinkonzentrationen im Serum des Neugeborenen sehr schnell ab (Schubring et al. 1998). Dies ist Folge der nun fehlenden plazentaren Leptinsynthese und ähnelt dem Verlauf der Leptinkonzentration bei der Mutter.

5. Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd bleibt festzuhalten, dass Leptin während der Schwangerschaft sowohl vom mütterlichen und kindlichen Fettgewebe als auch von der mütterlichen und fetalen Plazenta synthetisiert wird, und dass alle Anteile gemeinsam die jeweiligen Leptinserumkonzentrationen determinieren. Aufgrund der humanen Leptinresistenz, die sich insbesondere in höheren Konzentrationen physiologischerweise zeigt, ist davon auszugehen, dass die Hauptrolle von Leptin während der Schwangerschaft die eines Wachstumsfaktors sein dürfte. Ähnlich wie für die Gewährleistung von Fertilität bei der Frau scheint Leptin hierbei insbesondere die Rolle eines permissiven Faktors zu spielen. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung unterstützt, dass keine bedeutenden Abnormalitäten im fetalen Wachstum bei leptindefizienten Menschen beobachtet werden (Clement et al. 1998). Insofern dürfte Leptin ähnlich wie Insulin-like-growth-factor-1 für die Schwangerschaft im Wesentlichen ein Signal über die ausreichenden energetischen Reserven darstellen. Für die Zukunft von besonderem Interesse dürfte sein, ob unterschiedliche Leptinkonzentrationen während der Schwangerschaft bzw. eine unterschiedliche Leptinsynthese in der Plazenta die fetale Programmierung des Leptinsystems beeinflusst und damit eine Bedeutung für die spätere Entwicklung von metabolischen Erkrankungen haben könnte.

Literatur

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994 372: 425–432.

2. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. Nature 1997 387: 903–908.

3. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998 392: 398–401.

4. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. Journal of the American Medical Association 1999 282: 1568–1575.

5. Dötsch J, Adelmann M, Englaro P, Dötsch A, Hänze J, Blum WF et al. Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. Journal of Neurological Sciences 1997 151: 185–188.

6. Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N & Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct functionof leptin in skin repair. Journal of Clinical Investigation 2000 106: 501–509.

7. Konturek PC, Brzozowski I, Sulekova Z, Brzozowska I, Duda A, Meixner H et al. Role of leptin in ulcer healing. European Journal of Pharmacology 2001 414: 87-97.

8. Wolf G, Hamann A, Han DC, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. Kidney International 1999 56: 860-872.

9. Han DC, Isono M, Chen S, Casaretto A, Hong SW, Wolf G, Ziyadeh FN. Leptin stimulates type I collagen production in db/db mesangial cells: glucose uptake and TGF-beta type II receptor expression. Kidney Int. 2001;59:1315-23.

10. Ahima RS, Bjorbaek C, Osei S, Flier JS. Regulation of neuronal and glial proteins by leptin: implications for brain development. Endocrinology 1999 140: 2755-2762.

11. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, Skakkebaek NE, Heimann ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. J Clin Endocrinol Metab 1997 82: 2904-29010.

12. Dötsch J, Nüsken KD, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W. Leptin and neuropetpide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation J Clin Endocrinol Metab 1999 84: 2755-2758.

13. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, Mori T, Masuzaki H, Hosoda K, Ogawa Y, Nakao K. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. J Clin Endocrinol Metab 1998 83: 3225-3229.

14. Grosfeld A, Andre J, Hauguel-De Mouzon S, Berra E, Pouyssegur J, Guerre-Millo M. Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. J Biol Chem 2002 277: 42953-42957.

15. Meissner U, Ostreicher I, Allabauer I, Rascher W, Dötsch J. Synergistic effects of hypoxia and insulin are regulated by different transcriptional elements of the human leptin promoter. Biochem Biophys Res Commun 2003 303: 707-712.

16. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. Am J Obstet Gynecol 1998 179: 1128-1132

17. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in nirmal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. Mol Hum Reprod 2000 6: 763-769

18. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, et al. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. Diabetes 1998 47: 847-850

19. McCarthy JF, Misra DN, Roberts JM. Maternal plasma leptin is increased in preeclampsie and positively correlates with fetal cord concentration. Am J Obstet Gynecol 1999 180: 731-736

20. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. Clin Endocrinol (Oxf) 1999 50: 177-183

21. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and preterm newborns. J Clin Endocrinol Metab 1997 82: 2856-2681

22. Christou H, cnoors JM, Ziotopoulou M, et al. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 2001 86: 935-938

23. Harigaya A, Ngashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship bewenen concentration of serum leptin and

fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 1997 82: 3281-3284

24. Ong KK, Ahmed ML, Sherriff A, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ASLPAC Study Team. Avon Longitudinal Stuy of Pregnancy and Childhood. J Clin Endocrinol Metab 1999 84: 1145-1148

25. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, et al. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. J Clin Endocrinol Metab 1997 82: 3328-3330

26. Wolf HJ, Ebenbichler CF, Huter O et al. Fetal leptin in insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. Eur J Endocrinol 2000 142: 623-629

27. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di Carlo A, Nappi C. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. Obstet Gynecol 2003 102: 535-543.

28. Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Algur N, Schimmel MS, Diamant YZ, Samueloff A. Maternal and umbilical cord serum leptin concentrations in small-for-gestational-age and in appropriate-for-gestational-age neonates: a maternal, feta or placental contributioni? Biol Neonate 2003 84: 67-72.

29. Hytinantti T, Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen SL, Rutanen EM, Andersson S. Increased leptin concentration in preterm infants of pre-eclamptic mothers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000 83: F 13-6.

30. Lepercq J, Guerre-Millo M, Andre J, Cauzac M, Hauguel-de Mouzon S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. Gynecol Obstet Invest 2003 55: 151-155.

31. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Leslie H, McCance DR. Leptin concentrations in maternal serum and cord blood in diabetic and nondiabetic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2003 188: 1326-1332.

32. Schubring C, Siebler T, Englaro P, Blum WF, Kratzsch J, Trieb K, Kiess W. Rapid decline of serum leptin levels in healthy neonates after birth. Eur J Pediatr 1998 175: 263-264.

33. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic Action of Leptin on Hypothalamic Neurons That Regulate Feeding. Science. 304: 108-115 (2004).

4. Genetische Steuerung des fetalen Wachstums

Thomas Eggermann

1. Einleitung

Der Wachstumsprozess als Konsequenz komplexer Interaktionen verschiedener Faktoren unterliegt einer Vielzahl von endogenen und exogenen Einflüssen, die *in-utero* und in der Kindheit wirken. Während das intrauterine Wachstum durch eine hohe Mitoserate und starke Zelldifferenzierung gekennzeichnet ist, liegen die postnatalen Wachstumsschwerpunkte in der Zellexpansion und der Vermehrung inter- und extrazellulärer Substanzen. Differenziell exprimierte Hormone sowie komplex interagierende Wachstumsfaktoren gewährleisten die zeitliche Abfolge der intrauterinen Zellproliferation und Zelldifferenzierung, während systemisch wirkende Hormone wie das Wachstumshormon (GH) das postnatale Wachstumsgeschehen regulieren (zur Übersicht: Chard 1994).

Im folgenden soll eine Übersicht zu genetischen Komponenten des pränatalen Wachstums und dessen Störungen gegeben werden. Insbesondere diese Abweichungen vom regelrechten Wachstum erlauben die Identifizierung von Faktoren, die wesentlich zum Wachstumsgeschehen beitragen. Zur weitergehenden und aktuellen Information über die einzelnen Krankheitsbilder sei auf Datenbanken wie *Mendelian Inheritance in Man* (OMIM; http://-www3.ncbi.nih.nlm/) verwiesen.

2. Wachstum und Genetik

Der Anteil genetischer Faktoren, die die Körperlänge beeinflussen, wird auf 70–90% geschätzt (Phillips and Matheny 1990; Carmichael and McGue 1995; Preece 1996; Silvetoinen et al. 2000). So ist die Körpergröße eines Neugeborenen vor dem Hintergrund der familiären Körpergröße zu bewerten. Dieser genetisch bedingte Einfluss ist größer als der Effekt des kindlichen Geschlechts auf das Geburtsgewicht.

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms im Februar 2001 und die Entwicklung effizienter molekularer Technologien haben der Erforschung der genetischen Grundlagen einer Vielzahl von Erkrankungen neue Impulse gegeben. An dieser Stelle sei insbesondere die Anwendung im Bereich der Erforschung komplexer Merkmale und Erkrankungen zu nennen, in der von der Genomforschung ein praktischer Nutzen in Hinblick auf die „individualisierte" Medizin erwartet wird.

Zwar ist nun die Abfolge aller Basenpaare bekannt, auch zeigte sich, dass die Gesamtzahl der humanen Gene mit ca. 30.000 wesentlich unter der vormals vermuteten Anzahl von 70.000 bis 100.000 liegt. Allerdings lässt die große Menge von exprimierten Sequenzen, sogenannten ESTs (expressed sequence tags), vermuten, dass diese 30.000 Gene – bedingt durch alternatives Spleißen – mehr als 100.000 Proteine codieren. Dabei beinhaltet die genetische Veranlagung nicht nur die reine Information zum Aufbau beteiligter Proteine, sondern auch die entwicklungs- und organspezifisch gesteuerte Realisierung dieser Information. Daher konzentrieren sich die molekularen Arbeiten nun auf die Realisierung der genetischen Information und die Klärung der komplexen Interaktionen der Proteine im Organismus, eine Arbeitsrichtung, die unter dem Begriff *Proteomics* zusammengefasst wird. Diese Entwicklungen sollten in Zukunft die Aufklärung auch komplexer Merkmale wie des menschlichen Wachstums erlauben.

3. Intrauterine Wachstumsstörungen (IUGR)/SGA

Bereits die pränatale Diagnose „Intrauterine Wachstumsstörung" (intrauterine growth retardation IUGR/small for gestational age SGA) ist verbunden mit einem erhöhten perinatalen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und erfordert eine adäquate Ursachenabklärung. Während Wachstumsstörungen als Folge intrinsischer fetaler Faktoren wie Chromosomenstörungen, angeborenen Fehlbildungen und fetalen Infektionen in Hinblick auf eine Prognose richtungsweisend sind, ist die IUGR in Zusammenhang mit einer plazentaren Störung oder einer mütterlichen Erkrankung oft die Konsequenz einer inadäquaten Substratversorgung. Bei der IUGR handelt es sich somit um keine eigene Entität, sondern um die Manifestation einer Vielzahl möglicher fetaler oder maternaler Erkrankungen, so dass eine Abklärung beteiligter genetischer Ursachen stark erschwert ist.

Die Tatsache, bei Geburt erheblich zu klein zu sein, hat auch langfristige Konsequenzen: Wie die epidemiologischen Untersuchungen um Barker (1997) zeigen, ist das Risiko dieser Patienten, im späteren Leben an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden, erheblich erhöht. Nicht zuletzt durch diese Beobachtungen hat die Erforschung der Ursachen des intrauterinen Kleinwuchses in den letzten Jahren große Bedeutung erlangt.

Wachstumsstörungen des Feten stellen eine der Hauptfaktoren der perinatalen Mortalität dar. Obwohl zahlreiche fetale und maternale Erkrankungen und Einflussgrößen (Chromosomenstörungen, Plazentainsuffizienz, Infektionen) als mit IUGR assoziiert bekannt sind, ist die Entstehung der IUGR in der Mehrzahl der Fälle ungeklärt: In der BRD sind ca. 3% der Neugeborenen bei Geburt für das Schwangerschaftsalter zu klein; zwar zeigen ungefähr 80% dieser zu klein geborenen Kinder in den ersten beiden Lebensjahren ein Aufholwachstum, nichtsdestotrotz haben ca. 5.000 Kinder auf der Basis einer IUGR einen Kleinwuchs (zur Übersicht: Wollmann 1998). Bei der Hälfte der Kinder bleibt dieser ohne Bedeutung, doch mehr als 2.000 Kinder weisen eine klinisch relevante Wachstumsverzögerung auf. In 10% der Fälle wird eine Wachstumhormon (*growth hormone*, GH)-Mangel als Kleinwuchs-Ursache diagnostiziert, in weiteren 10% lassen sich systemische Erkrankungen oder Chromosomenstörungen feststellen. Ein weiterer Teil der Ursachen kann in mütterlichen Determinanten ausgemacht werden, nichtsdestotrotz bleiben die Ursachen für eine intrauterine und anschließende postnatale Wachstumsretardierung bei bis zu 60% der Fälle unklar, diese sind somit als idiopathisch einzuordnen (Lin und Santoly-Forgas, 1998).

Mütterliche Faktoren beeinflussen als exogene Einflüsse gerade die hormonelle Wachstumsregulation des Feten: zu diesen Faktoren gehören Noxen (Alkohol, Nikotin etc.), aber auch mütterliche Erkrankungen wie die Präeklampsie. Dass auch hier genetische Komponenten eine Rolle spielen, zeigen die derzeitigen Forschungsansätze zur Ursachenabklärung der Präeklampsie (zur Übersicht: Cross 2003).

4. Fetale Wachstumsstörungen und Plazenta

Die Plazenta als hochentwickeltes und spezialisiertes Organ erlaubt eine besonders lange intrauterine Entwicklung des Kindes. Schon geringe Störungen in ihrer Funktion und Morphologie können zu einer IUGR führen: So konnte bei Kindern mit SGA eine geringere fetale Versorgung mit Glukose belegt werden (zur Übersicht: Linnemann und Fusch, 2002). Allerdings ist die plazentare Pathologie und Pathophysiologie, die zu einem schlechteren Glukosetransfer und somit zur Wachstumsretardierung führt, bislang kaum aufgeklärt. Zahlreiche Studien belegen, dass neben hämodynamischen Ursachen auch rein plazentare Störungen zu geringerem Aminosäuretransfer in den Fetus und somit zu geringerem Wachstum führen können. Weiterhin können gestörte Hormonsekretionen der Plazenta in einer IUGR resultieren. So sind zu geringe Produktionsraten von plazentaren

Syndrom	Lokalisation	Cytogenetische Auffälligkeit	Häufigkeit unter Patienten
Cornelia de Lange-Syndrom	3q26.3	Deletion, Translokation, Duplikation	
Wolf-Hirschhorn-Syndrom	4p16.3	Deletion	
Cri-du-Chat	5p	Deletion	90%
Silver-Russell-Syndrom	7p12-p14	Duplikation Maternale UPD	Einzelfälle 7-10%
Williams-Beuren-Syndrom	7q11.2	Mikrodeletion	
Nijmegen Breakage-/ Louis-Bar-Syndrom	Divers	Chromosomale Brüche	
Duplikation in 11p15 mit maternaler Herkunft	11p15	Divers	Einzelfälle
Pätau-Syndrom	13	Trisomie 13	
Prader-Willli-Syndrom	15q11-q12	Deletion Maternale UPD	50% 30%
Miller-Dieker-Syndrom	17p13.3	Mikrodeletion	15%
18p- -Syndrom	18p	Deletion	
18q- -Syndrom	18q	Deletion	
Edwards-Syndrom	18	Trisomie 18	
Turner-Syndrom	X	Monosomie X, 45,X	

Tabelle 1: Beispiele für Chromosomenstörungen und chromosomal bedingte Syndrome, die mit einer IUGR einhergehen können

Wachstumshormons (PGH) und insbesondere ein Absinken des freien PGH mit fetaler Wachstumsretardierung verbunden. Im normalen Schwangerschaftsverlauf nimmt die PGH-Produktion durch die Plazenta zu und ist auch ein wesentlicher Faktor des Plazentawachstums selbst. Auch werden veränderte Leptinkonzentrationen im Nabelvenenblut bei Kindern mit IUGR gefunden (Cetin et al., 2000). Eine gestörte plazentare Leptinproduktion als IUGR-Ursache wird diskutiert.

Auf der morphologischen Ebene ist eine gute Implantation mit Entwicklung und Ausbildung differenzierter Zotten Voraussetzung für eine optimale Versorgung des Feten. Morphologische Veränderungen der Plazenta führen zu einer schlechteren Versorgung des Feten mit Nährstoffen und Sauerstoff und somit zur IUGR.

Die morphologischen Veränderungen bei IUGR-Schwangerschaften betreffen meist die Aufzweigung und Ausprägung der fetalen Kapillaren und verschlechtern so die Austauschfläche und Durchblutung der Plazenta. Neben anderen Ursachen ist hier auch der Einfluss chromosomaler Aberrationen, z.B. verschiedener autosomaler Aneuploidien (Tab. 1), bekannt.

5. Fetales Wachstum und Chromosomenstörungen

Allgemein stellt eine Wachstumsstörung ein unspezifisches Merkmal dar, das bei einer großen Zahl genetischer Störungen zu finden ist. So weisen bis zu 40% aller Kinder mit Chromosomenstörungen eine IUGR auf, weiterhin werden bei ca. 10% der Feten mit IUGR Chromosomenstörungen gefunden. Damit ist ein Großteil der bekannten Chromosomenstörungen des Menschen mit einer IUGR assoziiert (Tab. 1). Eine IUGR insbesondere in Kombination mit weiteren fetalen Auffälligkeiten können bei gesichertem Gestationsalter ein deutliches Hinweiszeichen für eine fetale Chromosomenstörung sein. Hieran wird deutlich, dass die IUGR in dieser Gruppe ein unspezifisches Merkmal darstellt und dass einzelne Wachstumsgene hier i.d.R. keine Rolle spielen.

Neben der Aneuploidie beim Feten selbst kann eine Chromosomenstörung auf die Plazenta beschränkt sein und deren Funktion einschränken; in diesen Fällen sollte es zu einem postnatalen Aufholwachstum kommen, wie es auch für Kinder nach Schwangerschaften mit Trisomie 16-Mosaiken in der Chorionzottenbiopsie berichtet ist.

Ein derzeit intensiv bearbeitetes Feld in diesem Zusammenhang stellt die Erforschung ei-

Tabelle 2: Übersicht über die zur Zeit bekannten UPDs, die von klinischer Bedeutung sind. a) Daten zu den genetischen Grundlagen. b) Darstellung der Hauptsymptome (Fett unterlegt sind die UPD-Syndrome, die durch eine Wachstumsstörung charakterisiert sind)

a)

UPD	Syndrom/Symptome	MIM	Häufigkeit der UPD unter Patienten (%)	Bekannte Gene/Genregionen
Paternale UPD6	(transienter) neonataler Diabetes mellitus	601410	20	6q24
Maternale UPD7	Silver-Russell-Syndrom	180860	10	-
Paternale UPD11	Beckwith-Wiedemann-Syndrom	130650	20	IGF2, H19
Maternale UPD14	Maternales UPD14-Syndrom	-	?	-
Paternale UPD14	Schwere Entwicklungstörung	608149	?	-
Maternale UPD15	Prader-Willi-Syndrom	176270	30	15q11-q13
Paternale UPD15	Angelman-Syndrom	105830	2	UBE3A
Maternale UPD16	IUGR	-	?	-
Maternale UPD20	Wachstumsstörung, ?	-	?	-

b)

UPD	Bekannte Gene/Genregionen	Wesentliche klinische Symptome
Paternale UPD6	6q24	Transienter neonataler Diabetes mellitus, IUGR, Makroglossie
Maternale UPD7 (Silver-Russell-Syndrom)	-	IUGR, Kleinwuchs, kleines, dreieckförmiges Gesicht, Klinodaktylie V, relative Makrocephalie, Asymmetrie
Paternale UPD11 (Beckwith-Wiedemann-S.)	IGF2, H19	Hochwuchs, Makroglossie, Organomegalie, Omphalozele, Prädisposition für embryonale Tumoren
Maternale UPD14	-	IUGR, Kleinwuchs, Hypotonie, überstreckbare Gelenke, Skoliose, kleine Hände, motorische Retardierung, vorzeitige Pubertät
Paternale UPD14	14q	Mentale Retardierung, Skelettdeformationen, Atemschwäche, Dysmorphien
Maternale UPD15 (Prader-Willi-Syndrom)	15q11-q13	Neonatale Hypotonie, Trinkschwäche, Entwicklungsverzögerung, mentale Retardierung, Übergewicht, IUGR, Kleinwuchs, Verhaltensauffälligkeiten
Paternale UPD15 (Angelman-Syndrom)	UBE3A	Mentale Retardierung, keine Sprachentwicklung, Ataktischer Gang, Krampfanfälle, unmotivierte Lachanfälle
Maternale UPD16	-	IUGR, ?
Maternale UPD20	-	IUGR, Kleinwuchs, ?

ner konventionell cytogenetisch nicht-sichtbaren Komplementstörung dar, die allgemein auf Wachstum und Entwicklung zentralen Einfluss haben kann, die Uniparentale Disomie (UPD):

Für die Entwicklung eines normalen Organismus ist nicht nur die Vollständigkeit der Erbinformation, sondern auch die regelrechte Vererbung der beiden homologen Chromosomen eines Paares von beiden Eltern, also eine biparentale Vererbung, notwendig. Engel postulierte bereits 1980, dass die Vererbung eines Chromosomenpaares von nur einem Elternteil, eine uniparentale Disomie (UPD), mit klinischen Auffälligkeiten assoziiert sein könnte. Mit dem Nachweis einer UPD und des zugrunde liegenden Mechanismus der elterlichen Prägung (*genomic imprinting*) für einzelne chromosomale Regionen wurde diese Vermutung bestätigt (Tab. 2a). Pathogenetisch sind als Ursache Veränderungen in der Expression elterlich geprägter Gene anzunehmen: während beim normalen Imprinting nur eine Genkopie

in Abhängigkeit von der elterlichen Herkunft exprimiert wird, kommt es bei einer UPD zu einer fehlenden oder übermäßigen Expression beider Genkopien. Bekannte Beispiele beim Menschen sind das Prader-Willi-, das Angelman- und das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) (s.u.; Tab. 2b).

Die Zahl der elterlich geprägten Gene wird auf ca. 150 geschätzt; da diese Gruppe von Genen dazu neigt, als Cluster in bestimmten chromosomalen Regionen vorzuliegen, sollte eine UPD nur dann von Bedeutung sein, wenn eine solche geprägte Region betroffen ist. Daher sind UPDs zwar mittlerweile für die meisten Chromosomen berichtet, aber nur für einige lässt sich ein klinischer Phänotyp auf der Basis von Imprintingstörungen ableiten (Tab. 2a, b).

Interessanterweise gehen viele der UPDs mit einer intrauterinen (und teilweise auch postnatalen) Wachstumsstörung einher, nur die paternale UPD des Chromosoms 11 stellt als Großwuchs-Syndrom (BWS) eine Ausnahme dar (Tab. 2a, b). Ein Grund für die IUGR bei UPD-Patienten kann in der einer UPD notwendigerweise vorausgehenden numerischen Chromosomenstörung liegen, die auch die Plazenta und deren Funktion einschränken kann (Eggermann et al., 2002). So ist die maternale UPD16 die häufigste UPD nach der UPD15 (Prader-Willi-/Angelman-Syndrom). Dies ist nicht überraschend, da das UPD-Risiko bei Chromosomen, die häufiger in Aneuploidien involviert sind, höher ist und die Trisomie 16 die häufigste Chromosomenstörung bei Spontanaborten darstellt. Daher sind die meisten UPD16-Fälle verbunden mit einem chromosomalen Plazentamosaik. Aufgrund der relativen Unspezifität klinischer Merkmale bei maternalen UPD16-Patienten wurde postuliert, dass der Phänotyp, insbesondere der Schweregrad der IUGR, vom Ausmaß der Plazentainsuffizienz beeinflusst sei.

6. Strategien zur Ermittlung genetischer Veränderungen bei Wachstumsstörungen

Zur Ermittlung der genetischen Ursachen von Wachstumsstörungen sind verschiedene Strategien möglich. So können Chromosomenstörungen, die mittels konventioneller cytogenetischer Diagnostik erfasst wurden, wegweisend für die genomische Lokalisierung eines Merkmal-relevanten Gens sein. Von molekulargenetischer Seite sind sowohl direkte als auch indirekte Lösungsansätze vorstellbar. Während die direkten Ansätze von Kandidatengenen ausgehen, die über ihre chromosomale Lokalisation und/oder Funktion definiert sind und eine direkte Suche nach pathogenen Mutationen beinhalten, ist das Ziel der indirekten Ansätze, Kandidatengenregionen zu identifizieren. Sie basieren auf Varianten im menschlichen Genom: Aus diesem Grunde ist ein wichtiges Ziel des humanen Genomprojektes die Erfassung von DNA-Sequenzunterschieden zwischen Individuen und Populationen. Auf der einen Seite können Unterschiede der genomischen Sequenz ohne jegliche klinische Konsequenz sein, andererseits können Mutationen zu schweren Krankheitsbildern führen.

Neben diesen extremen Wirkungen von Basenpaarunterschieden existieren auch solche, die lediglich statistisch mit einer pathologischen Eigenschaft assoziiert sind. So sind z.B. Varianten bekannt, die statistisch gehäuft bei Patienten mit bestimmten Erkrankungen zu finden sind und bei denen entsprechend eine Anlageträgerschaft mit einem erhöhten Risiko zur Ausprägung einer Erkrankung einhergeht.

Die Erfassung derartiger Zusammenhänge gestaltet sich allerdings schwierig, insbesondere bei Merkmalen und Erkrankungen, bei denen der (Patho)mechanismus noch ungeklärt und damit keine oder nur sehr wenige aussichtsreiche Kandidaten-Gene oder verantwortliche Genregionen bekannt sind. Nichtsdestotrotz sind verschiedene Ansätze bei der Erforschung der genetischen Basis komplexer Erkrankungen denkbar: Neben den Methoden, die auf der Analyse von familiären Fällen mit

der entsprechenden Erkrankung basieren und teilweise eine Kenntnis über deren Erbgang voraussetzen, sind auch Ansätze möglich, die nicht auf derartigen Voraussetzungen basieren.

So werden die über das Genom verteilten und lokalisierten Marker in Patienten- und Kontrollpopulationen getestet und miteinander verglichen. Es gilt, diejenigen genetischen Polymorphismen zu identifizieren, die in einem Zusammenhang zu in der Nähe liegenden, medizinisch relevanten Genen stehen. Die erfolgreiche Anwendung dieser als *„genome scan"* bezeichneten Strategie wird zu einem großen Teil vom Kopplungsungleichgewicht (*„linkage disequilibrium"*) abhängen. Ein Kopplungsungleichgewicht liegt dann vor, wenn Marker mit dem Krankheitsphänotyp assoziiert sind. Eng miteinander verbundene Polymorphismen bilden ein bestimmtes Muster (Haplotyp) und befinden sich im Kopplungsungleichgewicht mit einem Phänotyp oder einer Erkrankung. Sie können aufgrund ihrer räumlichen Nähe auf die genomische Region für ein Kandidatengen hinweisen. Eine grundlegende Voraussetzung des *Genome Scans* ist das Vorhandensein einer genügenden Zahl von Markern sowie große, mehrere 100 bis 1000 Individuen umfassenden Patienten- und Kontrollkollektive.

Unabdingbare Voraussetzung für derartige Studien ist die exakte Definition des Phänotyps sowie die anschließende und zuverlässige Einordnung der Patienten in die entsprechenden unterschiedlichen Untersuchungskollektive. Nur diese eindeutige Zuordnung erlaubt die verlässliche Durchführung der biostatistischen Auswertung. Aus diesem Grunde dürfen Patienten mit unklaren Phänotypen oder nicht eindeutig bestimmbaren Diagnoseparametern nicht aufs grade Wohl zu einem Kollektiv gezählt werden, vielmehr muss hier – wenn auch auf Kosten der Kollektivgröße – eine restriktive Erfassung erfolgen.

7. Beispiele für die Analyse genetischer Veränderungen bei Wachstumsstörungen

Aufgrund des hohen Anteils genetischer Faktoren am Wachstum sind wie geschildert trotz der Komplexität dieses Merkmals mehrere humangenetische Klärungsansätze denkbar. So berichteten Hirschhorn und Mitarbeiter (2001) über groß angelegte, mehrere hundert Familien umfassende genomweite Kopplungsstudien zur Körpergröße; dabei gelang es, vier

Gen	Chromosomale Lokalisation	Patientenkollektiv	Referenz
PIT1	3p11	CPHD (combined pituitary hormone deficiency)	Pfäffle et al., 1992
PROP-1 Prophet of PIT-1	5q	CPHD	Zur Übersicht: Kant et al., 2003
HESX1 (homeobox gene expression in embryonic stem cells)	3p21	CPHD	Zur Übersicht : Kant et al., 2003
LHX3	9q34	CPHD	Zur Übersicht: Kant et al., 2003
GHRHR	7p14	Einzelne Familien	Zur Übersicht: Kant et al., 2003
GH1	17q23	IGHD, Typ IA, IB, II	Zur Übersicht: Kant et al., 2003
GHR	5p13	Laron-Syndrom	Zur Übersicht: Kant et al., 2003
IGF1	12q22	IUGR, Kleinwuchs, sensoneurale Schwerhörigkeit, MR	Woods et al., 1996 Bonapace et al., 2003
IGF1R	15q25	IUGR, Kleinwuchs	Abuzzahab et al., 2003
ApoEε2	19q13	Seltener bei IUGR-Kindern	Infante-Rivard et al., 2003

Tabelle 3: Darstellung bisheriger Studien zu Einzelgendefekte und -varianten, die im Zusammenhang mit IUGR berichtet wurden

chromosomale Regionen zu identifizieren, die Kopplung mit der Körperlänge zeigten.

Die auf Familien mit Fällen einer IUGR „beschränkten" Untersuchungen von Ghezzi et al. (2003) zeigten eine genetische Prädisposition für Feten mit IUGR: so fanden sich in einer Gruppe von 70 Frauen mit IUGR-Feten mehrfach bereits vorher geborene IUGR-Kinder, auch war in 9 von 15 Familien ein dominantes Muster nachweisbar.

Neben derartigen genannten humangenetischen Untersuchungsansätzen versprechen transgene Tiermodelle weitere Einsichten in die Pathologie von Wachstumsstörungen. So wurde bereits das Wachstumsmuster bei Mäusen berichtet, bei denen einzelne Komponenten des GH/IGF-Systems gezielt ausgeschaltet wurden; dabei zeigten z.B. knock-out-Mäuse für das igf2-Gen eine extreme IUGR, während postnatal eine normale Wachstumsgeschwindigkeit vorlag, das Wachstumsdefizit allerdings nicht aufgeholt wurde.

8. (Kandidaten-)Gene des Kleinwuchses und der IUGR/SGA

Klassischerweise erfolgt die Auswahl von Kandidatengenen entweder aufgrund ihrer genomischen Lokalisation, auf die man durch die o.g. Untersuchungsstrategien und Tiermodelle Hinweise erhält, oder aufgrund ihrer physiologischen Funktion.

Beispiele für Gene, die als relevant für das Wachstum und dessen geordneten Ablauf erachtet werden und bei denen genetische Veränderungen bereits nachgewiesen wurden, sind in Tab. 3 genannt.

Im Falle der funktionellen Kandidaten sind Faktoren auf verschiedenen Ebenen der Realisierung der Erbinformation denkbar: so können neben Genen, deren Produkte direkt in das Wachstumsgeschehen eingreifen wie Wachstumshormon (growth hormone, GH), Insulinähnliche Wachstumsfaktoren (insulin-like growth factors, IGFs), IGF-Rezeptoren (IGF receptor, IGFR), IGF-Bindeproteine (IGF binding proteins, IGFBPs) und GRBs (growth factor receptor bound proteins) auch solche eine Rolle spielen, die deren Expression regulieren (PIT1, PROP) (Tab. 3). Es wurden bereits in einzelnen Genen Mutationen in Patienten mit IUGR und/oder Kleinwuchs nachgewiesen (Tab. 3). Aber auch Faktoren, in denen bestimmte Allele einzelner Polymorphismen gehäuft oder seltener bei Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung zu finden sind, ohne dass pathogene Mutationen derzeit bekannt sind, sind berichtet.

Während Veränderungen in einzelnen Genen meist Einzelkasuistiken darstellen, wurde mit dem kürzlich identifizierten SHOX-Gen (short stature homeobox) das erste Gen identifiziert, in dem Mutationen bei immerhin 2.4% von 900 Patienten mit (isoliertem) Kleinwuchs gefunden werden (Rappold et al., 2002). Darüberhinaus scheinen Mutationen im SHOX-Gen für klinische Merkmale wie die des Turner-Syndroms, des Lery-Weil-Syndroms und der Mesomelen Dysplasie Typ Langer verantwortlich zu sein (zur Übersicht: Blaschke und Rappold, 2000).

Hier zeigt sich wie für andere genetische Erkrankungen, dass Veränderungen eines einzelnen Gens für ein breites Spektrum von klinischen Merkmalen verantwortlich sein können, so dass auch die Analyse klinisch „untypischer" Fälle oft sinnvoll ist.

Am Beispiel der bereits intensiv untersuchten Faktoren GH1 und SHOX lassen sich die verschiedenen Gruppen von Mutationen und deren funktionelle Wirkungen aufzeigen: so führen Deletionen, die das ganze Gen oder große Teile umfassen, zu einer Reduktion der Genproduktmenge, einer sogenannten Haploinsuffizienz, Duplikationen hingegen können zur Überdosis führen. Substitutionen einzelner Aminosäuren führen je nach Lage u.a. zu bioinaktiven Substanzen, durch die Einführung sogenannter Stopcodons kommt es zum vorzeitigen Abbruch des Genprodukts.

9. Wachstumsstörungen und epigenetische Veränderungen: Beckwith-Wiedemann- und Silver-Russell-Syndrom

Beispiele für die Komplexität gleichartiger genetischer Veränderungen bei Krankheitsbildern mit gegensätzlichen Wachstumsstörungen stellen das Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) und das Silver-Russell-Syndrom (SRS) dar (Tab. 2b).

Das Beckwith-Wiedemann-Syndrom gehört zu den Makrosomie-Syndromen: Neben einem bereits intrauterinen Großwuchs finden sich häufig Bauchwanddefekte, eine neonatale Hypoglykämie, Viszeromegalien, eine Hemihypertrophie sowie eine Makroglossie. Während Großwuchs und Übergewicht charakteristisch für das Kindesalter sind, haben Erwachsene mit BWS meistens normale Endlänge und -gewicht. Beim BWS ist ein vermehrtes Auftreten von Tumoren (Wilmstumor, Neuroblastom, Rhabdomyosarkom) bekannt.

Bei ca. 20% der Patienten lässt sich eine paternale UPD der Region 11p15 nachweisen. Weitere genetische Veränderungen betreffen Gene in der gleichen Region (IGF2, CDKN1C), u.a. wurden Störungen des Imprinting-Musters einzelner Faktoren beschrieben. Zusammenfassend gilt das BWS als ein u.a. durch Störungen des Imprinting-Musters verursachtes Krankheitsbild mit Beteiligung der chromosomalen Region 11p15.

Beim SRS handelt es sich um ein meist sporadisch auftretendes Syndrom, das zum einen durch schweren intrauterinen und postnatalen Kleinwuchs geprägt ist, zum anderen typische craniofaziale Auffälligkeiten wie relative Makrozephalie, prominente Stirn, kleines dreieckförmiges Gesicht, Mikrognathie und herabgezogene Mundwinkel umfasst (zur Übersicht: Wollmann et al., 1995). Als weitere Leitsymptome gelten Klino- und Brachydaktylie V, Hemihypertrophie des Körpers, des Gesichts und der Extremitäten. Die Ursachen des SRS sind derzeit unbekannt: Zwar treten die meisten Fälle sporadisch auf, einzelne familiäre Fälle mit unterschiedlichen Erbgängen weisen allerdings auf genetische Komponenten in der Ätiologie des Syndroms hin. Diese genetische Heterogenität findet sich auch bei den bei SRS-Patienten seltenen Chromosomenstörungen, ein einheitlicher Aberrationstypus ist nur für die chromosomalen Regionen 7p, 17q und eventuell 11p erkennbar. Auch ist beim SRS die Rolle eines chromosomalen Mosaiks vorstellbar.

Auf eine wesentliche Bedeutung von Faktoren, die auf Chromosom 7 liegen, deutet weiterhin der Befund der maternalen uniparentalen Disomie 7 (matUPD7) hin, der bei ca. 7–10% der Patienten mit SRS erhoben wird.

Mit dem Nachweis einer matUPD7 bei SRS-Patienten wurde bereits 1995 postuliert, dass elterlich geprägte Gene auf Chromosom 7 eine Rolle in der Ätiologie der Erkrankung spielen sollten (Kotzot et al., 1995). Daher wurden bereits zahlreiche Gene aufgrund ihrer Lokalisation auf Chromosom 7, ihrem möglichen Imprintingstatus und/oder ihrer physiologischen Funktion in Hinblick auf Mutationen untersucht, allerdings ergaben sich bisher keine ursächlichen Zusammenhänge.

Jüngste Fallberichte deuten daraufhin, dass auch chromosomale Veränderungen in 11p15 eine Rolle bei der Ausprägung des SRS spielen könnten (zur Übersicht: Eggermann et al., 2004). So wurden bereits mehrfach Patienten mit SRS bzw. SRS-ähnlichen Symptomen und einer maternalen Duplikation von 11p15 berichtet.

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Störungen in der gleichen Region 11p15 bei derartig gegensätzlichen Krankheitsbildern wie dem BWS und dem SRS bleibt aufzuklären.

10. Ausblick

Aufgrund der komplexen Regulationsmechanismen des fetalen wie des postnatalen Wachstums gestaltet sich die Abklärung genetischer Ursachen von Wachstumsstörungen als schwierig. Durch die rasante Entwicklung molekularer Testsysteme ist zwar das technische Werkzeug zur Aufklärung dieser Zusammenhänge vorhanden: wie bisherige Studien aber zeigen, ist die gute Patientencharakterisierung

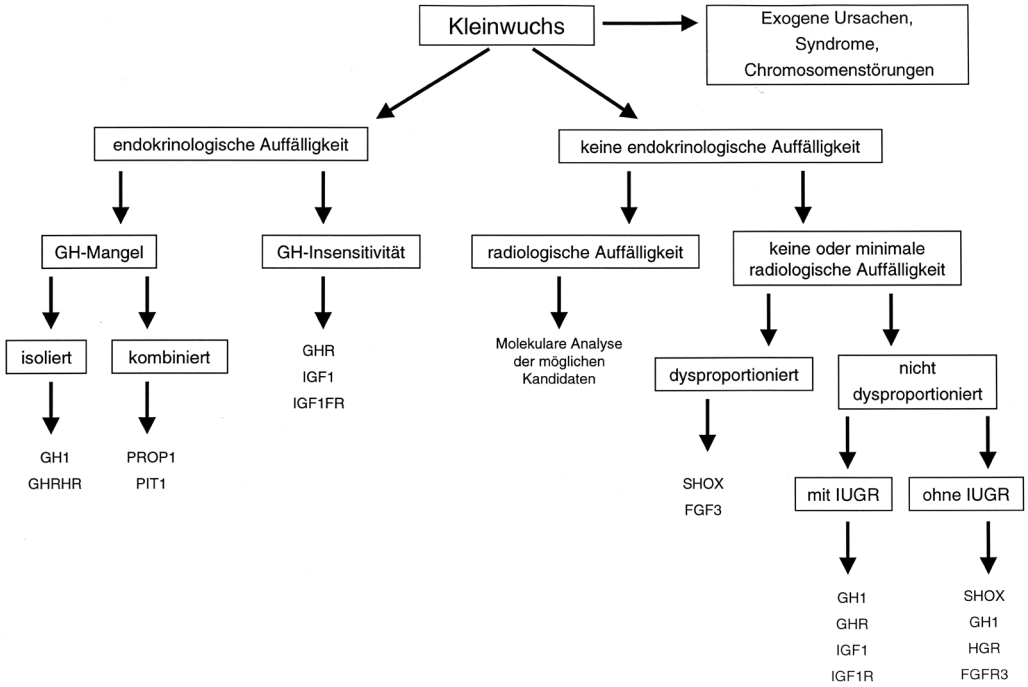

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus zur molekularen Abklärung von Kleinwuchs-Ursachen. (angelehnt an Kant et al., 2003)

einschließlich Verlaufskontrolle die Grundvoraussetzung für eine aussagekräftige Bearbeitung einer solch komplexen Ursachenabklärung wie der von Wachstumsstörungen. Hier ist daher eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig.

Wie dargestellt sind verschiedene Strategien zur Ursachenabklärung denkbar. So erlauben große einheitliche Kollektive die Durchführung von Assoziationsstudien; Untersuchungen an kleineren ausgewählten Patientengruppen, die durch IUGR, Kleinwuchs und spezifische weitere Merkmale charakterisiert sind, wie z.B. solche mit Silver-Russell-Syndrom, machen die gezieltere Analyse von Kandidatengenen möglich; die gewonnenen Ergebnisse können dann an anderen Kleinwuchsgruppen validiert werden.

Zwar erlauben die derzeit verfügbaren genetischen Testsysteme nur die Erfassung eines Teils der möglichen Ursachen einer IUGR, nichtsdestotrotz stellt die humangenetische Diagnostik in Kombination mit endokrinologischen Analysen eine sinnvolle Ergänzung bei der Abklärung des Kleinwuchses dar (Abb. 1). Nach Ausschluss exogener Ursachen für eine IUGR sollte bei zusätzlichen klinischen Merkmalen eine Chromosomenanalyse (>400 Banden) in Erwägung gezogen werden. Je nach Begleitsymptomen ist die Durchführung einer gezielten molekular-zytogenetischen Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zur Erfassung submikroskopischer Umbauten sinnvoll. Auch sollte an das Vorliegen einer cytogenetisch nicht nachweisbaren UPD gedacht werden (Tab. 2a, b) (zur Übersicht: Eggermann et al., 2002). Die Abklärung von Einzelgendefekten sollte dann aufgrund des teilweise erheblichen Aufwands erst nach sorgfältiger klinischer Anamnese erfolgen (Abb. 1). Natürlich stellt das dargestellte diagnostische Fließdiagramm nur den Status-quo dar und wird in Zukunft mit der Zunahme des Wissens über die genetischen Grundlagen des Wachstums wesentliche Erweiterungen und Differenzierungen erfahren.

Literatur

Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, Kiess W, Klammt J, Kratzsch J, Osgood D, Pfäffle R, Raile K, Seidel B, Smith RJ, Chernausek SD (2003) IGFI receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. New Engl J Med 349: 2211-2222

Barker DJP (1997) Fetal undernutrition and adult disease. Endocrinol Metab 4S:39-46

Blaschke RJ, Rappold GA (2000) SHOX: growth, Leri-Weill and Turner syndrome. Trends in Endocrinol Metab 11:227-230

Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P (2003) A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. J Med Genet 40: 913-917

Carmichael CM, McGue M (1995) A cross-sectional examination of heigth, weight, and body mass index in adult twins. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 50:B237-B244

Chard T (1994) Insulin-like growth factors and their binding proteins in normal and abnormal human fetal growth. Growth regulation 4:91-100

Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, Taricco E, Cortelazzi D, Bellotti M, Pardi G, Beck-Peccoz P (2000) Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. Pediatr Res 48:646-651

Cross JC (2003) The genetics of pre-eclampsia: a fetoplacental or maternal probleme? Clin Genet 64:96-103

Eggermann T, Zerres K, Eggermann K, Moore G, Wollmann HA (2002) Uniparental disomy: clinical indications for testing in growth retardation. Eur J Pediatr 161:305-312

Eggermann T, Prager S, Binder G, Ranke MB, Wollmann HA (2004) Genetik des Silver-Russell-Syndroms: Stand der Forschung und diagnostische Anwendung. Monatsschr Kinderhlkd: im Druck

Engel E (1980) A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. Am J Med Genet 6: 137-143

Ghezzi F, Tibiletti MG, Raio L, DiNaro E, Lischetti B, Taborelli M, Franchi M (2003) Idiopathic fetal intrauterine growth restriction: a possible inheritance pattern. Prenat Diagn 23:259-264

Hirschhorn J., Lindgren CM, Daly MJ, Kirby A, Schaffner SF, Burtt NP, Altshuler D, Parker A, Rioux JD, Platko J, Gaudet D, Hudson TH, Groop LC, Lansder ES (2001) Genomwide linkage analysis of stature in multiple populations reveals several regions with evidence of linkage to adult height. Am J Hum Genet 69: 106-116

Infante-Rivard C, Levy E, Rivard G-E, Guiguet M, Feoli-Fonseca J-C (2003) Small babies receive the cardiovascular protective apolipoprotein ?2 allele less frequently than expected. J Med Genet 40:626-629

Kant SG, Wit JM, Breuning MH (2003) Genetic analysis of short stature. Horm Res 60:157-165

Lin C-C, Santoly-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction. Par. I. Causes, classification and pathophysiology. Obstet Gynecol 1998: 92: 1044-1055

Linnemann K, Fusch C (2002) Plazentare Mangelversorgung und intrauterine Wachstumsretardierung. In: Wollmann HA, Klingebiel KH (eds.) Intrauterine Wachstumsretardierung und Silver-Russell-Syndrom. Palatium-Verlag, Mannheim

Pfäffle R DiMattia GE, Parks JS, Brown MR, Wit HM, Jansen M, Van der Nat H, Van den Brande JL, Rosenfeld MG, Ingraham HA (1992) Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. Science 257: 1118-1121

Phillips K, Matheny AP (1990) Quantitative genetic analysis of longitudinal trends in height: preliminary results from the Louisville twin study. Acta Genet Med Gemellol 39:143-163

Preece MA (1996) The genetic contribution to stature. Horm Res 45:56-58

Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadoupoulou E, Reinher T, Onigata K, Ogata T (2002) Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. J Clin Endocrin Metabol 87:14021406

Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E, Koskenvuo M (2000) Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth cohorts among Finnish men and women. Am J Public Health 90: 627-630

Wollmann HA (1998) Intrauterine Wachstumsretardierung. Monatsschr Kinderhlkd 146: 714-726

Woods K A, Camacho-Hubner C, Savage M O, Clark AJL (1996) Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. New Eng J Med 335: 1363-1367

5. Ernährung und perinatale Programmierung von Adipositas: Zur epidemiologischen Evidenzlage

Thomas Harder und Andreas Plagemann

1. Zusammenfassung

Bereits seit längerem wird kontrovers diskutiert, ob Stillen, d.h. Muttermilchernährung während der Säuglingsperiode, mit einem im Vergleich zu Formulaernährung verringerten Adipositasrisiko assoziiert ist. Ziel unserer Untersuchung war die Durchführung einer umfassenden Metaanalyse zu dieser Fragestellung. 22 Studien (18 Kohortenstudien, 4 Fall-Kontroll-Studien) wurden nach prädefinierten Einschlusskriterien in die Analyse aufgenommen. Das gepoolte Odds ratio für Adipositas nach Stillen, im Vergleich zu Nichtstillen, betrug 0,75 (95% Konfidenzintervall, 95% CI: 0,68–0,82; random effects model). Das auf Konfounder adjustierte gepoolte Odds ratio (0,77; 95% CI: 0,71–0,84) unterschied sich kaum von demjenigen der unadjustierten Studienschätzer (0,72; 95% CI: 0,65–0,80). Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit des gepoolten Schätzers. Eine längere Stilldauer war mit einer signifikant stärkeren Senkung des Adipositasrisikos assoziiert. Die Ergebnisse unterstreichen, dass Stillen mit einer deutlichen Verringerung des späteren Adipositasrisikos assoziiert ist. Stillen sollte angesichts steigender Adipositasprävalenzen verstärkt zur Primärprophylaxe von Adipositas propagiert und gefördert werden.

Schlüsselwörter

Perinatale Programmierung; Stillen; Muttermilch; Adipositas; Metaanalyse

2. Einleitung

Hoefer und Hardy publizierten bereits 1929 erstmals Befunde, nach denen Stillen, d.h. eine Muttermilchernährung während der Säuglingsperiode, im Vergleich zu künstlicher Ernährung mit einem geringeren Risiko der Entwicklung von Adipositas im späteren Leben assoziiert ist (Hoefer und Hardy 1929). In den darauffolgenden Jahren erschienen mehrere Studien, die diese Befunde bestätigten (bspw. Dörner und Mohnike 1977; Kramer 1981; Von Kries et al. 1999; Gillman et al. 2001; Hediger et al. 2001). Dem gegenüber stehen einige Studien, die keinen Einfluss des Stillens auf das Adipositasrisiko berichteten (Dine et al. 1979). Schließlich existieren sogar Untersuchungen, die ein erhöhtes Adipositasrisiko bei vormals gestillten Probanden fanden (Wells et al. 1998). Es verwundert daher kaum, dass in jüngerer Zeit publizierte narrative Reviews zu kontroversen Beurteilungen der Befundlage kamen: Während Parsons et al. (1999) und Butte (2001) zusammenfassend das Fehlen eines Einflusses des Stillens auf das Adipositasrisiko konstatierten, urteilte Dewey (2003), dass ein schwacher Zusammenhang existiere, dem möglicherweise eine erhebliche Bedeutung für Public Health zukommen könnte.

Die Aufklärung einer derartigen Datenlage in Beobachtungsstudien kann geradezu als Domäne der Metaanalyse bezeichnet werden. Besondere Bedeutung könnten Metaanalysen auf dem Forschungsgebiet der „Perinatalen Programmierung“, und hier zumal bei der Untersuchung des Einflusses perinataler nutritiver Faktoren erlangen, da für diese Fragestellun-

gen i.d.R. randomisierte kontrollierte Studien nicht durchführbar sind und Metaanalysen von Beobachtungsstudien damit das Studiendesign mit dem höchstmöglichen klinischen Evidenzgrad darstellen.

Zur Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen Stillen und Adipositasrisiko existierte bisher keine Metaanalyse. Im Unterschied zu narrativen Reviews eröffnet sich hier die Möglichkeit, die vorliegende Information quantitativ zusammenzufassen. Außerdem kann nach möglichen Ursachen für Diskrepanzen zwischen den Studienergebnisse systematisch gesucht und die Rolle von bias und confounding durch geeignete Techniken quantifiziert werden.

3. Material und Methoden

Wir führten eine Metaanalyse entsprechend dem von der MOOSE Group vorgeschlagenen Vorgehen für Metaanalysen von Beobachtungsstudien durch (Stroup et al. 2000). Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine dreistufige Suchstrategie verwendet. Zunächst erfolgte eine Datenbankrecherche in den Datenbanken MEDLINE (1966 – Juni 2003), CINAHL (1982 – Juni 2003), SERFILE (2002) und EMBASE (1989 – Juni 2003). Hierbei wurden nachfolgende Begriffe bzw. Begriffskombinationen im Volltext gesucht: breast feeding; infant nutrition; weaning; overweight; obes* [trunkiert]; adipos* [trunkiert]. Die identifizierten Studien wurden auf das Zutreffen der u.g. Einschlusskriterien geprüft. Daneben wurden sämtliche so identifizierte Übersichtsarbeiten auf Zitate von potentiell den Einschlusskriterien entsprechenden Studien überprüft. Schließlich wurden die Bibliographien aller identifizierten Arbeiten nach weiteren potentiell relevanten Originalarbeiten durchsucht.

Es wurden folgende Einschlusskriterien für die Metaanalyse definiert:

1. Studientyp: Eingeschlossen wurden alle als Originalarbeit publizierten Studien (alle Studientypen), in denen während der Säuglingsperiode gestillte Studienteilnehmer im Vergleich zu nichtgestillten Probanden untersucht wurden.

2. Studienteilnehmer: Eingeschlossen wurden Studien mit Probanden in allen Lebensaltern.

3. Studiengruppen (Definition der Exposition): Eingeschlossen wurden alle Studien, in denen ausschließlich formulaernährte Probanden (Referenzgruppe) mit Studienteilnehmern verglichen wurden, die mindestens einmal gestillt wurden (Expositionsgruppe).

4. Outcome-Variablen: Als outcome-Variable wurde der Anteil von Studienteilnehmern, die Übergewicht bzw. Adipositas entwickelten, festgelegt. Eingeschlossen wurden daher alle Studien, die mindestens eine Angabe (Anzahl, prozentualer Anteil oder Odds ratio mit 95% Konfidenzintervall) zum Anteil übergewichtiger bzw. adipöser Probanden in mindestens zwei Studiengruppen (Referenzkategorie sowie mindestens eine Kategorie mit Muttermilchexposition) enthielten. Es wurde primär jede studieninterne Definition dieser outcome-Variablen (Übergewicht, Adipositas) zugelassen.

Studien wurden nur dann eingeschlossen, wenn sie sämtliche der o.g. Kriterien erfüllten.

Zur Auswertung wurden, soweit nicht aus den Publikationen entnehmbar, aus den Studienergebnissen jeweils Odds ratios (OR) für „breast feeding" vs. „formula feeding (Referenzkategorie)" berechnet. Bei Vorliegen von Daten aus verschiedenen Lebensaltersstufen aus derselben Studie wurde hierfür das höchste angegebene Lebensalter verwendet. Enthielt die betreffende Studie mehrere outcome-Variablen für Adipositas mit unterschiedlichem Schweregrad, so wurden primär die Angaben zum niedrigsten Schweregrad in die Auswertung aufgenommen.

Die Effektschätzer der eingeschlossenen Studien wurden zunächst mittels Chi-Quadrat-Test auf Heterogenität überprüft. Anschließend wurden für Adipositas bei gestillten Probanden, im Vergleich zur Referenzkategorie (nichtgestillt), gepoolte OR mit 95% Konfidenzintervall (95% CI) sowohl mittels fixed effects model als auch mittels random effects model berechnet.

In prädefinierten Subgruppen der eingeschlossenen Studien wurden separate gepoolte

OR mit 95% CI errechnet. Die untersuchten Subgruppen ergaben sich aus 1) allgemeinen Studiencharakteristika, 2) Charakteristika der Exposition und 3) Charakteristika des Outcomes.

Die Daten der Hauptanalyse wurden mittels Beggs funnel plot, Beggs test und Egger test auf mögliches Vorliegen eines publication bias getestet.

Aus allen Studien, in denen sowohl unadjustierte als auch adjustierte Schätzer berichtet wurden, wurden gepoolte Effektschätzer aus den unadjustierten und den adjustierten Einzelschätzern berechnet und verglichen.

Ein Zusammenhang zwischen Stilldauer und Adipositasrisiko wurde mittels gewichteter Metaregressionsanalyse untersucht. Hierzu wurde die Stilldauer in den eingeschlossenen Studien als „exposure category" definiert. Da die Stilldauer in den Studien jeweils als Spannweite angegeben war (bspw. „1–3 Monate"), wurde jeder exposure category zunächst ihr Median zugeordnet. In einem Scatterplot wurden die zu den exposure categories gehörigen log OR der Schätzer als abhängige Variable (y-Achse) gegen die jeweilige exposure category als unabhängige Variable (x-Achse) dargestellt. Der Plot zeigte eine lineare Beziehung zwischen Stilldauer und Effektschätzer. Es wurde daher eine gewichtete Metaregression (mixed effects, random effects model mit additiver between-study-variance-Komponente) mit Stilldauer als Kovariate angepasst.

Zur Evaluation der Robustheit des gepoolten Effektschätzers führten wir eine kumulative Metaanalyse durch. Hierzu wurden alle Studien dem Publikationsjahr nach chronologisch geordnet. Es wurden schrittweise in chronologischer Reihenfolge die Studienschätzer einzeln zum gepoolten Schätzer vereinigt und nach jedem Einschluss einer Studie ein neuer gepoolter Schätzer berechnet. Zur Abschätzung des Einflusses einzelner Studien auf den gepoolten Schätzer führten wir eine influence analysis durch. Hierbei wurde für alle 22 Studien jeweils eine einzelne Studie aus der Analyse entfernt und der gepoolte Effektschätzer über die verbliebenen 21 Studien erneut berechnet.

Die Analysen wurden mit Hilfe des Softwarepaketes Stata 8.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Es wurden 20 Studien identifiziert, auf die die Einschlusskriterien zutrafen (Hillman 1963; Taitz 1971; Nitzan und Schönfeld 1976; Dubois et al. 1979; Thorogood et al. 1979; Kramer 1981; Richter 1981; Yeung et al. 1981; Czajka-Narins und Jung 1986; O' Callaghan et al. 1997; Von Kries et al. 1999; Wadsworth et al. 1999; Scaglioni et al. 2000; Gillman et al. 2001; Hediger et al. 2001; Liese et al. 2001; Poulton und Williams 2001; Armstrong et al. 2002; Toschke et al. 2002; Langnäse et al. 2003). Zwei der eingeschlossenen Studien (Kramer 1981; Liese et al. 2001) bestanden aus je zwei voneinander unabhängigen Teilstudien (nachfolgend Kramer I, Kramer II, Liese et al. I; Liese et al. II genannt). Zusammengefasst ergab sich damit eine Gesamtheit von 22 Studien, die in die Auswertung aufgenommen wurden.

Die Studien wurden in insgesamt 9 Ländern (Australien, Bundesrepublik Deutschland, CSSR, Deutsche Demokratische Republik, Grossbritannien, Italien, Kanada, Neuseeland, USA) auf drei Kontinenten (Australien/Ozeanien, Europa, Nordamerika) durchgeführt. 21 Studien waren in englischer Sprache, eine Studie war in deutscher Sprache abgefasst. Die älteste eingeschlossene Studie stammte aus dem Jahr 1963, die jüngste aus 2003. 18 Studien waren Kohortenstudien, 4 Studien waren Fall-Kontroll-Studien. Die Studiengröße variierte zwischen 66 und 33768 untersuchten Probanden. In 7 der eingeschlossenen Studien wurden adjustierte Schätzer berichtet, wobei auf 3–14 Konfounder adjustiert wurde.

Abb. 1 zeigt den forrest plot und das gepoolte OR aus dem random effects model. Das gepoolte Odds ratio für Adipositas nach Stillen, im Vergleich zu Nichtstillen, betrug 0,75 (95% Konfidenzintervall, 95% CI: 0,68–0,82; random effects model). Der Heterogenitätstest

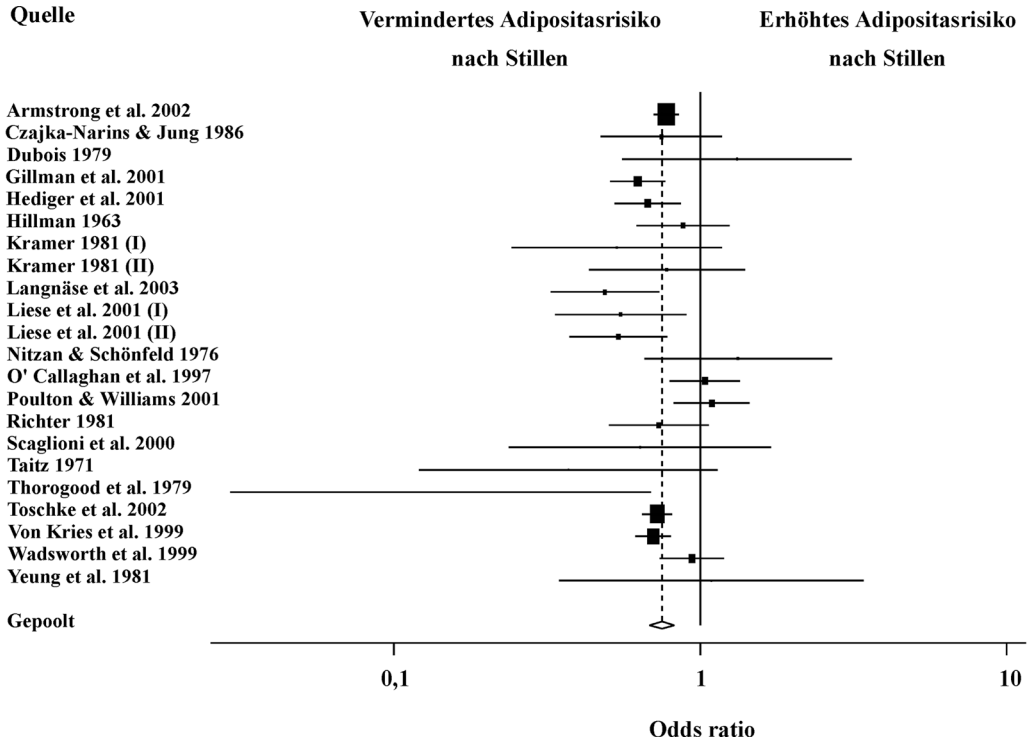

Abbildung 1: Forrest plot: Stillen und Adipositasrisiko (Odds ratios und 95% Konfidenzintervalle; gepoolter Schätzer mittels random effects model)

Studiencharakteristika	Odds ratio	95% Konfidenzintervall
Allgemeine Charakteristika		
Studiendesign (n = 22)		
Kohortenstudien (n = 18)	0,74	0,67 - 0,82
Fall-Kontroll-Studien (n = 4)	0,84	0,64 - 1,10
Geographische Lokalisation (n = 22)		
Europa (n = 11)	0,70	0,63 - 0,78
Nordamerika (n = 8)	0,70	0,61 - 0,80
Australien/Neuseeland (n = 3)	1,08	0,89 - 1,30
Charakteristika der Exposition		
Exposure assessment (n = 16)		
Krankenakten (records; n = 5)	0,74	0,54 - 1,02
Interview/Fragebogen (recall; n = 11)	0,72	0,65 - 0,80
Charakteristika des Outcomes		
Outcome-Parameter (n = 22)		
BMI-basiert (n = 13)	0,74	0,67 - 0,82
nicht BMI-basiert (n = 9)	0,79	0,60 - 1,03

Tabelle 1: Subgruppenanalyse zum Zusammenhang zwischen Stillen und Adipositasrisiko (random effects model)

zeigte signifikante Heterogenität der Studienschätzer an (p = 0,004), weshalb auch für alle nachfolgenden Analysen das random effects model verwendet wurde.

Zur Untersuchung möglicher Quellen von Heterogenität führten wir Subgruppenanalysen durch. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tab. 1 zusammengefasst. Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien schätzten im Mittel den gleichen Effekt, wobei der gepoolte Effektschätzer der vier Fall-Kontroll-Studien allerdings nicht signifikant von 1,0 verschieden war. Die geographische Lokalisation der Studien hatte einen vergleichsweise deutlichen Effekt auf den gepoolten Effektschätzer: Studien aus Europa und Nordamerika schätzten im Mittel den gleichen Effekt. Demgegenüber schätzten die drei in Australien und Neuseeland durchgeführten Studien im Mittel keinen protektiven Einfluss des Stillens auf das Adipositasrisiko. Der gepoolte Schätzer von Studien, in denen die Exposition mit Hilfe von Krankenakten verifiziert wurde, unterschied sich fast nicht von demjenigen von Studien, die Interviews bzw. Fragebögen zur Erhebung der Exposition verwendeten. Die Art der Adipositas-Definition hatte nur einen mäßigen Einfluss auf den gepoolten Effektschätzer: Der gepoolte Studieneffekt war in den BMI-basierten Studien ausgeprägter als in jenen Studien, die ein nicht-BMI-basiertes Kriterium zur Adipositasdefinition verwendeten, wobei der letztere Effektschätzer ausserdem nicht signifikant von 1,0 verschieden war.

Wir untersuchten mit drei verschiedenen Methoden die Möglichkeit des Vorliegens eines publication bias. Abb. 2 zeigt den aus den eingeschlossenen Studien resultierenden Beggs funnel plot, welcher keinen Hinweis auf einen publication bias lieferte. Zur formalen Testung dieser Hypothese führten wir ausserdem den rank correlation test nach Begg durch. Der Begg test lieferte keinen Hinweis auf Vorliegen eines publication bias (p = 0,61). Zusätzlich untersuchten wir diese Fragestellung mit Hilfe des linear regression test nach Egger, welcher ebenfalls keinen Hinweis auf publication bias ergab (p = 0,70).

9 Studien lieferten Angaben zu Konfoundern sowie auf Konfounder adjustierte Effektschätzer. In zwei Studien wurden zwar Adjustierungen berichtet, diese waren jedoch für die vorliegende Analyse nicht verwendbar: In einer eingeschlossenen Studie (O'Callaghan et al. 1997) wurde zwar ein konfounderadjustiertes Odds ratio berichtet, allerdings mit „breast feeding" statt „formula feeding" als Referenzkategorie. Von Wadsworth et al. (1999) wurden adjustierte Odds ratios nur für ausgewählte Teilstichproben berichtet. Das gepoolte Odds ratio der adjustierten Studienschätzer der verblei-

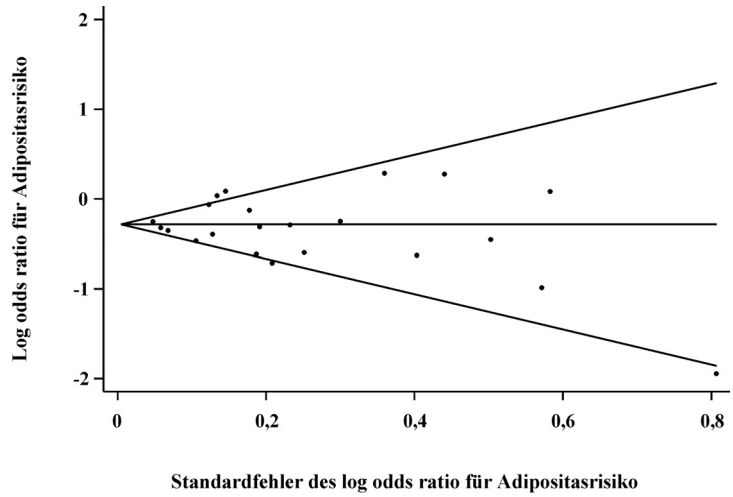

Abbildung 2: Beggs funnel plot zur Untersuchung von publication bias aller Studien zu Stillen und Adipositasrisiko

benden 7 Studien (0,77; 95% CI: 0,71–0,84) unterschied sich kaum von demjenigen der unadjustierten Schätzer derselben Studien (0,72; 95% CI: 0,65–0,80).

Mittels gewichteter Metaregression untersuchten wir, ob ein Zusammenhang zwischen der Stilldauer und der Grösse des Effektschätzers bestehen könnte. 16 der eingeschlossenen 22 Studien enthielten Angaben zur Stilldauer. In 14 dieser 16 Studien waren Angaben zu Effektschätzern für mehr als eine Stilldauer enthalten, woraus insgesamt 51 Stilldauer-Effektschätzer-Datenpaare resultierten. Die graphische Darstellung der Effektschätzer in Abhängigkeit von der Stilldauer ergab eine annähernd lineare Beziehung zwischen beiden Variablen. Der Regressionskoeffizient zeigte eine signifikante negative Beziehung zwischen Effektgröße und Stilldauer an (gewichteter logarithmierter Regressionskoeffizient: -0,03; 95% CI: -0,05- -0,009). Damit war eine längere Stilldauer mit einer stärkeren Reduktion des Adipositasrisikos assoziiert.

Die kumulative Metaanalyse der chronologisch nach ihrem Publikationsdatum geordneten Studien ergab, dass bereits im Jahr 1981, mit der Publikation der Studie von Richter (1981), ein gepoolter Effektschätzer von 0,77 erreicht war, welcher mit der Veröffentlichung der Studie von Czajka-Narins und Jung (1986) signifikant von 1,0 verschieden wurde (Abb. 3).

Zur Abschätzung des Einflusses einzelner Studien auf den gepoolten Schätzer führten wir eine influence analysis durch. Durch Herausnahme jeweils einer einzelnen Studie aus der Analyse kam es zu nur geringen Veränderungen des ge-

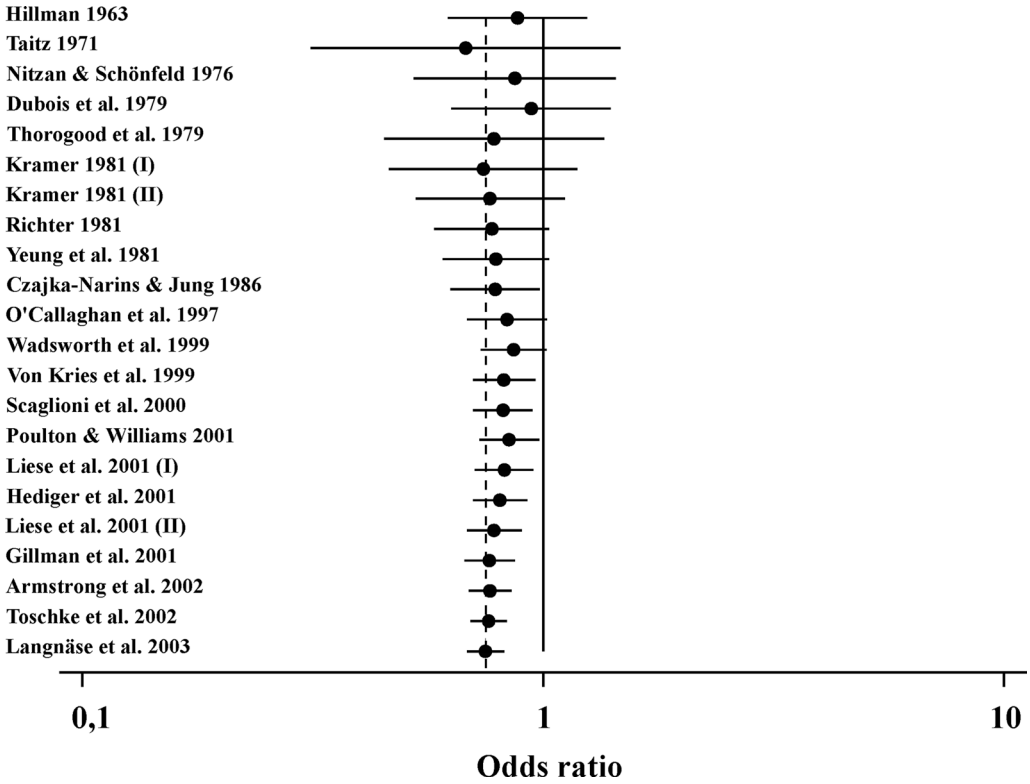

Abbildung 3: Kumulative Metaanalyse aller Studien zu Stillen und Adipositasrisiko (jeweils gepooltes Odds ratio und 95% Konfidenzintervall nach schrittweisem Einschluss aller Studien in chronologischer Reihenfolge in die Analyse; random effects model)

meinsamen Effektschätzers: Das gepoolte Odds ratio nahm Werte zwischen 0,73 und 0,76 an, bei nur geringen Schwankungen von Weite und Bereich des 95% Konfidenzintervalls.

5. Diskussion

Bisher wurde die Datenlage zum möglichen Zusammenhang zwischen Stillen und dem Adipositasrisiko im späteren Leben kontrovers bewertet. Unsere hier vorgelegte Metaanalyse zeigt einen deutlichen protektiven Effekt des Stillens auf das spätere Adipositasrisiko. Der Effektschätzer erwies sich als sehr robust und zeigte einen inversen Zusammenhang zur Stilldauer. Darüberhinaus konnten wir keinen deutlichen Einfluss von Konfoundern auf den gepoolten Schätzer finden.

Durch Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen sollte die Robustheit des gepoolten Schätzers untersucht und mögliche Quellen von bias in der Metaanalyse aufgedeckt werden. So untersuchten wir in zwei Analyseschritten einen möglichen recall bias. Sowohl Fall-Kontroll-Studien, als auch Studien, in denen die Exposition mittels Interview oder Fragebogen erhoben wurde, unterliegen potentiell einem recall bias. Weder die Subgruppenanalyse der unterschiedlichen Studiendesigns (Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien), noch die separate Untersuchung von interview- bzw. fragebogenbasierten Studien im Vergleich zu aktenbasierten Studien erbrachte substantielle Gruppenunterschiede, so dass das Vorliegen eines bedeutsamen recall bias unwahrscheinlich erscheint.

Eine Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Stillen und Adipositasrisiko könnte potentiell durch Unterschiede in der Definition von Adipositas zwischen den einzelnen Studien beträchtlich beeinflusst werden. Der BMI wurde erst in jüngster Zeit zum international akzeptierten Standardkriterium für die Adipositasdefinition, während v.a. in älteren Studien sehr variable Kriterien zur Definition von Adipositas verwendet wurden, wie z.B. auf Hautfaltendicke beruhende Definitionen oder diverse cut-off-Werte für das absolute Körpergewicht. Tatsächlich zeigte sich in der Subgruppenanalyse, dass die Adipositasdefinition nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Stärke der Beziehung zwischen Stillen und Adipositasrisiko hatte.

Interessanterweise ergab die Subgruppenanalyse einen deutlichen Einfluss der geographischen Lokalisation der Studien auf das Studienergebnis. So zeigten die in Australien/Neuseeland durchgeführten Studien, im Unterschied zu den in Europa oder Nordamerika erhobenen Daten, im Mittel keinen protektiven Einfluss des Stillens auf das Adipositasrisiko, was bspw. auf Unterschiede im Basisrisiko für Adipositas zwischen den einzelnen Studienpopulationen zurückzuführen sein könnte.

Mittels kumulativer Metaanalyse, sowie durch influence analysis untersuchten wir, ob die seit 1999 publizierten Ergebnisse von grossen populationsbezogenen Studien, wie bspw. diejenigen von von Kries et al. (1999) und Gillman et al. (2001) einen bedeutsamen Einfluss auf das Ergebnis der vorliegenden Metaanalyse hatten. Die Daten zeigen, dass dies nicht der Fall war: Der gepoolte Schätzer war seit Beginn der 1980er Jahre nahezu unverändert, wobei die seit 1999 publizierten großen Studien deutlich die Präzision des gepoolten Schätzers erhöhten, aber nur einen geringen Einfluss auf die Lage des Punktschätzers selbst hatten.

In 7 Studien wurden sowohl unadjustierte als auch adjustierte Schätzer berichtet, so dass eine Abschätzung einer möglichen Rolle von Konfounding durchgeführt werden konnte. Der Vergleich des gepoolten OR aller unadjustierten mit demjenigen aller adjustierten Schätzer zeigte eine vergleichsweise geringe Differenz, so dass geschlussfolgert werden kann, dass Konfounding wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle für die Beziehung zwischen Stillen und Adipositasrisiko spielt.

Für die beobachtete protektive Rolle von Muttermilchernährung für das Adipositasrisiko könnte eine ganze Reihe von Mechanismen verantwortlich sein. Stillen führt, im Vergleich zu Formulaernährung, zu einer verringerten neonatalen Gewichtszunahme, welche ihrerseits zu einem verminderten Adipositasrisiko führt (Dörner und Mohnike 1977; Stettler et al. 2002). In

tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Art der neonatalen Ernährung die Entwicklung neuroendokriner Regelkreise, welche maßgeblich in die Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht involviert sind, permanent beeinflussen kann, mit Folgen für das spätere Adipositasrisiko (Dörner und Plagemann 1994).

Zusammengefasst könnten die Ergebnissen der vorliegenden Metaanalyse beträchtliche gesundheitspolitische Konsequenzen haben. Angesichts permanent steigender Adipositasprävalenzen in nahezu allen westlichen Industriestaaten wächst die Notwendigkeit der Identifikation und Etablierung geeigneter Präventivfaktoren und -maßnahmen. Die Ergebnisse unserer Metaanalyse sprechen für eine Reduktion des Adipositasrisikos durch Stillen von 25%. Die im Verlauf der letzten 70 Jahre akkumulierte Evidenz weist damit klar darauf hin, dass Muttermilchernährung eine effektive und sichere Massnahme zur Primärprävention von Adipositas darstellt und dementsprechend propagiert und gefördert werden sollte.

Literatur

Armstrong J, Reilly JJ, and the child health information team (2002) Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. Lancet 359: 2003-2004

Butte NF (2001) The role of breastfeeding in obesity. Ped Clin North Am 48: 189-198

Czajka-Narins DM, Jung E (1986) Physical growth of breast-fed and formula-fed infants from birth to age two years. Nutr Res 6: 753-762

Dewey KG (2003) Is breastfeeding protective against child obesity? J Hum Lact 19: 9-18

Dine MS, Gartside PS, Glueck CJ, Rheines L, Greene G, Khoury P (1979) Where do the heaviest children come from? A prospective study of white children from birth to 5 years of age. Pediatrics 63: 1-7

Dörner G, Mohnike A (1977) Zur Bedeutung der perinatalen Überernährung für die Pathogenese der Fettsucht und des Diabetes mellitus. Dt Gesundh Wes 32: 2325-2328

Dörner G, Plagemann A (1994) Perinatal hyperinsulinism as a possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. Horm Metab Res 26: 213-221

Dubois S, Hill DE, Beaton GH (1979) An examination of factors believed to be associated with infantile obesity. Am J Clin Nutr 32: 1997-2004

Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Berkey CS, Frazier AL, Rockett HRH, Field AE, Colditz GA (2001) Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. JAMA 285: 2461-2467

Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarki RJ, Ruan WJ (2001) Association between infant breastfeeding and overweight in young children. JAMA 285: 2453-2460

Hillman RW (1963) Infant feeding patterns and oral habits of overweight and underweight children. Am J Clin Nutr 13: 326-330

Hoefer C, Hardy MC (1929) Later development of breast fed and artifically fed infants. JAMA 92: 615-619

Kramer MS (1981) Do breast feeding and delayed introduction of solid foods protect against subsequent obesity? J Pediatr 98: 883-887

Langnäse K, Mast M, Danielzik S, Spethmann C, Müller MJ (2003) Socioeconomic gradients in body weight of German children reverse direction between ages of 2 and 6 years. J Nutr 133: 789-796

Liese AD, Hirsch T, Von Mutius E, Keil U, Leupold W, Weiland SK (2001) Inverse association of overweight and breast feeding in 9 to 10-y-old children in Germany. Int J Obes 25: 1644-1650

Nitzan M, Schönfeld TM (1976) Excessive weight gain during early infancy as related to breast feeding versus bottle feeding. Pediatr Adolesc Endocr 1: 66-69

O' Callaghan MJ, Gilliams GM, Andersen MJ, Bor W, Najman JM (1997) Prediction of obesity in children at 5 years: a cohort study. J Pediatr Child Health 33: 311-316

Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD (1999) Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. Int J Obes 23 Suppl 8: S1-S107.

Poulton R, Williams S (2001) Breastfeeding and risk of overweight. JAMA 286: 1449

Richter J (1981) Zum Zusammenhang zwischen Stillzeit und Körpergewichtsentwicklung. Ärztl Jugendkd 72: 166-169

Scaglioni S, Agostoni C, De Notaris R, Radaelli G, Radice N, Valenti M, Giovannini M, Riva E (2000) Early macronutrient intake and overweight at five years of age. Int J Obes 24: 777-781

Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA (2002) Infant weight gain and childhood overweight in a multicenter, cohort study. Pediatrics 109: 194-199

Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology. A proposal for reporting. JAMA 283: 2008-2012

Taitz LS (1971) Infantile overnutrition among artificially fed infants in the Sheffield region. Br Med J i: 315-316

Thorogood M, Clark R, Harker P, Mann JI (1979) Infant feeding and overweight in two Oxfordshire towns. J R Coll Gen Pract 29: 427-430

Toschke AM, Vignerova J, Lhotska L, Osancova K, Koletzko B, Von Kries R (2002) Overweight and obesity in 6- to 14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breast feeding. J Pediatr 141: 764-769

Von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, Von Mutius E, Barnert D, Grunert V, Von Voss H (1999) Breast feeding and obesity: cross sectional study. Br Med J 319: 147-150

Wadsworth M, Marshall S, Hardy R, Paul A (1999) Breast feeding and obesity. Br Med J 319: 1576-1577

Wells JCK, Stanley M, Laidlaw AS, Day JME, Davies PSW (1998) Energy intake in early infancy and childhood fatness. Int J Obes 22: 387-392

Yeung DL, Pennell MD, Leung M, Hall J (1981) Infant fatness and feeding practices: a longitudinal assessment. J Am Diet Assoc 79: 531-535

6. Die Bedeutung von Homocystein, Folsäure und Vitamin B-12-Status in der Pädiatrie: prä- und postnatale Einflüsse auf die Entwicklung des Kindes

Wolfgang Herrmann und Rima Obeid

1. Zusammenfassung

Die Bestimmung der Serum-Konzentration von den Metaboliten Homocystein (HCY) und Methylmalonsäure (MMA) als Indikatoren des B-Vitaminstatus hat sich in der Pädiatrie etabliert. Anhand dieser sensitiven und funktionellen Marker konnte eine hohe Frequenz an suboptimalem B-Vitaminstatus bei Säuglingen und Kindern aufgedeckt werden. Erhöhte HCY-, erniedrigte Folsäure- und/oder Vitamin B-12-Konzentrationen steigern das Risiko für die Entwicklung verschiedener Erkrankungen bei Säuglingen. Die Bestimmung der Serumkonzentration von Metaboliten bei Kindern definierter Zielgruppen hat sich in zahlreichen Studien als nützlich erwiesen. Neben seiner Rolle als Indikator des B-Vitaminstatus gilt HCY als unabhängiger Risikofaktor für vaskuläre Erkrankungen, Thrombosen und kognitive Dysfunktion bei Erwachsenen. Obwohl im Vergleich zu Erwachsenen bei Kindern diesbezügliche Ergebnisse aus großangelegten Studien weniger verfügbar sind, wird die Bedeutung von HCY als pathogener Faktor auch in der Pädiatrie mehr und mehr bestätigt. Aufgrund der fundamentalen Rolle der B-Vitamine für die Entwicklung des Embryos bis hin zum Kindesalter, können durch Mangel an B-Vitaminen Langzeitschäden entstehen, die bei früher Diagnose und adäquater Therapie relativ einfach vermeidbar sind.

Es ist gezeigt worden, dass ein schlechter B-Vitaminstatus in der frühen Lebensphase, sogar schon zum Zeitpunkt der Empfängnis, einen negativen Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben kann. Abort, Schwangerschaftskomplikationen, Totgeburt, Neugeborene mit zu geringem Geburtsgewicht (SGA), Neuralrohrdefekte (NRD) und schwere angeborene Anomalien werden mit erhöhten HCY-Konzentrationen und schlechtem B-Vitaminstatus in Zusammenhang gebracht. Nach der Geburt und im ersten Lebensjahr kann es, wegen der geringen Vitamin B-12-Konzentration in der Muttermilch und dem noch unreifen kindlichen Intrinsic-Faktor, zu einer verringerten Aufnahme von Vitamin B-12 kommen.

Stillende Mütter können leicht einen Mangel an Mikro-Nährstoffen entwickeln, infolgedessen es zu einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch und einer Verschlechterung des Ernährungsstatus des Säuglings kommen kann. Berichte von schwangeren oder stillenden Frauen aus Entwicklungsländern, die sich überwiegend vegetarisch ernähren, oder solchen mit makrobiotischer Diät haben außerdem gezeigt, dass ein niedriger Vitamin B-12-Status (untersucht mit HCY und MMA) sehr häufig vorlag und dieser mit dem Vitamin B-12-Status der Neugeborenen korrelierte. Ein Vitamin B-12-Mangel der Mutter führt daher zu einer schnellen Entleerung der Vitamin B-12-Speicher (Leber) des Neugeborenen. Ein niedrigeres Vitamin B-12 und höheres MMA wie auch HCY bei Kindern unter 6 Monaten im Vergleich zu Kindern über 6 Monaten weisen auf einen transienten Vitamin B-12-Mangel bei der jüngeren Gruppe unter 6 Monate hin.

Ein Mangel an Folsäure und Vitamin B-12 kann bei Kindern bleibende physische als auch psychische Schäden verursachen. Der Aufrechterhaltung eines adäquaten Vitamin B-12-

Spiegels im Säuglings- und frühen Kindesalter sowie in Perioden progressiven Wachstums und Entwicklung sollte daher besondere Beachtung geschenkt werden, da Symptome des Vitamin B-12-Mangels in diesem Alter schwer detektierbar sind. Es ist gezeigt worden, dass ein schlechter B-Vitaminstatus bei Kindern zu schwachen schulischen Leistungen, verringerter Anpassungsfähigkeit und Lernschwäche führen kann. HCY und MMA sind gute Indikatoren für die Evaluierung des B-Vitaminstatus bei Neugeborenen und Kindern.

2. Hintergrund

HCY ist eine nicht-proteinbildende, schwefelhaltige Aminosäure des Methioninstoffwechsels (Abb. 1). Anfang der 60er Jahre wurde erstmals über Homocystinurie als angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels berichtet (1). Dieser Stoffwechseldefekt ist mit einer drastischen Erhöhung des HCY-Spiegels im Plasma wie auch einer stark erhöhten Ausscheidung des Oxidationsprodukts Homocystin im Urin verbunden (1). Unbehandelt entwickeln Betroffene bereits im jugendlichen Alter neben anderen Symptomen schwere atherosklerotische Gefäßveränderungen, geistige Retardierung und Knochendeformationen. McCully formulierte bereits 1969 den Zusammenhang zwischen dem stark erhöhten HCY-Spiegel im Plasma und der Atherosklerose (1). Nachfolgend wurde in vielen Studien gezeigt, dass auch moderat erhöhte HCY-Konzentrationen im Plasma bzw. Serum eine positive Assoziation mit einem erhöhten Risiko für ischämische Herzerkrankung, venöse Thrombose, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall oder Schwangerschaftskomplikationen aufweisen. Hyperhomocysteinämie ist außerdem auch ein Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen wie vaskuläre Demenz, Alzheimer Demenz oder kognitive Störungen.

HCY befindet sich am Schnittpunkt zweier Stoffwechselwege, der katabolen Transsulfurie-

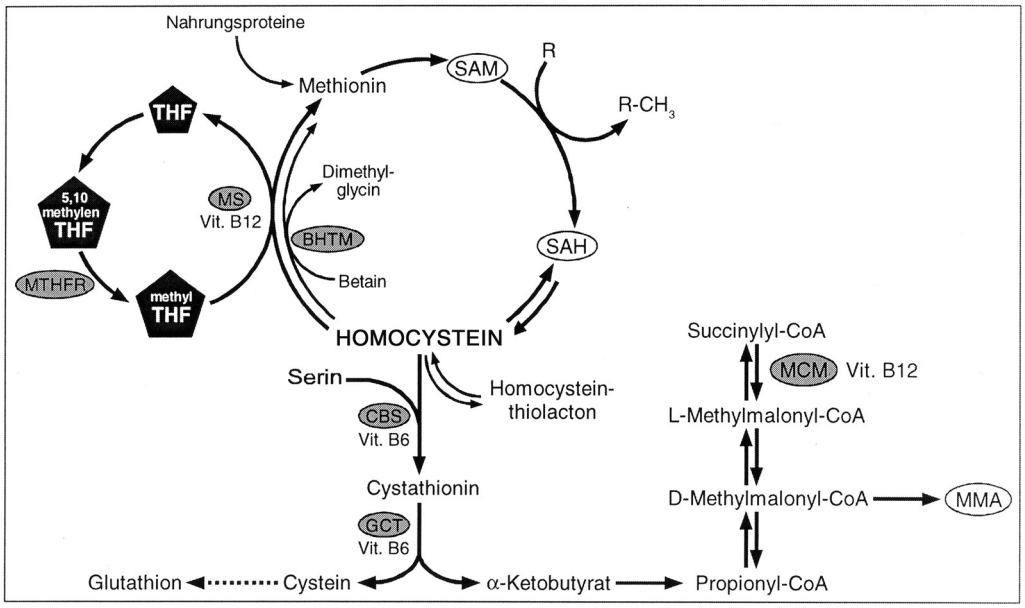

Abbildung 1: Homocystein-Metabolismus. THF, Tetrahydrofolat; MTHFR, Methylentetrahydrofolatreduktase; MS, Methioninsynthase; BHTM, Betain-Homocystein-Methyltransferase; CBS, Cystathionin-β-Synthase; GCT, γ-Cystathionase; SAM, S-Adenosyl-Methionin; S-Adenosyl-Homocystein; R-CH$_3$, Methylierungsprodukt; MCM, L-Methylmalonyl-CoA-Mutase; MMA, Methylmalonsäure

rung und dem Remethylierungskreislauf (Abb. 1). HCY wird entweder zu Cystathionin transsulfuriert oder zu Methionin remethyliert, wobei die Remethylierungsrate von der diätetischen Methioninzufuhr abhängig ist. Bei der Remethylierung nimmt HCY eine Methylgruppe von 5-Methyltetrahydrofolat auf und bildet Methionin. Die Reaktion findet in allen Geweben statt und wird durch das Vitamin B-12-abhängige Enzym Methioninsynthase [EC 2.1.1.13] katalysiert. Alternativ kann die Methylgruppe auch von Betain geliefert werden. Methionin wird zu S-Adenosylmethionin transformiert, das als universeller Methylgruppendonor fungiert. Bei der Demethylierung von SAM entsteht S-Adenosylhomocystein, woraus durch hydrolytische Spaltung HCY freigesetzt wird. Im katabolen Transsulfurierungsweg kondensiert HCY mit Serin zu Cystathionin. Die Reaktion wird durch Cystathionin-ß-Synthase [CBS, EC 4.4.1.1] katalysiert, einem Vitamin B-6-abhängigen Enzym. In einem zweiten Reaktionsschritt, katalysiert durch γ-Cystathionase [EC 4.4.1.1], einem ebenfalls Vitamin B-6-abhängigen Enzym, wird Cystathionin zu Cystein und α-Ketobutyrat hydrolysiert. SAM spielt eine wichtige Rolle in der Regulation zwischen den Stoffwechselwegen Remethylierung und Transsulfurierung.

3. Homocystein – ein neuer Marker in der Pädiatrie

Die Anzahl von Studien, die sich mit dem Thema Homocystein bei gesunden und erkrankten Kindern befassen, ist in den letzten Jahren stetig gestiegen. Die Messung des Plasmaspiegels von HCY allein oder in Verbindung mit Methylmalonsäure (MMA) ist für die pädiatrische Praxis ein sensitiver und relativ spezifischer Marker eines Mangels an B-Vitaminen (2,3).

Die HCY-Plasmakonzentrationen bei Säuglingen (<1 Jahr) liegen zwischen 4 bis 9 μmol/L und sind damit vergleichsweise höher als bei älteren Kindern. Vitamin B-12 ist mehr als Folat der Hauptmodulator des Plasmaspiegels von HCY bei Säuglingen (2,3). Kinder (>1 Jahr) haben normalerweise verglichen mit Erwachsenen niedrigeres Plasma-HCY, das dann mit zunehmenden Alter ansteigt (2). Bei Kindern >1 Jahr wird der Folatstatus zur Hauptdeterminante der HCY-Plasmakonzentration, gefolgt von Vitamin B-12 und Alter. Der sexuelle Dimorphismus der HCY-Konzentration setzt sehr zeitig im Alter von zehn Jahren ein. Jungen haben gegenüber Mädchen einen höheren HCY-Spiegel (3). Diese Beobachtung wird aber nicht von allen Untersuchern bestätigt.

Studien an Kindern mit Folat- oder Vitamin B-12-Mangel haben die Bedeutung eines adäquaten Status dieser Vitamine bei Säuglingen aber auch in der frühen Kindheit wie auch während Perioden progressiven Wachstums und Entwicklung unterstrichen. Die klinischen Zeichen des B-Vitaminmangels sind bei Säuglingen häufig unspezifisch und schwierig zu erkennen. Reizbarkeit, Antriebsarmut, verzögerte Entwicklung und hämatologische Veränderungen sind bei Vitaminmangel beschrieben worden. Langandauernder Vitaminmangel kann zu ernsthaften neurologischen Schäden führen. Die als typisches Zeichen für B-Vitaminmangel angesehene megaloblastäre Anämie wird oft nicht vorgefunden oder kann auch durch eine gleichzeitig vorhandene Eisenmangel-Anämie maskiert werden.

Die Messung der Serumspiegel von Vitaminen besitzt für die Diagnostik eines Mangels häufig eine nur unzureichende Spezifität und Sensitivität (4). Moderne metabolische Marker, wie HCY in Verbindung mit MMA, sind überlegen und mit ihrer Hilfe ließ sich bei Neugeborenen und Säuglingen eine hohe Prävalenz eines subtilen, nicht erkannten B-Vitaminmangel nachweisen.

Hyperhomocysteinämie kann erblich bedingt aber auch erworben sein. Einige dieser möglichen Faktoren sind in Tabelle 1 aufgelistet. Verschiedene relevante Genmutationen, die Enzyme des HCY-Metabolismus oder den Vorgang der Folat- bzw. Vitamin B-12-Absorption sowie des Transports betreffen, sind beschrieben worden (Tab. 1). In Untersuchungen ist gezeigt worden, dass einige der Polymorphismen einen signifikanten Einfluss auf den HCY-Plasmaspiegel haben, entweder direkt oder erst in Verbin-

	Erblich
	Homozygote Mutationen von Enzymen (z.B. CBS oder MS)
	MTHFR-Mutation
	Heterozygote Mutationen von Enzymen (z.B. CBS)
	Cbl E/G and F Defekte
	Erblicher Transcobalamin Mangel
	Erworben
Primär	
	Folsäure, Vitamin B12 oder B6 Mangel
	Vegetarische, vegane und makrobiotische Diät, Armut, Fehlernährung
	Neugeborene und gestillte Säuglinge von vegetarischen Müttern
Sekundär	
	HIV Infektion
	Malabsorption, entzündliche Darmerkrankung
	Medikamente (Antiepileptika, Theophyllin, ...)
	Renale Dysfunktion

Tabelle 1: Ursachen für Hyperhomocysteinämie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern

dung mit einem entsprechenden Ernährungsstatus (5). Das klassische Beispiel für Gen-Umwelt-Wechselwirkung ist die Auswirkung eines niedrigen Folat- und/oder Vitamin B-12-Spiegels auf die HCY-Konzentration im Plasma bei Personen, die homozygote Träger der C677T Mutation im Gen der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) sind (5).

4. Homocystein bei erkrankten Kindern

Bei Homocysteinspiegeln zwischen 30 und 100 µmol/L liegt häufig ein heterozygoter Enzymdefekt von am HCY-Metabolismus beteiligten Enzymen vor. Bei schweren Hyperhomocysteinämien mit Werten über 100 µmol/L ist ein homozygoter Enzymdefekt mit starkem Verlust an Enzymaktivität wahrscheinlich. Die klassische Homocystinurie beruht auf einem homozygoten Defekt im Cystathionin-ß-Synthase (CBS)-Gen mit sehr starkem Verlust an Enzymaktivität (Prävalenz in Europa 1:40.000 bis 1:332.000) (6). Es treten rezidivierende Thrombosen, Linsenluxationen und Krämpfe auf. Eine prämature Atherosklerose ist vorprogrammiert. Häufig haben die Patienten vor dem 25. Lebensjahr einen Herzinfarkt und ihre Lebenserwartung liegt unter 50 Jahre. In einer Analyse unter Einschluss von 629 Homocystinurie-Patienten mit homozygotem CBS-Mangel wurden bei 25% der Patienten thromboembolische Ereignisse festgestellt. Die Behandlung besteht in einer diätetischen Methioninrestriktion und der Gabe von hohen Dosen an Vitamin B6. Ferner wird empfohlen die Nahrung mit Cystein anzureichern, da diese Aminosäure aufgrund des reduzierten Abbaus von Methionin essentiell wird.

Bei Erwachsenen ist eine moderate Hyperhomocysteinämie mit einem erhöhten Risiko für atherothrombotische Gefäßerkrankungen verbunden, während ihre Auswirkung bei Kindern noch nicht bekannt ist. Die Bedeutung eines gezielten HCY-Screenings bei pädiatrischen Patienten ist ausführlich betrachtet worden (7). Danach können Kinder mit phänotypischen Merkmalen einer Hyperhomocysteinämie (Schlaganfall, atypische Anämie), Kinder mit chronischer Nierenerkrankung oder Unterernährung von einem HCY-Screening mit gezielter nachfolgender Vitaminsubstitution profitieren. Die routinemäßige Erfassung erhöhter HCY-Spiegel bei pädiatrischen Patienten bietet eine verbesserte Prognose, wenn durch Vitaminsupplementation eine Normalisierung des HCY-Spiegels im Plasma erreicht werden kann.

Moderat erhöhte Plasmakonzentrationen an HCY sind auch bei Kindern ein Risikofaktor für Gefäßverschlusskrankheit und Gehirnläsionen (8). In einer retrospektiven Studie an Neugeborenen, bei denen in der Neonatalperiode zerebrovaskuläre Läsionen nachgewiesen worden waren, wurden die HCY-Spiegel im Vergleich zu gesunden Neugeborenen untersucht (9). Die mittlere HCY-Konzentration lag bei den Neugeborenen mit Schlaganfall, verglichen mit

gesunden Neugeborenen, signifikant höher (9,3 vs. 7,4 μmol/L). In einer anderen Studie wurden ebenfalls bei Kindern mit Schlaganfall und Kindern, die antiepileptische Arzneimittel erhielten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen höhere HCY-Konzentrationen gemessen (10). Ein Screening auf Hyperhomocysteinämie bei pädiatrischen Patienten mit Schlaganfall und solchen unter Therapie mit Antiepileptika wird deshalb empfohlen. Ebenso erscheint in ausgewählten Fällen eine Folatsubstitution empfehlenswert zu sein, obgleich diese durch prospektive Studien noch zu bestätigen ist.

Hyperhomocysteinämie wird bei Nierenpatienten, gleichgültig ob Kinder oder Erwachsene, mit großer Häufigkeit angetroffen (11). Eine moderate Erhöhung des HCY-Spiegels wird auch von Kindern berichtet, deren männliche Verwandte vorzeitig an kardiovaskulärer Erkrankung gestorben sind. Daraus lässt sich die Bedeutung der familiären Belastung für das Risiko der Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen ableiten. Bei Kindern mit entzündlichen Darmerkrankungen wird HCY, verglichen mit den gesunden Kontrollen, höher gemessen und korreliert negativ mit 5-Methyltetrahydrofolat.

5. Homocystein als Risikofaktor für Schwangerschaftskomplikationen

Eine positive Assoziation zwischen schlechtem mütterlichen Ernährungsstatus und Schwangerschaftskomplikationen sowie ungünstigem Geburtsausgang wurde durch verschiedene Untersucher berichtet. Die Assoziation zwischen mütterlichem HCY und B-Vitaminstatus sowie ungünstigem Schwangerschaftsverlauf wurde prospektiv untersucht (12). Präkonzeptionelles HCY ≥12.4 μmol/L war mit einem 4fach erhöhtem Risiko für eine Frühgeburt (<37 Wochen) assoziiert. Eine Beziehung zwischen niedrigem Vitamin B-6 während der Schwangerschaft und Geburtsgewicht des Säuglings wurde ebenfalls gezeigt.

Weiterhin ist nach den Ergebnissen der „Hordaland Homocystein Studie“ (an 5883 Frauen und 14492 Schwangeren) erhöhtes HCY als unabhängiger Riskofaktor für die Entwicklung einer Präeklampsie (OR = 1.32, vorzeitigem Schwangerschaftsabbruch (OR= 1.38) und niedrigem Geburtsgewicht (OR= 2.01) eingestuft worden (13). Weiterhin ergaben andere Untersuchungen, dass ein niedriger Vitamin B-12-Status eine Assoziation zu gehäuften Aborten hat (14). Vitamin B-12-Therapie führte in verschiedenen Fällen mit gehäuftem spontanen Schwangerschaftsverlust nach Normalisierung des Vitamin B-12-Status zum erfolgreichen Schwangerschaftsverlauf (14). Die Autoren empfehlen deshalb, bei Frauen mit unerklärbarem Schwangerschaftverlust unabhängig vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein hämatologischer Abnormalitäten den Vitamin B-12-Status zu untersuchen.

6. Die Inzidenz von niedrigem B-Vitaminstatus bei Säuglingen und in der frühen Kindheit: die diagnostische Bedeutung der funktionellen Marker

Eine gesteigerter DNA-turnover und gesteigerte DNA-Synthese bei schwangeren Frauen, Neugeborenen and Kindern bedeuten einen erhöhten Bedarf an Folsäure, Vitamin B-12 und B-6 in diesen Zielgruppen. Ein gewöhnlich asymptomatischer grenzwertiger oder niedriger Vitaminstatus während der perikonzeptionellen Periode kann während der Schwangerschaft oder Laktation in einen Zustand des Vitaminmangels übergehen. Serum-Folat kann sich bei Müttern mit einer täglichen Aufnahme < 380 μg bei längerem Stillen (>6 Monate) erschöpfen und den Mangelzustand erreichen. Niedrigeres Serum-Folat und höheres HCY fand sich bei (nicht-supplementierten) Müttern nach 6 Monaten Stillen, verglichen mit den Werten nach 3 Monaten Stillen (15). Nach Verabreichung von täglich 1 mg Folat an stillende Mütter trat dieser Unterschiede nicht mehr auf. Neugeborene von Müttern mit erschöpften Vitaminspeichern können ebenfalls leicht einen Vitamin-Mangelzustand entwickeln. Außerdem wird sich eine niedrige oder marginale Vitamin-

aufnahme nach der Geburt besonders bei gestillten Säuglingen von Müttern mit entleerten Vitaminspeichern sehr wahrscheinlich fortsetzen. Deshalb wird Frauen, die eine Schwangerschaft planen, geraten ihre Aufnahme an B-Vitaminen zu erhöhen. Da aber die meisten Schwangerschaften nicht geplant sind, sollte der ausreichenden Aufnahme von B-Vitaminen bei Frauen im gebärfähigen Alter besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Durch die Anreicherung von Getreideprodukten mit Folsäure in den USA erwies sich bei den jungen Frauen eine Folsäureaufnahme von ≥ 400 µg pro Tag als leicht erreichbar.

Plasma-HCY ist ein funktioneller Indikator für den B-Vitaminstatus bei Neugeborenen. An gesunden, Muttermilch-ernährten Neugeborenen wurde gefunden, dass die HCY-Konzentration im Plasma von Nahrungsfaktoren wie Folsäure, Vitamin B-12 und Vitamin B-6 beeinflusst wird (16). In derselben Studie wurde auch gefunden, dass mit Formulamilch-Nahrung ernährte Säuglinge niedrigere Plasma-Konzentrationen von HCY und höheres Vitamin B-12 aufwiesen als Muttermilch-ernährte. Während des ersten Lebensjahres ist die Vitamin B-12-Aufnahme aufgrund eines niedrigen Vitamin B-12-Gehaltes der Muttermilch wie auch durch ein noch unreifes Intrinsic-Faktor-System bei Neugeborenen begrenzt. Die in der Leber des Neugeborenen normalerweise vorhandenen Vitamin-B-12-Speicher werden als ausreichend angesehen, den Bedarf an Vitamin B-12 im ersten Lebensjahr zu decken. Jedoch ist es nicht einfach, den Vitamin B-12-Status bei Neugeborenen wieder zu normalisieren (17,18). Neugeborene sind deshalb sensitiv dafür, einen echten Vitamin B-12-Mangel zu entwickeln.

Vitamin B-12 ist der hauptsächliche Modulator für das Plasma-HCY bei Neugeborenen und Säuglingen. Bei älteren Kindern korreliert HCY stärker mit dem Folat- als mit dem Vitamin B-12-Spiegel (2,19). Die Nützlichkeit der MMA-Messung als Einzeltest zum Ausschluss eines Vitamin B-12-Mangels ist vielfach belegt worden. Babies mit niedrigem Vitamin B-12-Status hatten höheres MMA und HCY (17). Jedoch ist seine Aussagekraft durch das häufige Vorkommen einer benignen MMA-Acidurie bei Säuglingen begrenzt. Messungen von MMA in Verbindung mit HCY verbessern die Spezifität des Tests und haben den Einfluss des Vitamin B-12-Status auf den HCY-Spiegel während der ersten 6 Lebensmonate des Säuglings bestätigt (2). Es wurde beobachtet, dass die medianen Plasmakonzentrationen von MMA (780 nmol/L) und HCY (7,5 µmol/L) bei Säuglingen (6 Wochen bis 6 Monate) signifikant höher liegen als bei älteren Kindern, wobei die Ursachen für die höheren Metabolitspiegel bei den Säuglingen noch ziemlich ungeklärt sind (2). Die Resultate der Studie weisen aber auf eine hohe Prävalenz von funktionellem B-12-Mangel bei Säuglingen hin.

Der diagnostische Wert der Bestimmung des Holotranscobalamin II als metabolisch aktive Vitamin B-12-Fraktion muss in Studien geprüft werden, vor allem bezüglich einer frühen und spezifischen Diagnose eines erniedrigten Vitamin B-12-Status bei Neugeborenen und Säuglingen. Außerdem haben Untersuchungen gezeigt, dass die MMA-Konzentration im Serum oder Urin von Neugeborenen oder Säuglingen mit dem Vitamin B-12-Status korreliert (2,20). So wurde bei gestillten Säuglingen vegetarischer Mütter im Vergleich zu solchen von omnivoren Müttern eine gesteigerte Ausscheidung von MMA mit dem Urin beobachtet (20). Mit Formulamilch-Nahrung ernährte Säuglinge schieden gegenüber Muttermilch-ernährten Säuglingen weniger MMA mit dem Urin aus (20). Unter Behandlung mit Vitamin B-12 oder nach Modifikation der Diät nimmt die MMA-Ausscheidung mit dem Urin rasch ab (20). Im Einklang damit steht auch die Beobachtung, dass der Gehalt an Vitamin B-12 in der Muttermilch sowohl mit dem mütterlichen Vitamin B-12-Spiegel im Serum wie auch mit der MMA-Acidurie des Säuglings korreliert.

Bislang wurde angenommen, dass in den hochentwickelten Industrieländern das Vorkommen von Vitamin B-12- oder Folatmangel eher selten ist. Jedoch ist durch Einsatz der heute verfügbaren sensitiven und funktionellen Marker HCY und MMA erkannt worden, dass

die Inzidenz eines klinisch noch unauffälligen funktionellen Vitamin B-12-Mangels häufiger als angenommen ist. Die megaloblastäre Anämie ist ein spätes Symptom eines Folat- oder Vitamin B-12-Mangels und eine beträchtliche Anzahl von Patienten entwickelt neurologische Symptome bei Abwesenheit von megaloblastärer Anämie (21). Das bedeutet, dass eine große Anzahl von Frauen im gebärfähigen Alter sich bei Eintritt der Schwangerschaft bereits in der Phase der Speicherentleerung befinden kann. Daraus folgt, dass Frauen mit marginalem Folat- oder Vitamin B-12-Status ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Vitaminmangels während der Schwangerschaft und Laktation haben, woraus ungünstige Auswirkungen auf den Föten oder Säugling resultieren können. In einer Studie an omnivoren Frauen wurde gefunden, dass der mütterliche Vitamin B-12-Status die hauptsächliche Determinante für den Vitamin B-12-Status der Neugeborenen ist (19). Neben dem mütterlichen Vitamin B-12-Status wird der Vitamin B-12-Status des Säuglings von der Anzahl vorausgegangener Geburten und der Art der Ernährung (Muttermilch oder Formulamilch-Nahrung) bestimmt (16, 19).

Weltweit ist eine hohe Inzidenz an B-Vitaminmangel dokumentiert worden. In einer Studie an laktierenden Frauen und ihren 3 Monate alten Säuglingen in Guatemala ließ sich Vitamin B-12-Mangel sehr häufig nachweisen (22). Der Vitamin B-12-Gehalt der Muttermilch war bei 31% der Mütter signifikant erniedrigt und korrelierte mit der MMA-Ausscheidung im Urin ihrer Säuglinge. Von dieser Untersuchung ist abgeleitet worden, dass 16% der Säuglinge mit ihrer Vitamin B-12-Aufnahme unter dem RDA (empfohlene tägliche Aufnahme) von 0,3 µg pro Tag lagen. Aus einer Studie an stillenden mexikanischen Müttern folgerte, dass 62% der Mütter einen niedrigen Vitamin B-12-Gehalt in ihrer Muttermilch aufwiesen (23). Die mediane tägliche Vitamin B-12-Aufnahme der mexikanischen stillenden Mütter lag nur bei 50% der empfohlenen täglichen Aufnahme. Zusätzlich wurde Folatmangel sehr häufig gefunden (43%) (24) und die mediane Folsäureaufnahme bei diesen Frauen mit 86 µg pro Tag lag weit unter der RDA für Folat während der Laktation (24). In derselben Studie wurde berichtet, dass der Folatgehalt der Milch den Bedarf vieler Säuglinge nicht abgedeckt hat (24). Eine Folataufnahme <380 µg pro Tag war nicht ausreichend, um bei verlängerter Laktation eine mütterliche Folatimmobilisation zu verhindern (15). Die Beobachtung des erhöhten Folatbedarfs während der Laktation schlägt sich nieder in der RDA für Folat, die für laktierende Frauen bei täglich 500 µg liegt. Eine kürzliche Studie an Schulkindern in Guatemala zeigte, dass 11% der untersuchten Schulkinder einen niedrigen Spiegel von Vitamin B-12 im Plasma aufwiesen und dass bei weiteren 22% ein grenzwertiger Plasmaspiegel vorlag (25). Erklärt wurden die Befunde mit einer zu geringen Aufnahme an Vitamin B-12. Infektionen mit *helicobacter pylori* werden für eine Beeinträchtigung der Magensäuresekretion verantwortlich gemacht und diese als Ursache für eine Störung der Vitamin B-12-Resorption angeführt.

Symptome des Vitamin B-12-Mangels bei Neugeborenen werden im Alter von vier bis neun Monaten erkennbar. Ein ernsthaftes infantiles neurologisches Syndrom ist bei einigen, ausschließlich gestillten Säuglingen von strikt vegetarisch lebenden Müttern berichtet worden (26). Vitamin B-12-Mangel über lange Zeit kann durch moderate Modifikation der Diät nicht einfach beseitigt werden. Es wurde gezeigt, dass eine ausreichende Aufnahme von Vitamin B-12 in der frühen Lebensphase für die gesunde Entwicklung des Kindes in späteren Lebensphasen von hohem Stellenwert ist. Untersuchungen an Jugendlichen, die in frühen Lebensabschnitten bis zum sechsten Lebensjahr makrobiotisch ernährt worden waren, hatten einen persistierenden Vitamin B-12-Mangel bei einer beträchtlichen Zahl dieser Jugendlichen ergeben, obwohl die Vitamin B-12-Aufnahme seit dem 6. Lebensjahr gesteigert worden war (18). Der niedrige Vitamin B-12-Status der Jugendlichen, die sich früher makrobiotisch ernährt hatten, im Vergleich zu Jugendlichen, die sich immer omnivor ernährt hatten, beeinflusste die kognitiven Leistungen negativ (18).

Es gibt auch genügend Kenntnis darüber, dass ein niedriger Vitamin B-12-Status in früher Kindheit auf die mentale Entwicklung des Kindes ungünstige Auswirkungen haben kann. Bei Erwachsenen wie auch bei Kindern wurde eine signifikante Assoziation zwischen biochemischen Markern des Vitamin B-12 Status und der Leistung bei Tests, die die kognitive Funktion messen, berichtet (27,28). Vitamin B-12-Mangel bei Säuglingen ist assoziiert mit einer deutlichen Unterentwicklung, einem geringeren Wachstum des Gehirns und einer schlechteren intellektuellen Fähigkeit (18,28). Diese Langzeit-Konsequenzen eines Vitamin B-12-Mangels bei Kindern unterstreichen die Notwendigkeit der Prävention wie auch frühzeitigen Erkennung eines Vitamin B-12-Mangels.

7. Homocystein, Vitamin B-12 und Folat in Verbindung mit erblichen Defekten

Das Risiko für verschiedene kongenitale Missbildungen wird zum Teil auf erbliche und erworbene Defekte im Homocystein-Kreislauf zurückgeführt. Neuralrohrdefekte (NRD), an deren Entstehung Folatmangel und Hyperhomocysteinämie beteiligt sind, stellen die am häufigsten beobachtete kongenitale Missbildung dar. Der genaue pathobiochemische Mechanismus, durch den Folsäure die Ausbildung dieses Defekts verhindert, ist noch nicht geklärt. Es gilt aber als wahrscheinlich, dass dem Folat, als bedeutendem Faktor der regulären DNA-Synthese und der DNA-Integrität, eine wesentliche Rolle zukommt. Eine ausreichende Versorgung mit Folat ist insbesondere während der ersten postkonzeptionellen Wochen von großer Bedeutung, da sich in diesem Zeitraum normalerweise das Neuralrohr schließt.

Andererseits weisen klinische Studien darauf hin, dass eine perikonzeptionelle Folateinnahme das Auftreten bzw. das Wiederauftreten von NRD beeinflussen kann (29). Bei Müttern von Kindern mit NRD wurde eine höhere mittlere HCY-Konzentration gefunden als bei Müttern von gesunden Kindern (30). Aus Vitamin-Interventionsstudien weiß man, dass durch präkonzeptionelle Supplementation die Häufigkeit von einigen Geburtsdefekten verringert werden kann. Die in den USA (140 µg pro 100g Getreide) und in ähnlicher Form in Kanada praktizierte Anreicherung der Getreideprodukte mit Folat verfolgt das Ziel der Sicherstellung der täglichen Folataufnahme von 400 µg/Tag bei Frauen im gebärfähigen Alter. Mittlerweile konnte bei diesen Frauen gezeigt werden, dass es durchschnittlich zu einer Erhöhung von Serumfolat bzw. Folat in den roten Blutzellen und einer Erniedrigung des HCY-Spiegels gekommen ist (31). Es wurde außerdem festgestellt, dass diese Verbesserung des HCY-Metabolismus mit einer deutlichen Reduktion der Häufigkeit von Geburtsdefekten in den USA und Kanada einher ging (zwischen 15–30%) (32).

Für die Embryonalentwicklung wichtige Kandidatengene kodieren u.a. Enzyme, die an der Verteilung der Folatformen oder an folatbezogenen Stoffwechselwegen beteiligt sind. Diese biologischen Stoffwechselwege sind direkt in den C1-Metabolismus involviert, der für die Entwicklung des Embryos eine ausreichende DNA-Synthese und -Methylierung absichert. Über verschiedene Mutationen von am Folat- und Methioninmetabolismus beteiligten Genen ist berichtet worden. Weiterhin ist auch bekannt, dass bei Vorliegen oder Abwesenheit einiger Mutationen ein gesteigertes Risiko für erbliche Anomalien vorliegt, Tab. 2. Außerdem war von diesen Untersuchungen auch eine Anzahl von Gen-Ernährungs-Wechselwirkungen ableitbar. Das diesbezüglich klassische Beispiel sind Personen mit homozygoter MTHFR C677T-Mutation, die im Vergleich zu den anderen beiden Genotypen ein signifikant höheres HCY im Plasma aufweisen, wenn die Konzentration an Folat und/oder Vitamin B-12 relativ niedrig ist. Andererseits sichert eine höhere Folat- und Vitamin B-12-Aufnahme, dass Personen mit TT-Genotyp eine normale MTHFR-Aktivität und damit auch normale HCY-Spiegel haben.

Die potentielle Bedeutung von erhöhtem Plasma-HCY für die Ätiologie von NRD ist untersucht worden. Verschiedene Arbeiten haben eine Assoziation zwischen dem MTHFR-Geno-

Tabelle 2: Mutationen mit gesteigerten Risiko für erbliche Anomalien

Enzym / Rezeptor / Protein	Gen-Mutation	Geburtsdefekte
Methioninsynthase	MTR A2756 G	Neuralrohrdefekt
Methionin-Synthase-Reduktase	MTRR A 66 G	Neuralrohrdefekt
Methionin-Synthase-Reduktase	MTRR A 66 G	Down Syndrom
Methylentetrahydrofolat-Reduktase	MTHFR C677T	Neuralrohrdefekt
Methylentetrahydrofolat-Reduktase	MTHFR C677T	Kongenitale Herzdefekte
Methylentetrahydrofolat-Reduktase	MTHFR C677T	Kongenitale kardielle Malformation
Methylentetrahydrofolat-Reduktase	MTHFR C677T	Down Syndrom
Reduzierter Folattransporter	RCFI A80G	Konotrunkale Herzdefekte
Reduzierter Folattransporter	RCFI A80G	Spina bifida
Transcobalamin II	TC C 776 G	Spina bifida

typ und NRD berichtet (33). Jedoch ist diese Beobachtung nicht in allen Studien bestätigt worden, was mit dem unterschiedlichen Folatstatus der Probanden in den verschiedenen Studien in Zusammenhang stehen könnte. Der MTHFR-Polymorphismus in Verbindung mit niedrigem Folat ist, verglichen zum Vorliegen eines Faktors allein, mit einem höherem Risiko für NRD assoziiert (33). Bei Kindern mit Spina bifida wurde im Vergleich zu Gesunden ein niedrigerer Folatspiegel im Blut festgestellt. Ähnliche Resultate ergaben auch die Untersuchungen an den Müttern der Patienten im Vergleich zu den Müttern der gesunden Kontrollen. Die Odds Ratio für NRD wurde für niedriges Folat mit 2.6 (95% CI 1.3-5.1) berechnet (33). Eine deutliche Steigerung im Risiko für das Auftreten eines Kindes mit NRD wurde bei Trägern der homozygoten MTHFR C677T-Mutation und gleichzeitig niedrigem Folat beobachtet.

Das Enzym Methionin-Synthase-Reduktase (MTRR) aktiviert die Cobalamin-abhängige Methionin-Synthase. Es wurde gezeigt, dass der A66G Polymorphismus der MTRR das Risiko für NRD steigert, wenn der Vitamin B-12-Status niedrig ist (34). Patienten mit NRD und

Tabelle 3: Zielpopulationen für das Screening auf Folat- und Vitamin B-12- Mangel oder erhöhten Folat- und Vitamin B-12-Bedarf

Säuglinge von Müttern mit strikter vegetarischer Diät
Säuglinge mit unerklärlichen neurologischen Symptomen
Säuglinge mit entstehenden Problemen
Säuglinge mit Geschwistern mit Homocystinurie, Geburtsdefekten oder Entwicklungsverzögerung
Gestillte Säuglinge von Müttern mit B-Vitaminmangel
Mütter mit vorangegangener Fehlgeburt oder Schwangerschaftskomplikation
Frauen, die eine Schwangerschaft planen

die Mütter der Patienten hatten gegenüber Kontrollen häufiger den GG-Genotyp. Bei Müttern mit GG-Genotyp und niedrigem B-12-Spiegel lag das Risiko für NRD gegenüber den Kontrollen fünffach höher.

Die A80G Mutation im Gen des reduzierten Folat-Transportprotein (RFC-1) kann ein Risikofaktor für niedrigere Folat- und höhere HCY-Konzentrationen sein, besonders bei gleichzeitiger MTHFR-Mutation (35). Das RFC-1-Protein ist für den sich entwickelten Embryo wichtig, besonders für den Folattransport durch die Plazenta wurde gefunden, dass Säuglinge, die Träger von mindestens einem G-Allel des RFC-1 A80G Polymorphismus sind, ein erhöhtes Risiko für conotruncale Defekte haben. Die mütterliche Einnahme von Folat hat sich in diesen Fällen als protektiv erwiesen (36).

8. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Konsequenzen eines niedrigen Vitamin B-12- und/oder Folatstatus in der Schwangerschaft, während der Laktation oder im frühen Lebensabschnitt des Nachkommen empfiehlt sich eine möglichst frühzeitige Diagnostik eines eventuellen B-Vitaminmangels. Ein pädiatrisches Screening auf Mangel an Folat oder Vitamin B-12 bei bestimmten Zielgruppen, vorgenommen mit funktionellen Markern wie HCY und MMA, ist somit zu empfehlen (Tab. 3). Außerdem sollten Frauen, die eine Schwangerschaft planen, ihre Aufnahme an B-Vitaminen steigern.

Literatur

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-28.

2. Bjorke-Monsen AL, Refsum H, et al. Cobalamin Status and its Biochemical Markers Methylmalonic Acid and Homocysteine in Different Age Groups from 4 Days to 19 Years. Clin Chem 2003; 49: 2067-75.

3. Must A, Jacques PF, et al. Serum total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Nutr 2003;133:2643-9.

4. Savage DG, Lindenbaum J, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 1994;96:239-46.

5. Herrmann W, Obeid R, et al. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the B-vitamins: a facet of nature-nurture interplay. Clin Chem Lab Med 2003;41:547-53.

6. Dettmers C, Schwarting A, et al. Homozygous and heterozygous homocystinuria. The risk factors of juvenile arteriosclerosis? Dtsch Med Wochenschr 1992; 117:473-9.

7. Vilaseca MA, Moyano D, et al. Selective screening for hyperhomocysteinemia in pediatric patients. Clin Chem 1998;44:662-4.

8. van Beynum IM, Smeitink JA, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children. Circulation 1999;99:2070-2.

9. Hogeveen M, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. J Pediatr 2002;141:429-31.

10. Cardo E, Vilaseca MA, et al. Evaluation of hyperhomocysteinaemia in children with stroke. Eur J Paediatr Neurol 1999;3:113-7.

11. Kang HG, Lee BS, et al. Reduction of plasma homocysteine by folic acid in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2002;17:511-4.

12. Ronnenberg AG, Goldman MB, et al. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. Am J Clin Nutr 2002;76:1385-91.

13. Vollset SE, Refsum H, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. Am J Clin Nutr 2000;71:962-8.

14. Reznikoff-Etievant MF, Zittoun J, et al. Low Vitamin B(12) level as a risk factor for very early recurrent abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002;104:156-9.

15. Mackey AD, Picciano MF. Maternal folate status during extended lactation and the effect of supplemental folic acid. Am J Clin Nutr 1999;69:285-92.

16. Minet JC, Bisse E, et al. Assessment of vitamin B-12, folate, and vitamin B-6 status and relation to sulfur amino acid metabolism in neonates. Am J Clin Nutr 2000;72:751-7.

17. Schneede J, Dagnelie PC, et al. Methylmalonic acid and homocysteine in plasma as indicators of functional cobalamin deficiency in infants on macrobiotic diets. Pediatr Res 1994;36:194-201.

18. Louwman MW, van Dusseldorp M, et al. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. Am J Clin Nutr 2000;72:762-9.

19. Bjorke-Monsen AL, Ueland PM, et al. Determinants of cobalamin status in newborns. Pediatrics 2001;108:624-30.

20. Specker BL, Brazerol W, et al. Urinary methylmalonic acid excretion in infants fed formula or human milk. Am J Clin Nutr 1990;51:209-11.

21. Lindenbaum J, Healton EB, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988;318:1720-8.

22. Casterline JE, Allen LH, et al. Vitamin B-12 deficiency is very prevalent in lactating Guatemalan women and their infants at three months postpartum. J Nutr 1997;127:1966-72.

23. Black AK, Allen LH, et al. Iron, vitamin B-12 and folate status in Mexico: associated factors in men and women and during pregnancy and lactation. J Nutr 1994;124:1179-88.

24. Villalpando S, Latulippe ME, et al. Milk folate but not milk iron concentrations may be inadequate for some infants in a rural farming community in San Mateo, Capulhuac, Mexico. Am J Clin Nutr 2003;78:782-9.

25. Rogers LM, Boy E, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in Guatemalan schoolchildren: associations with low plasma holotranscobalamin II and elevated serum methylmalonic acid and plasma homocysteine concentrations. Am J Clin Nutr 2003;77:433-40.

26. Kuhne T, Bubl R, et al. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. Eur J Pediatr 1991;150:205-8.

27. Middleman AB, Emans SJ, et al. Nutritional vitamin B12 deficiency and folate deficiency in an adolescent patient presenting with anemia, weight loss, and poor school performance. J Adolesc Health 1996;19:76-9.

28. Graham SM, Arvela OM, et al. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. J Pediatr 1992;121:710-4.

29. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. Paediatr Drugs 2000;2:437-49.

30. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? Metabolism 1994;43:1475-80.

31. Ray JG, Vermeulen MJ, et al. Increased red cell folate concentrations in women of reproductive age after Canadian folic acid food fortification. Epidemiology 2002;13:238-40.

32. Gucciardi E, Pietrusiak MA, et al. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. CMAJ 2002 6;167:237-40.

33. Christensen B, Arbour L, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. Am J Med Genet 1999;84:151-7.

34. Wilson A, Platt R, Wu Q, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin (vitamin B12) increases risk for spina bifida. Mol Genet Metab 1999;67:317-23.

35. Chango A, Emery-Fillon N, et al. A polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. Mol Genet Metab 2000;70:310-5.

36. Shaw GM, Zhu H, et al. Genetic variation of infant reduced folate carrier (A80G) and risk of orofacial and conotruncal heart defects. Am J Epidemiol 2003;158:747-52.

7. Wachstum, Gedeihen und pulmonale Entwicklung

Jens C. Möller

Heute überleben Frühgeborene sehr früher Gestationsalter und auch solche mit intrauteriner Wachstumsretardierung und sehr geringem Geburtsgewicht. Die respiratorischen und hämodynamischen Probleme bei extrem kleinen Frühgeborenen stehen in der Neonatologie bisher immer noch im Vordergrund der zu lösenden klinischen Probleme. Zunehmend geht es aber um die bisher kaum beeinflussbaren neurologischen Folgen extremer Frühgeburtlichkeit und Wachstumsretardierung sowie um Ernährung und Gedeihen. Diese beiden Aspekte kamen in den 1990er Jahren zunehmend in den Vordergrund des wissenschaftlichen und klinischen Interesses (15).

Neue Techniken, wie die Möglichkeit perkutane endoskopische Gastrostomien (PEG) auch bei sehr kleinen Kindern anlegen zu können und adäquate, in ihrem Fettkohlehydratverhältnis ausgeglichene Kalorienverstärker (Fortifier), gaben erstmals auch die Möglichkeit, eine stärkere Gewichtszunahme zu erreichen, als sie nach den Normwertkurven der Längen- und Gewichtszunahme von extrem untergewichtigen Kindern zu erwarten ist (11).

Ob eine Kalorienanreicherung der Frühgeborenennahrung oder eine Erhöhung der standardisierten Volumina der Nahrungszufuhr über Hilfsmittel wie gastroduodenale Sonden oder perkutane endoskopische Gastrostomien besser sind, ist offen. Die Grundregeln der normalen Säuglingspflege werden Entwicklung und Gedeihen dieser Risikopopulation nicht optimieren können (8).

Während in vielfältigen Veröffentlichungen, dabei allerdings nur wenigen kontrollierten Studien, belegt werden konnte, dass bei Reduktion der pulmonalen Leistungsfähigkeit bei bronchopulmonaler Dysplasie oder chronischen Lungenerkrankungen (CLD) anderer Genese im Frühgeborenenalter das Gedeihen schlechter ist, gibt es wenige Studien und Beobachtungen, die den Umkehrschluss zulassen, den, dass schlechtes Gedeihen zu einer schlechteren pulmonalen Prognose, d.h. einer schlechteren Lungenfunktion führt (2, 3, 14, 18). Letzteres entspricht aber der anektodischen Beobachtung vieler Neonatologen, die sich mit Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie beschäftigen (14).

Die Frage, warum Kinder mit chronischen Lungenerkrankungen schlechter gedeihen, d.h. schlechter wachsen und zunehmen, ist sicher hauptsächlich durch eine Imbalance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch zu begründen:

1. Die geringere Sauerstoffsättigung reduziert direkt das O_2-Angebot. Dies kann nicht durch eine Erhöhung des Herzminutenvolumens adäquat ausgeglichen werden, eine Erhöhung des Hämoglobins, die sicher physiologisch über erhöhte Erythropoetinproduktion erfolgen könnte, ist nicht erwünscht, da über Perfusionsstörung in der pulmonalen Zirkulation die Oxygenierung in einem Zirkelschluss wieder schlechter werden könnte (Abb. 1) (14).

2. Es besteht ein hoher Energieverbrauch in der Atemmuskulatur. Dies erhöht den Grundumsatz und damit den Sauerstoffverbrauch. Bis zu 50% des verbrauchten Sauerstoffs werden allein in der Atemmuskulatur bei bronchopulmonaler Dysplasie verbraucht (14, 18).

3. Es ist belegt, dass die (in der Vergangenheit) häufig geübte Steroidtherapie bei bronchopulmonaler Dysplasie zu einem schlechteren Gedeihen führt (10).

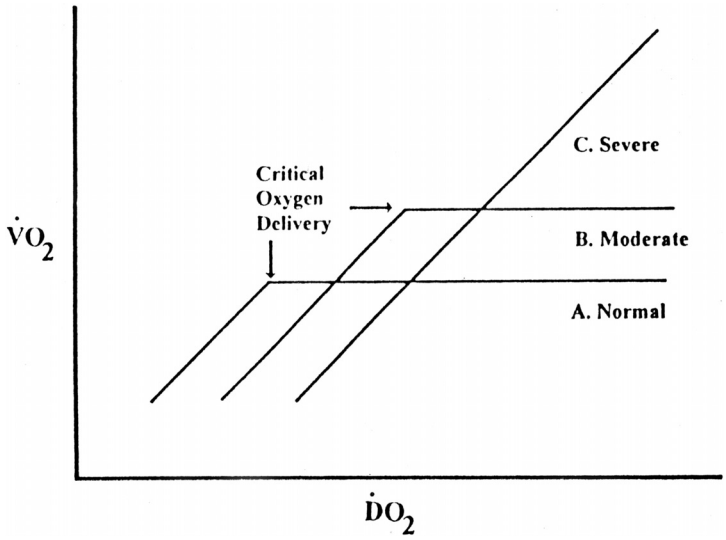

Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Sauerstoffangebot (VO2) und Verbrauch (DO2). Das Frühgeborene mit BPD arbeitet immer im kritischen Grenzbereich. Anabolismus ist nur im Bereich unterhalb des Knicks zu erreichen

4. Die häufig erforderliche Diuretikatherapie, insbesondere durch Schleifendiuretika, beeinträchtigt vor allem das Skelettwachstum. Keiner dieser Erklärungsversuche unterliegt aber den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, I°, d.h. wäre in klinisch-kontrollierten Studien belegt.

Es hat sich gezeigt, dass die seit Anfang der 1990er Jahre intensiv propagierte und durchgeführte Heimsauerstofftherapie allein schon Gewichtszunahme und Gedeihen der Kinder mit chronischer Lungenerkrankung verbesserte (1, 7). Bei der grenzwertigen Balance zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie, die sicher häufig im kritischen Grenzbereich des Sauerstoffangebots liegt (Abb.1), ist nur in einem ganz umgrenzten Bereich überhaupt Anabolismus erreichbar, bzw. die Erzeugung anaboler Bedingungen setzt eine Optimierung des Sauerstoffangebots voraus, dass zunächst einmal bei schlechter Sauerstoffsättigung durch Heimsauerstofftherapie erreicht werden kann. Die quantitative Möglichkeit, das Sauerstoffangebot wesentlich zu beeinflussen, ist dabei aber gering.

Für ein besseres Gedeihen unter Sauerstoff bei Kindern mit brochopulmonaler Dysplasie gibt es mehrere klinisch kontrollierte Studien, die einen positiven Effekt belegen. Dies dürfte damit den evidenzbasierten Medizinkriterien I/1 unterliegen (1, 7).

Im Gegensatz dazu, wie o.e., ist eine Verschlechterung des Gedeihen Folge des hohen Energiebedarfs bei BPD eher spekulativ und nur in wenigen Beobachtungsstudien, insbesondere der Arbeitsgruppe von Fontan in New Haven, Connecticut/USA, belegt (nur in Übersichtsreferaten). Auch der negative Effekt von Steroiden auf das Gedeihen, der anfangs erwähnt wurde, lässt sich nur in kleinen, retrospektiven, nicht kontrollierten Studien zeigen (10).

In der anderen Richtung der „Henne-Ei"-Problematik darf das Beispiel von Vierlingen angeführt werden, die bei ihrer Geburt zwischen 500 und 1800g wogen. Eines der vier Kinder zeigte wesentliche neonatologische Probleme. Trotzdem lässt sich eine Zeit der Abhängigkeit von Sauerstoff mit dem initialen Geburtsgewicht mit dem Röntgenbild und sogar mit dem Kriterium *bronchopumonale Dysplasie* in der 36. postkonzeptionellen Woche, ja oder nein, herstellen. Lungengesundheit und neurologischer Entwicklungsstatus, auch am 1. Geburtstag der Vierlinge, korrelierten genau mit dem initialen Geburtsgewicht, d.h. je schwerer, je besser.

Diese Vierlinge sind eine der Fallbeobachtungen, die in der Neonatologie zu einer breiten Anhängerschaft für das Konzept frühe Steigerung der Kaloriendichte in der Ernährung von Frühgeborenen führte.

Hier sei noch berichtet der Fall von Nina D., eines Frühgeborenen der 23 + 4. Gestationswoche. Das Mädchen wurde mit 2600 g Gewicht in der rechnerisch 37. Gestationswoche mit Magendauersonde und Heimsauerstofftherapie eines FiO_2 von 0,3–0,4 entlassen. Im korrigierten Alter von 6 Monaten erst Gewicht von 4.100 g, praktisch keine von der Sonde unabhängige Nahrungsaufnahme. Anamnestisch zu dem Zeitpunkt sogar seit 14 Tagen Gewichtsabnahme (von 200g). Zu diesem Zeitpunkt wird eine perkutane endoskopische Gastrostomie angelegt, die sofort zu einer Verbesserung des Gedeihens führt und zu einer deutlichen Besserung der pulmonalen Funktion. Im Alter von 8 Monaten (korrigiert) beträgt das Gewicht 6 kg; es ist keine Heimsauerstofftherapie mehr erforderlich. Im korrigierten Alter von 2 Jahren schließlich liegt das Kind sogar bezügl. Größe und Gewicht auf seiner 50. Perzentile bei unauffälligem pulmonalen Status (Abb.). In einer Serie von insgesamt 8 BPD-Patienten, die im Alter von >4 Monaten zur ECMO-Evaluation zugewiesen wurden, die im Alter von einem Jahr lebten und keinen FiO_2 >0,2 benötigten die 4 waren, die das höchste Gewicht bei Verlegung hatten (4).

Die Lösung des „Henne-Ei"-Problems, schlechte Lunge, schlechtes Gedeihen, ist deshalb schwierig, weil viele Einflussgrößen und Beziehungen von Problemen die Konzeption klinischer Studien zur Beurteilung des Zusammenhangs problematisch macht. So haben

- sehr unreife Frühgeborene häufiger eine bronchopulmonale Dysplasie und ein geringeres postnatales Wachstum (2, 3, 5, 6, 9),
- die hypoxämischen Kinder auch die höchste Multimorbidität (9).
- Innerhalb der Gruppe bronchopulmonaler Dysplasie gibt es häufiger Kinder, die small for gestational age-Kinder waren und damit Gedeihprobleme haben.
- Steroidbehandelte Kinder haben die kränkeren Lungen und sind häufiger hypoxämisch.
- Die vermehrte Atemarbeit bei bronchopulmonaler Dysplasie führt zu vermehrtem Kalorienbedarf. Dies reflektiert sich in den Normwerten für die Gewichtszunahme von sehr kleinen Frühgeborenen zwischen 500 und 1500g Geburtsgewicht. So sind in den seinerzeit von der American Academy of Pediatrics publizierten Wachstumskurven dieser Kinder 1996 wesentliche Gewichtszunahmen erst ab dem 56. Lebenstag zu verzeichnen. Kinder mit 500 Geburtsgewicht wiegen am 98. Lebenstag im Durchschnitt erst 1750g! (Abb. 2)

Hier stellt sich die Frage: Ist normale Gewichtszunahme unter der Berücksichtigung der Pathophysiologie der BPD mit der sehr energieverbrauchenden Atemmechanik eine optimale Gewichtszunahme?

Nebenbei muss bemerkt werden, dass alle aus diesem Beitrag hervorgehenden Appelle zu einer Verbesserung der Gewichtszunahme und des Gedeihens von Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie sich nicht auf die erste Lebenswoche beziehen.

Es ist vielfach belegt, dass die Rate der bronchopulmonalen Dysplasie bei sehr kleinen Frühgeborenen von der Volumen- und damit von der Nahrungszufuhr in der 1. Lebenswoche abhängt, d.h. je mehr Volumen zugeführt wird, je schlechter ist die pulmonale Prognose (16). Dies könnte ein Grund dafür sein, dass auch in der Folge nicht genügend auf eine adäquate Nahrungszufuhr bei diesen Kindern geachtet wird.

In der Literatur finden sich nur geringe Hinweise darauf, dass ein schlechtes Gedeihen, d.h. eine schlechte Gewichtszunahme, verbunden mit einen unzureichenden Längenwachstum, die pulmonale Entwicklung beeinträchtigt (6, 9, 19). Erstmals suggeriert wird dieser Zusammenhang bei HACK et al., die im Alter von 8 Jahren Frühgeborene nachuntersuchen und feststellen, dass bei denen, die die beste Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren hat-

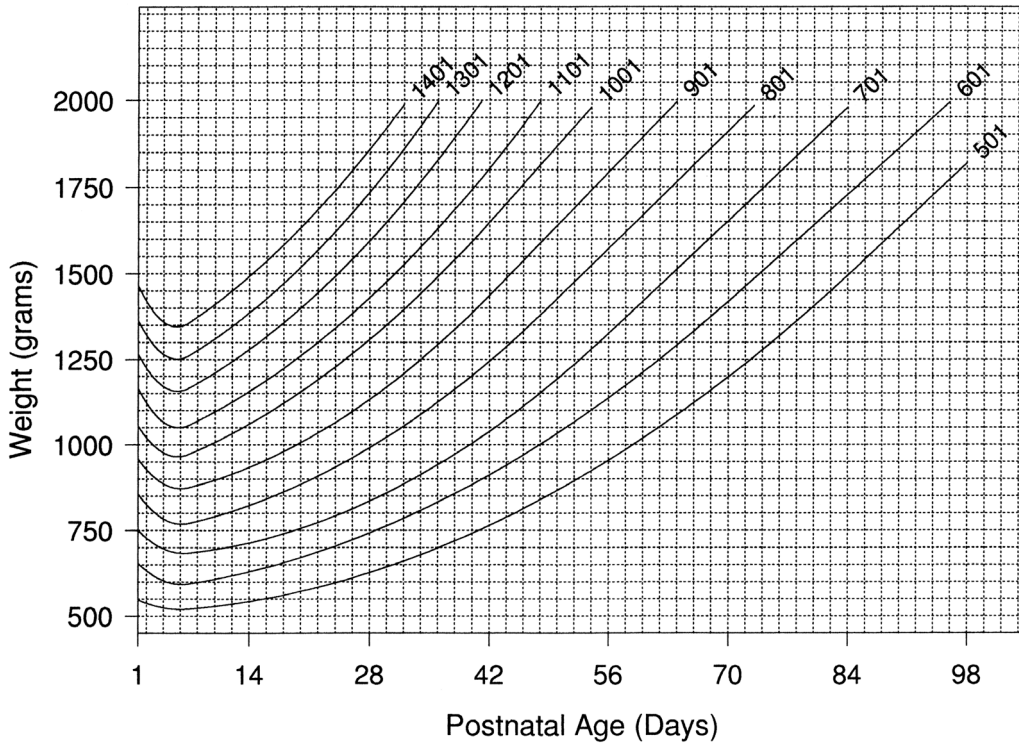

Abbildung 2: Durchschnittliche Gewichtszunahme sehr kleiner Frühgeborener in den ersten 100 Tagen in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht (American Academy of Pediatrics 1996)

ten, das pulmonale Langzeit-Outcome besser war. Ähnliche Nebenaspekte können in der randomisierten Studie bezügl. des Einflusses von „Trophic feeding" gewonnen werden (9, 11, 17).

Zylberberg stellt kurzfristig bei einer Förderung der Gewichtszunahme bei sehr kleinen Frühgeborenen durch Insulininfusion eine Verbesserung der pulmonalen Funktion, insbesondere des Sauerstoffverbrauches fest. In anderen Arbeiten kann kein wesentlicher Effekt durch kalorienangereicherte Nahrung dokumentiert werden (12, 19).

In der Evaluation von Sekundärprophylaxe-Maßnahmen bei sehr kleinen Frühgeborenen zeigt die Cochrane-Kollektion so auch keinen hohen Evidenzgrad. Eine jüngere Arbeit aus dem Jahre 2003, die 13 Kinder untersucht, denen im Alter von etwa 4 Monaten eine PEG angelegt wird, zeigt eine deutliche Gewichtssteigerung in den folgenden 4 Monaten, die dann in den normalen Wachstumsverlauf mündet und so zu einem normalen Körpergewicht beim Ein-Jahres-Follow up führt (15).

Guimber konstatiert bei diesen neun, sehr kleinen Frühgeborenen und 4 Kindern nach Operation von Zwerchfellhernien eine konkordant zur Gewichtszunahme sich bessernde pulmonale Funktion, sowie auch ein Schub in der neurologischen Entwicklung (8).

Die Erklärung für eine Verbesserung der respiratorischen Funktion bei höherer Gewichtszunahme könnte darin bestehen, dass der Energieaufwand für Atmung bei dyspnoischen Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie erheblich ist (14).

Die schon erwähnte Arbeitsgruppe von Fontan et al. an der YALE-Universität in New Haven konnte zeigen, dass bis zu 50% der Energiekonsumtion in der Atemmuskulatur stattfindet.

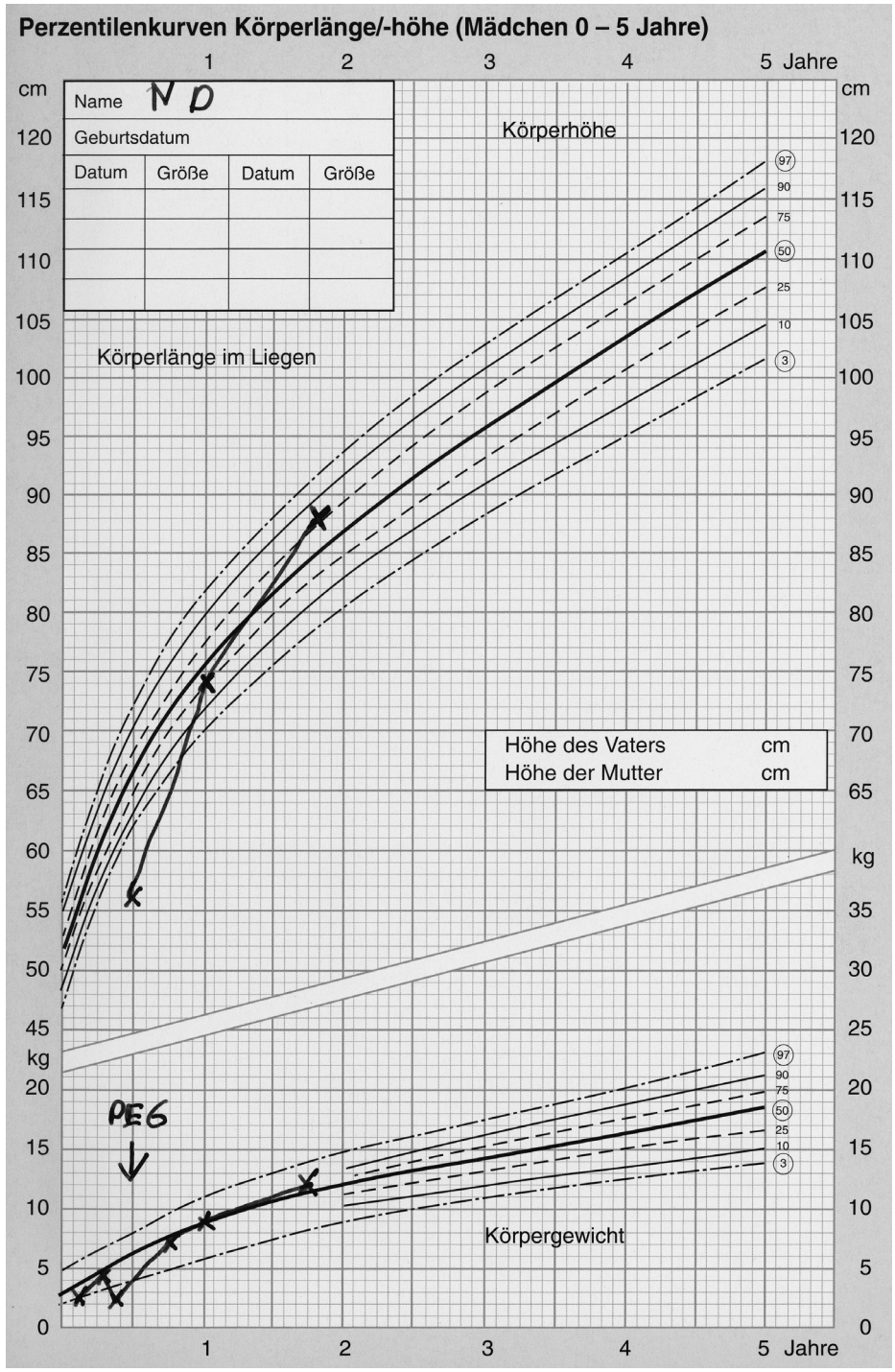

Abbildung 3: Verlauf von Länge und Gewicht eines Frühgeborenen der 23.+ 4. SSW, schwarz markiert die Zeit der erforderlichen Heimsauerstofftherapie, markiert ist der Zeitpunkt der PEG

Insofern arbeiten Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie immer in einer Situation, wo Energie- und Sauerstoffangebot und Energie- und Sauerstoffverbrauch aus der Balance zu kommen drohen, bzw. für Anabolismus nichts mehr zur Verfügung steht.

Weiterhin kann zur Erklärung herangezogen werden, dass die Gewichtszunahme bei diesen Kindern, gerade wenn sie in anaboler Situation gefahren werden, mit einer Zunahme der muskulären Kraft eine Änderung der Körperproportion und damit der neurologischen Entwicklung einhergeht. Interkostale und Hilfsmuskulatur könnten sinnvoller eingesetzt werden, damit sinkt die funktionelle Residualkapazität, das Minutenvolumen steigt.

In der Praxis ist das Postulat Optimierung der Gewichtszunahme bei diesen Kindern schwer zu erreichen, da bei der üblichen Kaloriendichte von Formelmilchen oder mit Fortifiern angereicherter Muttermilch eine erhebliche Volumenbelastung mit einer Erhöhung der Energiezufuhr eingeht. Die gewünschten 120 Kilokalorien pro kg und Tag sind so schwer erreichbar. Erkenntnisse über eine optimale Kombination in Kalorienergänzungsstoffen von Kohlehydraten und Fetten schafft Möglichkeiten, das Volumen bei einer höheren Energiedichte zu verringern. Für ältere Säuglinge gibt es inzwischen auch hochkalorische Sondenernährungen mit 100 Kalorien pro 100 ml Flüssigkeit. Ggf. ist eine hohe Energiezufuhr nur durch Kombination mit Diuretika-Therapie erreichbar, um die Volumenbelastung, die lungenphysiologisch gesehen, zumindest kontraproduktiv wäre, zu vermindern! Zu bemerken ist auch, dass Trinken bei diesen Kindern seinerseits Energie verbraucht und die normale Nahrungszufuhr durch neurologische Defizite in vielen Fällen ähnlich dem Bild der Pseudobulbärparalyse und dann auch durch frühe psychosomatische Interaktionsstörungen beim Füttern erheblich eingeschränkt sein kann (8). Eine Ernährung der Kinder mit Nahrungen hoher Kaloriendichte ist in der Regel dann nur über eine großzügige Indikationsstellung zur perkutanen endoskopischen Gastrostomie möglich (4, 8).

Endokrinologische Untersuchungen zum Einfluss der Gewichtszunahme auf IGF und seine Bindungsproteine gibt es nur wenig. Price et al. haben zeigen können, dass bei Kindern mit BPD IGF der einzige Faktor ist, der eine Gewichtszunahme in den nächsten Tagen voraussagen kann. Theoretisch wäre also eine Kontrolle der ausreichenden Kalorienzufuhr über Veränderung des IGF-1 erreichbar (13). Die Bindungsproteine 2 und 3 korrelieren negativ mit der Eiweiß- und Kalorienzufuhr in beiden Gruppen, d.h. mit bronchopulmonaler Dysplasie und denen ohne. Die Schlussfolgerung der Autoren ist, dass die Bestimmung von IGF-1 und auch den Bindungsproteinen 2 und 3 den Ernährungszustand von Kindern mit und ohne BPD reflektieren und die Bestimmung, insbesondere von IGF bei Kindern mit BPD, die Steuerung der Kalorienzufuhr und damit Beeinflussung der Gewichtszunahme erleichtern könnte. Dies erscheint auch aus Fallbeobachtungen her sinnvoll, da es durchaus Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie, intrauteriner Wachstumsretardierung und extremer Unreife gibt, wenn Gewichts- und Längenwachstum suboptimal bleibt, die aber trotz alledem pulmonal gesund sind und sich neurologisch hervorragend entwickeln.

Als Beispiel sei ein Frühgeborenes der 26. Schwangerschaftswoche, jetzt 2 Jahre alt, angeführt, das in der 36. postkonzeptionellen Woche noch Sauerstoff braucht, ohne Sauerstoff aus der Klinik entlassen wird, nur einmal in den 2 Jahren rehospitalisiert wird bei einem blanden Luftwegsinfekt. Jetzt vorgestellt, da das Kind mangelentwickelt erscheint. Jetzt ist das Kind neurologisch adäquat auf dem Status eines zweijährigen Kindes, Gewicht und Längenwachstum haben sich aber auch im 2. Lebensjahr noch deutlich von der 3. Perzentile nach unten entwickelt, wobei Rückstand von Gewichts- und Längenwachstum proportional sind.

Schlussfolgerungen

Wir würden aufgrund der Fallberichte und einer kritischen Wertung der Literatur trotz fehlender, klinisch kontrollierter Studien, eine forcierte In-

tervention für ein besseres muskuläres Wachstum und eine bessere Gewichtszunahme bei sehr kleinen Frühgeborenen mit BPD, insbesondere denen mit intrauteriner Wachstumsretardierung im 2. Lebenshalbjahr unterstützen. Dies bedeutet in der Regel eine Indikation zur perkutanen endoskopischen Gastrostomie mit hochkalorischer Ernährung, mit balancierter, niedrigvolumiger Kohlehydratfettmischung und zusätzlicher Gabe von Diuretika. Ob dies für sich dann pulmonal und neurologisch gut entwickelnde gesunde Kinder gilt, ist zumindest fraglich.

Es ist interessant, dass bei diesen Kindern die Retardierung von Gewicht und Länge proportional ist, umgekehrt bei Kindern mit positivem Effekt der Zufuhr hochkalorischer Nahrung die Gewichts- und Längenwachstumssteigerung proportional verläuft. Interventionen über IGF-1-Bestimmungen könnten so sinnvoll sein.

Literatur

Abman SH, Accurso FJ, Koops BL. Experience with home oxygen in the management of infants with bronchopulmonary dysplasia

Abrams SA. Chronic pulmonary insufficiency in children and its effects on growth and development. J Nutr. 2001; 131: 938S-941S

Bozynski ME, Albert JM, Vasan U, Nelson MN, Naughton PM. Bronchopulmonary dysplasia and postnatal growth in extremely premature black infants. Early Hum Dev. 1990; 21: 83-92

Dick K, Kohl M, Möller JC. Verlauf von 5 Frühgeborenen mit sehr schwerer bronchopulmonaler Dysplasie- es lohnt sich doch. Z Geburtsh Neonatol. 2000; 204: S11

Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics. 1999; 104: 280-289

Giacoia GP, Venkataraman PS, West-Wilson KI, Faulkner MJ. Follow up of school age children with broncho- pulmonary dysplasia. J Pediatr. 1997; 130: 400-408

Groothuis JR; Rosenberg AA. Home oxygen promotes weight gain in infants with bronchopulmonary dysplasia. Am J Dis Child. 1987; 141: 992-995

Guimber D, Michaud L, Storme L, Deschildre A, Turck D, Gottrand F. Gastrostomy in infants with neonatal pulmonary disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 459-463

Hack M, Wiessman B, Breslau N, Klein N, Borawski-Clark E, Fanaroff A. Health of very low birth weight children during their first eight years. J Pediatr. 1993; 122: 887-892

Harkavy KL, Sanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator and oxygen dependent infants: a controlled trial. J Pediatr. 1989; 115: 979-983

McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. Arch Dis Child Fet Neonatal Ed. 2000; 82:F29-F33

Mihatsch WA, Franz AR, Hogel J, Pohlandt F. Hydrolyzed protein accelerates feeding advancement in very low birth weight infants. Pediatrics. 2002; 110: 1199-1203

Price WA, Lee E, Maynor A, Stiles AD, Clemmons DR. Relation between serum insulinlike growth factor 1, insulinlike growth factor binding protein 2, and insulinlike growth factor binding protein 3 and nutritional intake in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001; 32: 542-549

Schulze A, Abubakar K, Gill G, Way RC, Sinclair JC. Pulmonary oxygen consumption: a hypothesis to explain the increase in oxygen consumption of low birth weight infants with lung disease. Intensive Care Med. 2001; 27: 1636-1642

Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD001814

Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. J Pediatr. 1990; 116: 942-949.

Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, Mc Clure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive regimen in sick very low birth weight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997; 77: F4-F11

Yeh TF, McClenan DA, Ajayi OA, Pildes RS. Metabolic rate and energy balance in infants with broncho- pulmonary dysplasia. J Pediatr. 1989; 114: 448-451

Zylberberg R, Pepper M. Continuous insulin infusion: promoting growth in low birth weight infants. Neonatal Netw. 2001; 20:17-24

8. Rauchen in der Schwangerschaft – Gibt es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung?

Michael Kirschbaum, Rosi Stillger und Ulrike Piró

1. Epidemiologie

Zu Beginn einer Schwangerschaft bekennen sich ungefähr 30 % aller Frauen als Raucherinnen (Ergebnisse der Wöchnerinnenbefragung der Universität Bremen). In der Altersgruppe der unter 25-jährigen raucht zu diesem Zeitpunkt sogar jede zweite Frau. In dieser Gruppe ist zudem der Anteil der starken Raucherinnen besonders hoch.

Im Verlauf der Schwangerschaft schaffen es mehr als die Hälfte dieser Frauen, mit dem Rauchen aufzuhören. Dabei zeigt sich, dass der Anteil dieser Frauen in den letzten Jahren erfreulicherweise zugenommen hat. Waren es im Jahr 1990 noch 15%, die angaben während der Schwangerschaft weiter geraucht zu haben, so waren es im Jahr 2000 zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes nur noch ungefähr 10% (Ergebnisse der Hessischen Perinatalerhebung). Die Bereitschaft, den Nikotinabusus zu beenden, ist in der Frühschwangerschaft besonders hoch. Zu diesem Zeitpunkt zeigen sich heute mehr Schwangere für Aufklärungsgespräche offen. Dabei wirkt es motivierend, der Frau den erreichbaren Nutzen für sich und das ungeborene Kind darzulegen.

2. Auswirkungen auf die Schwangerschaft und das Kind

In der Frühschwangerschaft ist die Rate an Fehlgeburten in Abhängigkeit von der Höhe des Zigarettenkonsums bei Raucherinnen deutlich erhöht (relatives Risiko: 1,5). Darüber hinaus findet man eine Häufung von Implantationen an pathologischer Stelle innerhalb der Gebärmutter (Placenta praevia) oder außerhalb der Gebärmutter (ektope Schwangerschaft).

Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft rauchen, weisen eine verzögerte geistige und körperliche Entwicklung auf. Ihr IQ liegt unter dem genetisch determinierten. Sie zeigen psychische Auffälligkeiten wie Unaufmerksamkeit, Hyperaktivität und Konzentrationsschwäche. Die im Zigarettenrauch enthaltenen krebserregenden Inhaltsstoffe gehen transplazentar auf das Kind über. Man findet eine erhöhte Rate an Leukämien, Lymphomen und Wilms-Tumoren [Übersicht bei (2)]. Die durch den Zigarettenrauch gestörte Entwicklung der Lungenstruktur führt zu einer erhöhten Rate an plötzlichen Kindstodfällen. Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft geraucht haben, tragen ein höheres Risiko, im Verlauf ihres Lebens an Asthma, Diabetes mellitus und Adipositas zu erkranken.

Die Auswertung der Daten der Hessischen Perinatalerhebung hinsichtlich des Rauchens während der Schwangerschaft bezieht sich von der Art der erhobenen Daten auf die kurzfristigen Auswirkungen des Tabakrauches auf die Schwangerschaft. Relevante Inhaltsstoffe für diese besonders kurzfristigen Wirkungen sind das Nikotin mit seiner vasokonstringierenden Wirkung und das Kohlenmonoxid mit seiner akut toxischen Wirkung auf die Sauerstoffbindungskapazität des (mütterlichen und z.T. auch des fefalen) Hämoglobins.

Bei der Auswertung der Daten der hessischen Perinatalerhebung (1) lässt sich eine deutliche Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Höhe des Zigarettenkonsums und der Rate der festgestellten Schwangerschaftsprobleme nachweisen:

Untersucht werden über einen Zeitraum von 10 Jahren (1990–2000) der Schwangerschaftsverlauf, der Geburtsverlauf und das fetal outcome von 622.699 Einlingsgraviditäten, davon 77.886 Schwangerschaften bei Rauche-

rinnen. Die Raucherinnen wurden nochmals in 3 Gruppen unterteilt: leichte (0–10 Zigaretten/die), mittlere (10–20 Zigaretten/die) und starke Raucherinnen (>20 Zigaretten/die).

Hierbei findet man als den eindrücklichsten negativen Einfluss mütterlichen Rauchens die dosisabhängige Abnahme des kindlichen Geburtsgewichtes und den dosisabhängigen Anstieg einer Plazentainsuffizienz. Das Geburtsgewicht ist im Mittel 200–300g. niedriger, wenn die Mutter raucht. Dabei lässt sich schon bei einem leichten Konsum von weniger als 10 Zigaretten pro Tag eine Abnahme des durchschnittlichen kindlichen Geburtsgewichtes von ungefähr 150g feststellen. Kinder von starken Raucherinnen sind im Mittel sogar fast 400g leichter.

Die Rate an vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit ist dosisabhängig bei Raucherinnen deutlich erhöht. Man findet bei Schwangeren mit einem leichten Zigarettenkonsum kein höheres Risiko für Frühgeburtsbestrebungen oder für eine Geburt vor der 37. SSW als bei Nichtraucherinnen. Dagegen hat eine starke Raucherin ein über 200% erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt. Vorzeitige Plazentalösungen treten bei Raucherinnen häufiger auf. Bei starken Raucherinnen erhöht sich das Risiko um mehr als 50%. Abhängig von der Höhe des Tabakkonsums sind Kinder von Raucherinnen zunehmend gefährdet, intrauterin oder peripartal zu versterben. Das relative Risiko für eine Totgeburt liegt bei hohem Zigarettenkonsum bei über 2,5 im Vergleich zu Nichtraucherinnen (1,0). Auch die Morbidität nach der Geburt ist erhöht.

Alle gefunden Probleme stehen offensichtlich im Zusammenhang mit einer intrauterinen Mangelversorgung als Folge der Nikotin- und Kohlenmonoxidwirkung. Nikotin ist ein Bestandteil der über 4.000 Inhaltsstoffe des Zigarettenrauches. Durch seine vasokonstriktorische Wirkung kommt es zu einer Abnahme der uteroplazentaren Durchblutung. Das mit dem Rauch aufgenommene Kohlenmonoxid verschlechtert zusätzlich die Sauerstoffversorgung im mütterlichen und kindlichen Blutkreislauf. Es verdrängt bereits in geringer Konzentration Sauerstoff von seinem Transportmedium Hämoglobin. Zudem erhöht es die Affinität von Sauerstoff zum Hämoglobin, so dass im Gewebe Sauerstoff erschwert abgegeben werden kann. Es resultiert eine intrauterine Mangelversorgung, die in der Reduktion des durchschnittlichen kindlichen Geburtsgewichtes zum Ausdruck kommt.

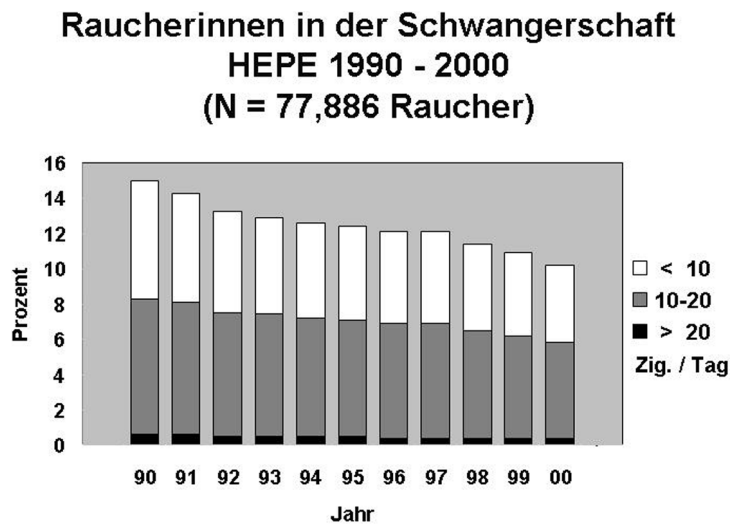

Abbildung 1: Entwicklung des Rauchverhaltens von Schwangeren; Beobachtungszeitraum 1990 bis 2000. Gesamtzahl der erfassten Schwangerschaften 622.699; Raucherinnen, N=77.886, eingeteilt nach Raucherinnen mit geringem, mittlerem und hohem Zigarettenkonsum. Daten der Hessischen Perinatalerhebung

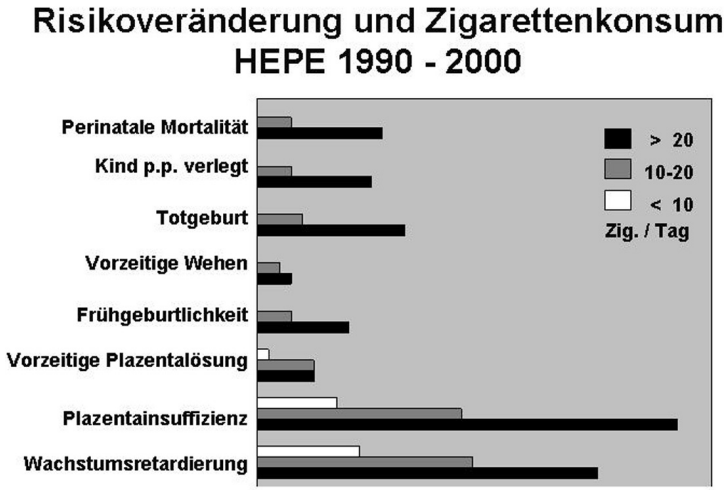

Abbildung 2: Durch Zigarettenkonsum angestiegene relevante Schwangerschaftsrisiken im Vergleich zu Nichtraucherinnen (odds ratio = 1), eingeteilt nach Raucherinnen mit geringem, mittlerem und hohem Zigarettenkonsum. Beobachtungszeitraum 1990 bis 2000, Gesamtzahl der erfassten Schwangerschaften 622.699; Raucherinnen N=77.886. Daten der Hessischen Perinatalerhebung.

3. Schlussfolgerung

Rauchen in der Schwangerschaft führt zum Anstieg wesentlicher Risiken während der Schwangerschaft wie Plazentainsuffizienz, fetale Wachstumsretardierung, vorzeitige Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit, perinatale Mortalität und Totgeburten und ist mit langfristigen Auswirkungen auf das Kind verbunden. Die Dosisabhängigkeit der Probleme mit steigendem Zigarettenkonsum kann durch diese Datenanalyse nachgewiesen werden.

Es gilt daher, dass auch schon eine Reduktion des Tabakkonsums für die ungeborenen Kinder Vorteile bringt, deren Mütter es nicht schaffen, vollständig mit dem Rauchen aufzuhören. Da es jedoch schon bei Raucherinnen mit geringem Zigarettenkonsum zu einer Verschlechterung der intrauterinen Versorgung des Kindes kommt, kann eine Beratung auf keinen Fall nur auf die Reduktion des Zigarettenkonsums abzielen.

Der Gewinn ist am größten, wenn die Schwangere den Tabakkonsum ganz beendet. Für Frauen, die dies nicht schaffen ist, bringt eine Reduktion auch schon Vorteile.

Literatur

1. Daten der HEPE: Hessische Perinatalerhebung 1990 bis 2000; Eschborn

2. Huch, A., Huch, R.: Der Einfluss des Rauchens auf die Gravidität. In: Gesunde Lebensweise während der Schwangerschaft. Hrsg. W. Künzel, Springer, Berlin/Heidelberg 1988

9. Fetale Gewichtsschätzung im Rahmen der Diagnostik intrauteriner Wachstumsstörungen

Ralf L. Schild

1. Einleitung und Hintergrund

Ein besonderes Problem der fetalen Biometrie stellt die intrauterine Wachstumsstörung dar. Gerade in diesen Fällen ist die Gewichtsschätzung allerdings mit ihrem größten prozentualen Fehler behaftet. Dies trifft insbesondere auf Feten mit einem Gewicht von kleiner 1500 g zu, da die Mehrzahl der verwendeten Gewichtsformeln nicht speziell für dieses Kollektiv entwikkelt wurde [1–4]. Erschwerend für den Vergleich verschiedener Studienergebnisse ist zudem die uneinheitliche Definition von SGA (small for gestational age): Für verschiedene Messwerte existieren verschiedene Grenzwerte (2,5., 3., 5., 10., 15., und 25. Perzentile sowie 1, 1,5 oder 2 Standardabweichungen unter dem Bevölkerungsdurchschnitt) [5]. Außerdem beschreibt das SGA-Syndrom eine heterogene Gruppe, die sowohl Kinder mit Wachstumsrestriktion (IUGR) als auch konstitutionell kleine Kinder umfasst. Letztere schöpfen ihr Wachstumspotential aus – stellen deshalb keine Wachstumsstörung im eigentlichen Sinne dar – und bilden mit 50–70 % den Hauptteil dieser Gruppe [6, 7]. Andererseits gibt es Feten mit IUGR, die nicht als SGA eingestuft werden dürfen, da ihr Schätzgewicht oberhalb der verwendeten Grenzwerte liegt [8]. IUGR-Feten haben eine höhere perinatale Morbidität, Mortalität [9-14] und Erkrankungsrate im Erwachsenenalter [15-17], während sich die Komplikationsrate für konstitutionell kleine Kinder in Terminnähe nicht von der normalgewichtiger Feten unterscheidet [18].

2. Diagnose

Die wesentliche Voraussetzung für eine optimierte Einschätzung intrauteriner Wachstumsstörungen besteht in der genauen Bestimmung des Gestationsalters. Hierzu sollte die frühe Biometrie des Feten, wenn möglich aus dem 1. Trimester, herangezogen werden, da sie die präziseste Einschätzung des Gestationsalters erlaubt. Auch eine Kombination aus Regelanamnese und sonografischer Biometrie hat sich der alleinigen Biometrie als unterlegen gezeigt [19]. Methoden wie abdominelle Palpation [20] und Bestimmung des Symphysen-Fundu-Abstandes [21-23] konnten sich aufgrund ihrer Ungenauigkeit in der klinischen Praxis nicht durchsetzen. Eine einzelne Biometrie erlaubt allerdings keine Rückschlüsse auf das fetale Wachstum und kann somit nicht zwischen SGA und IUGR differenzieren. Nur die Kombination aus Biometrie und Dopplerunterschung des fetomaternalen Gefäßbettes oder die serielle Biometrie vermögen diese Unterscheidung zu treffen. Zu beachten gilt dabei, dass die Mehrzahl publizierter Wachstumskurven aus Querschnitts- und nicht aus Longitudinaldaten erstellt wurde und somit zwar über das fetale Gewicht, aber nur bedingt über das fetale Wachstum Auskunft geben kann [24].

2.1 Fehlermöglichkeiten

Die Fehlerrate der sonografischen Gewichtsschätzung kann bis zu 25% des tatsächlichen Gewichtes betragen [25]. Folgende Gründe

werden für diese Fehlerquote verantwortlich gemacht:

a) Technische Fehler in Bildakquisition und Messstreckenabgriff
b) Art der verwendeten Gewichtsformel, Fehler in der Messmethodik, fehlerhafte Annahme einer konstanten Muskel-Fett-Relation des Feten [25]
c) Fehlende Berücksichtigung anderer biometrischer Einflussgrößen

a) Unabdingbare Voraussetzung einer pränatalen Diagnostik sollte eine umfassende Ultraschallausbildung und ausreichend große Erfahrung sein, um diesen vermeidbaren Fehler zu minimieren.

b) Im angloamerikanischen Sprachraum sind die Gewichtsformeln nach Warsof [1], Shepard [2], Thurnau [3] und Hadlock [4,26] gebräuchlich. Die von Warsof und Mitarbeitern zur Formelfindung beschriebene Studie umfasste 85 Feten sehr unterschiedlichen Gestationsalters (18. bis 42. SSW), wobei diese Gruppe mit 11 Diabetikerinnen und 7 Zuweisungen zu späten Abbrüchen in ihrer Zusammensetzung sehr heterogen war [1]. Aus derselben Arbeitsgruppe wurde 1982 eine verbesserte Gewichtsberechnung, erstellt an 73 Feten, publiziert, da man festgestellt hatte, dass die ursprüngliche Formel das Gewicht des Feten eher unterschätzte. [2] Thurnau und Mitarbeiter untersuchten 62 Feten < 34 SSW mit einem Geburtsgewicht < 2500 g [3]. Hadlock et al. integrierten die Femurlänge (FL) in die Gewichtsberechnung des Feten. Ihre Formel aus Kopfumfang (KU), Abdomenumfang (AU) und FL wurde aus den Messwerten von 167 Feten errechnet [26]. In einer weiteren Studie an 109 Feten, kombiniert mit o.g. Ergebnissen, leiteten die Autoren eine verbesserte Formel ab [4].

Nachteile der oben aufgeführten Gewichtsformeln sind sowohl die kleinen Fallzahlen, die zur Formelfindung für ausreichend erachtet wurden, als auch die unterschiedliche Messtechnik des biparietalen Durchmessers. Da der BIP auf dem amerikanischen Kontinent „außen – innen" statt wie in Europa „außen – außen" gemessen wird, sind die Ergebnisse und damit auch die Mehrzahl dieser Formeln nicht einfach übertragbar. Lediglich die Formeln nach Hadlock [4, 26] mit der Bestimmung des Kopfumfanges statt des BIP lassen sich ohne systematischen Fehler bei uns anwenden.

Bei dolichozephaler Kopfform wird das fetale Gewicht mit alleiniger Bestimmung des biparietalen Durchmessers zu niedrig gemessen. Deshalb sollte in diesen Fällen entweder ein Korrekturfaktor oder ausschließlich der Kopfumfang zur Berechnung verwendet werden. Zur Messung des Abdomens können prinzipiell drei Methoden herangezogen werden: die Bestimmung der beiden Standard-Durchmesser, der Streckenabgriff mittels Ellipse oder die manuelle Umfahrung des Umfangs. Letztere Methode ist nach Untersuchungen von Smulian und Mitarbeitern weniger geeignet als die beiden erst genannten [27]. Bei Bestimmung der Femurlänge muss darauf geachtet werden, dass die Diaphyse in horizontaler Lage gemessen wird, um eine falsch-niedrige Längenmessung zu vermeiden.

c) Biometrische Maße der werdenden Eltern [24,28,29] und fetales Geschlecht beinflussen maßgeblich das kindliche Gewicht, finden jedoch bis dato keine routinemäßige Berücksichtigung in der pränatalen Gewichtsschätzung [30,31]. Schild und Mitarbeiter formulierten neue geschlechtsspezifische Formeln, die bei ihrer prospektiven Überprüfung an einem unabhängigem Kollektiv signifikant niedrigere absolute Fehlerraten als konventionelle Formeln aufwiesen [31].

Nach Untersuchungen von Voigt führt eine Gewichtsberechnung mit Hilfe maternaler Parameter (Körperhöhe und Gewicht vor der Schwangerschaft) zu einer optimierten fetalen Gewichtsberechnung [32] (Abb. 1). Eine weitere Möglichkeit zur verbesserten Einschätzung des fetalen Gewichts wird durch individualisierte Wachstumskurven eröffnet (GROW = gestation related optimal weight) [24]. Dieses Software-Programm beruht auf Daten von annähernd 40.000 komplikationslosen Schwangerschaften, die jenseits der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche entbunden wurden.

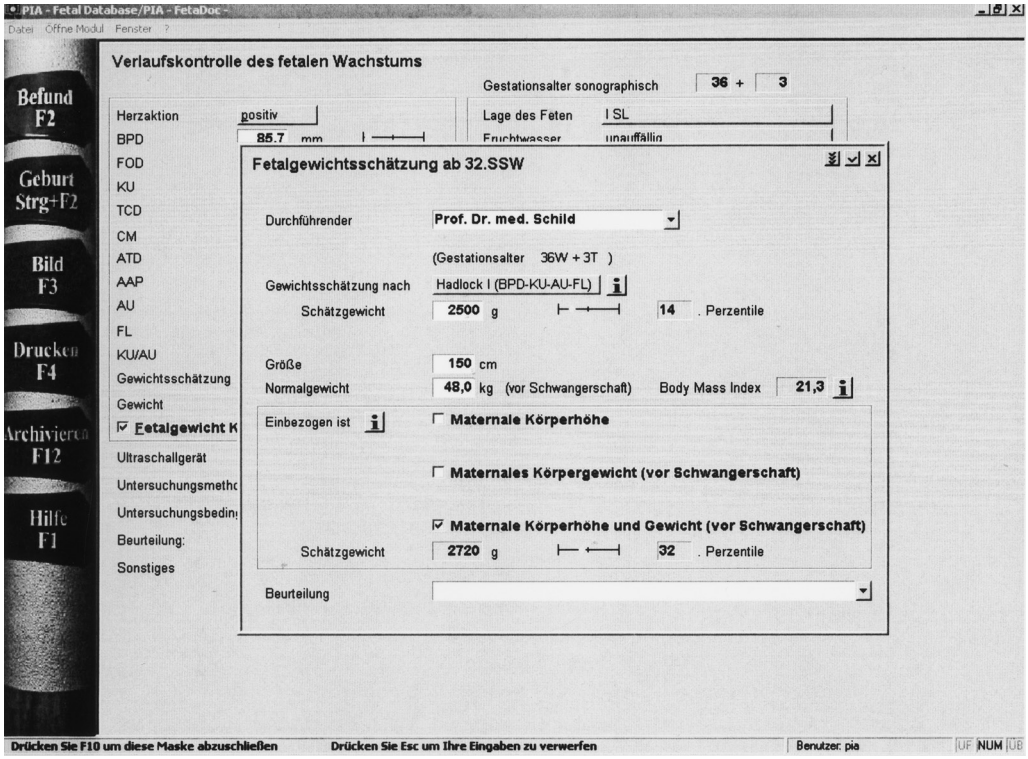

Abbildung 1: Software-Programm der Fa. Viewpoint® zur optimierten Fetalgewichtsschätzung, basierend auf den Ergebnissen von Voigt et al. [32]

Mit Hilfe der mütterlichen Parameter Gewicht, Größe, Parität und ethnische Abstammung kann das optimale Gewicht am Termin berechnet werden. Das sonografisch ermittelte Fetalgewicht wird in die individualisierte Wachstumskurve eingetragen, wodurch eine reelle Abschätzung des ausgeschöpften Wachstumspotentials erfolgen kann [24] (Abb. 2). Prospektive Untersuchungen konnten belegen, dass durch o.g. Individualisierung 28% der zu klein geschätzten Kinder mit ihrem Gewicht im Normbereich lagen, während 24% der als normal schwer eingestuften Feten zu klein waren [33]. Insgesamt konnte durch die verbesserte Diagnose von Wachstumsstörungen eine Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität erreicht werden [34–36].

2.2 Andere Biometrieparameter

Bei unklarem Gestationsalter können im 2. und 3. Trimenon transzerebellärer Durchmesser und Fußlänge des Feten herangezogen werden, um eine ungefähre Datierung des Entbindungstermins zu erreichen. Die Bestimmung der Quotienten aus Kopf- zu Abdomenumfang und Femurlänge zu Abdomenumfang sind bei Diagnostik intrauteriner Wachstumsstörungen der seriellen Messung des fetalen Abdomenumfanges oder Gewichtes eher unterlegen [37]. Andere Parameter wie Fruchtwassermenge oder Dopplersonografie der uterinen Arterien im 2. Trimenon weisen einen nur geringen Vorhersagewert für eine Wachstumsstörung auf [38,39]. Die Kombination aus fetaler Biometrie und dopplersonografischer Evaluierung des fetomaternalen Gefäßbettes hingegen erhöht die

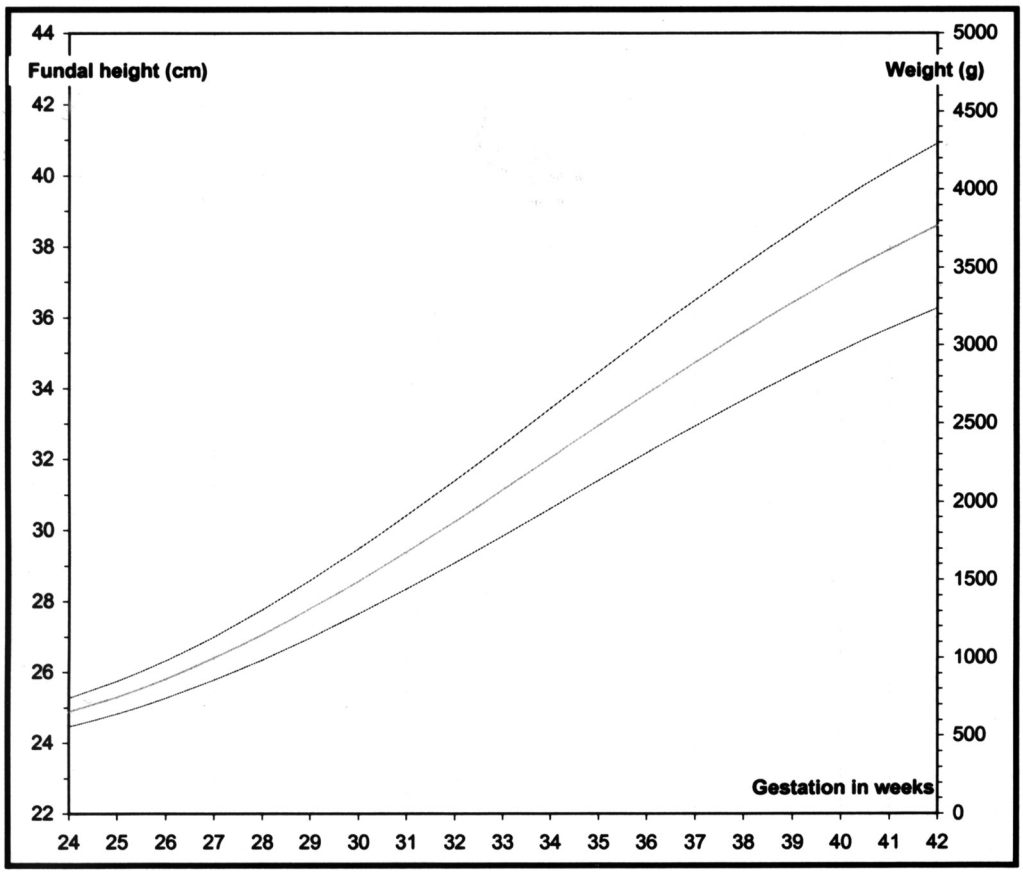

Abbildung 2: Individualisierte Wachstumskurve nach Gardosi et al. (www.gestation.net) [24]

Entdeckungsrate von IUGR und ermöglicht eine Prädiktion peripartaler Komplikationen [40]. Außerdem erlaubt die zusätzliche Dopplerunterstuchung neben einer Verminderung der Untersuchungsfrequenz eine verbesserte Abschätzung des fetalen Zustandes.

2.3 Ablauf der Diagnostik bei Verdacht auf eine intrauterine Wachstumsstörung

Nach Erhebung einer ausführlichen Familien- und Eigenanamnese (Grunderkrankungen, Nikotin- oder Drogenabusus, Ausgang früherer Schwangerschaften, Gewicht vor der Schwangerschaft, Körpergröße, aktuelle biometrische Parameter des Partners) sollte das Gestationsalter auf der Basis einer dokumentierten frühen Biometrie überprüft und gegebenenfalls korrigiert werden. Im Anschluss daran sollte eine Ultraschallbiometrie und ein detailliertes Organscreening des Kindes erfolgen. Die Dopplersonografie des fetomaternalen Gefäßbettes komplettiert die bildgebende Diagnostik. Invasive pränatale Tests, in aller Regel in Form einer Amniozentese, sollten immer dann erwogen werden, wenn strukturelle fetale Auffälligkeiten vorliegen, der Verdacht auf eine Aneuploidie oder fetale Infektion besteht oder ein atypisches Bild vorliegt, wie z.B. bei Kombination einer Wachstumsstörung mit normaler oder vermehrter Fruchtwassermenge, sehr frühem Auftreten eines IUGR oder auffälliger fetaler Haltung [40]. Zur Diagnostik einer Wachstumsstörung

eignen sich insbesondere seriell durchgeführte Biometrien, wobei das optimale Intervall zwischen zwei Untersuchungen größer gleich drei Wochen betragen sollte. Geringere Intervalle können zu falsch-positiven Diagnosen führen. Erfordert die klinische Situation engmaschigere Intervalluntersuchungen, so sollte die aktuelle Biometrie mit einer mehr als 3 Wochen zurückliegenden Untersuchung verglichen werden [36].

3. Neue Ansätze in der Diagnostik

Die 3D-Volumetrie stellt eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten in der Pränatalmedizin dar. Mit Hilfe dieses relativ neuen Verfahrens kann der Weichteilmantel des Feten gemessen und über das Volumen repräsentativer Körperabschnitte das Gewicht des Feten berechnet werden. Erste Arbeiten konnten einen Vorteil von 3D-gestützten gegenüber konventionellen Formeln belegen [41].

4. Anhang

Formel nach Warsof [1]

$\log_{10}(G) = -1.599 + 0.144\ BIP + 0.032\ AU - 0.111\ (BIP^2 \times AU) / 1000$

Formel nach Shepard [2]

$\log_{10}(G) = -1.7492 + 0.166\ BIP + 0.046\ AU - 2.646\ (BIP \times AU) / 1000$

Formel nach Thurnau [3]

$G = (BIP \times AU \times 9.337) - 299.076$

Formel nach Hadlock [26]

$\log_{10}(G) = 1.5662 - 0.0108\ KU + 0.0468\ AU + 0.171\ FL + 0.00034\ KU^2 - 0.003685\ AU \times FL$

Formel nach Hadlock [4]

$\log_{10}(G) = 1.326 - 0.00326\ AU \times FL + 0.0107\ KU + 0.0438\ AU + 0.158\ FL$

Formel nach Schild [31]

Die Formel für Jungen lautet:

$G = 43576.579 + 1913.853(\log BIP) + 0.01323\ (KU)^3 + 55.532(AU)^2 - 13602.664(AU)^{1/2} - 0.721(AU)^3 + 2.31(FL)^3$

Die Formel für Mädchen lautet:

$G = -4035.275 + 1.143(BIP)^3 + 1159.878(AU)^{1/2} + 10.079(FL)^3 - 81.277(FL)^2$

Literatur

1. Warsof, S.L., et al., The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. Am J Obstet Gynecol, 1977. 128(8): p. 881-92.

2. Shepard, M.J., et al., An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. Am J Obstet Gynecol, 1982. 142(1): p. 47-54.

3. Thurnau, G.R., et al., A simple estimated fetal weight equation based on real-time ultrasound measurements of fetuses less than thirty-four weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol, 1983. 145(5): p. 557-61.

4. Hadlock, F.P., et al., Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements – a prospective study. Am J Obstet Gynecol, 1985. 151(3): p. 333-7.

5. Chang, T.C., et al., Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol, 1992. 80(6): p. 1030-8.

6. Wilcox, A.J., Intrauterine growth retardation: beyond birthweight criteria. Early Hum Dev, 1983. 8(3-4): p. 189-93.

7. Ott, W.J., The diagnosis of altered fetal growth. Obstet Gynecol Clin North Am, 1988. 15(2): p. 237-63.

8. Chard, T., K. Costeloe, and A. Leaf, Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1992. 45(1): p. 59-62.

9. Cnattingius, S., B. Haglund, and M.S. Kramer, Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. Bmj, 1998. 316(7143): p. 1483-7.

10. McIntire, D.D., et al., Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med, 1999. 340(16): p. 1234-8.

11. Kok, J.H., et al., Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. Br J Obstet Gynaecol, 1998. 105(2): p. 162-8.

12. Ounsted, M., V. Moar, and W.A. Scott, Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors. Early Hum Dev, 1981. 5(4): p. 367-75.

13. Taylor, D.J. and P.W. Howie, Fetal growth achievement and neurodevelopmental disability. Br J Obstet Gynaecol, 1989. 96(7): p. 789-94.

14. Roth, S., et al., The neurodevelopmental outcome of term infants with different intrauterine growth characteristics. Early Hum Dev, 1999. 55(1): p. 39-50.

15. Barker, D.J., et al., Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet, 1993. 341(8850): p. 938-41.

16. Barker, D.J., The long-term outcome of retarded fetal growth. Clin Obstet Gynecol, 1997. 40(4): p. 853-63.

17. Barker, D.J., et al., The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. Bmj, 1993. 306(6875): p. 422-6.

18. Jones, R.A. and N.R. Roberton, Small for dates babies: are they really a problem? Arch Dis Child, 1986. 61(9): p. 877-80.

19. Mongelli, M., M. Wilcox, and J. Gardosi, Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. Am J Obstet Gynecol, 1996. 174(1 Pt 1): p. 278-81.

20. Rosenberg, K., J.M. Grant, and M. Hepburn, Antenatal detection of growth retardation: actual practice in a large maternity hospital. Br J Obstet Gynaecol, 1982. 89(1): p. 12-5.

21. Persson, B., et al., Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. Br J Obstet Gynaecol, 1986. 93(3): p. 206-11.

22. Calvert, J.P., et al., Antenatal screening by measurement of symphysis-fundus height. Br Med J (Clin Res Ed), 1982. 285(6345): p. 846-9.

23. Bailey, S.M., P. Sarmandal, and J.M. Grant, A comparison of three methods of assessing inter-observer variation applied to measurement of the symphysis-fundal height. Br J Obstet Gynaecol, 1989. 96(11): p. 1266-71.

24. Gardosi, J., et al., An adjustable fetal weight standard. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995. 6(3): p. 168-74.

25. Lin, C.C. and J. Santolaya-Forgas, Current concepts of fetal growth restriction: part II. Diagnosis and management. Obstet Gynecol, 1999. 93(1): p. 140-6.

26. Hadlock, F.P., et al., Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. Radiology, 1984. 150(2): p. 535-40.

27. Smulian, J.C., et al., Comparison of three sonographic circumference measurement techniques to predict birth weight. Obstet Gynecol, 1999. 93(5 Pt 1): p. 692-6.

28. Resnik, R., Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol, 2002. 99(3): p. 490-6.

29. Voigt, M. and K. Jahrig, [Gestational age related correction of birth weight by parity. Body height and weight of the mother]. Arztl Jugendkd, 1991. 82(3-5): p. 167-88.

30. Schwärzler, P., et al., Sex-specific antenatal reference growth charts for uncomplicated singleton pregnancies at 15-40 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. 23(1): p. 23-29.

31. Schild, R.L., et al., Sex-specifc fetal weight prediction by ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004. 23(1): p. 30-35.

32. Voigt, M., et al., Zur Berücksichtigung von Körperhöhe und Körpergewicht der Mutter bei der Klassifikation von Neugeborenen nach Schwangerschaftsdauer und Gewicht, in SGA-Syndrom, S. Zabransky, Editor. 2003, Jonas Verlag: Marburg. p. 128-140.

33. Gardosi, J., et al., Customised antenatal growth charts. Lancet, 1992. 339(8788): p. 283-7.

34. De Jong, C.L., et al., Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. 15(1): p. 36-40.

35. Clausson, B., et al., Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. Bjog, 2001. 108(8): p. 830-4.

36. Mongelli, M., S. Ek, and R. Tambyrajia, Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. Obstet Gynecol, 1998. 92(6): p. 908-12.

37. Galan, H.L., E. Ferrazzi, and J.C. Hobbins, Intrauterine growth restriction (IUGR): biometric and Doppler assessment. Prenat Diagn, 2002. 22(4): p. 331-7.

38. Owen, P., K.S. Khan, and P. Howie, Single and serial estimates of amniotic fluid volume and umbilical artery resistance in the prediction of intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol, 1999. 13(6): p. 415-9.

39. Chien, P.F., et al., How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. Bjog, 2000. 107(2): p. 196-208.

40. Baschat, A.A. and C.P. Weiner, Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. Am J Obstet Gynecol, 2000. 182(1 Pt 1): p. 154-8.

41. Schild, R.L., R. Fimmers, and M. Hansmann, Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol, 2000. 16(5): p. 445-52.

10. Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung bei kleinwüchsigen SGA-Kindern. Einfluss der Wachstumshormontherapie

Roland Schweizer, Hartmut Wollmann, Michael B. Ranke

1. Einführung

In den ersten Lebensmonaten und Jahren ist die ausreichende Nahrungsaufnahme eines der Hauptprobleme bei Kindern, die zu klein für das Gestationsalter (SGA) auf die Welt gekommen sind. Sie beeinflusst das Ausmaß des postnatalen Aufholwachstums entscheidend. Dieses Problem scheint bei Kindern mit Silver-Russell-Syndrom noch ausgeprägter zu sein.

Ungefähr 8 bis 10% der Kinder, die SGA geboren werden, bleiben auch im späteren Leben zu klein, sie zeigen kein Aufholwachstum und erreichen eine Endgröße ca. 11 bis 15 cm unterhalb ihrer Zielgröße (5). Viele von Ihnen haben Probleme mit der Gewichtsentwicklung, sind meist mager und stellen sich oft mit einer schweren Dystrophie vor.

Normative Daten über die Entwicklung von Muskulatur, Fett und BMI bei SGA Kindern liegen nicht vor. Einzelne Studien zeigen, dass bei diesen Kindern der Mangel an Muskelmasse stärker ausgeprägt ist als der von Fettmasse (3), (6). Die Studie von Hediger et al. 1998 zeigte bei SGA-Kindern im Alter zwischen 2 und 47 Monaten eine verminderte Muskelfläche am mittleren Oberarm, aber auch eine verminderte Fettfläche an derselben Stelle. Der relative Fettanteil scheint bei den SGA-Kindern im Vergleich zu Kindern, die bei der Geburt zu groß sind, höher zu sein. Die Studie umfasste sowohl Kinder die ein spontanes Aufholwachstum zeigten und solche ohne Aufholwachstum. Die Studie von Leger et al. 1998 beschränkte sich auf SGA-Kinder ohne Aufholwachstums, die mit Wachstumshormon behandelt wurden. Muskel- und Fettgewebe wurden an einem Schnittbild des Oberschenkels abgeschätzt, welches mittels MRI gemessen worden war. Basal zeigte sich ein signifikant erniedrigter Body-Mass-Index (BMI).

Während der Wachstumshormontherapie kam es bei den kleinwüchsigen SGA-Kindern zu einer signifikant größeren Zunahme der Muskelmasse und zu einer signifikant stärkeren Abnahme der Fettmasse, als bei unbehandelten Kontrollkindern. Diese Studie zeigte aber keinen Vergleich von Fett- und Muskelmasse mit Referenzdaten. Beide Studien berücksichtigten beim Vergleich der Fett- und Muskelmasse mit Kontrollen nicht die Größe der Kinder; beim Vergleich mit altersabhängigen Referenzwerten kann es zu einer Unterschätzung sowohl der Fett- wie auch der Muskelmasse kommen. Es gibt keine guten Studien, bei denen Gewichtsentwicklung und BMI-Entwicklung von SGA-Kindern ohne Aufholwachstum untersucht werden. Das Augenmerk der meisten Studien bei dieser Subpopulation von SGA-Kindern ist auf die Größenentwicklung und nicht auf die Gewichtsentwicklung gerichtet.

2. Studienziel

Im Folgenden werden Ergebnisse einer vorläufigen Studie dargestellt. Ziel dieser Studie war es, bei SGA-Kindern ohne Aufholwachstum die normale Fett- und Muskelverteilung und den Einfluss einer Wachstumshormontherapie auf die Gewichts-BMI-Entwicklung und Körperzusammensetzung zu untersuchen.

3. Patienten

SGA ist definiert als ein Geburtsgewicht und/oder eine Geburtslänge unterhalb von –2 SD bezogen auf Referenzwerte von Gestationsalter und Geschlecht (7). Wachstumshormonmangel war ein Ausschlusskriterium (GH Peak >8 μg/L). Die Studie untersuchte 4 Patientengruppen aus einer Gesamtgruppe von 85 kleinwüchsigen SGA-Kindern. Bei Beginn der Wachstumshormontherapie waren alle Kinder präpubertär. Die Gruppen 1 bis 3 wurden retrospektiv analysiert, die Gruppe 4 wurde prospektiv untersucht und umfaßte nur Kinder, die während des gesamten Untersuchungszeitraums präpubertär waren. Die Gruppe 1 bestand aus 23 Kindern (10 Mädchen, 10 Kinder mit Silver-Russel-Syndrom). In dieser Gruppe wurden Gewichts- und Größenmessungen über 4 Jahre vor der Wachstumshormontherapie durchgeführt und über 2 Jahre unter Therapie. In Gruppe 2 (N=85, 34 Mädchen, 29 Silver-Russel-Syndrom) wurden Messungen von Größe und Gewicht 1 Jahr vor und 1 Jahr mit Wachstumshormontherapie erhoben. Gruppe 3 (N=35, 11 Mädchen, 13 Silver-Russell-Syndrom) wurde über 4 Jahre mit Wachstumshormontherapie und 1 Jahr vor Wachstumshormontherapie untersucht.

In Gruppe 4 (N=30, 13 Mädchen, 11 Silver-Russell-Syndrom) wurden prospektiv Parameter der Körperzusammensetzung vor und während einem Jahr mit Wachstumshormontherapie untersucht. Bei allen Kindern wurde bei Beginn der Wachstumshormontherapie sowie nach 6 und 12 Monaten mit Wachstumshormon die Körperzusammensetzung gemessen. Die Grundcharakteristika der 4 Patientengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede und sind in Tabelle 1 dargestellt.

4. Methoden

Messungen von Größe und Gewicht wurden bei der Geburt sowie 4, 3, 2 und 1 Jahr vor Wachstumshormontherapie, bei Beginn der Wachstumshormontherapie und 0.5, 1, 2, 3 und 4 Jahre während Wachstumshormontherapie durchgeführt. Zur Berechnung des „Standard Deviation Score" (SDS) für Größe und Gewicht wurden die Referenzwerte von Prader et al. (8) verwendet. Der Body-Mass-Index wurde berechnet als Gewicht in [kg] geteilt durch (Größe in [m])^2. BMI SDS Berechnungen basieren auf den britischen Referenzdaten von Freeman et al. (1). Die Berechnung des SDS für Geburtsgewicht und Geburtslänge erfolgte unter Verwendung der Referenzwerte von Niklasson et al. (7).

Die Messungen der Körperzusammensetzung wurden mit Hilfe der peripher quantitativen Computertomographie (pQCT) am proximalen Unterarm durchgeführt, an einem Messort, der – bezogen auf die Ulnalänge – 65% proximal der Wachstumsfuge des Radius liegt. Dort wurde eine Querschnittsscheibe des Unterarms gemessen. Es wurde das pQCT XCT 2000 (Firma Stratec, Pforzheim, Deutschland) benutzt. Mit Hilfe der eingebauten Software wurden Fett- und Muskelfläche in der Querschnittscheibe berechnet. Die Patientenwerte wurden mit altersabhängigen und größenabhängigen Referenzwerten von Schönau et al. Verglichen (11). Die Referenzwerte wurden mit derselben Methode gemessen wie die Patientenwerte. Mit Hilfe der Referenzdaten wurde ein alters- und größenabhängiger SDS für die Muskelfläche errechnet (10). Bisher gibt es keine Referenzdaten für die Fettfläche gemessen mit pQCT, bei gesunden Kindern beträgt der Fettanteil ca. 10% bei Jungen (Range 4 bis 30%) und zwischen 15 und 20% bei Mädchen (Bereich 6 bis 40%) (12).

5. Ergebnisse

In Abbildung 1 ist die Entwicklung der Größe, des Gewichts und des BMI vor und während der Wachstumshormontherapie in den 4 Gruppen dargestellt. Von der Geburt bis zum Beginn der Wachstumshormontherapie nahm der Größen-SDS signifikant ab ($p<0.001$). Der Gewichts-SDS änderte sich nicht und der BMI-SDS stieg signifikant an ($p<0.001$). Während

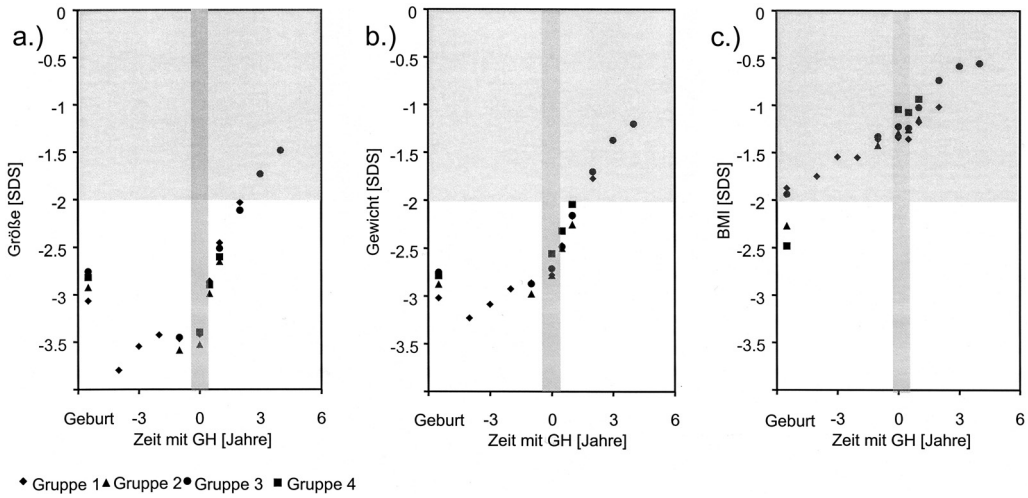

Abbildung 1: Entwicklung von Gewicht, Größe und BMI (Median SDS) über 4 Jahre vor und 4 Jahre mit Wachstumshormontherapie. Gruppe 1: 4 Jahre vor und 2 Jahre mit GH-Therapie; Gruppe 2: 1 Jahr vor und 1 Jahr mit GH-Therapie; Gruppe 3: 1 Jahr vor und 4 Jahre mit GH-Therapie; Gruppe 4: Körperzusammensetzung über 1 Jahr GH-Therapie.

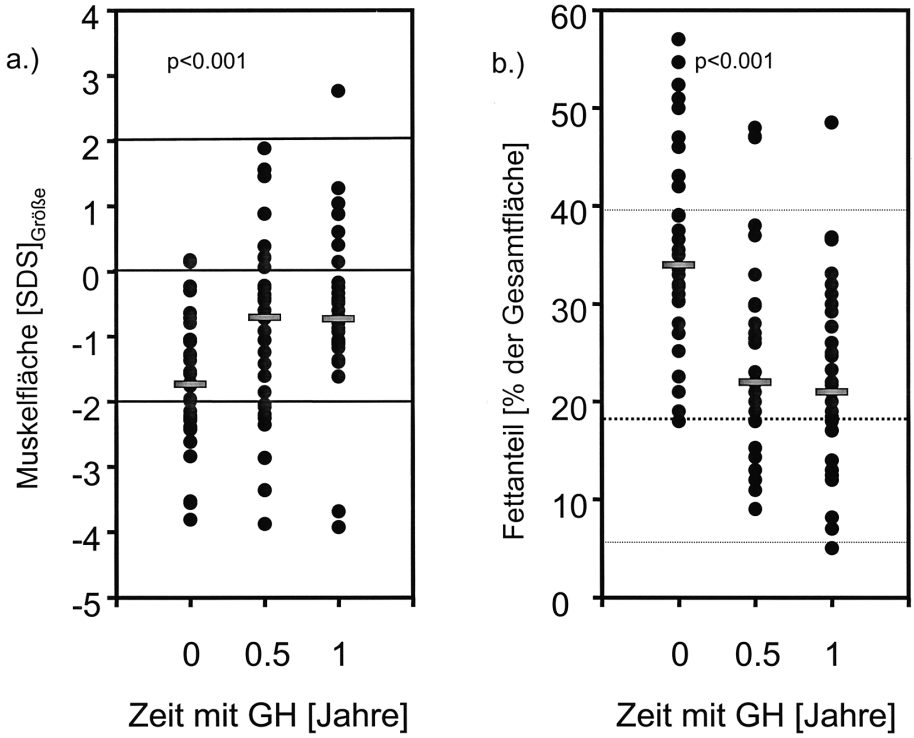

Abbildung 2: Entwicklung von Fett- und Muskelmasse über ein Jahr mit GH-Therapie (Gruppe 4). Die Balken markieren den Median. $[SDS]_{Größe}$: größenbezogener SDS.

der 4 Jahre vor Beginn der Wachstumshormontherapie nahm der Größen-SDS leicht zu ($p=0.03$), und Gewichts-SDS ($p<0.001$) und BMI-SDS ($p=0.01$) stiegen signifikant an (Gewichts-SDS, und BMI SDS). Unter Wachstumshormontherapie über 4 Jahre kam es zu einer hochsignifikanten Zunahme des Größen-SDS, Gewichts-SDS und BMI-SDS.

Tabelle 2 zeigt, dass der Muskelflächen-SDS verglichen mit alters- und größen-gematchten Kontrollen erniedrigt ist. Die Fettfläche beträgt ca. 35% der Gesamtfläche. Die Muskelfläche steigt unter Wachstumshormontherapie signifikant an und die Fettfläche nimmt signifikant ab (siehe Abbildung 2 a und b).

6. Diskussion

Ältere Studien haben die spontane Größenentwicklung von SGA-Kindern gut untersucht (4), (5); es konnte gezeigt werden, dass 8 bis 10% dieser Kinder kein Aufholwachstum zeigen. Die hier dargestellte Studie untersucht diese Subgruppe der kleinwüchsigen SGA-Kinder.

Dadurch, dass 4 Untergruppen dargestellt werden, die sich in den Grundcharakteristika nicht signifikant unterscheiden, wird sichergestellt, dass die Verlaufsdaten repräsentativ für die gesamte Patientengruppe sind. Die Langzeitbeobachtung vor und während der Therapie mit Wachstumshormon gibt einen guten Einblick in die Größen-, Gewichts- und BMI-Entwicklung dieser kleinwüchsigen SGA-Kinder. Wie kürzlich gezeigt normalisiert Wachstumshormon die Größe dieser Kinder während der Kindheit und auch im Erwachsenenalter (9, 13). Die vorgestellte Studie zeigt eine weitere Abnahme des Größen-SDS, also einen relativen Größenverlust von der Geburt bis zum Beginn der Wachstumshormontherapie bei einer Gewichts und BMI-Entwicklung weit unterhalb der Referenzwerte. Diese Beobachtung ist neu, sie zeigt, dass das Wachstumsmuster dieser Kinder nicht nur prä-, sondern auch postnatal pathologisch ist.

Durch Verwendung des BMI sollte der Einfluss der Größenzunahme auf die Gewichtszunahme vermindert werden und ein besserer Eindruck über die relative Gewichtszunahme entstehen. Die Bedeutung des BMI ist aber bei kleinwüchsigen und auch dicken Kindern umstritten. Vor Wachstumshormontherapie zeigt sich eine leichte Zunahme des BMI-SDS, diese wird deutlich stärker nach Beginn der Wachstumshormontherapie, aber nach 4 Jahren mit Wachstumshormon ist der mittlere BMI-SDS immer noch nicht normal. Gewichts- und Größen-SDS nehmen unter Wachstumshormontherapie signifikant zu. Diese anthropometrischen Parameter können keine Erklärung dafür geben, ob eine verminderte Muskel- und/oder verminderte Fettmasse für das niedrige Gewicht und den niedrigen BMI verantwortlich sind.

Die vorgestellte Studie zeigt zum ersten Mal, dass kleinwüchsige SGA-Kinder im Vergleich zu Kontrollen eine verminderte Muskelmasse bei normaler bis erhöhter Fettmasse haben.

Die verminderte Muskelmasse findet sich auch, wenn die gemessenen Patientenwerte für die Größe korrigiert werden, indem man größenabhängige Referenzwerte benutzt. In älteren Studien wurde die Fett- und Muskelmasse mit anthropometrischen Methoden wie Messung der Hautfalten und des Armumfanges abgeschätzt (3), oder mit Methoden, die keinen Vergleich mit Normwerten erlaubten (6). Vergleicht man die Fettmasse der Kinder mit den oben erwähnten Referenzdaten, ist sie erhöht. Im Hinblick auf die Körperzusammensetzung dieser Kinder ist das Fehlen von Muskelmasse das Hauptproblem und nicht eine verminderte Fettmasse. In Hinblick auf den Ernährungszustand der Kinder bedeutet dies, dass ein verminderter Proteinmetabolismus der Hauptgrund für die Veränderungen der Körperzusammensetzung ist, wenn die körperliche Aktivität und der Trainingszustand als wichtiger Regulator der Muskelmasse ähnlich sind. Diese Beobachtung könnte einen Hinweis darauf geben, weshalb diese Kinder kein Aufholwachstums in den ersten Monaten nach Geburt zeigen. Bei diesen Kindern könnte eine Hormonresistenz für IGF-I oder auch Wachstumshormon zugrunde liegen. Eine IGF-I Resistenz

Grundcharakteristika der Patientengruppen

		Gruppe 1 Median	Gruppe 2 Median	Gruppe 3 Median	Gruppe 4 Median	Bereich
Alter GH Start	[Jahre]	**5.80**	**5.98**	**5.82**	**7.10**	2.71 bis 14.97
Gestationsaltter	[Wochen]	**40**	**38**	**39**	**37**	27 bis 42
Geburtsgewicht	[SDS]	**-2.73**	**-2.68**	**-2.73**	**-2.76**	-6.80 bis -0.52
Geburtslänge	[SDS]	**-2.53**	**-2.55**	**-2.49**	**-2.55**	-10.12 bis 1.19
Zielgröße	[SDS]	**-0.28**	**-0.43**	**-0.57**	**-0.54**	-2.40 bis 1.85
Mittlere GH-Dosis	mg/kg*Woche	**0.06**	**0.06**	**0.06**	**0.06**	0.02 bis 0.07
GH Maximum im Test	[µg/L]	**17.7**	**14.4**	**15.1**	**11.7**	7.7 bis 165.2

Tabelle 1: Grundcharakteristika der Patientengruppen. Gruppe 1: N=23, Mädchen N=10, SRS N=10, vier Jahre vor und 2 Jahre mit GH-Therapie; Gruppe 2: N=85, Mädchen N=34, SRS N=29, ein Jahr vor und ein Jahr mit GH-Therapie; Gruppe 3: N=35 Mädchen N=11, SRS N=13, ein Jahr vor und 4 Jahre mit GH-Therapie; Gruppe 4: N=30, Mädchen N=13, SRS N=11, Körperzusammensetzung über 1 Jahr GH-Therapie.

		Start GH Median	6 Monate GH Median		12 Monate GH Median	
Muskelfläche	$[SDS]_{Alter}$	**-2.82**	**-1.83**	*	**-1.65**	*/+
Muskelfläche	$[SDS]_{Größe}$	**-1.73**	**-0.70**	*	**-0.73**	*/+
Muskelfläche	[% der Gesamtfläche]	**57**	**66**	*	**70**	*/+
Fettfläche	[% der Gesamtfläche]	**34**	**23**	*	**21**	*/**

Änderung *p<0.001 zu Start, ++p=0.01 zu 6 Monaten,
+p<0.001 zu 6 Monaten,**nicht signifikant zu Start und 6 Monaten

Tabelle 2: Entwicklung Muskel- und Fettmasse über ein Jahr mit GH-Therapie. $[SDS]_{Alter}$: altersabhängiger SDS; $[SDS]_{Größe}$: größenbezogener SDS.

scheint wahrscheinlicher, da andere SGA-Kinder in den ersten Monaten mit ihrem Wachstum aufholen, in einem Lebensabschnitt, wo natürlicherweise noch eine Wachstumshormonresistenz besteht. Auch ist die im späteren Leben von ehemaligen SGA-Kindern beschriebene Insulinresistenz eher mit einer IGF-I Resistenz vereinbar, wie sie auch bei den Pygmäen beschrieben ist (2). Deshalb scheint es sinnvoll, diese Kinder mit Wachstumshormon zu behandeln, nicht nur um die Größenentwicklung zu verbessern, sondern auch um den Proteinmetabolismus zu steigern, mit Hilfe der anabolen Wachstumshormon- und IGF-I-Wirkungen. Es scheint weiter nötig zu sein, eine etwas höhere Wachstumshormondosis als die Substitutionsdosis zu verwenden, um die postulierte IGF-I- oder Wachstumshormon-Resistenz zu überwinden. Tatsächlich zeigt die hier vorgestellte Studie eine signifikante Zunahme der Muskelfläche und signifikante Abnahme des Fettanteils während der Wachstumshormontherapie.

Zusammenfassend können wir also sagen, dass bei kleinwüchsigen SGA-Kindern nicht nur der Kleinwuchs ein Problem darstellt, sondern auch die verminderte Muskelmasse, und dass beidem evtl. eine Hormonresistenz für IGF-I und/oder Wachstumshormon zugrunde liegt. Eine Wachstumshormontherapie mit einer hohen Dosis (0,066 mg/kg*d) scheint die Muskelmasse und auch die Größenentwicklung dieser Kinder günstig zu beeinflussen.

Literatur

1. Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, Jones PR, White EM, Preece MA. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. Arch Dis Child 1995; 73(1):17-24.

2. Hattori Y, Vera JC, Rivas CI et al. Decreased insulin-like growth factor I receptor expression and function in immortalized African Pygmy T cells. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81(6):2257-2263.

3. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Maurer KR, Davis WW. Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. Pediatrics 1998; 102(5):E60.

4. Hokken-Koelega AC, De-Ridder MA, Lemmen RJ, Den-Hartog H, De-Muinck-Keizer S, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? Pediatr Res 1995; 38(2):267-271.

5. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. Pediatr Res 1995; 38(5):733-739.

6. Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(10):3512-3516.

7. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977- 1981). Acta Paediatr Scand 1991; 80(8-9):756-762.

8. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl 1989; 52:1-125.

9. Sas T, de-Waal W, Mulder P et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(9):3064-3070.

10. Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. J Bone Miner Res 2002; 17(6):1095-1101.

11. Schoenau E, Neu CM, Mokov E, Wassmer G, Manz F. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(3):1095-1098.

12. van-der-Sluis IM, De-Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, De-Muinck-Keizer S. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. Arch Dis Child 2002; 87(4):341-347.

13. Van-Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(8):3584-3590.