

3. interdisziplinärer SGA-Workshop, Homburg/Saar, 25.-26.2.2005 Risiken für die Entwicklung des Nervensystems bei SGA /Intrauteriner Wachstumsemmung

SGA-Syndrom
Intrauterine Wachstumsemmung:
Risiken für die Entwicklung des Nervensystems

Siegfried Zabransky (Hrsg.)

Update: 09.01.2006 10:42

Conte Verlag Saarbrücken 2006

Risiken für die Entwicklung des Nervensystems bei Small for Gestational Age-Syndrom (SGA) und Intrauteriner Wachstumshemmung

herausgegeben von

Prof. Dr. med. Siegfried Zabransky

(Institut für Pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin/Homburg)

in Zusammenarbeit mit der multidisziplinären Arbeitsgruppe
der Universitäts-Kliniken/Institute

Aachen, Berlin, Bonn, Erlangen, Frankfurt/Main, Gießen,
Homburg/Saar, Jena und Kliniken in Saarbrücken

unter Mitarbeit von

S. Albrecht, Kerstin Amann, Franz Ar, C.R. Arlettaz, C. Arnscheidt, Ernst Beinder, Markus Bettendorf, Jörg Bock, Anne Bolzmann, Katharina Braun, Daniela Czernochowski, Anna Dietrich, Jörg Dötsch, Joachim W. Dudenhauen, U. Ehlert, Bernhard Eikmanns, Kubilay Ertan, Ludwig Gortner, Thomas Harder, Andrea Hartner, Jens Haueisen, Fritz Haverkamp, Andrea Haverkamp-Krois, Wolfgang Herrmann, Michael Kavšek, Kathrin Koetting, Rainer Kohlhoff, Martina Kron, Christian Kunze, Eva Landmann, Axel Mecklinger, Udo Meissner, Nick Merkel, Pedro Mestres-Ventura, Walter Mihatsch, Winfried Munz, Meinolf Noeker, Rima Obeid, Sabina Pauen, Andreas Plagemann, Christian Plank, Joachim Pietz, Christian Plank, Frank Pohlandt, Mike Poßner, Manfred Rauh, Wolfgang Rascher, Gitta Reuner, Elke Rodekamp, Leonhard Schäffer, Cerrie Scheler, Ekkehard Schleußner, Uwe Schneider, Matthias Schwab, Ellen Struwe, Friedrich Struwe, Volker Thäle, Andrea Tiesler, Regina Trollmann, Eva Maria Vonderlin, Manfred Voigt, Sabine Vossbeck, Hartmut Wollmann, Markus Zabransky

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

© 2006 Conte Verlag Saarbrücken

ISBN.....

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Adressenverzeichnis der Erstautoren	6
Vorwort	9

I. Neuroanatomie

1 Die Entwicklung des menschlichen Gehirns	12
Pedro Mestres-Ventura	
2 Pränatale Reifung der kortikalen auditorisch evozierten Reaktionen bei normotroph und wachstumsretardierten Feten	13
Ekkehard Schleußner, Uwe Schneider und Jens Haueisen	
3 Perinatale Asphyxie bei SGA: Pathophysiologie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie infolge akuter und chronischer perinataler Energie- und Sauerstoffdefizienz	19
Regina Trollmann	
4 Differentialdiagnosen intrakranieller Zysten des Neugeborenen am Beispiel von 2 Kasuistiken	25
Cerrie Scheler, Nick Merkel, Christian Kunze	
5 Perinatale intrazerebrale Blutungen: Ätiologie, antepartale Risikofaktoren und Korrelation mit biophysikalischen Parametern	30
Kubilay Ertan	

II. Entwicklung: Methoden

6 Moderne Verfahren zur Untersuchung der kognitiven Entwicklung im Säuglingsalter	31
Michael Kavšek und Fritz Haverkamp	
7 Frühindikatoren der kognitiven Entwicklung im Säuglingsalter	40
Sabina Pauen, Eva Maria Vonderlin, Anna Dietrich	
8 Pränatale neurologische Diagnostik bei Feten mit Wachstumsrestriktion: Bewegungsanalyse	70
Franz Kainer	

III. Entwicklung: Klinik

9 Der Einfluss frühkindlicher emotionaler Erfahrungen auf die Gehirnentwicklung	70
Jörg Bock und Katharina Braun	
10 Risiken der Verhaltensedentwicklung bei SGA	88
Meinolf Noeker	
11 Die Entwicklung des episodischen Gedächtnisses und seine Pathologie	113
Axel Mecklinger und Daniela Czernochowski	

3. interdisziplinärer SGA-Workshop, Homburg/Saar, 25.-26.2.2005 Risiken für die Entwicklung des Nervensystems bei SGA /Intrauteriner Wachstumsrestriktion

- 12 **Langzeitprognose von frühgeborenen Kindern mit niedrigem Risiko: Ist die intrauterine Wachstumsrestriktion ein Risikofaktor für die Langzeitentwicklung?** 114
Joachim Pietz, Anne Bolzmann, Gitta Reuner
- 13 **Intelligenz, Teilleistungsstörungen und Schulleistungen bei Kindern Small for Gestational Age** 123
Fritz Haverkamp, Andrea Haverkamp-Krois, Michael Kavšek

IV. Fetal Programming

- 14 **Gibt es ein Programming von Verhaltensauffälligkeiten und neuronalen Erkrankungen?** 131
Matthias Schwab
- 15 **Mechanismen perinataler Programmierung des Neuro-Endokrino-Immunsystems** 133
Andreas Plagemann, Thomas Harder, Elke Rodekamp, Rainer Kohlhoff, Joachim W. Dudenhausen
- 16 **Mechanisms of Fetal Programming:
The vagus-sympathicus-system** 135
Leonhard Schäffer, R. Arlettaz, U. Ehlert, Ernst Beinder

V. Alimentäre Faktoren

- 17 **Schützen Probiotika und speziell *Bifidusbakterium lactis* Frühgeborene vor nosokomialen Infektionen?** 136
Walter Mihatsch, Sabine Vossbeck, Franz AR, Martina Kron, Bernhard Eikmanns, Frank Pohlandt
- 18 **Ernährung und Entwicklung von Frühgeborenen in der Klinik und nach der Entlassung** 139
Mike Poßner

VI. Hormonelle Faktoren

- 19 **Einfluss von Wachstumsfaktoren auf die neurologische Entwicklung** 155
Hartmut Wollmann
- 20 **Einfluss von exogenen Glukokortikoiden auf die feto- plazento- maternale Einheit** 156
Ekkehard Schleußner, C. Arnscheidt, J. Haueisen, S Albrecht
- 21a **Schilddrüsenfunktion Früh- und Mangelgeborener** 158
Siegfried Zabransky
- 21b **Thyroid screening in premature neonates** 160
Siegfried Zabransky

VII. Varia

22	Untersuchungen zur Assoziation der prä- und postnatalen Gewichtsentwicklung zu Polymorphismen im IGF-1-Gen und im Insulin-Gen	164
	Eva Landmann, Ludwig Gortner	
23a	Induktion einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und postnatales Aufholwachstum im Proteinmangelmodell der Ratte	166
	Christian Plank, Friedrich Struwe, Manfred Rauh, Udo Meissner, Andrea Hartner, Kerstin Amann, Wolfgang Rascher, Jörg Dötsch	
23b	Nierenerkrankungen nach intrauteriner Wachstumsretardierung	167
	Christian Plank und Jörg Dötsch	
24	New and improved population-based German reference data for preterm infants growth	175
	Walter A. Mihatsch, Frank Pohlandt, Kathrin Koetting, Manfred Voigt	
25	Biochemical indexes of the B-vitamins in maternal serum and cord blood at birth	177
	Rima Obeid, Winfried Munz, Wolfgang Herrmann	
26	Phenylketonurie und Schwangerschaft (Fallbeschreibungen)	191
	Cerrie Scheler und Volker Thäle	
27	Saarländische Wachstumsstudie 2001-2002:	195
	Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI) und Kopfumfang bei gesunden Kindern bis zum Alter von 5 Jahren. Auxologische Datenerhebungen in Kinderärztlichen Praxen	
	Andrea Tiesler, Markus Bettendorf, Markus Zabransky, Siegfried Zabransky	
28	Behandlung kleinwüchsiger SGA-Kinder mit Wachstumshormon	206
	Siegfried Zabransky	
29	FIPS: Fetale Programmierung - Intrauterine Wachstumsrestriktion - Plazentare Marker – Studie (Stand 11/2004)	215
	Ellen Struwe und Jörg Dötsch	

Adressenverzeichnis der Erstautoren:

Bock Jörg, Dr.

Braun Anna Katharina, Prof. Dr.
Institut für Biologie (i.G.)
Otto-von-Guericke-Universität
C/o Leibniz Institut für Neurobiologie
Brenneckestraße 6
D-39118 Magdeburg
bock@ifn-magdeburg.de
katharina.braun@
nat.uni-magdeburg.de

Ertan A.Kubilay, Ltd.OA
PD Dr.med. Leiter
Pränataldiagnostik und Therapie
Universitäts-Frauenklinik
und Poliklinik
Kirrbergerstr./ Geb. 9
D-66421 Homburg/Saar
ertan@uniklinik-saarland.de

Haverkamp Fritz, Prof.Dr.med.
Universitätskinderklinik
Adenauerallee
D-53113 Bonn
f.haverkamp@uni-bonn.de

Kainer Franz, Prof.Dr.med.
Leiter der Abteilung Pränatale
Diagnostik und Geburtsmedizin
I.Frauenklinik Klinikum Innenstadt
der LMU München
Maistr. 11
D-80337 München
franz.kainer@med.uni-muenchen.de

Kavšek Michael, PD Dr.
Institut für Psychologie
Abt. Entwicklungspsychologie
und Pädagogische Psychologie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn
Römerstrasse 164
D-53117 Bonn
Kavšek@uni-bonn.de

Landmann Eva, Dr.med.

Universitätskinderklinik
Feulgenstr.12
D-35392 Gießen
eva.landmann@paediat.med.uni-
giessen.de

Mecklinger Axel, Prof.Dr.

Experimentelle Neuropsychology
Universität Saarbrücken
Postfach 151150
D-66041 Saarbrücken
mecklinger@mx.uni-saarland.de

Mestres-Ventura Pedro,

Prof.Dr.med. Dr.h.c.
Zentrum für Elektronen-
mikroskopie Fachrichtung 2.1 -
Anatomie und Zellbiologie
Anatomisches Institut
Universitätsklinikum, Gebäude 61
D-66421 Homburg/Saar
anpmes@uniklinik-saarland.de

Mihatsch Walter A., PD Dr. med,
Chefarzt Kinderklinik
Diakonie Krankenhaus
Diakoniestr. 10
74523 Schwäbisch Hall
walter.mihatsch@diasha.de

Noeker Meinolf, Dr.Dipl.Psych.
Zentrum für Kinderheilkunde der
Universität Bonn
Adenauerallee 119
D-53113 Bonn
m.noeker@uni-bonn.de

Obeid Rima, Dr.

Zentrallabor der Uni-Kliniken des
Saarlandes Kirrberger Straße
D-66421 Homburg/Saar

Pauen Sabina, Prof.Dr.
Entwicklungspsychologie und
Biologische Psychologie,
Psych. Institut
Hauptstr. 47-51
D-69117 Heidelberg
sabina.pauen@psychologie.uni-heidelberg.de

Pietz Joachim, Oberarzt PD Dr.
med. Dipl. Psych.
Ambulanz für Entwicklungs-
störungen -SPZ
OA, Abteilung für
Pädiatrische Neurologie
Universitätskinderklinik
Im Neuenheimer Feld 150
D-69120 Heidelberg
Joachim_Pietz@med.uni-heidelberg.de

Plagemann Andreas,
Prof.Dr.med.
Leiter "Experimentelle Geburts-
medizin" Klinik für Geburtsmedi-
zin Campus-Virchow-Klinikum
Charite Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin
andreas.plagemann@charite.de

Plank Christian, Dr.med.
Klinik für Kinder und Jugendliche
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Luschgestrasse 15
D-91054 Erlangen
christian.plank@kinder.imed.uni-erlangen.de

Poßner Mike, Dipl.med.
Nestlé Nutrition Institut
Wissenschaftliche Fachberatung
Lyonerstraße 23
60528 Frankfurt-Niederrad
mike.possner@de.nestle.com

Schäffer Leonhard, Dr.med.
Department of Obstetrics and
Gynecology University of Zurich
Hospital
Frauenklinikstr. 10
CH-8091 Zürich

Scheler Cerrie, OA Dr.med.
Uni-Frauenklinik
Klinikum Krollwitz
Ernst-Grube-Str. 40
D-06120 Halle (Saale)
cerrie.scheler@medizin.uni-halle.de

Schleußner Ekkehard, Prof. Dr.
Direktor der Abteilung Geburtshilfe
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe Klinikum der Fried-
rich-Schiller-Universität Jena,
Bachstr. 18
D-07740 JENA
ekkehard.schleussner@med.uni-jena.de

Struwe Ellen, Dr.med.
Klinik für Kinder und Jugendliche
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Luschgestrasse 15
D-91054 Erlangen
ellenschoof@yahoo.com

Schwab Matthias, MD, PhD
Department of Neurology
Friedrich Schiller University
D-07743 Jena
Matthias.Schwab@med.uni-jena.de

Tiesler Andrea, Dr.med.
Insitut für Päd. Endokrinologie
und Präventivmedizin
Im Fuchstal 8
D-66424 Homburg/Saar

Trollmann Regina,
OÄ PD Dr.med.
Neuropädiatrie
Klinik für Kinder und Jugendliche
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Luschgestrasse 15
D-91054 Erlangen
regna.trollmann@kinder.imed.uni-erlangen.de

Wollmann Hartmut, PD Dr.med.
Pfizer Endocrine Care
Wilhelmstr. 44

D-72074 Tübingen
hartmut.wollmann@pfizer.com

Zabransky Siegfried,
Prof.Dr.med.
Institut für Pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin
Im Fuchstal 8
D-66424 Homburg/Saar
info@sga-syndrom.de
zabransky.siegfried@web.de

Vorwort

In Deutschland kommen jährlich etwa 24.000 Kinder als Mangelgeborene („small for gestational age“, SGA) zur Welt. Das sind 3% aller Lebendgeborenen. Die perinatale Problematik der hypotroph Geborenen ist durch eine 3-5 fach höhere perinatale Mortalität im Vergleich zu den eutroph Geborenen gekennzeichnet. Des Weiteren kommt eine hohe perinatale Morbidität hinzu. Es werden häufig fetale Azidose, Geburtsasphyxie, niedrige APGAR-Werte, präpartale Dezelerationen der Herzaktion bedingt durch eine verminderte materno-fetale Sauerstoffversorgung beobachtet. Zusätzlich sind diese Kinder einem erhöhten Risiko für Hypothermie, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Atemnotsyndrom, Polyglobulie, Infektionen und intrakraniellen Blutungen ausgesetzt.

Als Spätfolgen treten auf bleibender Kleinwuchs, kardiovaskuläre und metabolische Störungen (Risiko für eingeschränkte Glukosetoleranz, Typ-II Diabetes und Störungen des Fettstoffwechsels mit Bluthochdruck, Schlaganfall und Myokardinfarkt). Dieser Symptomenkomplex wird mit dem Begriff Syndrom X oder metabolisches Syndrom zusammengefasst. Beim 1. und 2. SGA-Workshop wurden diese Themen diskutiert.

Der 3. SGA-Workshop 2005 befasst sich mit den Risiken für die Entwicklung des Nervensystems. Neurologische Auffälligkeiten wie feinmotorische Störungen, Koordinationsstörungen, Verhaltensprobleme, Dyskinesien, Hyperaktivität, eingeschränkte intellektuelle Entwicklung, Lernprobleme, Konzentrationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung der Schulleistungen, Sprachstörungen und verspätetes Eintreten der Meilensteine der kindlichen Entwicklung treten bei diesen Kindern häufiger auf. Die sich daraus ergebenden Probleme in der Diagnostik, Therapie und Prävention sollen von verschiedenen Aspekten beleuchtet werden.

1-Neuroanatomie:

Darstellung der Entwicklung des menschlichen Gehirns (Mestres, Anatomisches Institut Universität Homburg); Pränatale Reifung der kortikalen auditorisch evozierten Reaktionen (Schleußner, UFK Jena).

2-Methoden der Entwicklungsdiagnostik:

Moderne Verfahren zur Untersuchung der kognitiven Entwicklung (Kavšek, Institut für Psychologie Uni-Bonn); Frühindikatoren der kognitiven Entwicklung (Pauen, Entwicklungspsychologie, Uni-Heidelberg); Pränatale Bewegungsanalyse (Kainer, UFK München).

3-Klinische Aspekte der Entwicklung:

Verhaltensentwicklung (Noeker, UKK Bonn); Episodisches Gedächtnis (Mecklinger, Neuropsychologie, Uni-Saarbrücken); Langzeitentwicklung (Pietz, UKK Heidelberg); Intelligenz, Teilleistungsstörungen und Schulleistungen (Haverkamp, UKK Bonn).

4-Zum Thema Fetal Programming berichten Referenten aus Berlin, Jena und Zürich: Programming von Verhaltensauffälligkeiten und neuronalen Erkrankungen? (Schwab, Neurologie Universität Jena); Mechanismen perinataler Programmierung des Neuro-Endokrino-Immunsystems (Plagemann, UFK-Berlin Charite); Mechanismen der fetalen Programmierung des Vagus-Sympathikus-Systems (Schäffer, Beinder, UFK Zürich).

5-Alimentäre Faktoren:

Ernährung Frühgeborener (Mihatsch, UKK Ulm; Poßner, Frankfurt).

6-Hormonelle Faktoren:

Wachstumsfaktoren (Wollmann, UKK Tübingen); Einfluss von exogenen Glukokortikoiden auf die feto-plazento-materiale Einheit (Schleußner, UFK Jena); Schilddrüsenfunktion Früh- und Mangelgeborener (Zabransky, Homburg).

7-Im Teil Varia werden Ergebnisse aktueller Studien vorgestellt und erörtert: Einfluss von Polymorphismen im Insulin-Gen und IGF1-Gen auf Geburtsgewicht und Aufholwachstum (Landmann, UKK Gießen; Gortner, UKK Homburg); Proteinmangelmodell der Ratte (Doetsch und Mitarbeiter UKK Erlangen); Berechnung von z-Scores für auxologische Parameter

deutscher Frühgeborener (Mihatsch, UKK Ulm; Voigt, UFK Greifswald),
FIPS-Studie (Schoof, Doetsch, UKK Erlangen).

Der vorliegende 3. Proceedingband der Workshop-Reihe SGA-Syndrom / intrauterine Wachstumshemmung (IUGR) enthält Abstracts bzw. Volltexte der Beiträge.

Ich danke allen Referenten und Autoren für Ihr Engagement

Prof.Dr.med. Siegfried Zabransky, Homburg/Saar 2005

[I.1] Die Entwicklung des menschlichen Gehirns

Pedro Mestres-Ventura

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Uniklinikum Homburg(Saar)

Im menschlichen Gehirn kommen etwa 100 Billionen Neuronen vor und mindesten 10 mal so viele Gliazellen. Diese Zellmenge bildet eine Bioplasmamasse mit einem Gewicht von etwa 3 Pfund und ist als solche einzigartig in unserer Welt. Während der Entwicklung werden Neurone im Übermaß produziert (ca. 50×10^3 pro Sekunde), mehr als das Doppelte von der Menge, die letztendlich benötigt wird. Die Selektierung der Zellen, die hier zu Grunde liegt, beginnt schon intrauterin und setzt sich für relativ längere Zeit postnatal fort. Diese Vorgänge sind sehr komplex. Ein Beleg dafür ist die Tatsache, dass mindestens die Hälfte des Genoms an der Herstellung des Gehirns involviert zu sein scheint. Ein Organ wiederum, das voll entwickelt nur 2% des Körpergewichts eines Menschen ausmacht. Die Entwicklung des Gehirns steht unter direkter genetischer Kontrolle und zwar sowohl pränatal als auch lange Zeit postnatal. Aber auch epigenetische Faktoren sind an der Steuerung der neurogenetischen Vorgänge beteiligt. Die Verquickung dieser verschiedenen Faktoren bestimmt anscheinend die Singularität des Individuums. Nach der Befruchtung beginnt die Embryogenese und die Bildung der Keimblätter. Letzteres ist Voraussetzung für die Entstehung der Anlagen des Nervensystems, das Neuralrohr. Im Neuralrohr spielen sich die Prozesse der Neurogenese (Zellvermehrung, Zellwanderung, Zelldifferenzierung, Synaptogenese, Myelinisierung) ab, die gleichzeitig Grundlage der Morphogenese des Gehirns und des Rückenmarks sind.

Die experimentelle Neuroembryologie hat gezeigt, dass Prozesse wie neuronales Zellwachstum, Zelldifferenzierung sowie Stabilität des Zellphänotypus und Zellverbindungen im Nervensystem von einer Reihe Faktoren (Wachstums- und neurotrophische Faktoren) abhängig sind. Es handelt sich dabei um sogenannte Signal-Moleküle, die spezifisch über Rezeptoren auf reife und unreife Neurone einwirken können. Die Erforschung der neurotrophischen Faktoren öffnet neue Perspektiven in der Therapie einer ganzen Reihe neurologischer Krankheiten. Schließlich soll erwähnt werden, dass neben endogenen auch exogene Faktoren bekannt sind, die in kritischen Phasen der Entwicklung in unterschiedlicher Weise einwirken können.

Literatur:

- Bonatz H et al (2000) An axotomy model for the induction of death of rat and mouse corticospinal neurons in vivo. J. Neurosci. Meth. 100 : 105-115.
- Giehl K. M. (2001) Trophic dependences of rodent corticospinal neurons. Rev. Neurosci. 12: 79-94.
- Mestres P. (2003) The neurotrophin hypothesis in Cajal's thinking. Int. Cajal Conference October 2, Saragossa (Spain).

[I.2] Pränatale Reifung der kortikalen auditorisch evozierten Reaktionen bei normotroph und wachstumsretardierten Feten

Schleußner Ekkehard¹, Schneider Uwe¹ und Haueisen Jens²

¹Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,

²Biomagnetisches Zentrum, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Die intrauterine Wachstumsrestriktion (IUWR) ist ein Hauptsrisikofaktor für eine auffällige neurologische Entwicklung hinsichtlich so genannter „minor defects“ (Veelken et al. 1992). Die neurologische Entwicklung dieser Kinder weist in bis zu 30 % Dysfunktionen wie verzögerte Sprachentwicklung, Schulprobleme, Verhaltens- und Konzentrationsstörungen auf (Hack 1995). Wachstumsretardiert Geborene hatten im Vergleich zu normotrophen Kindern in den ersten 3 Lebensjahren eine verzögerte neuro-motorische Entwicklung bei jedoch normalem IQ (Fattal-Valewski et al. 1999). Zusätzlich treten bei retardierten Kindern häufiger Komplikationen in der Neonatalperiode auf, die zu einer weiteren Verschlechterung sowohl der neuromotorischen als auch intellektuellen Fähigkeiten führen. Als Prädiktor für eine schlechte neurologische Entwicklung gilt insbesondere die Entwicklung des Kopfumfangs. Bei persistierender Mikrozephalie stellt sich die Prognose der neurologischen Entwicklung besonders ungünstig dar (Amin et al. 1997). Eine Verdoppelung neurologischer Auffälligkeiten nach 18 Lebensmonaten fand sich sowohl bei Kindern nach symmetrischer wie auch asymmetrischer IUWR im Vergleich zu einem normotrophen Kontrollkollektiv (Martikainen 1992). Während aber nach symmetrischer IUWR

vor allem die neuromotorische, Sprach- und Verhaltensentwicklung verzögert war, fielen die Kinder nach asymmetrischer IUWR durch eine beeinträchtige visuell-akustische Wahrnehmung auf. Ob bereits pränatal eine Verzögerung der neurologischen Entwicklung bei wachstumsretardierten Feten auftritt, konnte bisher aus methodischen Gründen nicht untersucht werden. In der nachfolgend beschriebenen Studie nutzten wir die fetale Magnetoencephalographie, um die Reifung der kortikalen auditorischen Funktion als Maß für die neurologische Entwicklung von intrauterin wachstumsretardierten mit sich normotroph entwickelnden Feten zu vergleichen (Schleußner et al. 2001).

Methode

Das Studienkollektiv bestand aus 62 Schwangeren zwischen der vollendeten 31. und 39. Schwangerschaftswoche. Es wurden 23 Feten mit einer IUWR kleiner der 10. Perzentile nach Voigt (1996) adaptiert zum Schwangerschaftsalter untersucht, wobei in 16 Fällen eine schwere IUWR kleiner der 5. Perzentile diagnostiziert worden war. Die Diagnosestellung erfolgte in jedem Fall mittels Ultraschall-Gewichtsschätzung nach Hadlock (1990) anhand der biometrischen Messdaten, die maximal 3 Tage vor der Messung im Funktionsbereich Pränatale Diagnostik der UFK Jena durchgeführt worden war. Bei 9 Schwangeren wurden wiederholte Messungen in verschiedenen Messsitzungen durchgeführt, so dass 32 Einzelmessungen in die Auswertung eingingen. Als Vergleichskollektiv dienten 53 Messungen bei 39 Schwangeren mit normotroph entwickelten Feten, die entsprechend den Konzeptionsaltern der IUWR-Gruppe ausgewählt worden waren. Somit bestanden keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen hinsichtlich der Verteilung des Konzeptionsalters.

Wir erfassten auditorisch evozierte Reaktionen (AER) mittels fetaler Magnetoencephalographie (fMEG) wie bei Schneider et al. (2001) beschrieben. Die fetale Magnetoenzephalographie erfolgte mittels eines 31-Kanal-SQUID-Biomagnetometer (Philips) in einer magnetisch geschirmten Kammer (Vakuumschmelze Hanau, Abb.1).



Abbildung 1: 31-Kanal-Biomagnetometer in Messposition innerhalb der Messkammer und liegende Probandin, Applikation des akustischen Stimulus über ein Schlauch-Duschkopfsystem direkt auf die mütterliche Bauchdecke

Während 500 sec kontinuierlicher Aufzeichnung wurden 500 akustische Stimuli von 100 dB und 500 Hz mit einem mittleren Interstimulusintervall von 1 sec direkt auf die maternale Bauchwand appliziert.

Ergebnisse

In beiden Gruppen konnte in 72 % aller Messungen eine fetale AER detektiert werden. Es ist möglich, frühe, mittlere und späte Komponenten der AER zu differenzieren, die analog zu der EEG-Nomenklatur als P1pm / N1pm / P2pm / N2pm / P3pm bezeichnet wurden.

Tabelle 1: Detektionsraten einzelner Komponenten fetaler AER

Komponente	IUWR [N = 32]	normotroph [N = 53]
gesamt	71,9 % [21]	71,7 % [38]
P1pm	50,0 % [16]	30,2 % [16]
N1pm	31,3 % [10]	20,8 % [11]
P2pm	28,1 % [09]	22,3 % [12]
N2pm	46,9 % [15]	32,1 % [17]
P3pm	21,9 % [07]	26,4 % [14]

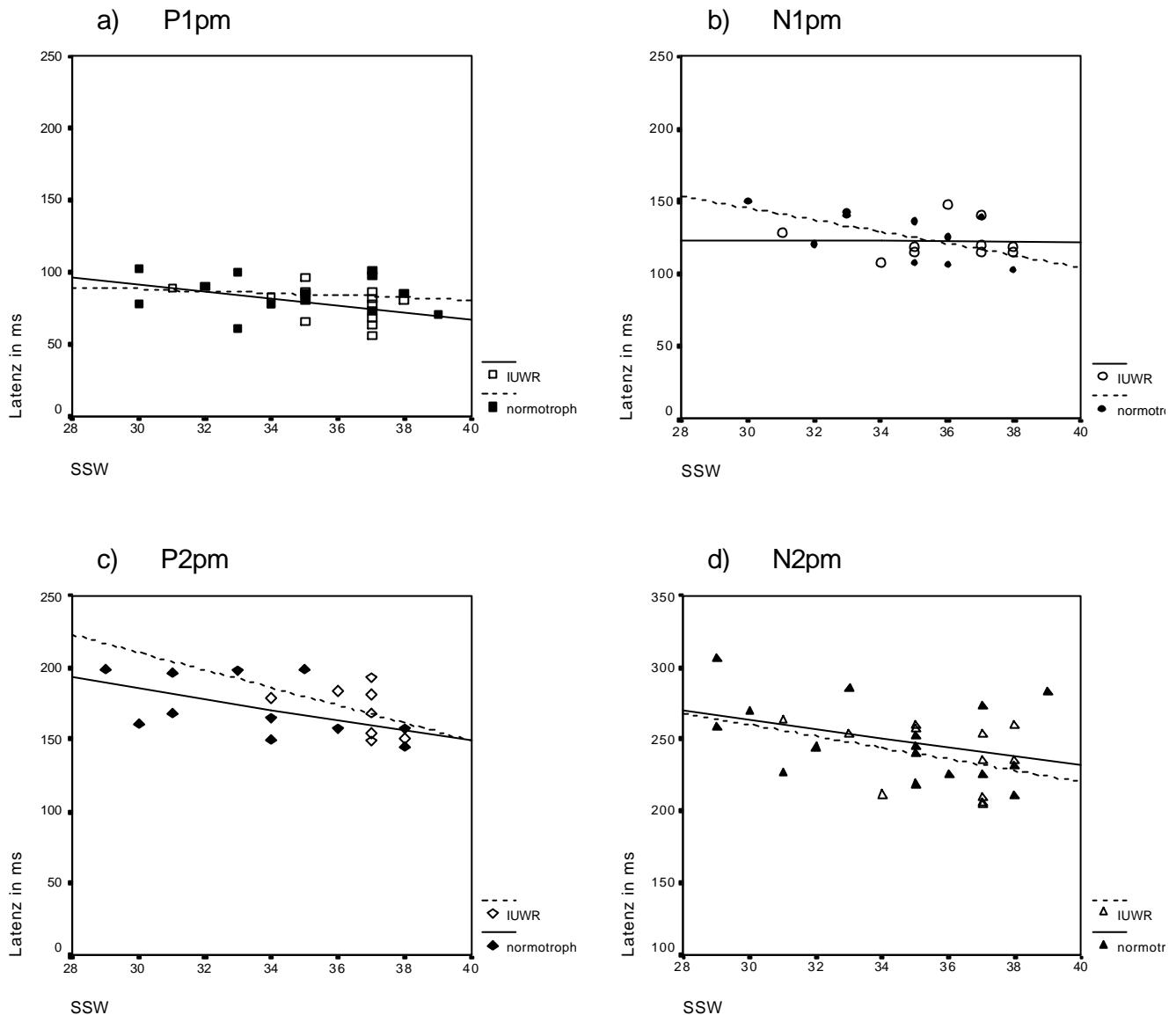
Es fanden sich keine statistisch signifikanten Differenzen hinsichtlich der Detektionsraten der einzelnen CAER-Komponenten zwischen den Untersuchungsgruppen, wenn auch die Komponente P1pm tendenziell häufiger bei Feten mit IUWR detektiert wurde ($p = 0,68$, Chi-Quadrat-Test nach Pearson, SPSS). Mit wachsendem Gestationsalter nehmen die Latenzzeiten der einzelnen Komponenten der CAER ab. Diese Korrelationen sind bei normotrophen Feten für die P1pm und P3pm in der Korrelationsanalyse nach Pearson signifikant. Im Gegensatz dazu ließ sich eine solche signifikante Korrelation bei wachstumsretardierten Feten nur in der am häufigsten detektierten Komponente P1pm sichern.

Tabelle 2: Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson bei normotrophen und retardierten Feten

Komponente	normotroph		IUWR	
	Korrelationskoeffizient	Signifikanz p	Korrelationskoeffizient	Signifikanz p
P1pm	- 0,127	0,26	- 0,467	0,034*
N1pm	- 0,633	0,018*	- 0,029	0,478
P2pm	- 0,569	0,027*	- 0,407	0,139
N2pm	- 0,450	0,035*	- 0,116	0,34
P3pm	- 0,070	0,400	- 0,021	0,483

Im Gruppenvergleich der Latenzzeiten der Einzelkomponenten der fetalen AER konnten mittels bivariater Varianzanalyse keine Unterschiede zwischen normotrophen und wachstumsretardierten Feten dargestellt werden (Abbildung 2).

Abbildung 2: Latenzzeitentwicklung von Komponenten fetaler CAER bei normotrophen und Wachstumsretardierten Feten, Linien entsprechen den linearen Regressionsgeraden für die einzelnen Komponenten



Diskussion

Die Entwicklung auditorisch evozierter Reaktionen beim Feten wie bei Frühgeborenen spiegelt die funktionelle und strukturelle Reifung des auditorischen Systems wider (Schleußner et al. 2001; Pasman 1997). In struktureller Hinsicht ist die Myelinisierung der Hörbahn, die zwischen der 24. – 26. SSW beginnt und etwa in der 44. Woche post conceptionem weitgehend abgeschlossen ist, von zentraler Bedeutung (Gilles 1976). Daneben wird die Entwicklung des zentralen auditorischen Systems durch die Zunahme der Synapsendichte, das Dentritenwachstums und Fähigkeit zur Summation und Synchronisation der akustischen Informationen ge-

prägt. Verschiedene neuropathologische Studien haben gezeigt, dass die Entwicklung der Hörbahn gerade in diesen prä- und perinatalen Phasen besonders vulnerabel gegenüber hypoxisch-ischämischen Einflüssen ist (Pasman 1997). Die funktionelle Reifung der Hörbahn spiegelt sich in den Detektionsraten und den Veränderungen der Latenzzeiten der CAER wider (Rotteveel et al. 1987).

Aus unseren Ergebnissen findet sich keine Bestätigung für die Vermutung, dass die fetale neurologische Entwicklung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion bereits pränatal beeinträchtigt wird. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass aus ethischen Gründen keine Messungen bei akut hypoxischen, hochgradig gefährdeten Feten durchgeführt wurden. So kann davon ausgegangen werden, dass eine noch ausreichende intrauterine Versorgung des fetal Gehirns gewährleistet war. Möglicherweise sind die vielfach beschriebenen Defizite bei Neugeborenen nicht allein auf die chronische Unterversorgung, sondern auf die größere Vulnerabilität gegenüber additiven akut-hypoxischen Ereignissen perinatal zurückzuführen.

Literatur

- Amin H., Signhal N., Sauve RS Impact of intrauterine growth restriction on neurodevelopmental and growth outcomes in very low birthweight infants. Acta Paediatr 1997; 86: 306-314
- Fattal-Valevski A, Leitner Y, Kutai M, Tal-Posener E, Tomer A, Lieberman D, Jaffa A, Many A, Harel s Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up. J Child Neurol 1999; 14: 724-727
- Gilles FH. Myelination in the neonatal brain. Hum Pathol 1976; 7: 244-248
- Hack M, Klein NK, Taylor HG Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. Future Child 1995; 5: 176-196
- Hadlock FP. Sonographic estimation of fetal age and weight. Radiol Clin North Am 1990; 28: 39-50
- Martikainen MA Effects of intrauterine growth retardation and its subtypes on the development of the preterm infant. Early Hum Dev 1992; 28: 7-17
- Pasman JW, Rotteveel JJ, Maassen B, de Graaf R, Visco YM. Diagnostic and predictive value of auditory evoked responses in preterm infants: II. Auditory evoked responses. Pediatr Res 1997; 42: 670-677
- Rotteveel JJ, Colon EJ, Stegeman DF, Visco YM. The maturation of the central auditory conduction in preterm infants until three months post term. IV. Composite group averages of the cortical auditory evoked responses (ACRs). Hear Res 1987; 27: 85 – 93

- Schleussner E, Schneider U, Kausch S, Kähler C, Nowak H, Seewald H-J. Fetal magnetoencephalography – a non-invasive method for the assessment of fetal neuronal maturation. BJOG 2001; 108: 1291-1294
- Schneider U, Schleussner E, Haueisen J, Nowak H, Seewald H-J. Signal analysis of auditory evoked cortical fields in fetal magnetoencephalography. Brain Topogr 2001; 14: 69-80
- Veelken N, Stollhoff K, Claussen M Development and perinatal risk factors of very low-birth-weight infants. Small versus appropriate for gestational age. Neuropediatrics 1992; 23: 102-107
- Voigt M, Schneider KT, Jhrig K. Analyse des Geburtengutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. Teil 1: Neue Perzentilenwerte für die Körpermasse von Neugeborenen. Geburtsh Frauenheilk 1996; 56: 550-558

[I.3] Perinatale Asphyxie bei SGA: Pathophysiologie der Hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE) infolge akuter und chronischer perinataler Energie- und Sauerstoffdefizienz

Regina Trollmann

Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Hypoxisch-ischämische (HI) Läsionen des neonatalen ZNS infolge einer perinatalen Asphyxie sind klinisch bedeutsame Komplikationen in der Perinatalperiode mit hoher Akutmortalitätsrate (15-20%) sowie hoher Inzidenz bleibender neurologischer und kognitiver Defizite bei einem Drittel der Neugeborenen, die eine klinisch relevante hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) erlitten (Vanucci et al., 1997). Unter den zentralnervösen Folgekomplikationen einer schweren intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) infolge einer frühen plazentaren Dysfunktion stellt sie die schwerwiegendste akute Komplikation dar. Insbesondere in der kritischen Phase der ersten Lebensstunden ist die frühe Prognoseabschätzung einer HIE unter Einbeziehung klinischer Scores (Sarnat et al., 1976), biochemischer Marker (Nagdyman et al., 2003), neuroradiologischer und neurophysiologischer Verfahren (Scalais et al., 1998) begrenzt.

Pathophysiologische Aspekte der perinatalen HIE

Allgemein lassen sich zwei Pathomechanismen bei der Entstehung einer perinatalen Asphyxie unterscheiden:

1. Akute Störung der materno-plazentaren oder feto-plazentaren Perfusion intra partum, z.B. bei einer Blutung bei Placenta praevia, Uterusruptur oder bei Nabelschnurkomplikationen.

2. Chronische intrauterine Energie- und Sauerstoffminderversorgung des Feten, wie es z.B. infolge struktureller Plazentaanomalien, intrauteriner Wachstumsretardierung, schwerer fetaler Anämie oder mütterlicher Erkrankungen (kardio-respiratorische Komplikationen, Diabetes mellitus, Präeklampsie) bekannt ist. Letztere führt bereits intrauterin zur Aktivierung von kardio-vaskulären und metabolischen Adaptationsmechanismen ("fetal distress") und erhöht das Risiko der verminderten fetalen Sauerstoff- und Energieversorgung unter dem physiologischen Geburtsstress (Terzidou et al., 2001).

In Relation zum Ausmaß der Gewebehypoxie und der Verfügbarkeit endogener metabolischer und häodynamischer Kompensationsmechanismen entwickelt sich eine globale zerebrale Hypoxie/Ischämie mit Insuffizienz der vaskulären Autoregulation und neuronaler Nekrose. Exzitotoxische, inflammatorische und apoptotische Mechanismen werden während der Phase der zerebralen Reperfusion und Reoxygenierung aktiviert, innerhalb einer Latenzphase von 6 h- 48 h kommt es zum Prozess des "sekundären neuronalen Zelltodes", d.h. zur anhaltenden Schädigung selektiv vulnerabler neuronaler und glialer Strukturen (Vanucci et al., 1997). Tierexperimentelle Untersuchungen belegten die sekundäre zerebrale Schädigung und selektive neuronale Vulnerabilität des unreifen ZNS nach nicht-letal und auch mäßiger HI (Geddes et al., 2001). Am unreifen Gehirn hat besonders die exzitotoxische Schädigung durch Glutamat, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter, einen hohen Stellenwert in der HI-Schädigungskaskade. Reifungsbedingt besteht ein Ungleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition zugunsten der exzitatorischen NMDA/AMPA-Rezeptoren (Jensen et al., 2002), die in Regionen der aktiven ZNS-

Entwicklung wie dem Striatum, Hippocampus und sensomotorischen Cortex hoch exprimiert sind.

Bei der intrauterinen Wachstumsrestriktion werden als Folge der chronisch verminderten metabolischen Reserven und der chronischen Hypoxie signifikante Veränderungen der neuronalen Reifung diskutiert. Eine schwere IUGR infolge einer frühen chronischen plazentaren Insuffizienz war in verschiedenen Tierexperimenten mit veränderter Neurotransmitterexpression (Serotonin, Aspartat, Dopamin), Verminderung neurotropher Faktoren (brain derived neurotrophic factor, Neurotrophin-3), reduzierter zerebraler Myelinisierung, veränderter Synaptogenese und vermindertem Gehirngewicht assoziiert (Gross et al., 2000). Aus MRT-Analysen (Abe et al., 2004) und neurophysiologischen Untersuchungen (Thordstein et al., 2004) ergeben sich entsprechende Korrelate und Hinweise für eine Störung der Myelinisierung auch bei Neugeborenen mit SGA und entwicklungsneurologischen Langzeitfolgen.

Neurotrophe vasoaktive endogene Adaptationsmechanismen des neonatalen ZNS

Der wichtigste Regulator der Adaptation von Zellen und Gewebe an eine chronische oder intermittierende akute Hypoxie/Ischämie auf molekularer Ebene ist der Transkriptionsfaktor Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) (Semenza, 2000). Über die Induktion zahlreicher spezifischer Zielgene aktiviert und modifiziert HIF-1 essentielle Mechanismen zur Aufrechterhaltung der O₂- und Energiehomöostase unter physiologischen und hypoxischen Bedingungen. Die O₂-sensitive, regulatorisch wichtige Untereinheit des HIF-1 ist HIF-1 α . Normoxie führt zu einer raschen Degradation des HIF-1 α -Proteins. Hydroxyliertes HIF-1 α (spezifische Prolyl-4-Hydroxylase) bindet an einen Multiprotein-Komplex mit Ubiquitin-Ligase-Aktivität, so dass ein rascher Abbau durch das Ubiquitin-Proteasomen-System folgt. Unter Hypoxie hingegen kommt es zur Dimerisierung des HIF-1 α mit HIF-1 β . Als Heterodimer bindet HIF-1 an spezifische HRE ("hypoxia response elements") in der Promoterregion spezifischer Zielgene. Die Proteinprodukte dieser Gene wie Erythropoietin, Vascular endothelial growth factor

(VEGF), Glukose-Transporter-1, Adrenomedullin (ADM), IGF-1 u. v. a. haben insbesondere in der Angiogenese/Vasoproliferation und dem zellulären Energiemetabolismus in verschiedenen Organsystemen regulatorische Funktionen (Semenza, 2000).

Im ZNS werden HIF-1 und HIF-1-regulierte Gene unter fokaler sowie globaler Hypoxie aktiviert (Chavez et al., 2000; Bergeron et al., 2000). Differenzen der HIF-1-Aktivierung und -Lokalisation zwischen neonatalem und adultem ZNS sprechen für die besondere Bedeutung der HIF-1-regulierten Mechanismen im neonatalen ZNS (Stroka et al., 2001). Im Gehirn vier Wochen alter Mäuse war HIF-1 α bereits unter Normoxie in Neuronen und Gliazellen nachweisbar. Hypoxie führte nicht nur in Neuronen (wie im ZNS adulter Ratten) zu einer signifikanten Induktion von HIF-1 α , sondern auch in Gliazellen selektiv vulnerabler ZNS-Regionen (Bergeron et al., 2000; Stroka et al., 2001).

Übereinstimmend mit Literaturberichten zeigten eigene präliminäre Untersuchungen am ZNS juveniler Sprague-Dawley-Ratten unter einer 8%igen systemischen Hypoxie und unter funktioneller Anämie (CO 0.1%-Inkubation) eine signifikante HIF-1 α -Akkumulation in vulnerablen ZNS-Regionen wie dem zerebralen Cortex (CA1), Hippocampus und Striatum. Klassische HIF-1-regulierte Zielgene, VEGF und ADM, sind als parakrine vasoaktive und vasoproliferative Faktoren sowohl essentiell für die frühe zerebrale Angio- und Neovaskulogenese als auch für parakrine Adaptationsmechanismen des unreifen ZNS bei fokaler bzw. globaler hypoxisch-ischämischer Schädigung (Jin et al., 2000; Ladoux et al., 2000; Marti et al., 2000). VEGF und seine spezifischen Tyrosinkinase-Rezeptoren (Flt-1, KDR) sind über funktionelle Effekte auf die zerebrale Vaskularisation hinzu auch in die neuronale Entwicklung und Differenzierung involviert (Marti et al., 2000). Anti-apoptotische Effekte von VEGF und ADM ließen sich *in vitro* in Neuronen unter hypoxischen Bedingungen nachweisen (Ladoux et al., 2000, Jin et al., 2000). Unter zerebraler Ischämie wird die Genexpression und Proteinakkumulation von ADM in Zellen der Blut-Hirn-Schranke und in Astrozyten gleichzeitig mit dem spezifischen ADM-Rezeptor (RDC-1

mRNA) in Endothelzellen der zerebralen Kapillaren aktiviert (Ladoux et al., 2000).

HIF-1-regulierte Indikatoren der Gewebehypoxie *in vivo*

Beim Neugeborenen fanden sich erhöhte Serumkonzentrationen von ADM unter physiologischem Geburtsstress (Boldt et al., 1998), wodurch die Bedeutung von ADM in der Regulation akuter kardio- und zerebrovaskulärer Adaptationsmechanismen *in vivo* deutlich wird. Gazzolo et al. (2001) hypothetisierten aus humanen *in vivo* Untersuchungen, dass erhöhte Serumkonzentrationen von ADM bei Frühgeborenen in den ersten Lebensstunden als früher Indikator für die Entwicklung einer intrakraniellen Blutung (ICH) dienen kann. Die Beobachtung einer signifikanten plazentaren und/oder leukozytären Aktivierung der VEGF- und ADM-Expression bei reifen Neugeborenen, die infolge einer perinatalen Asphyxie eine schwere HIE entwickelten (Trollmann et al., 2002; 2003), unterstützt die These, dass HIF-1-regulierte Zielgene *in vivo* als Marker einer klinisch relevanten akuten Gewebehypoxie Bedeutung haben. Die Aktivierung HIF-1-regulierter vasoaktiver Faktoren bereits zum Zeitpunkt der Geburt bei Neonaten mit schwerster Geburtsasphyxie (HIE 2-3) kann als Ausdruck bereits pränatal aktiverter Kompensationsmechanismen infolge einer drohenden O₂-Minderversorgung angesehen werden („fetal distress“) (Di Iorio et al., 2000).

Ausblick

Vor dem Hintergrund, dass HIF-1-regulierte Gene die fröhe zerebrale Vaskulogenese, die neuronale Differenzierung als auch die Adaptation des humanen unreifen ZNS unter Hypoxie/Ischämie modulieren, ist deren potentielle Bedeutung als neuroprotektive Therapieansätze (z.B. Erythropoietin, IGF-1) in Diskussion (Sizonenko et al., 2001; Gassmann et al., 2003).

Literatur

- Abe S, Takagi K, Yamamoto T, Kato T (2004) Assessment of cortical gyrus and sulcus formation using magnetic resonance images in small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn* 24: 333-338.
- Bergeron M, Gidday JM, Yu AY, Semenza GL, Ferriero DM, Sharp FR (2000) Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain. *Ann Neurol* 48: 285-296.
- Boldt T, Luuhleainen P, Tyhrquist F, Pohjavuori M, Andersson S (1998) Birth stress increases adrenomedullin in the newborn. *Acta Paediatr.* 87: 93-94.
- Chavez JC, Agani F, Pichiule P, LaManna JC (2000) Expression of hypoxia-inducible factor-1a in the brain of rats during chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 89: 1937-1942.
- Di Iorio R, Marinoni E, Letizia C, Gazzolo D, Lucchini C, Cosmi EV (2000) Adrenomedullin is increased in the fetoplacental circulation in intrauterine growth restriction with abnormal umbilical artery waveforms. *Am J Obstetr Gynecol* 182: 650-654.
- Gassmann M, Heinicke K, Soliz J, Ogunshola OO, Marti HH, Hofer T, Grimm C, Heinicke I, Egli B (2003) Non-erythroid functions of erythropoietin. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 543: 323-330.
- Gazzolo D, Marinoni E, Giovannini L, Letizia C, Serra G, Di Iorio R (2001) Circulating adrenomedullin is increased in newborns developing intraventricular hemorrhage. *Pediatr Res* 50: 544-547.
- Geddes R, Vannucci RC, Vannucci SJ (2001) Delayed cerebral atrophy following moderate hypoxia-ischemia in the immature rat. *Dev Neurosci* 23: 180-185.
- Gross J, Müller I, Chen Y, Elizalde M, Leclere N, Herrera MM, Andersson K (2000) Perinatal asphyxia induces region-specific long-term changes in mRNA levels of tyrosin hydroxylase and dopamine D(1) and D(2) receptors in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 79: 110-117.
- Jin KL, Mao XO, Greenberg DA (2000) Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci* 97: 10242-10247.
- Ladoux A, Frelin C (2000) Coordinated up-regulation by hypoxia of adrenomedullin and one of its putative receptors (RDC-1) in cells of the rat blood-brain barrier. *J Biol Chem* 275: 39914-39919.
- Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, Schoch J, Euler M, Petit E, Risau W (2000) Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. *Am J Pathol* 156: 965-976.
- Nagdyman N, Grimmer I, Scholz T, Muller C, Obladen M (2003) Predictive value of brain-specific proteins in serum for neurodevelopmental outcome after birth asphyxia. *Pediatr Res* 54: 270-275.
- Sarnat HB, Sarnat MS (1976) Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 33: 696-705.
- Scalais E, Francois AA, Nuttin C, Bachy A, Guerit JM (1998) Multimodality evoked potentials as a prognostic tool in term asphyxiated newborns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108: 199-207.
- Semenza GL (2000) HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 88: 1474-1480.

- Sizonenko SV, Sirimanne ES, Williams CE, Gluckman PD (2001) Neuroprotective effects of the N-terminal tripeptide of IGF-1, glycine-proline-glutamate, in the immature rat brain after hypoxic-ischemic injury. *Brain Res* 13; 922:42-50.
- Stroka DM, Burkhardt T, Desbaillets I, Wenger RH, Neil DAH, Bauer C, Gassmann M, Candinas D (2001) HIF-1 is expressed in normoxic tissues and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J* 15: 2445-2453.
- Terzidou V, Bennet P (2001) Maternal risk factors for fetal and neonatal brain damage. *Biol Neonate* 79:157-162.
- Thordstein CM, Sultan BL, Wennergren MM, Törnqvist E, Lindecrantz KG, Kjellmer I (2004) Visual evoked potentials in disproportionately growth-retarded human neonates. *Pediatr Neurol* 30: 262-270.
- Trollmann R, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dötsch J (2002) Adrenomedullin gene expression in human placental tissue and leukocytes: a potential marker of severe tissue hypoxia in neonates with birth asphyxia. *Eur J Endocrinol* 147: 711-716.
- Trollmann R, Amann K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Dötsch J (2003) Hypoxia activates human placental VEGF system in vitro and in vivo: Up-regulation of placental VEGF system in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. *Am J Obstetr Gynecol* 188:517-523.
- Vanucci RC, Perlman JM (1997) Interventions for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 100:1004-1014.

[I.4] Differentialdiagnose intrakranieller Zysten des Neugeborenen

Cerrie Scheler¹, Nick Merkel², Christian Kunze³

¹ Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; ² Klinik und Poliklinik für Kinder -und Jugendmedizin; ³ Klinik und Poliklinik für diagnostische Radiologie

Zusammenfassung: Es wird über Schwangerschaftsverlauf, Entbindung und Neonatalperiode von 2 Fällen mit intrakraniellen Zysten berichtet, welche pränatal sonographisch als Plexuszysten postnatal als Plexuspapillom und Arachnoidalzysten diagnostiziert wurden.

Schlüsselwörter: Pränatale Diagnose-Plexuszysten-Arachnoidalzysten

Summary: This is a case report about two infants with prenatal sonographic findings about intracranial cysts: arachnoid cyst and Choroid plexus papilloma, their fetal outcome and the operations after delivery.

Keywords: Choroid plexus papilloma–arachnoid cyst–fetal outcome–prenatal diagnosis

Differentialdiagnose intrakranieller Zysten des Neugeborenen

1. Einleitung: Intrakranielle Zysten beim Neugeborenen sind selten. Während ein erheblicher Anteil bereits pränatal diagnostiziert wird, kommen andere erst im Verlauf, im Rahmen ihrer klinischen Manifestation oder als Zufallsbefund, zur Darstellung. Ihre Genese ist vielfältig. Neben den häufigsten Formen, den infektiösen zystischen Abszessen sowie den tuberkulösen und syphilitischen zystischen Granulomen, lassen sich die posthämorrhagischen Zysten sowie jene in Folge einer primären Anlagestörung (Dandy-Walker-Syndrom, Arachnoidalzysten) abgrenzen. Eine weitere Form stellen jene Zysten dar, welche als Folge einer Liquorzirkulationsstörung im Rahmen einer tumorösen Raumforderung entstehen.

2. Fragestellung, Material und Methode: Sind pränatal intrakranielle zystische Raumforderungen richtig erkennbar und der Verlauf abschätzbar? Dazu wurde die bildgebende Diagnostik pränatal (Ultraschall) und postnatal (Ultraschall, MRT, CT) verglichen.

3. Kasuistiken

3.1. Kasuistik 1: 33 jährige 1. Gravida, 1. Para

Nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf wurde die Patientin nach 37,1 SSW aus einem auswärtigem Krankenhaus mit der Verdachtsdiagnose fetale Hirnblutung verlegt. Die Aufnahmesonographie zeigte 3 intrazerebrale Zysten rechts parieto-occipital sowie im Balkenbereich unterschiedlicher Größe (max. 7 x 4 cm) ohne Perfusion und ohne Zuordnung zum Ventrikelsystem. Wegen eines pathologischen CTG's erfolgte die sofortige Schnittentbindung. Es wurde ein männliches, deprimiertes Neugeborene entwickelt mit einem Geburtsgewicht von 2620g (16. Perzentile), einer Geburtslänge von 46 cm (9. Perzentile) und einem Kopfumfang von 33,5 cm (32. Perzentile). Die APGAR-Werte lagen bei 3 / 6 / 7 bei einem Nabelschnurarterien-pH-Wert von 7,22 und einem Basenexzess von

–6 mmol/l. Die postnatale Schädelsonographie bestätigte das pränatale Schädelsonogramm. Das Kopf-MRT brachte eine 8 cm große Arachnoidalzyste rechts parietal sowie eine 3,5 cm große Zyste im Balkenbereich zur Darstellung. Nach Füllung der Zyste mit Kontrastmittel zeigte sich keine Kommunikation mit dem Ventrikelsystem. Es erfolgte die endoskopische Cystoventrikulostomie und Implantation eines Reservoirs.

3.2. Kasuistik 2: 26 jährige 2. Gravida, 2. Para

Die Patientin erschien zur Ultraschallfeindiagnostik in der 20.SSW mit unauffälligem Befund. In der 36. SSW erfolgte die Wiedervorstellung wegen einer isolierten Plexuszyste rechts ohne weitere Auffälligkeiten. Unmittelbar vor der Geburt waren in der inzwischen größer gewordenen Zyste, randständige, unregelmäßig begrenzte, solide Strukturen erkennbar. Nach komplikationsloser Spontangeburt eines lebensfrischen Mädchens (3680g, 51 cm, APGAR 9/10/10, NapH: 7,28) erfolgte die weitere Diagnostik in der Kinderklinik. Im Sonogramm und MRT zeigte sich die hemisphaerische Raumforderung rechts mit zystischen Anteilen. Am 8.Lebenstag erfolgte die komplikationslose osteoplastische Kraniotomie mit Tumorentfernung. Die Histologie ergab ein Choroid-Plexuspapillom. Da der Tumor in toto entfernt werden konnte, kam es zur Rückbildung der Zyste und der Ausdehnung des Hirngewebes im Sinne einer restitutio ad integrum. Zwei Wochen später wurde das Neugeborene nach Hause entlassen.

4. Diskussion

Es wurde der unterschiedliche Verlauf zweier zur Geburt klinisch unauffälliger Neugeborener mit pränatal sonographisch diagnostizierten intrakraniellen Zysten dargestellt. Die geschilderten Fälle zeigen eine gute Übereinstimmung der pränatalen Ultraschallbilder mit den postnatal erhobenen Befunden, wobei erst hier die Genese der Zysten bestimmt werden konnte. Während sich bei einem Kind ein Choroid-Plexuspapillom ursächlich für eine Liquorzirkulationsstörung (Überproduktion) mit folgender

Zystenpräformierung (intrazerebrale Zyste) zeigte, war beim zweiten Kind eine primäre Fehlbildung der Leptomeningen Grund für die Entstehung multipler Arachnoidalzysten (extrazerebrale Zysten). Eine Liquorüberproduktion durch beidseitige Choroid-Plexuspapillome mit sekundärem Hydrozephalus wurde erstmals 1884 (2) beschrieben. Nur etwa 3-5 % der Papillome sind beidseitig (1) und meist benigne (9). Chirurgische Resektion (3) und endoskopische Koagulation sind Methoden der Wahl zur erfolgreichen Therapie der massiven Liquorüberproduktion (6,7).

Arachnoidalzysten sind extrazerebrale, vom übrigen Liquorraum abgeschlossene Zysten der Leptomeningen. Sie werden zum einen als Folge frühkindlicher Arachnitiden, Meningitiden oder Meningoenzephalitiden, zum anderen als embryonale Fehlbildungen der Leptomeningen angesehen und sind daher wohl nur z.T. als echte Anlagestörung aufzufassen (8). Arachnoidalzysten können einerseits durch ihre raumfordernde Wirkung, andererseits durch einen Hydrozephalus occlusus zu intrakranieller Drucksteigerung führen. Je nach Lage der Zysten können sich zerebrale Herdsymptome entwickeln; es kann auch zu zerebralen Krampfanfällen kommen. Das Vorliegen einer Arachnoidalzyste begünstigt das Auftreten traumatischer intrakranieller, extrazerebraler Blutungen. Ein hoher Anteil der Zystenträger dürfte jedoch symptomfrei sein.

Indikationen zur neurochirurgischen Intervention:

1. progressive Ventrikeldilatation,
2. exzessive Zunahme des Kopfumfangs,
3. weite Fontanelle und Schädelnähte und
4. Zeichen von intrakraniellem Druckanstieg.

Haverkamp und Mitarbeiter berichten über 13 Kinder (3 Mädchen und 10 Jungen) mit angeborenen großen Interhemisphärenzysten, welche sämtlich pränatal bekannt waren. Achtmal war eine neurochirurgische Intervention wegen Hirndrucksymptomatik erforderlich. Unabhängig vom operativen Eingriff zeigten alle Kinder eine normale Intelligenz, jedoch

scheint das cognitive Outcome in Beziehung zu anderen zerebralen Anomalien, wie Balkenagenesie, zu stehen (4).

Differentialdiagnostisch kommen bei zystischen Raumforderungen im fetalen Gehirn bei den asymmetrischen Defekten Porenzephalie, Plexuschorioideus-Zyste, Arachnoidalzyste, einseitiger Hydrozephalus, zystischer Hirntumor bzw eine Hirnblutung in Frage. Bei den Mittelliniendefekten stellen sich Holoprosenzephalie, Corpus-callosum-Agenesie, V.Galeni-Aneurysma oder eine Dandy-Walker-Malformation als zystische Hirnstrukturen dar (5). Da in beiden Fällen bereits pränatal die zystischen Raumforderungen bekannt waren, konnte eine zügige postnatale Diagnostik und Therapie erfolgen ohne auf klinische Symptome beim Neugeborenen zu warten, die möglicherweise eine restitutio ad integrum verhindert hätten. Die geschilderten Kasuistiken sollten Anlass sein, die Ultraschalluntersuchungen nicht nur auf die in den Mutterschaftsrichtlinien vorgeschriebenen (10 - 20 - 30 SSW) zu beschränken. Auch eine Aufnahmesonographie im Kreißsaal hat nicht nur wie in den beschriebenen Fällen Vorteile für Mutter und Kind.

Literatur:

1. **Cilia A, Ozturk C, Senaati S**: Bilateral choroid plexus papilloma of the lateral ventricles. Pediatr.Radiol. 1992; 22:136-137
2. **Demselben A**: Hyperplasie der Plexus choroideus laterales bei Hydrozephalus internus congenitus. Jahrb Kinderheilkd 1884; 21: 419-420
3. **Gudeman SK, Sullivan HG, Rosner MJ, Becker DP**: Surgical removal of bilateral papillomas of the choroid plexus.J.Neurosurg. 1956; 13:405-410
4. **Haverkamp F, Heep A, Woefle J**: Psychomotor development in children with giant interhemispheric cysts. Dev Med Child Neurol. 2002; 44: 556-560
5. **Merz E**: Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch und Atlas. Band2, Geburtshilfe. Stuttgart; NY: Thieme; 2002: 220
6. **Philips MF, Shanno G, Duhaime A**: Treatment of villous hypertrophy of the choroid plexus by endoscopic contagt coagulation. Pediatr Neurosurg 1998; 28: 252-256
7. **Pilu G, Falco P, Perozo A, et al.**: Differential diagnosis and outcome of fetal intracranial hypoechoic lesions: report of 21 cases. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 229-236
8. **Rafferty PG, Britton J, Penna L, Ville Y**. Prenatal diagnosis of a large fetal arachnoid cyst. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 12: 358-361
9. **Vinters HV, Farell MA, Mischel PS, Anders KH**: Diagnostic Neuropathology. New York, Marcel Dekker, 1998, 331-399

[I.5] Perinatale intrazerebrale Blutungen: Ätiologie, antepartale Risikofaktoren und Korrelation mit biophysikalischen Parametern.

A.Kubilay Ertan

Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar

Einleitung: Die Neugeborene mit einer intrazerebralen Hämorrhagie (ICH) gehören zu einem Hochrisikokollektiv in der modernen Perinatologie mit z.T. bleibenden gesundheitlichen Folgen. Bei der vorliegenden Studie wurden neben dem perinatalen Outcome die weiteren Auffälligkeiten in der antepartalen Periode evaluiert.

Patientenkollektiv und Methodik: Das Kollektiv beinhaltet 66 Kinder mit ICH, die in einem 8-Jahres-Zeitraum in der UFK Homburg geboren und in die neonatologische Intensiveinheit der UKK Homburg verlegt wurden. Die Inzidenz betrug bei 7635 Entbindungen 0,85%. Die Klassifikation der ICH erfolgte nach den aktuellen Empfehlungen der pädiatrischen Sektion (DEGUM 1998), wonach Grad 1 bis 3 von einer zusätzlichen Gruppe mit Parenchymblutung unterschieden werden. Die Zuordnung der Kinder erfolgte demnach in 4 Gruppen.

Ergebnisse: Von 66 Fällen waren 26 Kinder in der Gruppe I (40%), 12 in der Gr. II (18%), 12 in der Gr. III (18%) und 16 in der Gruppe 4 mit Parenchymblutung (24%). Insgesamt starben 23 (35%) Kinder in der Neonatalperiode (Gr. I 19%, Gr. II 33%, Gr. III 58%, Gr. IV 44%).

Risikofaktoren waren EPH-Gestose (30%), Infektionen (46%), vorzeitiger Blasensprung (42%), vaginale Blutungen (21%) und vorzeitige Plazentalösung (8%). Das mittlere Schwangerschaftsalter lag bei 29 ± 1 SSW mit einem Geburtsgewicht von 1300g. Die Sectiorate betrug 64%. Ein grenzwertiges CTG wurde in 67% und ein pathologisches CTG in 40% festgestellt. 26% der Feten waren sonobiometrisch <10.Perc. Bei den Feten mit antepartaler Doppler-Sonographie (N=25) betrug der Anteil der pathologischen Ergebnisse 65%.

Schlussfolgerung: Die Kinder mit einer peripartal erworbenen ICH haben ein deutlich höheres Risikopotential in der ante- und peripartalen

Periode. Mit Hilfe aller antepartalen biophysikalischen Methoden kann eine valide Selektion intrauterin gefährdeter Feten stattfinden und möglicherweise durch intensiviertes perinatales Management eine Verbesserung des fetal outcome bzw der weiteren Entwicklung erreicht werden.

[II.6] Moderne Verfahren zur Untersuchung der kognitiven Entwicklung im Säuglingsalter

Michael Kavšek¹ und Fritz Haverkamp²

¹ Universität Bonn, Institut für Psychologie, Abt. Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie; ² Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn, EFH Bochum

Zusammenfassung: Die Erforschung der kognitiven und visuellen Kompetenzen von Säuglingen nimmt in der modernen Entwicklungspsychologie einen breiten Raum ein. Nachdem zu Beginn der 60er Jahre des vergangenen Jahrhunderts neue Untersuchungstechniken eingeführt wurden, setzte eine bis heute anhaltende intensive Grundlagenforschung ein, die zu einer enormen Wissenserweiterung geführt hat. Die wichtigste experimentelle Methode dabei ist das Habituation-Dishabituationsverfahren sowie eine Ableitung aus dieser Prozedur, die Erwartungsverletzungstechnik.

Neben der Untersuchung inhaltlicher Fragestellungen wird das Habituation-Dishabituationsverfahren mittlerweile auch zur Erfassung von Komponenten der kognitiven Leistungsfähigkeit eingesetzt. Es werden Argumente für diese Verwendung des Habituation-Dishabituationsparadigmas vorgebracht: Erstens unterscheidet sich die Habituation-Dishabituationsleistung auffälliger Säuglinge von der unauffälliger Säuglinge, und zweitens sagt die im ersten Lebensjahr gemessene Habituation-Dishabituationsleistung die kognitive Leistungsfähigkeit in der späteren Kindheit vorher.

Mit der zunehmenden Verbesserung und Verbreitung bildgebender Verfahren zur Untersuchung von im Gehirn von Säuglingen ablaufenden Prozessen lässt sich der Trend beobachten, die mit Hilfe dieser Methoden gewonnenen Erkenntnisse in Beziehung zu psychologischen Befunden zu setzen. Ein viel versprechendes bildgebendes Verfahren ist das nahinfrarotspektroskopische Monitoring (NIRS) der zerebralen Gewebeoxygenation.

Schlüsselwörter: Habituation-Dishabituationsmethode, prädiktive Validität visueller Habituation und Dishabituation, bildgebende Verfahren

Abstract: Research on cognitive and visual competencies in infancy is given great attention in modern developmental psychology. The introduction of new testing procedures in the early sixties of the last century initiated intensive research activities and an enormous increase in knowledge. The most important experimental methods are the habituation-dishabituation procedure and the violation-of-expectation technique.

Meanwhile, the habituation-dishabituation method not only serves as a tool to investigate infant abilities but is also employed to measure cognitive performance. Two arguments for this use are presented: First, the habituation-dishabituation performance of infants with a risk for a delay in cognitive development due to various prenatal or postnatal conditions is different from that of non-risk infants. Second, infant habituation-dishabituation skills predict childhood intelligence.

Brain imaging techniques that can be used in infants get increasingly better. This progress is accompanied by the trend to correlate the results of these techniques with psychological findings. A very promising method is near infrared spectroscopy (NIRS).

Key words: Habituation-dishabituation paradigm, predictive validity of visual habituation and dishabituation, brain imaging

1. Die Habituation-Dishabituationsmethode

In den vergangenen Jahrzehnten hat es mit Hilfe speziell des visuellen Habituation-Dishabituationsverfahrens in der Erforschung der visuel-

len sowie der kognitiven Kompetenzen von Säuglingen einen enormen Erkenntnisgewinn gegeben.

Das Habituation-Dishabituation-Verfahren basiert auf der Beobachtung, dass Babies die Tendenz zueigen ist, für sie neue Reize lange anzuschauen. Die Vorgehensweise des Verfahrens besteht ganz einfach darin, einem Säugling zunächst ein und denselben Reiz mehrmals kurzzeitig oder aber – über ein etwas längeres Zeitintervall hinweg – auch nur einmal zu zeigen, und danach einen oder zwei andere Reize („Testreize“) darzubieten. Dieser Reiz bzw. diese Reize zeichnen sich durch kleine Veränderungen gegenüber dem zuerst vorgegebenen Reiz aus.

Ziel ist festzustellen, ob der Proband (Pb) die Veränderung bzw. die Veränderungen bemerkte. Dies geschieht durch die Messung der Zeitspannen, über die hinweg der Säugling die Reize betrachtet.

Die erste Phase dieser Vorgehensweise nennt man *Habituationsphase*, die zweite *Dishabituationsphase*.

Erwartet wird, dass der Säugling den ersten Reiz, d.h. den *Habituationsreiz*, anfangs lange fixiert, am Ende der Habituationssphase jedoch nur noch sehr kurz, d.h. dass er *habituiert*, und dass er erneut lange fixiert, sobald der Reiz mit der interessierenden Veränderung auftaucht. Diesen Anstieg in der Blickzuwendungsdauer, d.i. die *Dishabituation*, interpretiert man dahingehend, dass der Proband (Pb) die Veränderung registriert hat.

Nach dem auf Sokolov (z.B. 1963; siehe auch Colombo, Shaddy & Richman, 2000; Kavšek, 2000; Rose & Feldman, 1997) zurückgehenden *kognitiven Modell* spiegelt das Habituationsgeschehen die sukzessive Konstruktion eines Gedächtnisengramms des Habituationstreizes wider, während eine Dishabituationsreaktion anzeigt, dass der Säugling im Vergleich des veränderten Reizes mit dem Engramm des Habituationstreizes die Abweichung erkannt hat und den Dishabituationstreiz daher als neu und betrachtenswert eingestuft hat.

Yonas und Arterberry (1994) habituierten 7½ bis 8 Monate alte Säuglinge an die Linienzeichnung eines Würfels, dessen sichtbare Seiten jeweils eine Oberflächenmarkierung in Form einer Linie aufwiesen, um sie an-

schließend mit zwei Testreizen zu konfrontieren. Der eine Testreiz wird von Erwachsenen wiederum als Würfel wahrgenommen. Er wich von dem Habituationstreiz insofern ab, als dass er keine linienartigen Oberflächenmarkierungen besaß. Der zweite Testreiz wurde konstruiert, indem aus dem Habituationstreiz nicht die Oberflächenmarkierungen, sondern stattdessen die innenliegenden Randlinien entfernt wurden. Dieser Testreiz scheint nun nicht mehr die Abbildung eines drei-, sondern nur noch eines zweidimensionalen Objektes zu sein. Die Probanden dishabituieren auf den zweiten, nicht aber auf den ersten Testreiz hin. Sie waren also überrascht, wenn die Linien wegfielen, die den Habituationstreiz zu einem dreidimensionalen Objekt machten, nicht aber, wenn die Oberflächenmarkierungen gestrichen wurden.

Wilcox, Nadel und Rosser (1996) zeigten 2½ Monate alten Säuglingen einen Spielzeuglöwen, der auf einem von zwei Plätzen stand. Beide Plätze wurden dann durch kleine Wandschirme verdeckt, so dass auch der Löwe nicht mehr zu sehen war. Nun tauchte eine Hand auf und zog das Spielzeug entweder hinter dem richtigen Wandschirm („erwartetes Testereignis“) oder aber hinter dem falschen Wandschirm („unerwartetes Testereignis“) hervor. Die Probanden blickten länger das unerwartete Ereignis an, was die Autorengruppe dahingehend deutet, dass junge Säuglinge den Standort eines versteckten Objektes repräsentieren und erinnern können.

Dieses Experiment wandelt das Habituation-Dishabituationsverfahren zur *Erwartungsverletzungsmethode* ab, die verwendet wird, um kognitive Leistungen bei Säuglingen zu demonstrieren (siehe auch Baillargeon, 2004). Die Probanden sehen bei dieser Methode in der Dishabituationsphase ein erwartetes Ereignis, d.h. ein Ereignis, das konsistent ist mit einer Erwartung, die aus der in der Habituationsszene vorgeführten Szene abgeleitet ist, und ein unerwartetes Ereignis, d.i. ein Ereignis, das diese Erwartung verletzt. Bemerken die Probanden die Unmöglichkeit des unerwarteten Ereignisses, so sollten sie überrascht reagieren und es länger als das erwartete Ereignis anblicken.

Aufgrund der Bedeutung sowohl der Habituation-Dishabituation-methode als auch der auf ihr beruhenden Erwartungsverletzungsmethodik für die Forschung stellt sich die Frage nach der Gültigkeit des kognitiven Modells, d.h. der kognitiven Interpretation dieser Verfahrensweisen. Denn die Bedeutungshaltigkeit der mit ihnen gewonnenen Erkenntnisse hängt letztlich davon ab, ob die in dem kognitiven Modell postulierten Enkodier- und Vergleichsprozesse tatsächlich stattfinden.

2. Zur Rechtfertigung des kognitiven Modells

Zwei wichtige Argumente zur Stützung des kognitiven Modells beziehen sich auf die prognostische Validität und auf die Fähigkeit des visuellen Habituation-Dishabituation-paradigmas, Risikokinder zu identifizieren.

Beide Validitätsargumente setzen an der Deutung interindividueller Unterschiede in der Habituationsgeschwindigkeit bzw. in der Dishabituationsstärke durch das kognitive Modell an. Die Geschwindigkeit, mit der ein Säugling an einen visuellen Reiz habituiert, ist ein Maß seiner Fähigkeit, ein mentales Bild des Reizes zu konstruieren („Reizverarbeitungsgeschwindigkeit“). Mit der Stärke der Dishabituationsreaktion wird die Fähigkeit erfasst, die Abweichung zwischen dem kritischen Testreiz und den zum Habituationstreiz gespeicherten Informationen zu bemerken („Fähigkeit zur diskriminativen Gedächtnisleistung“).

Wenn Habituation und Dishabituation tatsächlich Prozesse der Informationsverarbeitung in dem beschriebenen Sinne darstellen, dann sollten sie mit Fähigkeiten verwandt sein, wie sie durch Intelligenztests für Kinder jenseits des Säuglingsalters gemessen werden.

Mit der mit dieser Hypothese angesprochenen Frage nach der prognostischen Validität von Habituation und Dishabituation haben sich mehrere Überblicksarbeiten beschäftigt (z.B. Bornstein & Sigman, 1987; Colombo, 1993; Fagan & Singer, 1983; Kavšek, 2004a; McCall & Carriger, 1993; Rose & Feldman, 1990; Slater, 1995).

Diese Metaanalysen zeigen, dass Habituation und Dishabituation in ihrer Fähigkeit, die kognitive Leistung in der späteren Kindheit vorherzu-

sagen, klassischen standardisierten Entwicklungstests für Säuglinge überlegen sind. Nach Kavšek (2004a) werden durch Habituation und Dishabituation im Median ca. 17 % der Varianz in der späteren Intelligenztestleistung aufgeklärt. Dieser Wert übertrifft die maximale gemeinsame Varianz zwischen klassischen Säuglingstests und dem späteren IQ, die bei 10 % liegt (z.B. Fagan & Singer, 1983). Insgesamt gesehen liegt nach McCall und Carriger (1993) und nach Kavšek (2004a) die prädiktive Validität für Habituationssmaße bei $r = .39$ resp. $.36$, für Dishabituationssmaße bei $r = .35$ resp. $.38$. Zu beachten ist, dass diese Werte bei weitem nicht perfekt sind; am ehesten noch kann man mit Bornstein und Sigman (1987) von einer „moderaten“ Fähigkeit zur Intelligenzvorhersage sprechen. Eine Hauptursache für diese relativ begrenzte Vorhersagekraft kann darin gesehen werden, dass in den allermeisten Studien, in denen die Habituation-Dishabituationsleistung im ersten Lebensjahr in Bezug auf die späteren Intelligenztestergebnisse gesetzt wird, Habituation und Dishabituation nicht mit Hilfe eines Testverfahrens erhoben wurden, welches die gängigen Testgütekriterien erfüllt. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass sowohl die mittlere Reliabilität von Habituation- als auch die gemittelte Reliabilität von Dishabituationssmaßen generell mäßig ist (z.B. Bornstein, Slater, Brown, Roberts, & Barrett, 1997; Colombo, 1993; Kavšek, 2004b). Dies ist deswegen kritisch, weil die obere Grenze der Vorhersagestärke eines Tests durch seine Reliabilität definiert ist.

Der einzige Test für Säuglinge, der auf dem Habituation-Dishabituationsparadigma beruht, ist von Joseph Fagan entwickelt worden (z.B. Fagan & Detterman, 1992). Dieser Test beansprucht, eine hohe *klinische Nützlichkeit* inne zu haben, d.h. sicher zwischen Säuglingen mit einer potentiell hohen und Säuglingen mit einer potentiell niedrigen kognitiven Leistungsfähigkeit trennen zu können.

Sowohl die *Sensitivität* als auch die *Spezifität* des Fagan-Tests haben sich als überaus hoch erwiesen. Fagan und Detterman (1992) berichten eine Sensitivität des Fagan-Tests von 100 % bei einer gleichzeitigen Spezifität von 94.5 %. Und ergänzend fanden Rose, Feldman und Wallace

(1988) in ihrer Studie Indizes der *Validität der Normalitätsvorhersage* und der *Validität der Verzögerungsvorhersage* von 78.9 % und 79.3 %, d.h. die auf der Basis des Habituation-Dishabituation-verhaltens vorweggenommene Klassifikation in Probanden mit relativ hoher bzw. mit relativ niedriger Intelligenz war mit einer Fehlerquote von nur jeweils ca. 20 % belastet. Allerdings gibt es auch Befunde, durch welche die Behauptung einer hohen klinischen Nützlichkeit und prädiktiven Validität des Fagan-Tests relativiert wird (z.B. Andersson, 1996; Tasbihsazan, Nettelbeck, & Kirby, 2003). So fanden Tasbihsazan, Nettelbeck und Kirby (2003) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Fagan-Test und der späteren intellektuellen Leistung. Benasich und Bejar (1992) mahnen an, dass die psychometrischen Eigenschaften des Tests noch weiter ausgearbeitet werden müssen.

Die meisten klinischen Untersuchungen zum Unterschied zwischen Säuglingen, bei denen ein psychosoziales oder ein biologisches Risiko für eine Störung der geistigen Entwicklung festgestellt worden ist, und unauffälligen Säuglingen beschäftigen sich mit Babys, die physischen Beeinträchtigungen ausgesetzt sind. Arbeiten zur Auswirkung belastender psychosozialer Bedingungen auf die Habituation- und Dishabituationsleistung sind in der Minderzahl. Insgesamt gesehen kann festgehalten werden, dass klinische Stichproben, z.B. Frühgeborene oder Säuglinge, deren Mütter psychotrope Substanzen in der Zeit der Schwangerschaft konsumiert haben, eine signifikant geringere Habituation- und Dishabituationsleistung erbringen als unbeeinträchtigte, unauffällige Säuglinge (zusammenfassend siehe Kavšek, in Vorbereitung).

3. Die Rolle bildgebender Verfahren

In der Disziplin der kognitiven Entwicklungsneurowissenschaft („developmental cognitive neuroscience“) wird der Zusammenhang zwischen der kognitiven und visuellen Entwicklung einerseits und der Gehirnentwicklung andererseits untersucht (z.B. Johnson, Munakata, & Gilmore, 2002; Nelson & Luciana, 2001). Motiviert ist dieser Wissenschaftszweig in

der Hauptsache durch die Frage, welche Mechanismen der typischen wie atypischen Entwicklung visueller und kognitiver Fertigkeiten zugrunde liegen.

Die Bemühungen, eine Verbindung zwischen Erkenntnissen der psychologischen experimentellen Säuglingsforschung und Befunden zur Gehirnentwicklung herzustellen, werden durch die Weiterentwicklung bildgebender Verfahren zur Untersuchung der Gehirnaktivitäten gefördert. Eine vielversprechende bildgebende Methode ist das nahinfrarotspektroskopische Monitoring der zerebralen Gewebeoxyxygenation (NIRS). Dieses Verfahren ist bereits in mehreren Studien mit Säuglingen erfolgreich eingesetzt worden (z.B. Csibra, Henty, Volein, Elwell, Tucker, Meek, & Johnson, 2004; Taga, Asakawa, Maki, Konishi, & Hoizumi, 2003; Wyatt, Cope, Delipy, Wray, & Reynolds, 1986).

Literaturverzeichnis

- Andersson H W (1996) The Fagan Test of Infant Intelligence: Predictive validity in a random sample. *Psychological Reports* 78: 1015-1026.
- Baillargeon R (2004) Infants' reasoning about hidden objects: Evidence for event-general and event-specific expectations. *Developmental Science* 7: 391-424
- Banasich A A, Bejar I I (1992) The Fagan Test of Infant Intelligence: A critical review. *Journal of Applied Developmental Psychology* 13: 153-171
- Bornstein M H, Sigman M D (1987) Continuity in mental development from infancy. In: Oates J, Sheldon S (Eds) *Cognitive development in infancy*. Erlbaum, Hove, pp 249-284
- Bornstein M H, Slater A, Brown E, Roberts E, Barrett J (1997) Stability of mental development from infancy to later childhood: Three "waves" of research. In: Bremner G, Slater A, Butterworth G (Eds) *Infant development: Recent advances*. Psychology Press, Hove, pp 191-215
- Colombo, J (1993) *Infant cognition: Predicting later intellectual functioning*, Sage, Newbury Park, CA.
- Colombo J, Shaddy D J, Richman W A (2000). Cognition, development, and exceptional talent in infancy. In: Friedman R C, Shore B M (Eds) *Talents unfolding: Cognition and development*. American Psychological Association, Washington, pp 1123-147
- Csibra G, Henty, J, Volein Á, Elwell C, Tucker L, Meek J, Johnson M H (2004) Near infrared spectroscopy reveals neural activation during face perception in infants and adults. *Journal of Pediatric Neurology* 2: 85-89
- Fagan J F, Detterman D K (1992) The Fagan Test of Infant Intelligence: A technical summary. *Journal of Applied Developmental Psychology* 13: 173-193
- Fagan J F , Singer L T (1983) Infant recognition memory as a measure of intelligence. *Advances in Infancy Research* 2: 31-78

- Johnson M A, Munakata Y, Gilmore R O (2002) Brain development and cognition: A reader, 2nd Edition, Blackwell, Oxford
- Kavšek M J (2000) Visuelle Wahrnehmung bei Säuglingen. Gewöhnung und Informationsverarbeitung. Pabst Science Publishers, Lengerich
- Kavšek M J (2004a) Predicting later IQ from infant visual habituation and visual response to novelty: A meta-analysis. *Journal of Applied Developmental Psychology* 25: 369-393
- Kavšek, M (2004b) Die Reliabilität von visuellen Habituationen- und Dishabituationsmaßen. Eine Metaanalyse. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie* 36: 83-94
- McCall R B, Carriger M S (1993) A meta-analysis of infant habituation and recognition memory performance as predictors of later IQ. *Child Development* 64: 57-79
- Nelson C A, Luciana M (2001) Handbook of developmental cognitive neuroscience, MIT Press, Cambridge, MA
- Rose S A , Feldman J F (1990) Infant cognition: Individual differences and developmental continuities. In: Colombo J, Fagen J (Eds) Individual differences in infancy: Reliability, stability, prediction. Erlbaum, Hillsdale, NJ, pp 229-245
- Rose S A, Feldman J F (1997) Memory and speed: Their role in the relation of infant information processing to later IQ. *Child Development* 68: 630-641
- Rose S A, Feldman J F, Wallace I F (1988) Individual differences in infants' information processing: Reliability, stability, and prediction. *Child Development* 59: 1177-1197
- Slater A (1995) Individual differences in infancy and later IQ. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 36: 69-112
- Sokolov E N (1963) Perception and the conditioned reflex. Pergamon Press, Oxford
- Taga G, Asakawa K, Maky A, Konishi Y, Koizumi H (2003) Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 100: 10722-10727
- Tasbihsazan R, Nettelbeck T, Kirby, N (2003) Predictive validity of the Fagan Test of Infant Intelligence. *British Journal of Developmental Psychology* 21: 585-597
- Wilcox T, Nadel L, Rosser R (1996) Location memory in healthy preterm and full-term infants. *Infant Behavior and Development* 19: 309-323
- Wyatt J S, Cope M, Delpy D T, Wray S, Reynolds E O R (1986) Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry. *The Lancet* 2: 1063-1065
- Yonas A, Arterberry M E (1994) Infants perceive spatial structure specified by line junctions. *Perception* 23: 1427-1435

[II.7] Frühindikatoren der kognitiven Entwicklung im Säuglingsalter

Sabina Pauen, Eva Maria Vonderlin und Anna Dietrich
Entwicklungspsychologie Universität Heidelberg

Etwa 10% aller Lebendgeborenen kommen heute vor der 37. Schwangerschaftswoche zur Welt und werden als Frühgeborene bezeichnet (DIMDI, 1994). Obwohl die Intensivmedizin das Überleben von immer jüngeren Frühgeborenen ermöglicht, hat sich die Häufigkeit schwerer Behinderungen und Entwicklungsstörungen kaum verändert. Dagegen nahm der Anteil an Kindern, die dauerhaft leichte kognitive Einschränkungen (z.B. Defizite der Gedächtniskapazität), Teilleistungsstörungen (z.B. Sprachschwierigkeiten), Lern- und Aufmerksamkeitsprobleme (z.B. ADHS) sowie Verhaltensauffälligkeiten zeigen, signifikant zu (Bhutta, Cleves, Cassey, Cradock & Anand, 2002; Lorenz, 2000; Marlow et al., 2005; Pietz et al. 2004; Rose et al., 1996). Als wesentliche Gründe für die Genese entsprechender Probleme, die unter dem Stichwort *New Morbidity* in die Literatur eingegangen sind, vermutet man prä- und perinatal oder in der frühen Neugeborenenphase entstandene Störungen der Gehirnmorphologie (Woodward, Edgin, Thompson & Inder, 2005, Inder, Warfield, Wang, Huppi & Volpe 2005).

Eine sichere Prognose der geistigen Entwicklung auf der Basis hirnphysiologischer Befunde alleine ist derzeit nicht möglich. Mediziner berichten immer wieder von Fällen, in denen das Gehirn von Frühgeborenen keine pathologischen Veränderungen erkennen lässt und die Kinder später dennoch starke Leistungsdefizite im geistigen Bereich aufweisen. Ebenso gibt es Fälle, in denen Frühgeborene Hirnblutungen erlitten haben und sich trotzdem weitgehend unauffällig entwickeln. Folglich scheinen neben hirnmorphologischen Befunden noch weitere Parameter für die Prognose relevant zu sein. So weiß man etwa, dass Frühgeborene mit multiplen medizinischen Komplikationen in der nachgeburtlichen Phase ein deutlich erhöhtes Risiko für die weitere Entwicklung tragen (Luciana, 2003; Ander-

son & Doyle, 2003). Gleiches gilt für Kinder mit Atemnotsyndrom (Sique-land, 1981) oder sehr niedrigem Geburtsgewicht (Siegel, 1983).

Neben der Schwangerschaftswoche, in der ein Kind geboren ist, wird das Geburtsgewicht als einer der wichtigsten biologischen Prädiktoren für die langfristige körperliche und geistige Entwicklung gesehen (Sesma & Georgieff, 2003). Insbesondere das Verhältnis von Geburtsgewicht zu Gestationsalter und die damit verbundene Unterscheidung zwischen SGA- und AGA-Frühchen scheinen in diesem Zusammenhang interessant zu sein. Frühgeborene, die in Relation zu ihrem Gestationsalter untergewichtig sind (SGA), werden als Gruppe mit besonderem Entwicklungsrisiko betrachtet, da in vielen Fällen von einer intrauterinen Mangelversorgung auszugehen ist. Diese Kinder weisen eine höhere Rate prä- und perinataler Komplikationen, ein geringeres Wachstum und niedrigere Ergebnisse in kognitiven Entwicklungsscores während der ersten Lebensjahre auf (Hutton, Pharoah, Cooke & Stevenson, 1997). Schothorst und VanEngeland (1996) dokumentieren, dass die fetal untergewichtigen Frühgeborenen (SGA), nicht aber die normalgewichtigen (AGA), niedrigere Werte auf der Skala zur sozialen Kompetenz der Child Behavior Checklist (CBCL) erreichen und seltener auf die Regelschule gehen. Kontrovers diskutiert wird jedoch, ob das fetale Untergewicht auch unabhängig von damit verbundenen Komplikationen für die weitere Entwicklung relevant ist und ob in späterem Alter die frühen Defizite aufgeholt werden (Gutbrod, Wolke, Soehne, Orth, Riegel, 2000).

Will man Risikofaktoren für die weitere kognitive Entwicklung sicher identifizieren, so ergibt sich aus wissenschaftlicher Sicht das Problem, dass empirische Studien bislang vorwiegend Bezüge herstellen zwischen körperlichen und neurologischen Befunden aus der Perinatal- oder Neugeborenenphase einerseits und Maßen der geistigen Leistungsfähigkeit, die im Vorschul- bzw. Schulalter erhoben wurden, andererseits (Largo, Pfister, Molinari, Kundu, Lipp & Duc, 1989). Da aber vielfältige biologische und soziale Faktoren in diesem Zeitraum die kognitive Entwicklung beeinflussen, kann man empirische Korrelationen nicht eindeutig auf bestimmte

Risikokonstellationen bei der Geburt zurückführen (Laucht, Esser & Schmidt, 2000). Allerdings konnten Riegel, Orth, Wolke und Österlund (1995) an einer großen Stichprobe in Südbayern und Südfinnland zeigen, dass insbesondere Frühgeborene mit sehr kurzer Tragzeit (Gestationsalter < 32 Wochen), schweren Erkrankungen und intensivmedizinischen Maßnahmen in der Neugeborenenperiode ein hohes Risiko für ihre geistige Langzeitentwicklung tragen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einem Schwelleneffekt, weil das Zusammentreffen mehrerer ungünstiger Faktoren für die Prognose bedeutsam ist. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen wäre es wünschenswert, wenn bereits für das erste Lebensjahr Instrumente zur zuverlässigen Erfassung bestimmter Parameter der mentalen Verarbeitungskapazität bei diesen Hochrisikokindern zur Verfügung stünden.

Eine stabile Messung der Intelligenz mit standardisierten und normierten Testverfahren ist gegenwärtig aber erst mit ca. 4-5 Jahren möglich. Scores der mentalen Entwicklung in gängigen Testverfahren für das Säuglingsalter, wie etwa den Bayley Scales of Infant Development (Bayley, 1993) oder den Griffith Scales (Brandt, 1983), korrelieren nur in vergleichsweise geringer Höhe ($r = .21$) mit der späteren Intelligenz (Kopp & McCall, 1982, Largo, Graf, Kundu, Hunziker & Molinari, 1990). Angesichts dieser insgesamt unbefriedigenden Lage ist in jüngerer Zeit das Interesse an neuen Zugängen zur Messung geistiger Leistungen bei Säuglingen, gestiegen (z.B. Rose et al., 2005).

Dabei scheinen experimentelle Aufgaben, die *Habituations- und Dishabituationreaktionen* messen, besonders geeignet zu sein. In diesen Aufgaben wird das Kind zunächst an einen mehrfach präsentierten Reiz gewöhnt. Dabei lässt die Aufmerksamkeit typischerweise nach. Diesen Vorgang nennt man *Habituation*. Je effektiver ein Kind einen Reiz verarbeitet, desto schneller erfolgt die Habituation. Die Reaktivierung des Interesses bei Vorgabe eines neuen Reizes nennt man *Dishabituation*. Je klarer das Kind den Unterschied zwischen Habituations- und Testreiz wahrnimmt, desto stärker fällt die Dishabituation aus.

In den meisten Fällen werden die Reize visuell dargeboten. Aber auch eine akustische oder taktile Darbietung ist möglich. Umfangreiche Metaanalysen dokumentieren, dass die Stärke der Habituationreaktion unter Verwendung verschiedenster Stimuli (Gesichter, natürliche Objekte, abstrakte Figuren) und abhängiger Maße (Herzrate, Blickzeit, Blickpräferenz) mit der späteren Intelligenz in einer Höhe von durchschnittlich $r = .44$ korreliert (Colombo et al., 2004; Kavšek, 2004). Damit liegt ihr prognostischer Wert deutlich höher als bei gängigen Entwicklungstests.

Ausgehend von dieser Befundlage will die vorliegende Untersuchung klären, inwiefern sich Frühgeborene von Termingeborenen bezüglich ihrer Leistung in einer Habituation- Dishabituationsaufgabe unterscheiden. Ferner wird geprüft, ob die Unterscheidung zwischen SGA und AGA Frühgeborenen zusätzlich zur Varianzaufklärung beiträgt. Die Kinder werden noch innerhalb des ersten Lebensjahres untersucht, um eine zeitnahe Analyse der Zusammenhänge zwischen körperlicher Konstitution bei der Geburt und geistigem Potential zu ermöglichen. Es werden unterschiedliche Aufgaben, die alle dem allgemeinen Habituation- Dishabituationsparadigma folgen, präsentiert, um besser abschätzen zu können, welche Parameter des Verhaltens zur Prognose besonders geeignet scheinen.

Unter Verwendung einer ähnlichen Methodik führte die Arbeitsgruppe um Susan Rose mehrere Längsschnittstudien zur Eignung des visuellen Gedächtnisses als Prädiktor für die spätere kognitive Entwicklung von früh- und reifgeborenen Kindern durch (Rose & Wallace, 1985, Rose, Feldman, & Jankowski 2001). Einer Gruppe von Frühgeborenen sowie einer Gruppe Termingeborener wurden Bildpaare des gleichen visuellen Reizes zur Gewöhnung angeboten. Im Anschluss an die Gewöhnungsphase sahen die Kinder ein Test-Bildpaar, auf dem der bereits vertraute Reiz mit einem neuen Reiz kombiniert dargeboten wurde. Als abhängige Maße dienten die absolute Blickzeit in der Habituationphase sowie die Stärke der Neuheitspräferenz in der Testphase. Die Autoren untersuchten beide Gruppen mit 5, 7 und 12 Monaten. Ihre zentralen Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Mit dem Alter wurden die Blickzeiten immer

kürzer (die Kinder gewöhnten sich schneller), was als Hinweis auf eine zunehmend effiziente Informationsverarbeitung interpretiert wurde. Im Alter von sieben und zwölf Monaten zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede: Reifgeborene zeigten eine kürzere Blickdauer, stärkere Neuheitspräferenzen, mehr Blickwechsel und verbrachten weniger Zeit mit aufgabenirrelevantem Verhalten als Frühgeborene. In Übereinstimmung mit anderen Befunden aus der Literatur gab es signifikante Zusammenhänge zwischen der visuellen Erinnerungsleistung im ersten Lebensjahr (Blickpräferenz in der Testphase) und der späteren Intelligenz im Alter von 5 und 11 Jahren (Rose, Feldman, Wallace & McCarton, 1991).

Eine interessante Variante der Habituation- Dishabituationsaufgabe stellen *Kategorisierungsparadigmen* dar. Hier wird das Kind nicht nur an einen spezifischen Reiz gewöhnt, sondern vielmehr mit einer Reizklasse vertraut gemacht. Konkret wird dem Kind beispielsweise eine Serie von Bildpaaren mit unterschiedlich aussehenden Hunden zur Habituation dargeboten. In der Testphase sieht es dann ein Bildpaar, auf dem ein neuer Hund mit einer Katze kombiniert ist. Untersucht wird dabei, ob eine Gewöhnung an die Kategorie stattgefunden hat und ob in der Testphase eine Präferenz für das Exemplar der unvertrauten Kategorie nachweisbar ist. Diese Aufgabe bietet den Vorteil, dass nicht nur fluide Aspekte der geistigen Leistungsfähigkeit (Geschwindigkeit der visuellen Verarbeitung, visuelles Kurzzeitgedächtnis, Diskriminationsfähigkeit) sondern auch höhere mentale Prozesse (Abstraktionsfähigkeit) sowie kristalline Anteile der Intelligenz (Rückgriff auf erworbenes Wissen über natürliche Objekte) mit erfasst werden. Unter Verwendung eines Kategorisierungsparadigmas haben Mash, Quinn, Dobson und Narter (1998) festgestellt, dass Reifgeborene im Alter von 3-4 Monaten zur Unterscheidung zwischen Hunden und Katzen in der Lage waren, während gleiches nicht auf Frühgeborene zutraf (selbst wenn das Geburtsalter der Frühgeborenen korrigiert wurde). Die Autoren führen diesen Gruppenunterschied auf Einschränkungen in zentralen Funktionen des allgemeinen kognitiven Systems bei Frühgeborenen zurück.

Auch im vorliegenden Fall sollen Kategorisierungsaufgaben zur Untersuchung verwendet werden. Anders als bei Mash und Mitarbeitern werden die Kinder jedoch in einem Alter untersucht, in dem Vorwissen mit höherer Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf ihre Leistung hat. Konkret wurde eine Testbatterie aus insgesamt drei Aufgaben zusammengestellt. Bei den ersten beiden Aufgaben handelt es sich um eine *visual habituation task (VHT)* mit Darbietung von Bildpaaren und bei der dritten Aufgabe handelt es sich um eine *object examination task (OET)*, bei der das Kind die Möglichkeit erhält, dreidimensionale Spielzeugmodelle von realen Objekten visuell und manuell zu explorieren.

Im Rahmen der visuellen Aufgabe wird ein *superordinate level* Kontrast (Tiere-Fahrzeuge) präsentiert und im Rahmen der zweiten visuellen Aufgabe wird ein *basic level* Kontrast innerhalb der Kategorie der Fahrzeuge (Autos vs. Laster) dargeboten. Die Unterscheidung zwischen superordinate und basic level geht auf Arbeiten von Rosch et al. (1976) zurück. Während die erste Aufgabe vom Kind ein höheres Maß an visueller Abstraktionsleistung verlangt, weil sich die zur Gewöhnung dargebotenen Exemplare äußerlich wenig ähneln, wird eine Dishabituationsreaktion im Rahmen der Testphase erleichtert, weil sich Fahrzeuge und Tiere klar unterscheiden lassen. In der zweiten Aufgabe verhält es sich genau umgekehrt. Während das Erkennen von Ähnlichkeiten zwischen Exemplaren der gleichen Basiskategorie (z.B. Autos) in der Habituationssphase vergleichsweise leicht erscheint, gestaltet sich die Diskrimination im Rahmen der Testphase schwieriger, weil das Exemplar der kontrastierten Basiskategorie (hier: Laster) nur wenige Unterschiede zu den Habituationsexemplaren aufweist. Diese zweite Aufgabe ist folglich ähnlich wie die von Mash et al. (1998) verwendete. Allerdings gilt es zu bedenken, dass die Kinder möglicherweise schon Vorwissen mit einbringen, wenn sie die Bilder betrachten. So sehen sich die Tiere bzw. Fahrzeuge untereinander zwar nicht besonders ähnlich, aber wenn das Kind mit ihnen schon Vorwissen verbindet (z.B. alle Tiere können sich von alleine bewegen, kommunizieren, etc.; alle Fahrzeuge fahren), ist es nicht unbedingt schwerer, auf die Kategorie

Tiere zu habituieren als auf die Basiskategorien Autos oder Laster. Welche Möglichkeit eher zutrifft, ist in der Forschung noch umstritten (Mandler, 2004, Quinn & Eimas, 1996). Allerdings gibt es verschiedene Indizien für die Annahme, dass Kinder ab sieben Monaten bereits Vorwissen mit dem präsentierten Material verbinden und dieses Vorwissen in Kategorisierungsaufgaben anwenden (z.B. Pauen, 2002).

Im Rahmen der Objektexaminationsaufgabe wird ein Kontrast präsentiert, der für die Kinder eher einfach sein sollte, der aber beide Ebenen der Kategorienbildung kombiniert: Es geht um die Unterscheidung zwischen Menschen (basic level) und Möbeln (superordinate level). Das Besondere an dieser Aufgabe besteht darin, dass die Kinder Miniaturmodelle visuell und gleichzeitig mit der Hand explorieren können. Der Einschluss einer solchen Aufgabe schien aus verschiedenen Gründen sinnvoll: Zum einen handelt es sich um Kategorien, mit denen auch schon Säuglinge hoch vertraut sein sollten (Behl-Chadha, 1996; Pauen, 2002a; 2002b). Außerdem vermutet man, dass die Objektexaminationsaufgabe möglicherweise in noch stärkerem Maße als die visuelle Aufgabe geeignet ist, das Weltwissen der Kinder anzusprechen (Mandler, 2004). Und schließlich erlaubt dieser Aufgabentyp es, neben der Blickzeit auch noch andere Maße der Informationsverarbeitung, wie etwa Examination und Berührungsduer sowie die Dauer der oralen Exploration als Indikatoren der haptischen Informationsaufnahme mit zu erfassen. Examination stellt eine Teilmenge der Blickzeit dar, in der Kinder Objekte nicht nur anschauen, sondern intensiv untersuchen, um Information über sie aufzunehmen (Ruff, 1986). Das zeigt sich in aller Regel an einem konzentrierten Gesichtsausdruck und einer gleichzeitigen visuellen und taktilen Exploration der Objekte. Verschiedene Studien belegen, dass Kinder in diesem Zustand weniger leicht ablenkbar sind und einen verminderter Herzschlag zeigen (Elsner, Pauen & Jeschonek, 2005).

Die Berührungsduer scheint vor allem interessant, weil einige Studien Bezüge zwischen der kindlichen Neigung, Dinge anzufassen und manuell zu untersuchen auf der einen Seite und der Sprachentwicklung auf

der anderen Seite nachgewiesen haben (Kiese-Himmel & Schiebusch-Reiter, 1995). Dieser Zusammenhang wird auf theoretischer Ebene u.a. mit Piagets Theorie der kognitiven Entwicklung begründet, der postuliert, dass sich das Kind Wissen und Begriffe über die aktive sensomotorische Auseinandersetzung mit seiner Umwelt aneignet („Begriff kommt von Begreifen“). Da einige Studien bei sehr unreif geborenen Kindern eine bedeutsame Verzögerung im Sprachverständnis und in der Satzbildung im Alter von drei und fünf Jahren gegenüber Reifgeborenen aus vergleichbarer Sozialschicht berichten (Grunau, Kearney & Withfield, 1990, Luoma, Herrgard, Martikainen & Ahonen, 1998), scheint es interessant zu untersuchen, ob systematische Unterschiede in der Berührungsduer zwischen Reif- und Frühgeborenen beobachtet werden können.

Ähnliches gilt für die orale Exploration als einem Sonderfall der taktilen Exploration. Innerhalb des normalen Entwicklungsverlaufes nimmt die Tendenz, Dinge mit dem Mund zu explorieren, in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres stark ab. Kinder mit geistiger Behinderung, wie etwa dem Down-Syndrom, zeigen dieses Verhalten jedoch wesentlich länger. Folglich könnte das orale Explorationsverhalten Hinweise auf Entwicklungsverzögerungen geben. Konkrete Studien zum Thema gibt es bislang noch nicht, so dass die vorliegende Untersuchung hier Neuland betritt. Auf der Basis der bestehenden Literatur lassen sich vorab folgende Hypothesen formulieren:

Geht man von der Annahme aus, dass neurologisch unauffällige Frühgeborene sich als Gesamtgruppe vergleichbar entwickeln wie Reifgeborene, so würde man bei keiner der beschriebenen Aufgabentypen Unterschiede im Aufmerksamkeitsverhalten erwarten. Die visuell basierten Explorationszeiten könnten bei den Frühgeborenen sogar kürzer ausfallen als bei den Reifgeborenen, weil postterm korrigierte Frühgeborene, wie sie im vorliegenden Fall untersucht wurden, durchschnittlich zwei Monate länger auf der Welt sind und damit mehr Zeit gehabt haben, natürliche Objektkategorien zu bilden als die Reifgeborenen. Auf der Grundlage dieser Vorerfahrungen sollten sie die vorgegebene Information effizienter verar-

beiten. Im Hinblick auf Habituation- und Dishabituationseffekte wären ebenfalls vergleichbare Leistungen beider Gruppen oder sogar bessere Leistungen der Frühgeborenen zu erwarten.

Ausgehend von bestehenden Untersuchungen zu Habituation- und Kategorisierungsleistungen (Rose, Feldman & Jankowski, 2004; 2005; Mash et al., 1998), sowie von Studien zur kognitiven Entwicklung Frühgeborener im Vergleich zu Reifgeborenen (vgl. Bhutta et al., 2002, Wolke & Meyer, 1999) ist eine andere Möglichkeit wahrscheinlicher: Demnach sollten Frühgeborene (oder zumindest die besonders risikobehaftete Subgruppe der SGA-Frühchen) bereits im Säuglingsalter eine weniger effiziente Informationsverarbeitung und schlechtere Kategorisierungsleistungen zeigen als die Gruppe der Reifgeborenen. Im vorliegenden Fall würde man konkret erwarten, dass die Frühgeborenen längere Blickzeiten, möglicherweise auch längere Examinationszeiten und mehr orale Exploration, aber weniger Berührung von Objekten zeigen. Darüber hinaus sollten sie schwächer ausgeprägte Habituation- bzw. Dishabituationsreaktionen aufweisen als die Reifgeborenen. Ob diese Erwartungen zutreffen, wird nachfolgend überprüft. Wie bereits angedeutet, interessiert uns dabei insbesondere auch der Vergleich von SGA- und AGA- Frühgeborenen, weil die Bedeutung dieses Risikofaktors für die frühkindliche Denkentwicklung bislang nicht losgelöst von anderen medizinischen Risiken analysiert wurde.

Methode

Stichprobe

Es nahmen insgesamt 38 frühgeborene und 35 reifgeborene Kinder im Alter von 7 Monaten (Gestationsalter) aus dem Raum Heidelberg an der Untersuchung teil. Das Alter der Frühgeborenen wurde postterm korrigiert, um auszuschließen, dass eventuell beobachtbare Unterschiede zur Gruppe der Termingeborenen auf normale hirnphysiologische Reifungsprozesse zurückzuführen sind (Brandt & Sticker, 1991).

Die Adressen der Reifgeborenen waren uns von den lokalen Behörden im Rahmen der Amtshilfe übermittelt worden. Alle Eltern hatten vor

Versuchsbeginn angegeben, dass ihre Kinder termingerecht und ohne medizinische Komplikationen geboren wurden.

Die Adressen der Frühgeborenen stammten aus einer Kartei der Universitätskinderklinik Heidelberg. Einschlusskriterien für Frühgeborene waren eine Geburt vor der vollendeten 33. Schwangerschaftswoche und unauffällige Befunde bei einer kinderneurologischen Nachuntersuchung im Sozialpädiatrischen Zentrum der Universitäts-Kinderklinik. Im Rahmen dieser Nachsorge wurde mit den Frühgeborenen die Mental Scale des Bayley-Tests durchgeführt. Alle Eltern erhielten zunächst einen Einladungsbrief mit Rahmeninformationen zur Studie. Sie wurden außerdem telefonisch kontaktiert und gefragt, ob sie bereit seien, an der Untersuchung teilzunehmen.

Die Daten von sechs untersuchten Kindern (vier Früh- und zwei Reifgeborene) konnten bei der Analyse beider Aufgaben nicht berücksichtigt werden, weil die Kinder vorzeitig abgebrochen hatten ($N = 2$) oder Fehler bei der Versuchsdurchführung gemacht wurden ($N = 1$). Drei frühgeborene Kinder mussten wegen starken Schielens oder dem Tragen einer Brille ausgeschlossen werden, weil ihre Blickbewegungen von den Kowiefern nicht beurteilt werden konnten. Ein Teil der Kinder absolvierte die beiden visuellen Aufgaben, die unmittelbar hintereinander präsentiert wurden, brach jedoch die Objektexaminationsaufgabe ab ($N = 4$). Bei drei Kindern, die die visuelle Aufgabe komplettiert hatten, traten technische Fehler bei der Durchführung der Objektexaminationsaufgabe auf. Ein anderer, größerer Teil der Kinder brach bei den visuellen Aufgaben ab, komplettierte dann jedoch die Objektexaminationsaufgabe ($N = 18$). Bei vier Kindern traten technische Fehler bei der Präsentation der visuellen Aufgabe auf, sie führten aber die Objektexaminationsaufgabe vollständig durch.

Folglich stammen die Datensätze für die visuellen Aufgaben und die Objektexaminationsaufgabe nicht von exakt den gleichen Stichproben Früh- bzw. Reifgeborener. Es gelang jedoch bei etwa der Hälfte der Kinder (16 Reifgeborene, 15 Frühgeborene) einen kompletten Datensatz in die Analyse einzubeziehen. Ziel der Rekrutierung war es, am Ende für beide

Aufgabenarten jeweils Datensätze von 22 Reif- und 22 Frühgeborenen zur Verfügung zu stellen. Tabelle 1a enthält detaillierte Informationen über die Stichprobenzusammensetzung. Als SGA-Frühchen wurden Kinder klassifiziert, deren Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile des dem Gestationsalter entsprechenden Gewichtes lag. Tabelle 1b gibt einen Überblick über die neonatale Risikobelastung der untersuchten Frühgeborenen.

Tabelle 1a.

Stichprobenbeschreibung für die visuelle Kategorisierungsaufgabe (VHT) und die Objektexaminationsaufgabe (OET). Angaben zu Reifgeborenen (RG) und Frühgeborenen (FG) mit den beiden Subgruppen Small for Gestation Age (SGA) und Average for Gestation Age (AGA): Anzahl von Mädchen (w) und Jungen (m), Mittelwert und Range für die Schwangerschaftswoche (SSW), das Geburtsgewicht (in Gramm) sowie den Mental Index der Bayley Scales.

		w	m	SSW	Gewicht	Mental Index
VHT	RG	11	11	*	*	*
	FG	11	11	30 (24-33)	1242 (450-2660)	103 (92-109)
	SGA	6	3	29	899	102
	AGA	5	8	30	1522	104
OET	RG	11	11	*	*	*
	FG	11	11	30 26-33	1239 450-1960	105 92-111
	SGA	5	2	30	884	102
	AGA	6	9	30	1405	106

* Es liegen keine Angaben zur Berechnung von Durchschnittswerten vor.

Tabelle 1b.

Risikodokumentation für die Frühgeborenen, getrennt nach Average for Gestation Age (AGA-) und Small for Gestation Age (SGA-) Frühgeborenen.

Risikofaktor	SGA-Frühchen	AGA-Frühchen
	N= 10	N= 17
Atemnotsyndrom	5	6
Hirnblutung (Grad I / II)	2	2
Bronchopulmonale Dysplasie	3	2
Retinopathie	3	3
Sepsis	1	1
Beatmung (3-28 Tage)	2	5

Material

Wie bereits erwähnt, wurden insgesamt zwei visuelle Aufgaben (superordinate level: Tiere vs. Fahrzeuge; basic level: Autos vs. Laster) präsentiert. Die Bilder waren 30 cm x 30 cm groß und wurden in einem Abstand von 80 cm (Bildmittelpunkt zu Bildmittelpunkt) dargeboten. Die Miniaturmodelle für die Objektexaminationsaufgabe waren zwischen 3,5 und 12,5 cm groß und stammten aus gängigen Spielwarenläden. Es wurde darauf geachtet, dass innerhalb der einzelnen Kategorien eine möglichst große Bandbreite von unterschiedlich aussehenden Stimuli präsentiert wurde. Das Material bestand in allen Aufgaben aus 11 Exemplaren pro Kategorie.

Versuchsablauf

Die Kinder kamen mit einem Elternteil (in aller Regel den Müttern) zum Versuch. Nach einer kurzen Aufwärmphase bat die Versuchsleiterin die Mütter mit ihren Kindern in den Versuchsraum und setzte das Kind in einen Hochstuhl vor eine Video-Präsentationswand. Kinder, die Körperkontakt zur Mutter halten wollten, saßen auf ihrem Schoß. Mit Powerpoint wurde die Darbietung der visuellen Aufgaben realisiert. Jede Aufgabe bestand aus insgesamt fünf Habituation- und zwei Testdurchgängen. Im Rahmen der Habituationssphase wurden insgesamt fünf verschiedene Bild-

paare in Serie dargeboten. Jedes Kind erhielt eine andere Sequenz der Bildpaare, so dass jedes Bild innerhalb der gesamten Abfolge in jeder Position gleich häufig vorkam. Die Darbietungsdauer betrug 15 Sekunden pro Bildpaar. Unmittelbar im Anschluss folgten die beiden Testdurchgänge von jeweils 15 Sekunden Länge. Hier wurde in einem ersten Durchgang ein neues Exemplar der vertrauten Kategorie mit einem der kontrastierten Kategorien kombiniert und im zweiten Durchgang die rechts-links Position der gleichen Objekte ausgetauscht. Die Wahl der Testexemplare und ihre Kombination mit einem Exemplar der Habituationsskategorie wurden über die Stichprobe hinweg systematisch variiert. Die Mütter waren instruiert, während des Versuches die Augen zu schließen und nicht mit ihrem Kind zu interagieren.

Als erstes wurde die *superordinate level Aufgabe* (Tiere vs. Fahrzeug) präsentiert, wobei die Kinder an Tiere gewöhnt wurden und in der Testphase ein Fahrzeug erhielten. Direkt im Anschluss begann die *basic level Aufgabe* (Autos vs. Laster). Hier wurde die Hälfte der Kinder an Autos gewöhnt und erhielt einen Laster als Testexemplar der kontrastierenden Kategorie, während es sich bei der anderen Hälfte genau umgekehrt verhielt.

Der Versuchsablauf für die visuelle Aufgabe betrug insgesamt fünf Minuten. Musste die Durchführung vorzeitig abgebrochen werden, weil das Kind zum Beispiel anfing zu weinen, so wurde nach einer kurzen Pause trotzdem mit der Objektexaminationsaufgabe fortgefahrene. Auch die Objektexaminationsaufgabe dauerte ca. 5 Minuten.

Vor Beginn dieser Versuchsphase wechselte das Kind seine Position und wurde in einen Hochstuhl an einem Spezialtisch platziert. Die Versuchsleiterin saß schräg vor dem Kind, die Mutter schräg dahinter. Das Kind erhielt nacheinander für jeweils 20 Sekunden insgesamt 11 Exemplare der gleichen Kategorie und im zwölften Durchgang ein Exemplar der kontrastierten Kategorie zum freien Spiel. Dabei wurde die Hälfte der Kinder an Menschenfiguren habituiert und die andere Hälfte an Möbel, wobei

die Reihenfolge der Exemplare innerhalb beider Gruppen wiederum systematisch variiert wurde.

Die Versuchsleiterin präsentierte jedes Objekt ohne Kommentar. Zur Überwachung der Dauer einzelner Durchgänge leuchtete hinter dem Rücken des Kindes ein Lämpchen für 20 Sekunden auf, nachdem die Versuchsleiterin einen Timer angeschaltet hatte, sobald das Objekt erstmals vom Kind beachtet wurde. Fiel ein Objekt während der Präsentationszeit herunter, wurde es rasch wieder aufgehoben und erneut in Reichweite platziert. Wollte das Kind mit der Mutter oder der Versuchsleiterin interagieren, so waren diese instruiert, während des Durchgangs nicht zu sprechen und mit ihrem Blick die Aufmerksamkeit des Kindes wieder auf das Objekt zu lenken. In allen drei Aufgaben wurde das Verhalten des Kindes mit Hilfe einer Videokamera aufgezeichnet und später von zwei unabhängigen Kodierern mit Stoppuhren ausgewertet.

Auswertung

Die Auswertung bezog sich auf unterschiedliche Maße. Im Falle der visuellen Aufgaben wurde gemessen, wie lange das Kind in jedem Durchgang insgesamt auf jedes der beiden Bilder eines Paares schaute (*looking*). Die Beobachterübereinstimmung für dieses Maß lag mit durchschnittlich $r = .98$ sehr hoch. Im Falle der Objektexaminationsaufgabe wurden mehrere Parameter pro Durchgang gemessen: Dies betraf die kumulierte Blickzeit (*looking*), Examinationsdauer (*examining*), Berührungsduer (*touching*) und orale Explorationsdauer (*mouthing*). Als Blickzeit wurde definiert, wenn das Kind Augenkontakt zum Objekt hatte. Die Examinationsdauer stellt eine Teilmenge der Blickzeit dar. Sie bezieht sich nur auf jene Phasen, in denen das Kind aktiv Information über das Objekt aufnimmt, was sich an einer Kombination von visueller und taktiler Exploration sowie einem konzentrierten Gesichtsausdruck festmachen lässt (Ruff, 1986). Die Berührungsduer wurde definiert als Zeit, in der das Kind das Objekt mit den Händen berührt oder untersucht. Zusätzlich wurde die Dauer der oralen Exploration, als Zeit, die ein Kind ein Objekt am

oder im Mund hatte, daran lutschte, leckte oder kaute. Die Beobachterübereinstimmung lag für „looking“ bei $r = .96$, für „examining“ bei $r = .96$, für „touching“ bei $r = .97$ und für „mouthing“ bei $r = .99$. Wie diese Werte verdeutlichen, kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass alle abhängigen Maße objektiv und reliabel erfasst werden konnten. Die Mittelwerte beider Kodierer für jedes Maß dienten als Rohdaten für alle weiteren Auswertungen.

Diese bezogen sich auf die Gesamtdauer des betreffenden Verhaltens während der Habituationssphase, den Vergleich zwischen der ersten und zweiten Hälfte der Habituationsdurchgänge (zur Bestimmung der *Habituationseffekte*) sowie den Vergleich zwischen dem letzten Exemplar der Habituationskategorie und dem Exemplar der kontrastierenden Kategorie (*Kategorisierungseffekt*). Der Kategorisierungseffekt wurde im Falle der visuellen Aufgaben berechnet, nachdem zuvor die Blickzeiten für jedes Bild über beide Testdurchgänge hinweg gemittelt worden waren. Im Falle der Objektexaminationsaufgabe wurden hierfür die Explorationszeiten für die beiden letzten Durchgänge miteinander verglichen (getrennt für looking, examining, mouthing, touching).

Ergebnisse zur visuellen Aufgabe

Gesamtblickzeit im Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen

Ein Vergleich der Gesamtblickzeit in der Habituationssphase zwischen Früh- und Reifgeborenen ergab, dass die Frühgeborenen in beiden Aufgaben (superordinate und basic level Kontrast) jeweils geringere Blickzeiten aufwiesen (superordinate: $M= 6.69$; $SD= 1,98$; basic: $M= 5,57$; $SD= 2,98$) als die Reifgeborenen (s. Tabelle 2), wobei in Einzelvergleichen nur der Unterschied für die superordinate Aufgabe signifikant ausfiel, $t(42) = 2.38$, $p < .05$.

Gesamtblickzeit im Vergleich zwischen SGA- und AGA-Frühchen

Eine detaillierte Analyse, bei der innerhalb der Frühgeborenenengruppe zwischen SGA- und AGA-Frühchen unterschieden wurde, lieferte interessante Zusatzinformation. Hier ergab sich ebenfalls für die superordinate level Aufgabe ein signifikanter Gruppenunterschied, wobei die SGA-Frühchen insgesamt längere Blickzeiten aufwiesen als die Nicht-SGA-Frühchen, $t(20) = -2.24$, $p < .05$. Auch in der basic level Aufgabe zeigten die SGA-Frühchen numerisch längere Blickzeiten als die AGA-Gruppe, die Mittelwertsdifferenz erreicht hier jedoch nicht das Signifikanzniveau (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2.

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Gesamtblickzeit Reifgeborene, SGA- und AGA-Frühchen, getrennt nach Ebene des kategorialen Kontrasts (superordinate, basic).

	Reifgeborene		SGA-Frühchen		AGA-Frühchen	
	N = 22		N = 10		N = 17	
	M	SD	M	SD	M	SD
Superordinate	8.25	2.36	7.73	1.72	5.97	1.88
Basic	6.87	2.43	6.74	2.92	4.75	2.85

Habituationseffekte

Eine Varianzanalyse mit Gruppe (Früh- vs. Reifgeborene) als unabhängiger Variable und Habituationssphase (1, 2) als abhängiger Messwiederholungsvariable ergab für die superordinate level Aufgabe einen signifikanten Haupteffekt für Gruppe, $F(1, 42) = 5.67$, $p < .05$, aber keinen signifikanten Habituation- oder Interaktionseffekt. Es war folglich in keiner Gruppe eine statistisch bedeutsame Abnahme der Blickzeiten während der Habituationssphase zu beobachten. Wie bereits dargestellt, lagen die Blickzeiten der Frühgeborenen aber in beiden Habituationssphasen unter denen der Kontrollgruppe.

Eine vergleichbare Varianzanalyse innerhalb der Frühgeborenengruppe mit der zweistufigen unabhängigen Variablen SGA/AGA ergab ebenfalls keinen signifikanten Habituationseffekt, jedoch wiederum einen signifikanten Haupteffekt SGA/AGA, $F(1,20) = 5.03, p < .05$, der darauf zurück zuführen ist, dass die SGA-Kinder in beiden Habituationssphasen längere Blickzeiten aufwiesen als die AGA-Kinder. Auch wenn die AGA-Frühchen einen numerisch deutlich stärkeren Habituationseffekt zeigten als die SGA-Frühchen, fiel dieser Unterschied nicht signifikant aus.

Vergleichbare Varianzanalysen für die basic level Aufgabe ergaben einen signifikanten Habituationseffekt für die Gesamtgruppe, $F(1,42) = 5.48, p < .05$. Die Kinder zeigten einen Rückgang der Blickzeiten während der Habituationssphase. Die zugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 3 referiert.

Tabelle 3.

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) für Reif- und Frühgeborene (SGA-, AGA-Frühchen), getrennt nach Ebene des kategorialen Kontrasts (superordinate, basic) und Habituationssphase (Hab 1, Hab 2).

		Reifgeborene		SGA-Frühchen		AGA-Frühchen	
		$N = 22$		$N = 10$		$N = 17$	
		M	SD	M	SD	M	SD
Superordinate	Hab 1	8.09	2.54	7.46	1.61	6.43	2.49
	Hab 2	8.41	2.89	8.00	2.88	5.50	1.82
Basic	Hab 1	7.27	2.61	7.06	2.92	4.90	2.79
	Hab 2	6.46	2.67	6.42	3.21	4.60	2.99

Dishabituationseffekte

Zur Überprüfung von möglichen Dishabituationseffekten wurde zunächst für die superordinate level Aufgabe eine Varianzanalyse mit Gruppe (Frühgeborene, Reifgeborene) als unabhängiger Variablen und Testexemplar (vertraut, unvertraut) als abhängiger Meßwiederholungsvariable durchgeführt. Hier ergab sich lediglich ein Haupteffekt Gruppe, $F(1,42) =$

6.44, $p < .05$. Auch in der Testphase zeigte die Frühchengruppe signifikant kürzere Blickzeiten ($M = 3.00$; $SD = 1.34$) als die Reifgeborenen (S.Tab.4). Die Vergleiche zwischen SGA- und AGA-Frühchen ergaben einen marginal signifikanten Haupteffekt, $F(1,20) = 3.93$, $p = .06$. Wie in der Habituationssphase hatten die SGA-Frühchen auch in den Testdurchgängen längere Blickzeiten als die AGA-Frühchen. Vergleichbare Varianzanalysen mit den Daten der basic level Aufgabe ergaben keinerlei signifikante Ergebnisse. Tabelle 4 referiert die zugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen. Bevor die Befunde interpretiert und in einen größeren Zusammenhang eingeordnet werden, erfolgt zunächst die Auswertung der Daten zur Objektexaminationsaufgabe.

Tabelle 4.

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) der Blickzeiten für Reif- und Frühgeborene (SGA-, AGA-Frühchen), getrennt nach Ebene des kategorialen Kontrasts (superordinate, basic) und Testexemplar (Test 1: vertraute Kategorie, Test 2: kontrastierte Kategorie)

		Reifgeborene		SGA-Frühchen		AGA-Frühchen	
		N = 22		N = 10		N = 17	
		M	SD	M	SD	M	SD
Superordinate	Test 1	3.60	1.95	3.26	1.40	2.69	1.15
	Test 2	4.38	2.46	3.68	1.57	2.64	1.36
Basic	Test 1	3.22	2.41	2.52	1.36	2.44	1.29
	Test 2	2.79	1.39	3.04	1.76	2.41	1.76

Ergebnisse zur Objektexaminationsaufgabe

Gesamtblickzeit und Examinationsdauer im Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen

Anders als bei der visuellen Aufgabe ergaben sich im Rahmen der Objektexaminationsaufgabe keine systematischen Gruppenunterschiede bezüglich der Gesamtblickzeit oder der Examinationsdauer zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen. Auch der Vergleich zwischen SGA- und

AGA-Frühgeborenen lieferte keine signifikanten Ergebnisse. Tabelle 5 referiert die zugehörigen Mittelwerte und Standardabweichungen:

Tabelle 5.

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) für Reif- und Frühgeborene (SGA-, AGA-Frühchen), getrennt nach Blick- und Examinationsdauer in Sekunden.

	Reifgeborene		SGA-Frühchen		AGA-Frühchen	
	N = 22		N = 10		N = 17	
	M	SD	M	SD	M	SD
Blickdauer	9.66	2.82	9.51	1.87	10.42	2.69
Examination	5.48	2.26	4.86	1.55	5.80	2.09

Gesamtdauer der manuellen und oralen Exploration im Vergleich zwischen Früh- und Reifgeborenen

Früh- und Reifgeborene wiesen insgesamt vergleichbare Werte bezüglich der Gesamtdauer der manuellen und oralen Exploration auf. Keiner der zugehörigen Mittelwertsunterschiede fiel signifikant aus. Allerdings ergab der Vergleich zwischen SGA- und AGA-Frühgeborenen im Hinblick auf die manuelle Exploration einen überraschenden Befund: SGA-Frühchen explorierten die Objekte wesentlich weniger manuell als AGA-Frühchen, $t(20) = 3.18, p < .01$. Tabelle 6 dokumentiert die zugehörigen Zahlen.

Tabelle 6.

Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) für Reif- und Frühgeborene (SGA-, AGA-Frühchen), getrennt nach manueller und oraler Explorationsdauer in Sekunden.

	Reifgeborene		SGA-Frühchen		AGA-Frühchen	
	N = 22		N = 10		N = 17	
	M	SD	M	SD	M	SD
Manuelle Exploration	17.36	2.80	14.04	3.48	17.77	2.05
Orale Exploration	5.71	3.55	4.12	2.63	4.45	4.25

Habituations- und Dishabituationseffekte

Zur Bestimmung von Habituations- und Dishabituationsreaktionen im Rahmen von Objektexaminationsaufgaben wird typischerweise die Examinationsdauer als abhängiges Maß verwendet (s. Mandler & McDonough, 1993; 1998; Pauen, 2001, 2002a, 2002b). In Einklang mit Vorläufigerstudien wurde zunächst festgestellt, dass die Gesamtgruppe sowohl einen Habituationseffekt, $F(1,42) = 11.26, p < .01$, als auch eine Dishabituationsreaktion zeigte, $F(1,42) = 31.26, p < .001$. Darüber hinaus ergaben sich keinerlei signifikante Gruppenunterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen oder zwischen SGA- und AGA-Frühchen hinsichtlich der Habituation, wohl aber hinsichtlich der Dishabituation. Konkret zeigten die Frühgeborenen in der Testphase eine längere Examinationsdauer als die Reifgeborenen, $F(1, 42) = 3.94, p < .05$, die vorwiegend auf die Stärke der Orientierungsreaktion beim Kategorienwechsel zurückzuführen ist.

Abbildung 1 zeigt den Verlauf der Examinationsdauer über den gesamten Versuch hinweg, getrennt nach Früh- und Reifgeborenen. Die Differenzierung von SGA- und AGA-Frühchen ergab bei diesen Analysen keine bedeutsamen Gruppenunterschiede und wird daher nicht dargestellt.

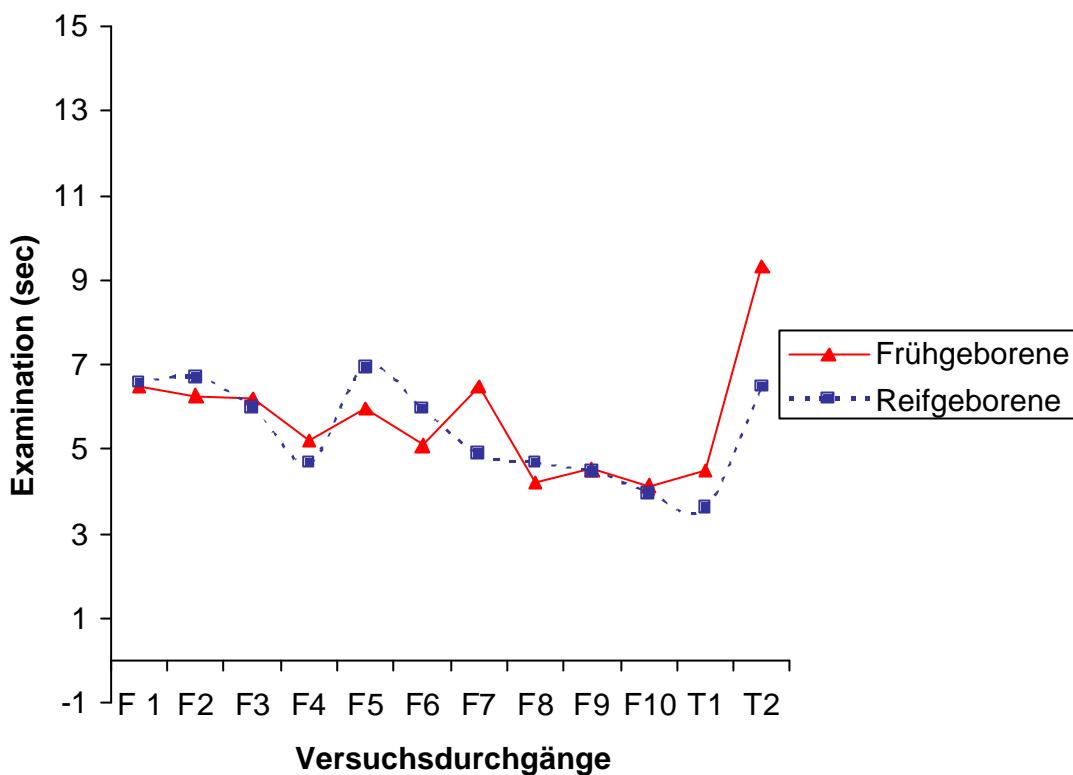


Abbildung 1

Verlauf der mittleren Examinationsdauer in Sekunden über die sämtliche Familiarisierungsdurchgänge (F1-F10) sowie die Testdurchgänge (T1, T2), getrennt nach Frühgeborene (durchgezogen) und Reifgeborene (gepunktet).

Gesamtdiskussion

Ergebnisse zur visuellen Aufgabe

Ein zentrales Ergebnis der vorliegenden Analysen besteht darin, dass zwischen Reifgeborenen und Frühgeborenen hinsichtlich der visuellen Verarbeitung in einer Habituation- Dishabituationsaufgabe Unterschiede deutlich wurden: Die Frühgeborenen wiesen als Gesamtgruppe kürzere Blickzeiten auf als die Reifgeborenen. Dieses Ergebnis scheint zunächst überraschend, weil kürzere Blickzeiten in der Literatur häufig als Hinweis auf eine effizientere Informationsverarbeitung gedeutet werden. So korreliert die Blickdauer in Habituationsaufgaben negativ mit dem späteren IQ (Bornstein & Sigman, 1986; Rose, Slater & Perry, 1986; Sigman, Cohen, Beckwith, Asarnow & Parmelee, 1991). Bezogen auf die vorliegende Stichprobe ist nicht anzunehmen, dass die Frühgeborenen im Durchschnitt in-

telligenter sind als die Reifgeborenen. Zumindest war der Mental Index der Bayley Scales in der Frühgeborenengruppe im Normbereich. Allerdings gilt es zu beachten, dass – anders als in Vorläuferstudien - nur neurologisch unauffällige Frühgeborene mit geringen neonatalen Komplikationen am korrigierten Geburtstermin untersucht wurden. Das bedeutet, dass sie fast zwei Monate länger auf der Welt waren als die Vergleichsgruppe der Reifgeborenen. Unterstellt man, dass das Verhalten von Kindern ab sieben Monate zumindest teilweise durch Vorerfahrungen beeinflusst ist (vgl. Mandler, 2004), so liegt die Vermutung nahe, dass die hier untersuchten Frühgeborenen deutlich mehr Gelegenheit hatten, Erfahrungen mit Objekten zu sammeln, bevor sie ins Labor kamen, als die Reifgeborenen. Ferner dürfte ihr visuelles System mehr Übung bei der Enkodierung von Objekteigenschaften und der Bildung mentaler Repräsentationen haben, was die kürzeren Blickzeiten in den visuellen Aufgaben erklären könnte.

Sollte der Grad an Vorwissen tatsächlich eine wichtige Rolle gespielt haben, so hat er allerdings nicht dazu geführt, dass die Abstraktionsleistung besser wurde, denn weder in der Habituation - noch in der Kategorisierungsstärke ergaben sich statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen Früh- und Reifgeborenen. Wollte man überprüfen, ob Unterschiede im Vorwissen tatsächlich geeignet sind, die vorliegenden Befunde zu erklären, müsste man zusätzlich noch eine Gruppe von Frühgeborenen, deren Geburtstermin nicht korrigiert wurde sowie eine Gruppe von Termingeschorenen, die bezüglich ihrer Lebensdauer mit dieser Stichprobe parallelisiert wurden, untersuchen. Durch gezielte Vergleiche zwischen allen vier Gruppen ließe sich die Bedeutung von Reifung und Erfahrung besser abschätzen als dies bei dem hier vorliegenden Studiendesign möglich ist.

Will man wissen, ob die gewählte visuelle Aufgabe geeignet ist, Kinder mit besonderen Entwicklungsrisiken zu identifizieren, sind vor allem die Analysen zum Vergleich zwischen SGA- und AGA-Frühchen interessant. Hier bestehen keinerlei Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Ausmaß der Vorerfahrungen, wohl aber im Hinblick auf das Risiko für Entwicklungsstörungen. Wie festgestellt wurde, wiesen die SGA-Frühchen in-

nerhalb der Gruppe der Frühgeborenen signifikant längere Blickzeiten auf als die AGA-Frühchen – ein Befund, der auf eine vergleichsweise langsame oder weniger effiziente Informationsverarbeitung hindeutet. Die Stabilität dieser Beobachtung wird dadurch untermauert, dass entsprechende numerische Gruppenunterschiede für beide Aufgaben beobachtet wurden und auf dem superordinate level auch das Signifikanzniveau erreichten. Auch hier scheint es durchaus lohnend, parallele Vergleiche für Reifgeborene vorzunehmen, denn auch hier gibt es SGA- und AGA-Neugeborene.

Überraschend war das weitgehende Ausbleiben von Habituationseffekten oder Dishabituationseffekten für alle Gruppen und Subgruppen. Vor dem Hintergrund von Befunden, die in der Literatur berichtet werden, war dieses Ergebnis nicht zu erwarten. Verschiedene Autoren berichten, dass die Kategorienbildung auf beiden Abstraktionsebenen schon ab zwei bis vier Monaten zu beobachten ist (Behl-Chadha, 1996; Quinn & Johnson, 2000). Als Erklärung für die fehlende Replikation kommen verschiedene Argumente in Betracht: Zum einen ist die Gruppe der untersuchten Kinder insgesamt sehr heterogen, was sich unter anderem in einer vergleichsweise großen Streuung der Werte für Blickzeiten zeigt. Diese erhöhte Varianz macht es eher unwahrscheinlich, dass Veränderungen über die verschiedenen Durchgänge hinweg signifikant werden. Ein weiteres Argument bezieht sich auf die Heterogenität des gewählten Materials, das die Kategorienbildung in der superordinate-level Aufgabe erschwert haben könnte. In der basic-level Aufgabe hingegen, deren einzelne Objekte visuell mehr Ähnlichkeit untereinander aufweisen, konnte für die Gesamtgruppe ein signifikanter Habituationseffekt beobachtet werden. Am plausibelsten scheint es anzunehmen, dass mehrere Faktoren das Ausbleiben von Dishabituationseffekten erklären.

Da das primäre Ziel der eigenen Arbeit nicht darin bestand, existierende Kategorisierungsbefunde zu replizieren, sondern Hinweise auf unterschiedliche Verarbeitungsprozesse bei Reifgeborenen einerseits und verschiedenen Subgruppen von Frühgeborenen andererseits zu suchen,

sind die geschilderten Beobachtungen dennoch von substantieller Bedeutung für die Forschung zur Frühdiagnostik.

Ergebnisse zur Objektexaminationsaufgabe

Die Befunde zur Objektexaminationsaufgabe scheinen in verschiedener Hinsicht aufschlussreich: Zunächst fällt auf, dass unter Berücksichtigung keines der insgesamt vier verschiedenen abhängigen Maße (Blickzeit, Examinationszeit, manuelle und orale Explorationsdauer) die Gesamtdauer der Aufmerksamkeit während der Habituationssphase zwischen Früh- und Reifgeborenen differenzierte. Die für die visuelle Aufgabe gefundenen Gruppenunterschiede konnten also nicht repliziert werden, obwohl die Stichproben sich zu großen Teilen überschnitten.

Dieses Befundmuster dokumentiert, dass das Explorationsverhalten von Kindern zwischen verschiedenen Aufgaben stark variieren kann (s. auch Oakes & Ribar, 2005) und man nicht ohne weiteres von den Leistungen in einer Aufgabe auf die Leistungen in einer anderen Aufgabe schließen darf. Konkret scheint die Objektexaminationsaufgabe für alle Kinder deutlich einfacher gewesen zu sein als die beiden visuellen Aufgaben. Das zeigt sich unter anderem daran, dass für die Gesamtgruppe in der OET sowohl ein Habituationseffekt als auch ein Dishabituationseffekt auftrat, während im Kontext der VHT lediglich eine Habituation auf dem basic level zu beobachten war. Möglicherweise trat im Rahmen der OET bei allen untersuchten Gruppen ein Deckeneffekt auf, weil sowohl Früh- als auch Reifgeborene auf stabiles Vorwissen über Menschen und Möbel zurückgreifen konnten.

In Einklang mit dieser Interpretation zeigten beide Subgruppen von Frühgeborenen in der OET gleich lange Blick- und Examinationszeiten. Man darf also nicht annehmen, dass SGA-Frühchen visuelles Material grundsätzlich länger explorieren als AGA-Frühchen. Das hängt vielmehr von der Aufgabe ab. Man könnte spekulieren, dass folgender Zusammenhang zwischen Aufgabenart, Explorationsdauer und Kategorisierungsleistung besteht: Je einfacher die Aufgabe ist und je mehr Vorwissen die Kinder mit den vorgegebenen Stimuli verbinden, desto geringer werden die

Gruppenunterschiede zwischen Risiko- und Normalstichproben sein, wenn die Risikogruppen terminkorrigiert untersucht werden. Wollte man diese Interpretation absichern, so wäre es allerdings erforderlich, dass der Schwierigkeitsgrad einer gegebenen Aufgabe vor Versuchsbeginn bekannt ist. Dies war in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall.

Deutliche Unterschiede zwischen SGA- und AGA-Frühchen fanden sich hinsichtlich der manuellen Exploration: SGA-Frühchen explorierten die Objekte deutlich weniger mit den Händen als AGA-Frühchen. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen von Ruff (1984) überein, nach denen eine Gruppe von „high-risk“ Frühgeborenen in den Aufgaben zur Objekt-exploration weniger „handling, fingering, rotating und transfering“ zeigten als eine „low-risk“ Frühgeborenengruppe. Geringere manuelle Exploration wird als Risikofaktor für die weitere kognitive Entwicklung diskutiert, weil dadurch weniger Gelegenheit zur Aufnahme von Informationen über Objekteigenschaften besteht. Allerdings könnte die geringere manuelle Exploration der SGA Kinder auch mit Verzögerungen in der feinmotorischen Entwicklung zusammenhängen. Ob diese Beobachtung im Sinne der Arbeiten von Kiese-Himmel (Kiese-Himmel & Schiebusch-Reiter, 1995) prognostische Relevanz für die Genese von Sprachentwicklungsstörungen hat, lässt sich vorerst nicht klären. Dazu müsste man die betreffenden Frühgeborenen später nochmals bezüglich ihrer Sprachentwicklung untersuchen. Bereits zum jetzigen Zeitpunkt wird jedoch deutlich, dass es durchaus Sinn macht, nicht nur visuell basierte Maße der Aufmerksamkeit in Gruppenvergleiche einzubeziehen, wenn man potenzielle Prädiktoren für die weitere geistige Leistung ermitteln möchte.

Fazit

Ein wichtiges Fazit des vorliegenden Beitrags besteht darin, dass experimentelle Paradigmen der kognitiven Säuglingsforschung grundsätzlich das Potential haben, als Grundlage für die Entwicklung innovativer Verfahren zur Identifikation von Risikopopulationen zu dienen (s. auch Rose et al., 2005). So ist es im vorliegenden Fall gelungen, systematische Unter-

schiede zwischen Früh- und Reifgeborenen einerseits und zwischen SGA- und AGA-Frühchen andererseits abzubilden, obwohl alle untersuchten Kinder keine neurologischen Auffälligkeiten aufwiesen und die Gruppen vergleichbare Werte in standardisierten Entwicklungstests erreichten. Damit handelte es sich um eine positiv selegierte Stichprobe. Konkret konnten wir feststellen, dass Frühgeborene in der visuellen Aufgabe insgesamt kürzere Blickzeiten aufwiesen als die Reifgeborenen, aber innerhalb der Gruppe der Frühgeborenen die SGA-Frühchen längere Blickzeiten erreichten als die AGA-Frühchen. Im Rahmen der Objektexaminationsaufgabe fanden sich systematische Gruppenunterschiede im Hinblick auf die manuelle Exploration von Spielzeugmodellen, die bei SGA-Frühchen deutlich kürzer ausfiel als bei AGA-Frühchen. Ferner wurde festgestellt, dass Frühgeborene insgesamt längere Examinationszeiten in der Testphase erkennen ließen als die Reifgeborenen.

Eine weitere wichtige Erkenntnis besteht darin, dass verschiedene experimentelle Aufgaben offensichtlich unterschiedliche Aspekte der Informationsverarbeitungskapazität abbilden, selbst wenn dieselben abhängigen Maße (z.B. visuelle Aufmerksamkeit) Verwendung finden. Konkret differenzierte die Gesamtblickdauer in der visuellen Aufgabe zwischen Früh- und Reifgeborenen, nicht aber in der Objektexaminationsaufgabe. Ist der Schwierigkeitsgrad einer Aufgabe zu gering (wie dies bei der OET der Fall gewesen sein könnte), sind Gruppenunterschiede weniger wahrscheinlich zu finden.

In der Literatur wird immer wiederholt berichtet, dass frühgeborene Säuglinge gegenüber Reifgeborenen generelle Defizite in der Informationsverarbeitung aufweisen (z.B. Rose & Wallace, 1985, Rose, Feldman, & Jankowski 2001; 2004; Rose et al. 2005). Angesichts der hier vorgelegten Daten muss diese Schlussfolgerung relativiert werden: Terminkorrigierte AGA-Frühchen zeigten im vorliegenden Fall keine entsprechenden Defizite, sondern eher bessere Leistungen als die Reifgeborenen. Lediglich die SGA-Frühchen zeigten in den experimentellen Aufgaben ein Verhalten, das auf Probleme bei der Informationsverarbeitung hindeuten könnte. Um ab-

schließend klären zu können, ob Frühgeburtlichkeit per se einen Risikofaktor darstellt, und ob speziell SGA-Frühchen ein erhöhtes Risiko tragen, müssen Kinder der genannten Gruppen zu einem späteren Zeitpunkt nochmals mit einem standardisierten IQ-Test untersucht werden.

Versucht man zu erklären, wieso unsere Ergebnisse zum Teil von denen früherer Untersuchungen abweichen, so gilt es zu bedenken, dass sich die meisten Befunde bereits vorliegender Studien auf Kinder beziehen, die in den 70-er und 80-er Jahre geboren wurden. Zu dieser Zeit war die Qualität der medizinischen Behandlung von Frühgeborenen nicht vergleichbar mit heutigen Verhältnissen. Außerdem wurden bestimmte Risikofaktoren in der Regel nicht genau spezifiziert. Dies gilt etwa für Befunde zur Schädelsonographien, die auch in Studien jüngeren Datums keine Erwähnung finden (vgl. z.B. Rose, Feldman & Jankowski, 2004; Rose et al., 2005). Folglich kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zumindest teilweise auf Kinder mit Hirnblutungen oder periventrikulärer Leukomalazien bezogen – Risiken, die bei der vorliegenden Stichprobe ausdrücklich ausgeschlossen wurden. Unsere Ergebnisse zu AGA-Frühchen deuten an, dass sich selbst sehr kleine Frühgeborene bei guter medizinischer Versorgung und anregender familiärer Umgebung im ersten Lebensjahr vergleichbar gut geistig entwickeln wie Reifgeborene, wenn keine zusätzlichen Risikofaktoren oder medizinische Komplikationen vorliegen.

Zur Weiterführung der vorgestellten Studie werden wir im nächsten Schritt auch nicht terminkorrigierte Frühgeborene erheben, um die Bedeutung der Vorerfahrungen für unsere bisherigen Ergebnisse besser abschätzen zu können. Für die bereits untersuchten Frühgeborenen sind weitere Erhebungen geplant, um Hinweise auf ihre weitere Sprach- und Intelligenzentwicklung zu erhalten.

Literaturverzeichnis:

- Anderson, P. & Doyle, L. W. (2003). Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Journal of the American Medical Association JAMA*, 289 (24), 3264-3272.

- Bayley, N. (1993). *Bayley scales of infant development*. (2. Aufl.). Orlando, FL: Psychological Corporation.
- Behl-Chadha, G. (1996). Basic-level and superordinate-like categorical representations in early infancy. *Cognition*, 60, 105-141.
- Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M. & Anand, K. J. S. (2002). Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm. *Journal of the American Medical Association JAMA*, 288 (6), 728-736.
- Bornstein, M. H. & Sigman, M. (1986). Continuity in mental development from infancy. *Child Development*, 57, 251-274.
- Brandt, I. (1983). Griffiths Entwicklungsskalen zur Beurteilung der Entwicklung in den ersten beiden Lebensjahren. Weinheim: Beltz.
- Brandt, I. & Sticker, E. J. (1991). Bedeutung der Alterskorrektur bei Frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 139, 16-21.
- Colombo, J. (2004). Visual attention in infancy: Process and product in early cognitive development. In M. I. Posner (Ed.), *Cognitive neuroscience of attention* (pp. 329-341). New York: Guilford.
- Colombo, J., Mitchell, D. W., Coldren, J. T. & Freeseman, L. J. (1991). Individual differences in infant visual attention: are short lookers faster processors or feature processors? *Child Development*, 62, 1247-1257.
- Colombo, J., Shaddy, D.J., Richman, W.A., Maikranz, J.M. & Blage, O.M. (2004). The developmental course of habituation in infancy and preschool outcome. *Infancy*, 5(1), 1-38.
- DIMDI, 1994. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (Band 1). Bern: Hans Huber.
- Grunau, R., Kearney, S., Whitfield, M. (1990). Language development at 3 years in pre-term children of birth weight below 1000g. *British Journal of Disorders of Communication*, 25, 173-182.
- Gutbrod, T., Wolke, D., Soehne, B., Orth, B. & Riegel, K. (2000). Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birth-weight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 82, 208-214.
- Hutton, J.L., Pharoah, P.O.D., Cooke, R.W.I. & Stevenson, R.C. (1997). Differential effects of preterm birth and small for gestational age on cognitive and motor development. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 76, 75-81.
- Inder, T.E., Warfield, S., Wang, H., Huppi, P. & Volpe, J.J. (2005). Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*, 2005, 115, 286-95.
- Kavšek, M. J. (2004). Predicting later IQ from infant visual habituation and dis-habituation: A meta-analysis. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 25(3), 369-393
- Kiese-Himmel, C. & Schiebusch-Reiter, U. (1995). Taktil-kinästhetisches Erkennen bei sprachentwicklungsstörten Kindern - erste empirische Ergebnisse. *Sprache und Kognition*, 14 (3), 126-137.
- Kopp, C. B. & McCall, R. B. (1982). Predicting later mental performance for normal, at-Risk, and handicapped infants. In P. B. Baltes & O. G. Brim (Hrsg.), *Life-Span Development and Behavior* (Band 4, S. 33-61). New York: Academic Press.
- Largo, R. H., Graf, S., Kundu, S., Hunziker, U. & Molinari, L. (1990). Predicting developmental outcome at school age from infant tests of normal, at-risk

- and retarded infants. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32, 30-45.
- Largo, R. H., Pfister, D., Molinari, L., Kundu, S., Lipp, A. & Duc, G. (1989). Significance of prenatal, perinatal and postnatal factors in the development of AGA preterm infants at five to seven years. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31, 440-456.
- Laucht, M., Esser, G. & Schmidt, M. H. (2000a). Entwicklung von Risikokindern im Schulalter: Die langfristigen Folgen frühkindlicher Belastungen. *Zeitschrift für Entwicklungspsychologie und Pädagogische Psychologie*, 32 (2), 59-69.
- Lorenz, J.M. (2000). Survival of the extremely preterm infant in North America in the 1990s. *Clinical Perinatology*, 27(2), 255-262
- Luciana, M. (2003). Cognitive development in children born preterm: Implications for theories of brain plasticity following early injury. *Development and Psychopathology*, 15, 1017-1047.
- Luoma, L., Herrgard, E., Martikainen, A., Ahonen, T. (1998). Speech and language development of children born at < 32 weeks' gestation: a 5-year prospective follow-up study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 40, 380-387.
- Mandler, J. M. (2004). Thought before language. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(11), 508-513.
- Mandler, J.M. (2004). A synopsis of the foundations of mind: origins of conceptual thought. *Developmental Science*, 7(5), 499-505.
- Mandler, J. M. & McDonough, L. (1993). Concept formation in infancy. *Cognitive Development*, 8, 291-318.
- Mandler, J. M. & McDonough, L. (1998). On developing a knowledge base in infancy. *Developmental Psychology*, 34 (6), 1274-1288.
- Marlow, N., Wolke, D., Bracewell, M., Samara, M. (2005). Neurologic and developmental disability at six years after extremely preterm birth. *New England Journal of Medicine*, 352, 9-19.
- Mash, C., Quinn, P. C., Dobson, V. & Narter, D. B. (1998). Global influences on the development of spatial and object perceptual categorization abilities: Evidence from preterm infants. *Developmental Science*, 1 (1).
- Pauen, S. (2002a). Evidence for knowledge-based category discrimination in infancy. *Child Development*, 73 (4), 1016-1033.
- Pauen, S. (2002b). The global-to-basic level shift in infants' categorical thinking: First evidence from a longitudinal study. *International Journal of Behavioral Development*, 26 (6), 492-499.
- Pietz, J., Peter, J., Graf, R., Rauterberg-Ruland, I., Rupp, A., Sonthheimer, D. & Linderkamp, O. (2004). Physical growth and neurodevelopmental outcome of nonhandicapped low-risk children born preterm. *Early Human Development*, 79 (2), 131-143.
- Quinn, P. C. & Eimas, P. D. (1996a). Perceptual cues that permit categorical differentiation of animal species by infants. *Journal of Experimental Child Psychology*, 63, 189-211.
- Quinn, P. C. & Eimas, P. D. (1996b). Perceptual organization and categorization in young infants. In C. Rovee-Collier & L. Lipsitt (Hrsg.), *Advances in Infancy Research* (Band 10). Norwood, NJ: Ablex.
- Quinn, P. C. & Johnson, M. H. (2000). Global-before-basic object categorization in connectionist networks and 2-month-old infants. *Infancy*, 1 (1), 31-46.
- Riegel, K., Orth, B., Wolke, D. & Österlund, K. (1995). *Die Entwicklung gefährdet geborener Kinder bis zum fünften Lebensjahr*. Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag.

- Rose, D. H., Slater, A. & Perry, H. (1986). Prediction of childhood intelligence from habituation in early infancy. *Intelligence*, 10, 251-263.
- Rose, S. A. & Feldman, J. F. (1996). Memory and processing speed in preterm children at eleven years: A Comparison with Full-Terms. *Child Development*, 67, 2005-2021.
- Rose, S. A., Feldman, J. F. & Jankowski, J. J. (2001). Attention and recognition memory in the 1st year of life: A Longitudinal Study of Preterm and Full-Term Infants. *Developmental Psychology*, 37(1), 135-151.
- Rose, S. A., Feldman, J. F. & Jankowski, J. J. (2004). Infant visual recognition memory. *Developmental Review*, 24, 74-100.
- Rose, S.A., Feldman, J.F., Jankowski, J.J. & Van Rossem, R. (2005). Pathways from prematurity and infant abilities to later cognition. *Child Development*, 76, 6, 1172-1184.
- Rose, S. A., Feldman, J. F., Wallace, I. F. & McCarton, C. (1991). Information processing at 1 year: Relation to birth status and developmental outcome during the first 5 years. *Developmental Psychology*, 27, 723-737.
- Rose, S. A. & Wallace, I. F. (1985). Visual recognition memory: a predictor of later cognitive functioning in preterms. *Child Development*, 56, 843-852.
- Ruff, H. A. (1986). Components of attention during infants` manipulative exploration. *Child Development*, 57, 105-114.
- Schothorst, P. F. & Van Engeland, H. (1996). Long-term behavioral sequelae of prematurity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35 (2), 175-183.
- Sesma, H. W. & Georgieff, M. K. (2003). The effect of adverse intrauterine and newborn environments on cognitive development: The experiences of premature delivery and diabetes during pregnancy. *Development and Psychopathology*, 15, 991-1015.
- Siegel, L. S. (1983). The prediction of possible learning disabilities in preterm and full-term children. In T. Field & A. Sostek (Hrsg.), *Infants born at risk* (S. 295-315). New York: Grune & Stratton.
- Sigman, M., Cohen, S. E., Beckwith, L., Asarnow, R. & Parmelee, A. H. (1991). Continuity in cognitive abilities from infancy to 12 years of age. *Cognitive Development*, 6, 47-57.
- Siqueland, E. R. (1981). Studies of visual recognition memory in preterm infants: Differences in development as a function of perinatal morbidity factors. In S. L. Friedman & M. Sigman (Hrsg.), *Preterm Birth and Psychological Development* (S. 271-288). New York: Academic Press.
- Oakes, L.M.& Ribar, R. (2005). A comparison of infants categorization in paired and successive presentation familiarization tasks. *Infancy*, 7(1), 85-98.
- Wolke, D. & Meyer, R. (1999). Cognitive status, language attainment and pre-reading skills of 6 year-old very preterm children and their peers: the Bavarian longitudinal study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 41, 94-109.
- Woodward, L.J., Edgin, J.O., Thompson D. & Inder, T.E. (2005). Object working memory deficits predicted by early brain injury and development in the preterm infant. *Brain*, 128, 2578-2587.

[II.8] Bewegungsanalyse zur pränatalen neurologischen Diagnostik bei Feten mit Wachstumsrestriktion

Franz Kainer

Frauenklinik Klinikum Innenstadt der LMU München

Eine pränatale Beurteilung der Funktion des zentralen Nervensystems ist aus verschiedenen Gründen wünschenswert. Die Beurteilung der Spontanmotorik von Neugeborenen ist eine etablierte neurologische Untersuchungsmethode geworden. Mit der Sonografie besteht eine Möglichkeit diese Methode auch bei Feten einzusetzen. Es wird die Technik der pränatalen neurologischen Untersuchung (Analyse der General movements) dargestellt und anhand von Fallberichten wird eine mögliche zukünftige Anwendung der Methode aufgezeigt.

[III.9] Der Einfluss frühkindlicher emotionaler Erfahrungen auf die Gehirnentwicklung

Jörg Bock und Katharina Braun

Otto-von-Guericke-Universität-Magdeburg, Institut für Biologie,
Abteilung Zoologie/Entwicklungsbiologie, Magdeburg

Zusammenfassung: In diesem Artikel wird aus neurobiologischer Sicht dargestellt, welche Auswirkungen frühkindliche Erfahrungen und die zugrunde liegenden hirnbiologischen Veränderungen auf die Entwicklung geistiger und psychischer Fähigkeiten haben können. Ausgehend von klinischen Beobachtungen an Heimkindern und aufbauend auf den Befunden aus der tierexperimentellen Grundlagenforschung wird der derzeitige Kenntnisstand zur erfahrungsgesteuerten Hirnentwicklung dargestellt. Im Fokus dieses Artikels steht die Darstellung der neuronalen und synaptischen Veränderungen in limbischen kortikalen und subkortikalen Regionen im Verlauf der frühen prä- und postnatalen Entwicklung und der Einfluss positiver oder negativer emotionaler Erfahrung auf diese Entwicklungsvorgänge. Neuere Befunde zeigen, dass sich vor allem in limbischen Hirnregi-

onen synaptische Netzwerke herauskristallisieren, mit denen die limbischen Funktionen optimal an die jeweiligen (positiven oder negativen) Umweltbedingungen angepasst werden. Diese frühen prä- und postnatalen neuronalen Entwicklungsprozesse, die auch die neuromodulatorischen Emotions-Systeme d.h. die dopaminergen, serotonergen und noradrenergen Fasersysteme betreffen, bilden die hirnbiologische Basis der kognitiven und emotionalen Verhaltensentwicklung.

Ungünstige Umweltbedingungen wie Stress und emotionale Deprivation können Störungen, Verzögerungen oder ein völliges Ausbleiben dieser frühen erfahrungsgesteuerten strukturellen Veränderungen des Gehirns zur Folge haben und damit die hirnbiologische Basis für die spätere Entstehung psychosozial induzierter psychischer Erkrankungen sein.

Summary: Juvenile, emotionally modulated learning events, such as the formation of an emotional bond between a newborn animal and its mother, are fundamental for the establishment and maintenance of synaptic networks in the developing brain. Clinical, as well as animal studies, have been shown that disturbances of this emotional attachment lead to alterations of brain organisation, that could influence the development of emotional and cognitive capabilities.

During early pre- and postnatal development dramatic neuronal and synaptic changes occur in limbic cortical and subcortical brain areas. A number of studies have been shown that positive or negative emotional experiences have an enormous impact on these developmental processes. In particular, emotional experiences with the social environment lead, comparable to the principles of Darwin, to a process of synaptic selection and reorganization in regions of the limbic system. Recent findings show that synaptic networks are formed particularly in limbic brain regions, which are responsible for the adaptation of limbic functions to positive or negative environmental situations.

These early pre- and postnatal developmental processes, influenced by the neuromodulatory emotion-systems i.e. dopaminergic, serotonergic and noradrenergic fiber systems, are the brain biological basis for the

cognitive and emotional behavioral development. Unfavourable environmental conditions such as pre- or postnatal stress and emotional deprivation lead to disturbances or retardation of the experience induced structural alterations and may underlie the development of psychosocially induced mental disorders.

Die Entwicklung des Gehirns

Die klassische Trennung von genetisch festgelegten und umweltinduzierten erlernten Fähigkeiten ist nach den neueren neurowissenschaftlichen Befunden nicht mehr aufrecht zu halten. Tierexperimentelle Untersuchungen in den letzten Jahren zeigen, dass die Reichhaltigkeit und der Abwechslungsreichtum der Umwelt letztendlich darüber bestimmt, wie komplex sich die zellulären informationsübertragenden Strukturen des Gehirns entwickeln und miteinander kommunizieren. Frühe postnatale Erfahrungs- und Lernprozesse treffen auf ein sehr hohes neuronales Plastizitätspotenzial, d.h. die Nervenzellen haben ihre genetische und molekulare „Maschinerie“ auf Hochtouren gesetzt, so dass frühe Erfahrungen und Lernprozesse einen starken Einfluss auf das Wachstum der Nervenzellen und die Ausbildung ihrer synaptischen Informationskanäle nehmen können, viel stärker als dies bei Lernprozessen im erwachsenen Gehirn der Fall ist (Comery et al., 1995).

Die Balance dieses Wechselspiels von endogenen und exogenen Faktoren verschiebt sich im Verlauf der Hirnentwicklung. Die nach der Geburt neu hinzukommenden sensorischen, motorischen und vor allem auch die emotionalen Erfahrungen übernehmen jetzt die Regie über die genetische und molekulare Zellmaschinerie, um die weitere Hirnentwicklung optimal auf die jeweiligen Umwelt- und Lebensbedingungen des heranwachsenden Individuums abzustimmen, mit all seinen individuellen Eigenschaften und Talenten, aber auch mit seinen Limitierungen und Fehlfunktionen. Über die Interaktion und Kommunikation mit der Umwelt kommt es zu einer erfahrungs- und lerngesteuerte Feinabstimmung der neuronalen Schaltpläne, die zu einer Präzisierung und Optimierung der synaptischen Netzwerke führen.

Einfluss früher emotionaler Erfahrungen auf die Verhaltensentwicklung

Frühkindliche, emotional modulierte Lernprozesse, wie zum Beispiel die Entstehung der emotionalen Bindung zwischen dem Neugeborenen und den Eltern, sind von grundlegender Bedeutung für die geistige und seelische Entwicklung. Im Verlauf dieser ersten nachgeburtlichen emotionalen Erfahrungen findet eine Anpassung des Verhaltens an die jeweiligen Umweltbedingungen statt, und dadurch sind diese ersten Erfahrungen prägend für alle späteren sozialen, emotionalen und intellektuellen Kompetenzen.

Frühe traumatische Erlebnisse, wie beispielsweise der Verlust oder die Trennung von den Eltern, werden als eine der Ursachen für später im Erwachsenenalter ausbrechenden Angst- und depressiven Erkrankungen angesehen.

Hinweise hierfür liefern die Untersuchungen von Rene Spitz, John Bowlby, Mary Ainsworth und Harold Skeels. So untersuchte Spitz in seinen wissenschaftlich teilweise umstrittenen Studien Säuglinge, die nach der Trennung von ihren Müttern in ein Waisenhaus kamen. Er stellte fest, dass ein erheblicher Teil dieser Kinder sich stark von ihrer Umwelt zurückzogen, d.h. andere Menschen ignorierten, oft passiv in ihren Betten lagen, dass sie bei Trennungserlebnissen sehr weinerlich und traurig wurden, und dass ihre allgemeine psychische Entwicklung verlangsamt war (Emde et al 1965; Spitz 1945).

Dass der kritische Faktor für eine gesunde Entwicklung intellektueller und sozialer Fähigkeiten nicht so sehr die intellektuelle Anregung, sondern viel mehr eine stabile emotionale Beziehung zu einer Bezugsperson ist, zeigen neuere Studien von Thomas O'Connor und Michael Rutter (O'Connor u. Rutter 2000) an rumänischen Heimkindern. Hier zeigte sich nach Adoption dieser Kinder im Alter von 4 Jahren, dass die Schulbildung und der Sozialstatus der Adoptiveltern, d.h. die intellektuelle Förderung durch das Elternhaus keinen signifikanten Einfluss auf die bei den Adoptivkindern nachweisbaren Verbesserungen der intellektuellen und emotio-

nalen Leistungen hat. Offenbar ist es eher die stabile emotionale Beziehung zu einer oder mehreren Bezugspersonen, die eine Verbesserung der kognitiven und sozio-emotionalen Entwicklung der Kinder bewirkt.

Neuere klinische Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen der frühen Trennung oder dem Verlust eines oder beider Elternteile und dem Ausbruch affektiver Erkrankungen, wobei eine dieser Studien (Canetti et al. 2000) auch zeigte, dass die Trennung von den Eltern durch Scheidung einen einschneidenderen Effekt zu haben scheint, als der Verlust durch Todesfall.

Pioniere der tierexperimentellen Erforschung der Auswirkungen frühkindlichen Elternverlustes sind das Ehepaar Harlow in den 50er und 60er Jahren und später die Gruppe von Stephen Suomi (Suomi 1991, 1997). In einer Serie von Experimenten zeigten sie, dass Affenjunge, die ohne Mutter aufwuchsen, in späteren Lebensabschnitten dauerhafte Verhaltensstörungen zeigten, wie beispielsweise eine starke Verminderung von Lautäußerungen und Spielverhalten. Zudem waren die mutterlosen Affen weitaus ängstlicher und weniger erkundungsfreudig als normal aufgezogene Artgenossen. Die mutterlos aufgewachsenen weiblichen Tiere zeigten später ein gestörtes Fortpflanzungsverhalten, und die wenigen Weibchen die Jungen zur Welt brachten wussten oft nichts mit ihnen anzufangen, sie ignorierten ihre Jungen oder misshandelten sie sogar.

Einfluss früher Erfahrungen auf die funktionelle Reifung des Gehirns

Obwohl diese bisher auf Verhaltensbeobachtungen und auf Untersuchungen der endokrinen Faktoren beschränkten klinischen und tierexperimentellen Befunde schon früh den enormen Einfluss frühkindlicher Lern- und Erfahrungsprozesse auf die psychische Entwicklung aufgezeigt haben, ist erst in neuerer Zeit seitens der neurobiologischen Forschung damit begonnen worden, die hirnbiologischen Folgen früher emotionaler Erfahrungs- und Lernprozesse an Tiermodellen experimentell zu untersuchen.

Bereits aus den frühen Arbeiten des Ehepaars Scheibel (Scheibel et al. 1975, 1976), und aus den Untersuchungen von Mark Rosenzweig und William Greenough und Mitarbeitern (Rosenzweig und Bennett 1996; Turner und Greenough 1985), in denen die Entwicklung sensorischer und motorischer Cortexregionen in Abhängigkeit von Umweltfaktoren analysierten, geht hervor, dass frühe sensorische und/oder motorische Deprivation in bestimmten sensorischen und motorischen Hirnregionen zu veränderten Dichten synaptischer Verschaltungen führen kann. Beispielsweise besitzen Neurone im visuellen Cortex von Ratten, die in einer reizarmen Umgebung aufgewachsen waren, weniger Synapsen und dendritische Verzweigungen als bei Tieren, die in einer abwechslungsreichen Umgebung aufwuchsen. Ähnliche Ergebnisse brachten Untersuchungen im somato-sensorischen und motorischen Cortex von Affen die während der ersten 6 Lebensmonate in unterschiedlich komplexen Umgebungen aufgezogen wurden. Auch hier besaßen die Neurone bei den in reizarmer Umgebung aufgezogenen Jungtieren geringere Synapsendichten (Bryan und Riesen 1989).

Diese klassischen Studien blieben jedoch alle auf die Analyse der sensorischen und motorischen Cortexareale beschränkt. Bisher noch kaum untersucht ist der Einfluss von frühen emotionalen Erfahrungen auf die Entwicklung eines Systems im Gehirn, welches sowohl bei der emotionalen Verhaltenssteuerung, als auch bei Lernen und Gedächtnisbildung eine herausragende Rolle spielt: des limbischen Systems.

Weshalb verankern sich gerade die frühen Erfahrungs- und Lernprozesse so dauerhaft im Gehirn?

Neuere tierexperimentelle Befunde weisen darauf hin, dass in jeder Entwicklungsphase des Gehirns über Erfahrungen und Lernvorgänge diejenigen neuronalen Strukturen im limbischen System „geprägt“ werden, die das hirnbiologische Substrat für alle weiteren Lernprozesse bis zum Erwachsenenalter bilden.

Frühkindliche Sinneseindrücke, Erfahrungen und Lernprozesse werden hirnbiologisch betrachtet dazu „benutzt“, die Entwicklung und Ausrei-

fung der noch unreifen neuronalen Schaltkreise, d.h. die Komplexität der Informationskanäle im Gehirn zu optimieren. Im limbischen System werden vermutlich während der frühen Kindheit weniger die Detailinformationen des Gelernten abgespeichert, sondern es werden im limbischen „Belohnungssystem“ die grundlegende Denkkonzepte und Strategien, also quasi die „Grammatik“ für späteres Lernen, und auch für die mit jedem Lernprozess untrennbar verknüpfte emotionale Erlebniswelt angelegt. Der biologische Vorteil solcher erfahrungsgesteuerten synaptischen Selektionsprozesse liegt darin, dass sich das Gehirn im Verlauf der frühen Postnatalentwicklung in seinen Funktionen an die jeweiligen Umweltbedingungen anpassen kann und dadurch dem Individuum eine optimale Überlebensstrategie sichern kann.

Filialprägung, ein Tiermodell der emotionalen Kind-Mutter Bindung

Eine systematische Analyse der lern- und erfahrungsinduzierten neuronalen Veränderungen im limbischen System des heranwachsenden Gehirns sollte auch die Frage beantworten können, weshalb gerade frühkindliche Erfahrungen zu später oft nahezu unveränderbaren Verhaltensweisen führen und daher möglicherweise auch zur Entstehung psychischer Störungen beitragen können.

Wie funktioniert nun die erfahrungsgesteuerte Umstrukturierung dieser Hirnsysteme?

Um dieser Frage nachzugehen, haben wir eines der bekanntesten Tiermodelle für einen frühkindlichen emotionalen Lernprozess ausgewählt, die Entstehung der emotionalen Bindung zwischen dem Neugeborenen und der Mutter (bzw. den Eltern), ein Vorgang der klassischerweise als Filialprägung bezeichnet wird (Lorenz 1935; Hess 1959).

Evolutionsbiologisch kann die Filialprägung als „Ur-Form“ der Bindung betrachtet werden, die mit zunehmender Höherentwicklung der Spezies sehr viel komplexere Formen annimmt, an der man jedoch die neuronalen

und synaptischen Veränderungen und die zugrunde liegenden molekularen Prozesse systematisch studieren kann.

Prägungsvorgänge unterscheiden sich von anderen Lernprozessen durch einige charakteristische Merkmale. Sie finden innerhalb bestimmter "sensibler Phasen" des Lebens statt und es genügt bereits eine kurze Erfahrung mit dem zu lernenden Reiz, Objekt oder Situation, um dauerhaft im Gedächtnis verankert zu werden. Neben der auch als „Nachlaufprägung“ bezeichneten Filialprägung nestflüchtender Vogelarten sind auch die Sexualprägung, d.h. die Prägung auf den späteren Geschlechtspartner und das Gesangslernen bei männlichen Singvögeln, ein Lernprozess der vergleichbar mit dem Erwerb der Muttersprache beim Menschen ist, gut untersuchte Beispiele. Auch bei verschiedenen Säugetierarten und beim Menschen sind Prägungslernvorgänge beschrieben. Beispielsweise entwickeln menschliche Säuglinge bereits in den ersten Lebenstagen eine Präferenz für die Stimme ihrer Mutter (DeCasper and Fifer, 1980) und können diesen stark positiv assoziierten akustischen Stimulus aus einer Vielzahl anderer Stimmen heraushören.

Beim Laborexperiment zur akustischen Filialprägung von Haushuhnküken können solche modulatorischen Einflüsse erlernter emotionaler Signale auf Gehirn und Verhalten unter präzise kontrollierbaren Bedingungen identifiziert und auch quantifiziert werden. Das Experiment besteht darin, dass unter streng isolierten Bedingungen künstlich erbrütete Küken gleich nach der Geburt für eine bestimmte Zeit mit einem künstlichen Gluckenklang beschallt werden. Gleichzeitig haben Küken dabei die Möglichkeit, mit einer Hennenattrappe Kontakt aufzunehmen, dieser Sozialkontakt stellt für die Tiere die erste positive emotionale Situation in ihrem Leben dar (Bock und Braun 1998; Bredenkötter und Braun 1997). Bei diesem, wenn auch sehr künstlichen und reizreduzierten Sozialkontakt entsteht eine Assoziation zwischen einem zunächst bedeutungslosen akustischen Reiz (künstliche Stimme der Mutter) und der emotionalen Situation. Die Küken lernen diesen spezifischen Tonreiz von anderen Tonreizen zu unterscheiden.

den, sie entwickeln eine Präferenz für diesen künstlichen Gluckenlaut und sie reagieren mit einer spezifischen Hinwendungsreaktion zu diesem emotionalen Reiz, sie werden darauf "geprägt".

An diesem stark emotional gesteuerten Lernprozess konnten erstmals die Hirnregionen identifiziert werden, die beim Prägungslernvorgang beteiligt sind und assoziativen und limbischen Cortexregionen beim Säuger entsprechen (Wallhäusser und Scheich 1979; Bock et al. 1996, 1997; Metzger et al. 1996, 1998). In diesen Hirngebieten konnten dramatische synaptische Veränderungen in bestimmten Neuronenpopulationen festgestellt werden.

Überraschenderweise kommt es im Verlauf dieses Lernvorgangs bei den geprägten Küken zu einer ca 45 %igen Reduktion von Spinesynapsen, die sich etwa ab dem 8. Lebenstag manifestiert (Wallhäußer und Scheich, 1987; Bock und Braun, 1998; 1999a,b).

Interessant ist, dass dieser Abbau von Synapsen nur dann ausgelöst wird, wenn dem Tier ermöglicht wird, eine Assoziation zwischen dem akustischen Prägestimulus und der emotional positiven Situation zu knüpfen. Bei Küken, die diese emotionale Erfahrung nicht haben, sondern lediglich mit der gleichen Reizmenge passiv „berieselten“ wurden, zeigten sich keine hirnstrukturellen Veränderungen. Offenbar kommt es also im Verlauf dieses emotionalen Lernvorgangs in höheren assoziativen Regionen des Gehirns zu einer sogenannten Synapsenselektion: Aus einem bei Geburt vorhandenen, bzw. kurzfristig neu gebildeten Überangebot von relativ unspezifischen synaptischen Verbindungen werden während des Lernvorgangs höchstwahrscheinlich nur diejenigen Synapsen aktiviert, die den emotional bedeutungsvollen Reiz verarbeiten. Diese Verbindungen bleiben im Netzwerk verankert und werden anschließend über intrazelluläre Prozesse noch verstärkt, während gleichzeitig die „überzähligen“, wenig genutzten und vergleichsweise inaktiven Verbindungen abgebaut werden. Das Resultat dieses „Ausjäteprozesses“ sind synaptische Verschaltungsmuster, die sehr viel präziser auf die bedeutungsvollen, für das Überleben in freier Natur wichtigen, Reize reagieren können.

Unterbrechung des Eltern-Kind-Kontaktes: traumatische Erlebnisse als Ursache für defekte neuronale Netzwerke ?

Am Beispiel der Filialprägung des Küken konnte gezeigt werden, dass bei Tieren, die keinerlei Sozialkontakt zu einer Mutter oder einem anderen Artgenossen hatten, offenbar die Auslöser für die Reduktion von überschüssigen und vermutlich redundanten synaptischen Kontakten fehlen. Als Resultat entwickeln sich vermutlich unvollständig oder fehlver schaltete neuronale Netzwerke, die unter Umständen im späteren Leben die Verhaltens- und Lernleistungen in negativer Weise beeinflussen können. Auch bei Säugern einschließlich der Menschen wurden solche synaptischen Reorganisationsprozesse beschrieben, ohne dass sie bisher in irgendeinen Zusammenhang mit frühkindlichen Erfahrungs- und Lernprozessen in Verbindung gebracht werden konnten. Die neuroanatomischen Arbeiten von Peter Huttenlocher, Pasko Rakic und Joachim Wolff und Mitarbeitern an menschlichen und nicht-menschlichen Primaten haben gezeigt, dass es während der Hirnentwicklung in verschiedenen Gehirnarealen, wie z.B. dem erst spät postnatal ausreifenden Präfrontalcortex, Phasen der Synapsenneubildung und Phasen des Synapsenabbaus gibt. Höchstwahrscheinlich finden beide Prozesse immer parallel, jedoch mit zeit- und regionsspezifischen Verschiebungen statt, vermutlich handelt es sich auch hierbei um einen Selektionsprozess, der, ganz vergleichbar wie am Beispiel der Filialprägung erläutert, auch beim Menschen wahrscheinlich mehr als bisher vermutet über Lern- und Erfahrungsprozesse gesteuert wird.

Der biologische Vorteil dieser erfahrungsgesteuerten Reifung des Gehirns wurde im vorangegangenen Abschnitt bereits erläutert. Die ausgeprägte Plastizität des jungen, noch reifenden Gehirns bedingt jedoch auch eine große Vulnerabilität gegenüber ungünstigen Umweltbedingungen, z.B. emotionale Deprivation oder traumatische Erlebnisse. Auch negative Umweltfaktoren können die selektiven Auf- und Abbauprozesse von Synapsen beeinflussen, jedoch vermutlich in eine andere Richtung. Die daraus vielleicht resultierenden Verschaltungsfehler im limbischen System

könnten den eingangs beschriebenen Verhaltensstörungen bei Mensch und Tier, und vielleicht eine Ursache für die Entstehung von psychischen Erkrankungen beim Erwachsenen sein.

Untersuchungen in unserem Labor an jungen Strauchratten (*Octodon degus*) stützen diese Hypothesen. Wir haben diese Tierart als Modell für unsere Untersuchungen gewählt, weil sie, im Gegensatz zur allgemein in der Forschung verwendeten Laborratte oder –maus, mit funktionellen sensorischen Systemen zur Welt kommen, sie können also sofort nach der Geburt mit allen Sinnessystemen die Veränderungen ihrer Umwelt wahrnehmen. Zudem zeigen sie ein recht komplexes Sozialverhalten und die im Tierreich relativ selten vorkommende Eigenschaft, dass auch die Deguväter aktiv an der Jungenaufzucht beteiligt sind. Aufgrund dieser Eigenschaften lässt sich an Strauchrattenfamilien in idealer Weise der Einfluss der Kind-Eltern-Interaktion auf die Hirnentwicklung beim Säuger studieren.

Wie wirkt sich früher Stress, z.B. ein wiederholt auftretendes traumatisches Trennungserlebnis, auf die strukturelle und neurochemische Entwicklung des Gehirns, vor allem des limbischen „Belohnungssystems“ aus? Ein einfaches Experiment hierzu besteht darin, die Jungtiere während verschiedener Phasen der Entwicklung wiederholt von den Eltern und Geschwistern zu trennen. Die neugeborenen Jungtiere werden also mit einem sehr negativen, mit Stress und Angst verbundenen emotionalen Erlebnis konfrontiert und dabei auch noch in eine neue, ihnen unbekannte und daher vermutlich zusätzlich beängstigend wirkende Umgebung gebracht.

Eine der ersten Fragen, die sich dabei stellt ist: was passiert im Gehirn, wenn die Tiere zum ersten Mal im Leben von ihrer Familie getrennt werden, welche Hirnregionen sind besonders betroffen? Mithilfe der ¹⁴C-2-fluoro-desoxyGlukose-Methode zur Messung der Gehirnaktivität konnten Hirnareale identifiziert werden, die auf dieses traumatische Erlebnis reagieren. Während der Trennung von Eltern und Geschwistern zeigten insbesondere die Regionen des limbischen Systems, der cinguläre Cortex,

Präfrontalcortex, Hippocampus und Thalamus, aber auch sensorische Gebiete eine deutliche Reduktion des Hirnstoffwechsels (Braun und Bock, 2003). Derzeit ist noch nicht bekannt, ob diese akut auftretende Reduktion der Hirnaktivität auch chronisch werden kann, und über welche endokrinen oder neurochemischen Prozesse sie verursacht wird. Interessanterweise wurde bei rumänischen Waisenkindern eine ganz ähnliche präfrontale metabolische Hypofunktion in einer PET (Positronen-Emissions-Tomographie)-Studie, die im Funktionsprinzip mit der hier verwendeten Methode vergleichbar ist, nachgewiesen (Chugani et al., 2001). Auch eine Reihe psychischer Störungen, wie z.B. Aufmerksamkeitsstörungen, Schizophrenie und pathologische Gewalttätigkeit, sind durch präfrontale Hypofunktion gekennzeichnet (Manoach 2003; Rubia et al. 1999; Brower und Price 2001, Raine et al., 1997).

Da wie bereits im Detail ausgeführt, die erfahrungsinduzierte neuronale Aktivierung ein kritischer Faktor für die synaptische Reorganisation des limbischen Systems ist, könnte dieses Herabdrosseln der Hirnaktivität, insbesondere wenn sie während kritischer Phasen der Hirnentwicklung wiederholt ausgelöst oder sogar chronisch wird, die neuronale und synaptische Entwicklung stark beeinflussen.

Bei der normalen Hirnentwicklung, d.h. wenn die Jungtiere ungestört bei den Eltern und Geschwistern aufwachsen, zeigt sich während der ersten drei Lebenswochen im limbischen anterioren cingulären Cortex zunächst eine Vermehrung von Spinesynapsen, danach nimmt die Anzahl dieses überwiegend erregend wirkenden Synapsentyps dann langsam wieder ab. Im Vergleich dazu zeigen Strauchrattenjunge, die während ihrer ersten Lebenstage täglich stundenweise von ihren Eltern getrennt wurden, später eine signifikant erhöhte Dichte von Spinesynapsen (Helmeke et al. 2001a,b). Es tritt hier also ein vergleichbarer Effekt auf, wie wir ihn bereits bei der Filialprägung beobachtet hatten, bei der die emotional deprivierten, bzw. früh gestressten Tiere mehr Spinesynapsen als die unter normalen sozialen Bedingungen aufgewachsenen Tiere besaßen. Es ist also durchaus denkbar, dass das normalerweise stattfindende „Ausjäten“

von Synapsen durch diese frühe Negativerfahrung blockiert, oder zumindest zeitlich verzögert wird. Darüber hinaus könnte die bei den deprivierten/gestressten Tieren erhöhte Synapsendichte auch durch eine über Stress oder Angst induzierte überschießende Synapsenvermehrung erklärbar sein.

Veränderungen der Spinesynapsendichten finden sich bei den deprivierten Tieren nicht nur im cingulären Cortex und im Präfrontalcortex, sondern auch in anderen limbischen Regionen, wie z.B. in der Amygdala und im Hippocampus (Poeggel et al., 2003). Die synaptischen Veränderungen gehen jedoch bei den verschiedenen Hirnregionen z.T. in unterschiedliche Richtung, d.h. längerfristig könnte daraus eine veränderte Balance der Wechselwirkungen zwischen den limbischen Hirnregionen resultieren.

Eine neue Studie zeigt, dass der Zeitpunkt der Stresserfahrung während der Entwicklung einen entscheidenden Einfluss auf die synaptischen Veränderungen hat. So zeigt sich im Präfrontalcortex von drei Wochen alten Rattenjungen, die während der ersten drei Lebenstage täglich für 1 Stunde von ihrer Mutter getrennt wurden, eine signifikant niedrigere Spinesynapsendichte als bei gleichaltrigen Kontrolltieren (Bock et al., 2004). Die gleiche Stresserfahrung an den Postnataltagen 14-16 führt hingegen zu einer erhöhten Spinesynapsendichte, während Mutterseparation an den Postnataltagen 5 - 7 zu keinerlei synaptischen Veränderungen führt. Interessanterweise zeigen Rattenjungen deren Mutter pränatalen Stresssituationen ausgesetzt waren die gleichen synaptischen Veränderungen, wie die sehr früh (Postnataltag 1-3) mutterseparierten Tiere. Hier zeigt sich also, dass der Effekt einer Stresserfahrung auf die Entwicklung neuronaler Netzwerke im Gehirn hat, sehr stark vom Entwicklungsstadium abhängt in dem sich das gestresste Individuum gerade befindet.

Eine Veränderung von synaptischen Verschaltungen hat auch neurochemische Konsequenzen, indem sich die Gleichgewichte von Neurotransmittern, insbesondere von Dopamin und Serotonin verschieben,

zwei Substanzen die im Gehirn bei der Modulation von Emotionen eine zentrale Rolle spielen.

Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass eine Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems (HPA- System), wie sie z.B. während der Trennung von der Mutter auftritt, auch die monoaminergen Systeme beeinflussen kann (Fuchs und Fluegge, 2003). Neuere Befunde aus biochemischen Untersuchungen an Nagern lassen darauf schließen, dass die funktionelle Reifung dieser modulatorischen Neurotransmittersysteme durch frühe Trennungserlebnisse beeinflusst wird. Chronisch isoliert aufgezogene Junggratten weisen massive Erniedrigungen von Dopaminmetaboliten im präfrontalen Cortex auf (Miura et al., 2002). Dies geht einher mit Befunden bei Degus und Wüstenrennmäusen, die unter Deprivationsbedingungen eine verminderte dopaminerige Innervation im Präfrontalcortex zeigen (Winterfeld et al., 1998). Auch sozialdepriviert aufgezogenen Degus weisen eine veränderte Dichte erhöhte Dichte serotonerger und dopaminerger Fasern im Präfrontalcortex auf (Braun et al., 2000).

Zusammengefasst weisen die tierexperimentellen Befunde klar darauf hin, dass durch Stress und traumatische Erlebnisse eine fehlerhafte Entwicklung des limbischen „Belohnungssystems“ ausgelöst wird, was längerfristig emotionale und soziale Verhaltensstörungen aber auch eine eingeschränkte Lernfähigkeit verursachen kann.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Es bleibt die Frage, ob die durch frühkindliche emotionale Erlebnisse hervorgerufenen Hirnbiologischen Veränderungen tatsächlich eine Auswirkung auf das Lern- und Sozialverhalten in späteren Lebensphasen haben oder gar Ursache bestimmter psychischer Erkrankungen sein könnten.

Einige der im vorigen Abschnitt beschriebenen Befunde aus der klinischen Forschung weisen tatsächlich darauf hin, wie z.B. die Dysregulation der Dopamin- und Serotonin-Systeme bei den deprivierten Tieren, die

durchaus vergleichbar sein könnten mit den Veränderungen bei bestimmten Verhaltensstörungen und psychischen Erkrankungen des Menschen, z.B. Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen, Autismus, Essstörungen, pathologischer Aggressivität, bzw. Depressionen oder Schizophrenie, bei denen veränderte Dopamin- oder Serotoninwerte diagnostiziert werden.

Verhaltensuntersuchungen an Nagern zeigen, dass die frühkindlich deprivierten/gestressten Tiere eine motorische Hyperaktivität entwickeln, wenn sie in eine neue, ihnen fremde Umgebung gesetzt werden (Braun et al., 2003). Darüber hinaus scheinen die deprivierten Tiere nicht mehr im gleichen Ausmaß auf mütterliche Lockrufe zu reagieren, wobei noch unklar ist, ob es sich dabei um ein Aufmerksamkeitsdefizit handelt, oder ob die Tiere die emotionale Bedeutung dieses Lautes nicht mehr identifizieren können.

Bei der Pathogenese psychischer Erkrankungen könnten prä- und / oder postnatale Fehlentwicklungen der limbischen Emotionsschaltkreise im Gehirn eine Rolle spielen, die den im Tierexperiment nachgewiesenen erfahrungsgesteuerten synaptischen Reorganisationsprinzipien folgen. Auch beim Menschen wird die funktionelle Reifung des Gehirns durch die im jeweiligen familiären Umfeld immer wiederkehrenden emotionalen Erlebnisse moduliert, wodurch seine Funktionsweise und die daraus resultierenden Verhaltensweisen des Heranwachsenden optimal an diese Lebenssituationen angepasst wird.

Eine der Aufgaben der Entwicklungsneurobiologie wird daher in Zukunft darin liegen, die grundlegenden Prinzipien und Mechanismen der erfahrungsgesteuerten neuronalen Plastizität, insbesondere die Wechselwirkungen zwischen den endogenen, genetisch determinierten und den exogenen, umweltinduzierten Faktoren zu verstehen

Literatur

- Ainsworth MD (1962) The effects of maternal deprivation: a review of findings and controversy in the context of research strategy. *Public Health Pap* 14: 97-165
- Ainsworth M, Boston M, Bowlby J, Rosenbluth D (1956) The effects of mother-child separation: a follow-up study. *Br J Med Psychol* 29: 211-47.
- Bock J, Braun K (1998) Differential emotional experience leads to pruning of dendritic spines in the forebrain of domestic chicks. *Neural Plasticity* 6: 17-27.
- Bock J, Braun K (1999) Blockade of N-methyl-D-aspartate receptor activation suppresses learning-induced synaptic elimination. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 2485-90.
- Bock J, Braun K (1999) Filial imprinting in domestic chicks is associated with spine pruning in the associative area, dorsocaudal neostriatum. *Eur J Neurosci* 11: 1-5.
- Bock J, Gruss M, Becker S, Braun K (2004) Experience-induced changes of dendritic spine densities in the prefrontal and sensory cortex: Correlation with developmental time windows. *Cerebral Cortex* 2004 Sep 15; [Epub ahead of print].
- Bock J, Schnabel R, Braun K (1997) The role of the dorso-caudal neostriatum in filial imprinting of the domestic chick: A pharmacological and autoradiographical approach focussed on the involvement of NMDA-receptors. *Europ J Neurosci* 9/6: 1262-72.
- Bock J, Wolf A, Braun K (1996) Influence of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist DL-2-amino-5-phosphono valeric acid on auditory filial imprinting in the domestic chick. *Neurobiol Learn Mem* 65: 177-88.
- Bowlby J (1954) The effect of separation from the mother in early life. *Ir J Med Sci* 6: 121-6.
- Bowlby J (1959) Über das Wesen der Mutter-Kind-Bindung. *Psyche* 13: 415-56.
- Braun K, Lange E, Metzger M, Poeggel G (2000) Maternal separation followed by early social deprivation affects the development of monoaminergic fiber systems in the medial prefrontal cortex of *Octodon degus*. *Neuroscience* 95: 309-18.
- Braun K, Kremz P, Wetzel W, Wagner T, Poeggel G (2003) Influence of parental deprivation on the behavioral development in *Octodon degus*: modulation by maternal vocalizations. *Dev Psychobiol* 42: 237-45.
- Braun K, Bock J (2003) Early traumatic experience alters metabolic brain activity in thalamic, hypothalamic and prefrontal cortical brain areas of *Octodon degus*. *Developmental Psychobiology* 43/3: 248.
- Bredenkötter M, Braun K (1997) Changes of neuronal responsiveness in the mediorstral neostriatum/hyperstriatum after auditory filial imprinting in the domestic chick. *Neuroscience* 76: 355-65.
- Brower MC, Price BH (2001) Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71: 720-6.
- Bryan GK, Riesen AH (1989) Deprived somatosensory-motor experience in stumptailed monkey neocortex: dendritic spine density and dendritic branching of layer IIIB pyramidal cells. *J Comp Neurol* 286: 208-17.
- Canetti L, Bachar E, Bonne O, Agid O, Lerer B, Kaplan De-Nour A, Shalev AY (2000) The impact of parental death versus separation from parents on the mental health of Israeli adolescents. *Compr Psychiatry* 41: 360-8.

- Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhasz C, Nagy F, Chugani DC (2001) Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *Neuroimage* 14: 1290-301.
- Comery TA, Shah R, Greenough WT (1995) Differential rearing alters spine density on medium-sized spiny neurons in the rat corpus striatum: evidence for association of morphological plasticity with early response gene expression. *Neurobiol Learn Mem* 63: 217-19.
- DeCasper AJ, Fifer WP (1980) Of human bonding: newborns prefer their mother's voices. *Science* 208: 1174-76.
- Emde RN, Polak PR, Spitz RA (1965) Anaclitic depression in an infant raised in an institution. *J Am Acad Child Psychiatry* 4: 545-53.
- Fuchs E, Flugge G (2002) Social stress in tree shrews: effects on physiology, brain function, and behavior of subordinate individuals. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 247-58.
- Harlow HF, Harlow MK (1962) Social deprivation in monkeys. *Scientific American* 207: 137-46.
- Helmeke C, Ovtcharoff jr W, Poeggel G, Braun K (2001) Juvenile emotional experience alters synaptic composition in the anterior cingulate cortex. *Cerebral Cortex* 11: 717-27.
- Helmeke C, Poeggel G, Braun K (2001) Differential emotional experience induces elevated spine densities on basal dendrites of pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex. *Neuroscience* 104: 927-31.
- Hess EH. (1959) Imprinting. *Science* 130: 135-41.
- Huttenlocher PR, Dabholkar AS (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387: 167-78.
- Huttenlocher PR (1979) Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 163: 195-205.
- Lorenz K. (1935) Der Kumpan in der Umwelt des Vogels. *Journal für Ornithologie* 83: 137-413.
- Manoach DS (2003) Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60: 285-98.
- Metzger M, Jiang S, Braun K (1998) Organization of the dorsocaudal neostriatal complex: a retrograde and anterograde tracing study in the domestic chick with special emphasis on pathways relevant to imprinting. *J Comp Neurol* 395: 380-404.
- Metzger M, Jiang S, Wang J, Braun K (1996) Organization of the dopaminergic innervation of forebrain areas relevant to learning: a combined immunohistochemical/retrograde tracing study in the domestic chick. *J Comp Neurol* 376: 1-27.
- Miura H, Qiao H, Ohta T. (2002) Influence of aging and social isolation on changes in brain monoamine turnover and biosynthesis of rats elicited by novelty stress. *Synapse* 46: 116-24.
- O'Connor TG, Rutter M (2000) Attachment disorder behavior following early severe deprivation: extension and longitudinal follow-up. English and Romanian Adoptees Study Team. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 39: 703-12.
- Poeggel G, Helmeke C, Abraham A, Schwabe T, Friedrich P, Braun K (2003) Juvenile emotional experience alters synaptic composition in the rodent cortex, hippocampus, and lateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 16137-42.
- Raine A, Buchsbaum M, LaCasse L (1997) Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 42: 495-508.

- Rakic P, Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS (1994) Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. *Prog Brain Res* 102: 227-43.
- Rosenzweig MR, Bennett EL (1996) Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* 78: 57-65.
- Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, Brammer M, Williams SC, Simmons A, Bullmore ET (1999) Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 156: 891-6.
- Scheibel ME, Lindsay RD, Tomiyasu U, Scheibel AB (1975) Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol* 47: 392-403.
- Scheibel ME, Lindsay RD, Tomiyasu U, Scheibel AB (1976) Progressive dendritic changes in the aging human limbic system. *Exp Neurol* 53: 420-30.
- Skeels HM (1966) Adult status of children with contrasting early life experiences: a follow-up study. *Monographs of the Society for Research in Child Development* 105, 31: 1-65.
- Spitz RA Hospitalism (1945) An inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanalytic Study of the Child* 1: 53-74.
- Suomi SJ (1997) Early determinants of behaviour: evidence from primate studies. *Br Med Bull* 53: 170-84.
- Suomi SJ (1991) Early stress and adult emotional reactivity in rhesus monkeys. *Ciba Foundation Symposium* 156: 171-88
- Turner AM, Greenough WT (1985) Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. I. Synaptic and neuronal density and synapses per neuron. *Brain Res* 329: 195-203.
- Wallhäußer E, Scheich H (1987) Auditory imprinting leads to differential 2-deoxyglucose uptake and dendritic spine loss in the chick rostral forebrain. *Dev. Brain Res* 31: 29-44.
- Winterfeld KT, Teuchert-Noodt G, Dawirs RR (1998) Social environment alters both ontogeny of dopamine innervation of the medial prefrontal cortex and maturation of working memory in gerbils (*Meriones unguiculatus*). *J Neurosci Res* 52: 201-9.
- Wolf JR, Missler M (1993) Synaptic remodelling and elimination as integral processes of synaptogenesis. *APMIS Suppl.* 40, Vol. 101: 9-23.

[III.10] Risiken der Verhaltensentwicklung bei SGA

Meinolf Noeker
Universitäts-Kinderklinik Bonn

Abstract: Im Zuge der aktuellen Neuzulassung der Indikation SGA zur Wachstumshormontherapie richten sich die Behandlungserwartungen von Eltern und Ärzten nicht nur auf eine Optimierung von Wachstumsparametern, sondern auch auf eine Prävention und Therapie assoziierter neurokognitiver und psychosozialer Entwicklungsrisiken. Die vorliegende Übersicht stellt vor diesem Hintergrund jüngste Ergebnisse klinischer wie populationsbasierter Studien zum neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsverlauf bei SGA vor. Klinische Studien unterliegen deutlichen Selektionseffekten. Ihre Stichproben umfassen stärker Kinder mit einer pathologisch bewirkten IUGR, die nicht nur Risiken für die Wachstumsentwicklung, sondern auch die Reifung des ZNS beinhalten und daher mit einer höheren Morbidität für Entwicklungsstörungen assoziiert sind. Die dargestellten populationsbasierten Studien zeigen demgegenüber eine nur sehr geringgradige Assoziation von Wachstums- und Intelligenzretardation auf der Basis konstitutioneller und sozioökonomischer Faktoren.

Eine Typologie zur klinischen Beurteilung von Intensität, Extension und Genese von potentiellen Verhaltensauffälligkeiten bei SGA-Kindern wird vorgestellt.

Die Wirkung einer Wachstumshormontherapie auf neurokognitive und psychosoziale Endpunkte ist erst in wenigen, unkontrollierten Behandlungsstudien untersucht worden, deren Ergebnisse noch keine eindeutige Interpretation erlauben. Tierexperimentelle Studien richten sich auf neuroprotektive Effekte des Wachstumshormons nach hypoxischer Hirnschädigung. Die Ergebnisse der vorgestellten Studien werden zu einem integrativen Bedingungsmodell zusammengeführt, das zur Prädiktion von Entwicklungsrisiken drei Variablengruppen in den Mittelpunkt stellt:

- **genetisch bzw. pränatal wirksame pathologische Faktoren**, die sowohl eine Restriktion der Wachstumsentwicklung im Sinne einer IUGR (intra uterine Growth restriction) als auch eine Schädigung der ZNS-Reifung und damit der neurokognitiven Entwicklung bedingen,
- **konstitutionelle Faktoren**, die zu einer schichtvermittelten Verknüpfung von normvarianter Wachstumsretardation mit normvarianter kognitiver Retardation führen,
- **psychosoziale Risiko- und Schutzfaktoren**, die die weitere postnatale Entwicklung steuern und somit wesentlich die klinische Variabilität im Entwicklungsergebnis bei SGA erzeugen.

Schlüsselwörter: SGA, IUGR, Wachstumshormontherapie, neurokognitive Entwicklung, psychosoziale Entwicklung, Kleinwuchs

Key words: SGA, IUGR, growth hormone therapy, neurocognitive development, behavioral development, short stature.

1. Verbesserung des neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsergebnisses: Finales Therapieziel einer Therapie mit Wachstumshormon bei SGA ?

Kinder mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) bzw. einer Retardation von Geburtsgewicht und / oder Geburtslänge (small for gestational age, SGA) erfahren nicht nur definitionsgemäß eine Retardation ihrer Wachstumsentwicklung, sondern können auch in ihrer neurokognitiven und psychosozialen Entwicklung gefährdet sein. Die Frage des neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsergebnisses bei SGA gewinnt aktuell eine zusätzliche Relevanz im Kontext der Neuzulassung von Wachstumshormontherapie (growth hormone therapy; GHT) für die Indikation SGA.

Diese neue Indikation bezieht sich auf eine Wachstumsstörung (aktuelle Körpergröße < -2,5 SDS und elterliche Zielgröße SDS < -1) bei SGA-Kindern, deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < 2,0 SDS betragen und die bis zum Alter von 4 Jahren oder

später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstums-
geschwindigkeits-SDS < 0 im letzten Jahr).

Eine Growthhormone-Therapie (GHT) bei SGA ist im Unterschied zur GHT bei Wachstumshormonmangel (growth hormone deficiency; GHD) nicht als Substitutionsbehandlung einer endokrinen Dysfunktion zu bewerten. Die meisten SGA-Kinder weisen keinen Wachstumshormonmangel auf. Vielmehr handelt es sich um die symptomatische Behandlung einer ätiologisch sehr heterogenen Wachstumsretardation. Bei der Formulierung des Therapieziels einer GHT ergeben sich bei der Indikation SGA wichtige Unterschiede zur etablierten GHT bei GHD. Diese Unterschiede sind bemerkenswert ungeachtet der Identität in der Symptomatik (Kleinwuchs) und der Identität im pharmakologischen Agens (Wachstumshormon).

Abbildung 1 stellt die Unterschiede im Therapiekonzept und im Therapieziel für die beiden Indikationen gegenüber.

Die Behandlungsindikation bei SGA richtet sich nicht kausal auf die Korrektur einer endokrinen Dysfunktion, sondern final auf die zu erwartenden Wirkungen auf die Wachstumsentwicklung sowie die neurokognitive wie psychosoziale Entwicklung des Kindes. Ein auxologisch dokumentierter Größengewinn allein stellt aus Sicht vieler Betroffener und ihrer Eltern, aber auch Ärzte noch nicht das finale Therapieziel dar. Vielmehr wird mit der therapieinduzierten Wachstumsstimulation die Erwartung verknüpft, Risiken, die sich aus der Wachstumsretardation für die psychische, soziale, kognitive und schulisch-berufliche Entwicklung des Kindes ergeben könnten, frühzeitig entgegenzuwirken.

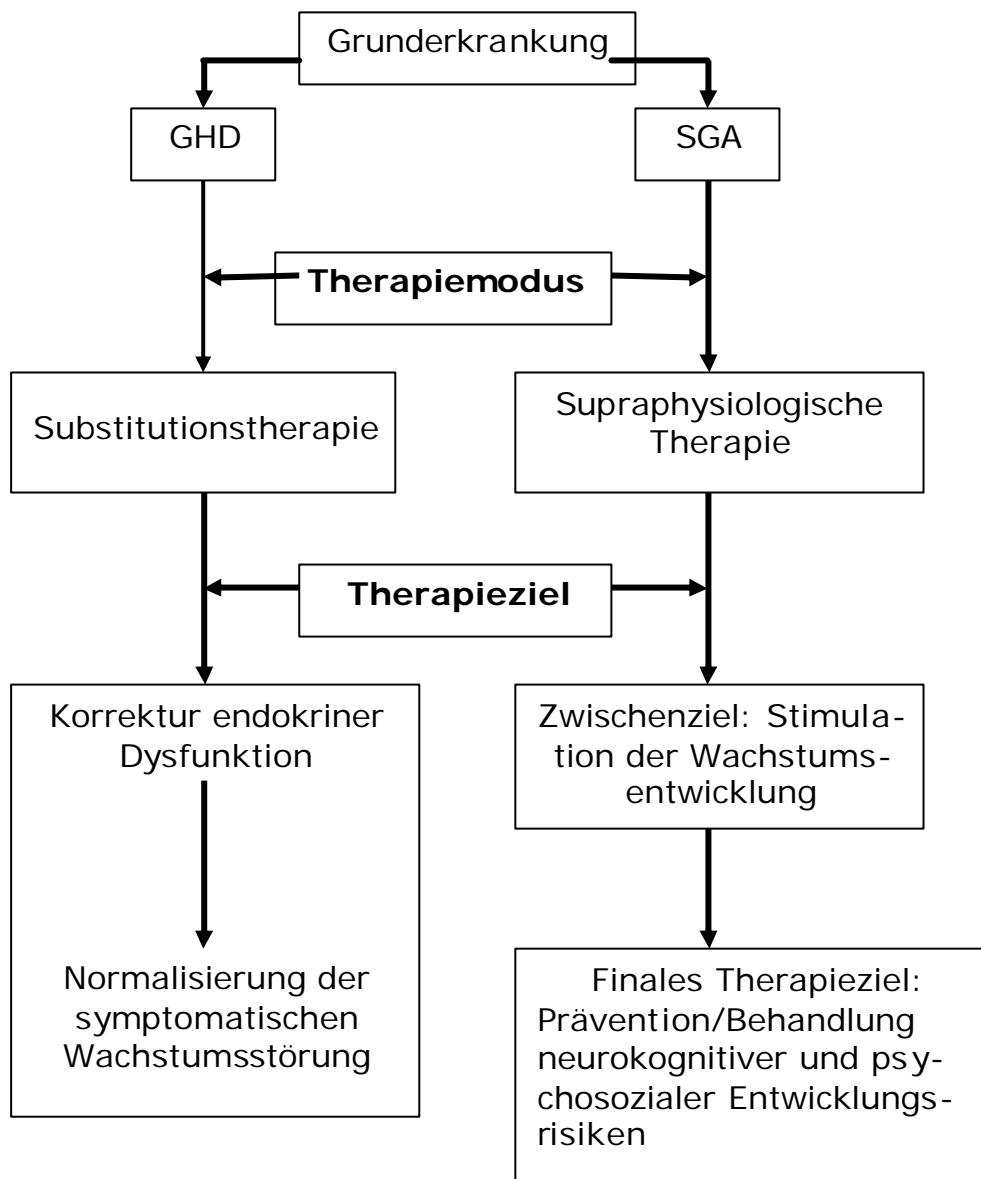


Abbildung 1: Unterschiede im Therapiemodus und der Therapiezieldefinition der Wachstumshormonbehandlung bei den Behandlungsindikationen GHD versus SGA.

In diesem Kontext der Bestimmung des Therapieziels und des Thera-
 pienutzens einer GHT kommt der wissenschaftlichen Untersuchung des
 Entwicklungsergebnisses bei SGA eine neue, zusätzliche Bedeutung zu. Im
 Zentrum stehen zwei übergeordnete Fragen:

- Bestehen im natürlichen, unbehandelten Verlauf überhaupt Risiken für die neurokognitive und psychosoziale Entwicklung bei SGA?
- Ergibt sich in neurokognitiven und psychosozialen Endpunkten eine klinisch relevante Differenz zwischen behandeltem versus unbehandeltem Verlauf?

Die vorliegende Übersicht stellt die Befunde der aktuellen Literatur vor, zeigt methodische Ursachen für divergierende Resultate auf und entwickelt vor diesem Hintergrund ein Bedingungsmodell zum neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsverlauf bei SGA und den potentiellen Wirkungswegen endokrinologischer wie kinderpsychologischer bzw. kinderpsychiatrischer Interventionen.

2. Methodische Gründe für inkonsistente Studienergebnisse in klinischen Studien

Ähnlich wie bei Langzeitstudien zu frühgeborenen Kindern findet sich auch bei Studien zum Entwicklungsergebnis bei SGA eine beträchtliche Heterogenität der Studienresultate. Diese Inkonsistenz ergibt sich vor allem bei klinischen Studien und ist in weiten Teilen methoden- und stichprobenabhängig.

Kranzler et al. (2000) haben Selektionseffekte in klinischen Studien belegt. Sie verglichen den psychischen Befund endokrinologisch vorgestellter Kinder mit einer nicht vorgestellten Gruppe. Beide Stichproben wiesen einen Kleinwuchs unterhalb der fünften Perzentile ohne pathologische Ätiologie auf. In der klinischen Stichprobe waren allgemeine Verhaltensprobleme (externalisierendes Verhalten, Aufmerksamkeitsdefizite, niedrige soziale Fertigkeiten) deutlich stärker ausgeprägt. Neben einer objektiv erhöhten Rate an Verhaltensauffälligkeiten kann ein zweiter Grund für die Ergebnisse mitverantwortlich gewesen sein: Die Eltern haben Verhaltensauffälligkeiten ihres Kindes, deren Genese objektiv außerhalb der Kleinwuchsproblematik liegt, verzerrt als Kleinwuchsfolge interpretiert und entsprechend ihrem Störungsverständnis eine endokrinologische und keine kinderpsychologische Diagnostik und Behandlung nachgefragt. Eine solche Fehlinterpretation kindlicher Verhaltensauffälligkeiten kann entlastend wirken, da sie eine Auseinandersetzung mit anderen, eventuell schmerzlichen oder beschämenden Gründen (z.B. Erziehungsstil, elterliche Beziehungskonflikte, emotionale Vernachlässigung des Kindes) ersparen kann. Die Störungsinterpretation im Laienkontext führt im Ergebnis zu ei-

ner erhöhten endokrinologischen Inanspruchnahme und damit zur Selektivität klinischer Stichproben. Eine Vielzahl weiterer methodischer Gründe erhöht die Anfälligkeit für Forschungsartefakte in klinischen Studien. In Längsschnittstudien ist ein schlechteres Entwicklungsergebnis häufig mit systematischen Faktoren des Drop-outs aus dem Studienprotokoll konfundiert. Patienten mit schlechteren Entwicklungsprognosen unterliegen einer genaueren klinischen Beobachtung, damit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein eingehenderes Entwicklungsmonitoring und damit Aufnahme und Verbleib in einem Studienprotokoll.

Tabelle 1 zeigt die vielfältigen Gründe für methodisch begründete Heterogenität von Studienresultaten (vgl. Noeker & Haverkamp, 2000; Noeker & Petermann, 2003; Stratford, Mulligan, Downie & Voss, 1999; Wolke & Söhne, 1997).

Tabelle 1: Gründe für methodenbedingte Inkonsistenz von Studien zum neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsoutcome bei SGA.

1. Definitionsmerkmale

- Enge versus weite Definition der Geburtsmaße als Einschlusskriterium (3. vs. 5. vs. 10. vs. 15 Perzentile)
- Ausschluss familiärer Kleinwuchs, z.B. durch Kriterium "Ausbleibendes Aufholwachstum" (vgl. Indikationskriterium für GHT bei SGA)
- Berücksichtigung zusätzlicher Ausschlusskriterien (z.B. somatische und/oder psychopathologische Komorbidität)

2. Stichprobenrekrutierung: Populationsbasierte versus klinische Stichproben

- Populationsbasierte Studien
 - Kohorteneffekte "historischer" Stichproben: Bei Langzeitstudien ist das Alter der Probanden assoziiert mit der damaligen Behandlungsqualität der gynäkologischen und neonatologischen Erstversorgung
- Klinische Stichproben
 - Rekrutierung erfolgt konsekutiv versus selektiv (*„by convenience“*)
 - Systematische, mit dem Schweregrad bzw. Qualität der psychischen Adaptation assoziierte Drop-out-Effekte bei Längsschnittstudien
 - Repräsentativität hinsichtlich sozioökonomischer Stichprobenmerkmale
 - Mono- oder multizentrische Studie
 - Teilnehmende Kliniken: Maximal- oder Grundversorgung

- Konfundierung der Studienteilnahme mit Inanspruchnahme z.B. von entwicklungsneurologischen Spezialambulanzen, Frühförderung oder psychosozialer Beratung
- Intensives Monitoring im Rahmen eines Studienprotokolls versus Routineversorgung

3. Psychologische Messinstrumente

- Datenquelle: Patient, Eltern, Arzt, Psychologe, Lehrer
- Operationalisierung des neurokognitiven Outcomes als
 - Testpsychologisch identifizierbares Funktionsdefizit (z.B. Intelligenz)
 - Beeinträchtigungen im schulischen Lernverhalten (z.B. erhöhte Ablenkbarkeit)
 - Schulisch-berufliche Erfolgsparameter (z.B. Niveau der Berufsausbildung)
 - Vorliegen neurologischer Symptome
- Operationalisierung psychosozialer Adaptation mit absteigender Sensitivität für auffällige Befunde im Sinne von
 - Gesundheitsbezogener Lebensqualität (z.B. soziale Isolation)
 - Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Beeinträchtigung des Selbstwerts)
 - Störungswertige Psychopathologie (z.B. Depression).

3. Entwicklungsergebnis in populationsbasierten Studien

Die in Tabelle 1 aufgeführten Selektionseffekte betreffen klinische Studien. Nicht-klinische bzw. populationsbasierte Studien stützen sich bei der Datenerhebung z.B. auf Geburtsregister, in denen die Geburtsmaße unabhängig von der klinischen Behandlung und Inanspruchnahme dokumentiert sind. Ihre Resultate spiegeln damit nicht die Erfahrung des Klinikers, die ebenfalls Selektionsprozessen unterliegt, sondern die Prävalenz von Entwicklungsproblemen bei Kindern unterhalb einer bestimmten Gewichts- bzw. Wachstumsperzentile in der Allgemeinbevölkerung. Im Folgenden werden die Kernaussagen solcher methodisch anspruchsvoller populationsbasierter Studien formuliert, die überwiegend seit dem Jahre 2001 zum neurokognitiven Entwicklungsoutcome bei SGA publiziert wurden:

Elgen & Sommerfelt (2003) finden weder in neuropsychologischen Testergebnissen noch in der Schulleistung bei einer Stichprobe von 130 SGA-Kindern im Alter von elf Jahren Unterschiede im Vergleich zur AGA-Kontrollgruppe.

Eine Follow-up Studie von Paz et al. (2001) von SGA-Kindern im Alter von 17 Jahren findet eine geringfügige Differenz in der Intelligenzleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe von etwa 3 IQ-Punkten bei Jungen sowie 1.4 Punkten bei Mädchen. Diese Abweichung geht nicht mit Abweichungen in der schulisch-beruflichen Qualifikation einher.

Eine Studie von Sommerfelt et al. (2000) identifiziert bei fünfjährigen SGA-Kindern eine Reduktion der nonverbalen Intelligenz um vier IQ-Punkte und der verbalen Intelligenz um drei IQ-Punkte im Vergleich zu Kontrollen. Bemerkenswerter ist jedoch das Ergebnis, dass der SGA-Status nur zwei Prozent der Gesamtvarianz des Intelligenzergebnisses erklärt. Normvariante familiäre Faktoren (Intelligenz der Mutter) sowie Risiko- und Schutzfaktoren (familiärer Erziehungsstil) klären dagegen den zehnfachen Anteil, nämlich zwanzig Prozent der Varianz des Intelligenzoutcomes auf.

O'Keefe et al. (2003) findet keine Differenz in der allgemeinen Intelligenz zwischen SGA versus AGA, jedoch in einem kinder- und jugendpsychiatrischen Screening-Fragebogen (Child Behavior Checklist) eine erhöhte Rate an Lernproblemen. Die Lernprobleme sind mit dem Schweregrad und nicht der Symmetrie einer Wachstumsretardation assoziiert. Kinder unterhalb der 3. Perzentile Geburtslänge sind stärker beeinträchtigt als Kinder unter der 10. Perzentile. Mädchen unterhalb der 3. Perzentile zeigen Aufmerksamkeitsprobleme und Leseschwierigkeiten. Das Ausmaß (3. vs. 10. Perzentile) und nicht die Symmetrie einer Wachstumsrestriktion ist mit dem Grad späterer Lernbeeinträchtigungen assoziiert.

Sommerfelt et al. (2002) zeigen eine Minderleistung in visuokonstruktiven und visuomotorischen Fertigkeiten bei fünfjährigen SGA-Kindern (hier: < 15. Perzentile!), die etwa eine Viertel Standardabweichung unterhalb der AGA-Kontrollpersonen liegt. Bei den motorischen Fertigkeiten ist kein Unterschied erkennbar.

Eine französische Längsschnittstudie von Larroque (2001) findet, dass termingeborene SGA-Kinder später in die weiterführende Schule

kommen (odds ratio: 2.3) und zu einem geringeren Anteil das Abitur erreichen als AGA-Kinder (odds-ratio: 1.6).

Eine populationsbasierte Schwedische Follow-up Studie untersucht den Intelligenzoutcome bei einer sehr großen Kohorte von Männern eines bzw. mehrerer Musterungsjahrgänge (Lundgren, Cnattingius, Jonsson & Tuvemo, 2003a und 2003b) und setzt diesen in Beziehung zu Wachstumsdaten aus dem amtlichen Geburtsregister. Im Vergleich zum AGA-Kontrollkollektiv ergibt sich eine leichte intellektuelle Minderleistung im Bereich des logischen, räumlichen, abstrakten und sprachgebundenen Denkens bei den Erwachsenen mit SGA. Ein geringerer Kopfumfang bei der Geburt sowie ein in das Erwachsenenalter persistierender Kleinwuchs reduzieren die intellektuelle Kapazität zusätzlich.

In einer Finnischen populationsbasierten Follow-up Studie von Hollo et al. (2002) ist die Rate von Schulleistungsproblemen bei SGA-Kindern im Alter von zehn Jahren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit gematchten Gestationsalter signifikant erhöht (25% vs. 14%). Als Prädiktoren eines Schulversagens werden unaufmerksames Verhalten im Lehrerurteil, niedrige Leistung im verbalen Intelligenztest sowie unruhiges Verhalten identifiziert. Die SGA-Kinder sind jedoch gleichzeitig hinsichtlich des familiären Milieus benachteiligt.

Rooney, Hay & Levy (2003) untersuchten SGA-Zwillinge im Vergleich zu ihren Geschwistern im Schulalter. Die Sprachentwicklung und Leseleistung waren reduziert. Die Rate einer Aufmerksamkeitsstörung ist erhöht und steigt noch einmal bei SGA-Zwillingen mit dem Ausmaß der Wachstumsrestriktion und der Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht an.

Eine eigene geschwisterkontrollierte Studie von Noeker & Wollmann (2004) bei 33 Kindern mit Silver-Russel-Syndrom zeigt eine Differenz in der Intelligenzleistung um 4.3 Punkte im Vergleich zu Testnormen und um 8.1 IQ-Punkte im Vergleich zur Geschwisterkontrollgruppe.

Die methodisch sehr fundierte Wessex Growth Study (Voss, Mulligan & Betts, 1998) hat 140 Kinder mit einem Wachstum unterhalb der 3. Per-

zentile ohne pathologische Ätiologie mit einer AGA-Kontrollgruppe verglichen und auf eine Verknüpfung von Wachstumsparametern mit Schichtmerkmalen hin untersucht. Die SGA-Kinder entstammten hochsignifikant häufiger einer niedrigeren sozialen Schicht (31% vs. 10%), hatten häufiger einen arbeitslosen Vater (22% vs. 10%) und zeigten zu einem Viertel ernsthafte psychosoziale Probleme. Wie zu erwarten, war die mittlere Elterngröße bei den SGA-Kindern hochsignifikant niedriger und damit wesentlich von konstitutionellen Wachstumsfaktoren abhängig.

Eine weitere britische Follow-up Studie von Jefferis, Power & Hertzman (2002) bei einer im Jahre 1958 geborenen Kohorte belegt eine Verknüpfung des Geburtsgewichtes mit kognitiven Testleistungen im Schulalter und der schulisch-beruflichen Qualifikation im Alter von 33 Jahren. Das Geburtsgewicht erklärt jedoch nur einen deutlich geringeren Anteil der Varianz bei Mathematikleistungen im Vergleich zum Einfluss der sozialen Schicht (0.5-1.5% versus 2.9-12.5%). Geburtsgewicht und soziale Schicht wirken additiv auf Einbußen bei der neurokognitiven Leistung.

4. Differenzierung zwischen pathologischer versus normvarianter Wachstums- und Entwicklungsretardation bei IUGR versus SGA

Die genannten populationsbasierten Studien erlauben mit hoher Übereinstimmung zwei zentrale Schlussfolgerungen:

In der Allgemeinbevölkerung sind ein niedriges Geburtsgewicht bzw. Geburtslänge mit sehr geringgradigen kognitiven und schulisch-beruflichen Einbußen verknüpft. Die signifikanten Unterschiede zu AGA-Personen ergeben sich weniger durch die absolute Höhe der Differenz in den Intelligenzfunktionen, sondern wesentlich in Folge der sehr großen Stichprobenumfänge.

Die Assoziation von Wachstums- und Intelligenzsentwicklung ist schichtabhängig verteilt und durch sozioökonomische Faktoren vermittelt. Geburtsgewicht und soziale Schicht wirken additiv auf Einbußen bei der neurokognitiven Leistung, wobei den soziökonomischen Faktoren ein vielfach höherer Anteil der Varianzaufklärung zukommt.

Tabelle 2. Faktoren, die mit einer erhöhten Inzidenz von SGA assoziiert sind (vgl. Lee, Chernausek, Hokken-Kalega & Czernichow for the International SGA Advisory Board: Consensus Development Conference Statement, 2003; Wollmann, 1998).

• **Fetale Faktoren**

- Karyotypische Aberrationen
 - o Trisomie 21 (Down Syndrom)
 - o Trisomie 18 (Edward Syndrom)
 - o Monosomie X (Turner Syndrom)
- Andere chromosomal Aberrationen
 - o Autosomale Deletionen
 - o Ringchromosomen
- Genetische Erkrankungen
 - o Achondroplasie
 - o Bloom Syndrom
 - o Kongenitale Anomalien
 - o Potter Syndrom
 - o Kardiale Aberrationen

• **Maternale Faktoren**

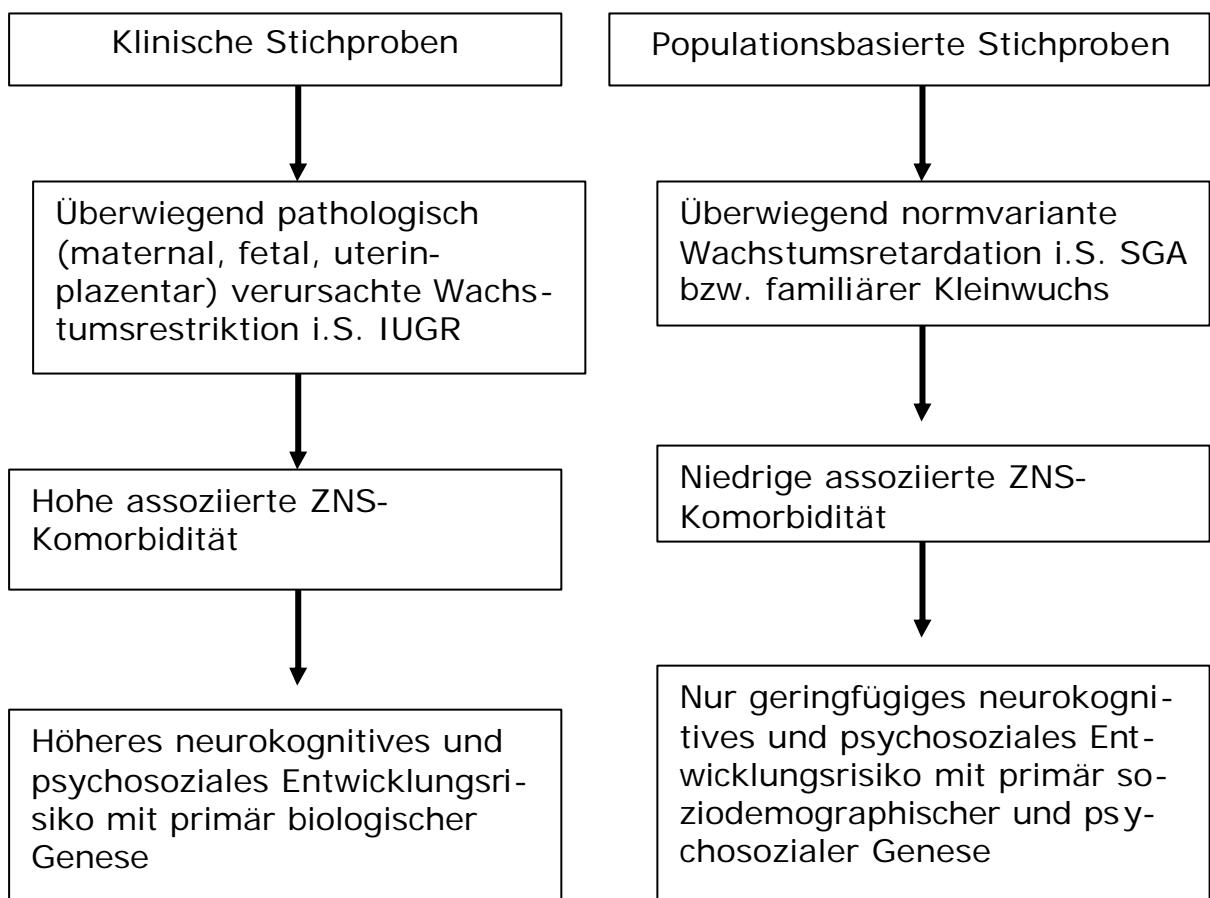
- Eigene Grunderkrankungen
 - o Bluthochdruck
 - o Nierenerkrankung
 - o Diabetes mellitus (fortgeschrittenes Stadium)
 - o Kollagenosen (z.B. systemischer Lupus erythematoses)
 - o Maternale Hypoxämie (cyanotische Herzerkrankung, chronische Anämie, chronisch-pulmonale Erkrankung)
- Infektion
 - o Toxoplasmose
 - o Röteln
 - o Cytomegalievirus
 - o Herpesvirus
 - o Malaria
 - o Trypanosomiasis
 - o HIV
- Ernährungszustand
 - o Niedriges Gewicht vor der Schwangerschaft
 - o Niedriges Schwangerschaftsgewicht mit geringer Gewichtszunahme während der Schwangerschaft
- Substanzgebrauch bzw. -missbrauch
 - o Zigaretten
 - o Alkohol
 - o Illegale Drogen
 - o Medikamente (Warfarin, Antikonvulsiva, antineoplastische Medikamente, Folsäureantagonisten)
- Uterin-plazentare Faktoren
 - Makrostrukturelle plazentare Faktoren
 - o Einzelne Nabelarterie
 - o Abnorme Insertion (placenta velamentosa)

- Placenta bilobata
- Plazentares Hämagiom
- Infarkte, fokale Läsionen
- Insuffiziente plazentare Perfusion
 - Suboptimale Lage
 - Placenta previa
 - Niedrig liegende Plazenta
 - Plazentalösung
- Demographische Faktoren
 - Alter der Mutter
 - Sehr junges Alter
 - Höheres Alter
 - Maternale Größe
 - Maternales Gewicht
 - Maternale und paternale Rasse
 - Schwangerschaftsanamnese
 - Erstschwangerschaft
 - Mehrlingsschwangerschaft
 - Maternale Anamnese
 - Vorangegangene SGA-Geburten
- Sonstige Faktoren
 - Mehrfache Schwangerschaften
 - Besonders ernsthaft bei Syndromen mit gemeinsamem fetalen Blutkreislauf

In klinischen Studien sind dagegen Patienten mit einer pathologisch bedingten intrauterinen Wachstumsrestriktion im Vergleich zu SGA-Personen aus der Allgemeinbevölkerung deutlich überrepräsentiert. In Tabelle 2 sind Faktoren aufgezählt, die mit einer erhöhten Inzidenz eines SGA assoziiert sind. Die Aufstellung zeigt, dass insbesondere mit Ausnahme der demographischen Faktoren die überwiegende Anzahl der pathogenetischen Faktoren, die eine intrauterine Wachstumsrestriktion bewirken, auch mit einer Störung der ZNS-Entwicklung einhergehen.

Abbildung 2 fasst die Verknüpfungen zusammen, die sich zwischen den Stichprobenmerkmalen von populationsbasierten versus klinischen Studien, der Genese einer pathologischen versus normvarianten Wachstumsretardation und dem assoziierten neurokognitiven und psychosozialen Morbiditätsrisiko ergibt.

Abbildung 2: Assoziation von Wachstumsretardation und Entwicklungsretardation in klinischen Stichproben mit überwiegend pathologisch bedingter IUGR versus in populationsbasierten Studien mit überwiegend normvariant bedingtem SGA.



Demnach können auf übergeordneter Ebene zwei Gruppen unterschieden werden:

In klinischen Kollektiven finden sich Kinder mit einer pathologisch bedingten Wachstumsrestriktion im Sinne einer IUGR überrepräsentiert, deren zugrunde liegende Ätiologie gehäuft auch eine Reifungsstörung des ZNS impliziert. Im Ergebnis ist daher eine pathologische IUGR im weiteren postnatalen Entwicklungsverlauf mit einem höheren neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsrisiko verknüpft. Diese Entwicklungsverläufe prägen und reflektieren das Klientel des klinischen Pädiaters bzw. Neonatologen, Endokrinologen, Neuro- und Sozialpädiaters bzw. pädiatrischen Psychologen in der Nachsorge.

Nicht-klinische Kollektive umfassen demgegenüber in überwiegender Weise Personen mit einer an Percentilgrenzwerten statistisch defi-

nierten Wachstumsretardation. Deren Ätiologie ist in der Regel normvariant durch konstitutionelle Faktoren bedingt. Auch in dieser Gruppe findet sich, wie die populationsbasierten Studien belegen, eine Assoziation von Wachstums- und Entwicklungsretardation. Diese Assoziation gründet sich jedoch nicht auf gemeinsame pränatale Ätiologiefaktoren, sondern auf eine leichtgradige, soziodemographisch vermittelte Verknüpfung von Wachstumspotential und Intelligenzpotential in der Allgemeinbevölkerung. Diese schichtspezifische Verknüpfung von Wachstum und Intelligenz dürfte Ergebnis eines über Generationen wirksamen Partnerwahlverhaltens sein, das gleichermaßen auf die Attribute Körpergröße, Intelligenz und sozialer Status gerichtet ist. Im Ergebnis resultiert nach den Mendelschen Regeln eine leicht überzufällige Kopplung genetischer Merkmale von Körpergröße, Intelligenz und Status. Soziologisch werden diese Effekte dadurch verstärkt, dass Personen mit höherer Intelligenz und tendenziell auch höherer Körpergröße im Verlauf ihrer Biographie („Ontogenese“) überzufällig häufig einen höheren sozialen Status erreichen (so genannte Drift-Hypothese). Der im Erwachsenenalter erreichte höhere Status erhöht wiederum die Wahrscheinlichkeit für ein Partnerwahlverhalten in der nun erreichten höheren Schicht mit einer zusätzlich erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine erneute Koppelung von Wachstums- und Intelligenzmerkmalen. Diese geht wiederum in die genotypische und epigenetische Merkmalsausstattung der nächsten Generation ein.

5. Risikoindikatoren: reduzierter Kopfumfang und fehlendes Aufholwachstum

Kognitive Defizite steigen über folgende Subgruppen von SGA-Kindern stetig an: (a) weder prä- noch postnatal reduzierter Kopfumfang; (b) pränatale Reduktion, jedoch postnatales Aufholwachstum des Kopfumfangs; (c) pränatale Reduktion ohne postnatales Aufholwachstum (Frisk, Amsel & Whyte, 2002).

Der Kopfumfang, vor allem ohne Aufholwachstum, kann damit als unspezifischer Marker einer Reifungsbeeinträchtigung des ZNS und assoziier-

ter Lernbeeinträchtigungen bei SGA dienen (vgl. auch Larroque, Sandrine, Czernichow & Léger, 2001; Lundgren, Cnattingius, Jonsson & Tuvemo, 2003a und 2003b).

Kinder mit Aufholwachstum des Kopfumfanges weisen eine höhere Energieaufnahme und einen besseren Entwicklungs- und Intelligenzquotienten auf (Brandt, Sticker & Lentze, 2003).

Fehlendes Aufholwachstum bei SGA ist mit einem höherem Risiko neurokognitiver Beeinträchtigung assoziiert (Latal-Hajnal, von Siebenthal, Kovari, Bucher & Largo, 2003; Lundgren, Cnattingius, Jonsson & Tuvemo, 2003a und 2003b). Bei SGA-Zwillingen ohne Aufholwachstum steigt das Risiko für ein ADHD deutlich an, wenn gleichzeitig ein männliches Geschlecht und ein Zwillingssstatus vorliegt (Rooney, Hay & Levy (2003).

5. Verhaltensedentwicklung bei SGA

Im Vergleich zur Literatur zur neurokognitiven Entwicklung liegen deutlich weniger empirische Befunde zur Verhaltensedentwicklung von SGA-Kindern vor. Es ist davon auszugehen, dass analog zur neurokognitiven Entwicklung auch die psychische Vulnerabilität mit der Beteiligung pathologischer Ursachen für eine IUGR ansteigt. Kasten 1 zeigt eine Typologie von fünf klinisch wiederkehrenden Varianten der psychischen Adaptation und Entwicklung bei SGA-Kindern.

Kasten 1: Typologie von Verhaltensauffälligkeiten bei SGA.

1. ***Umschriebener Leidensdruck bzw. Fehlanpassung an kleinwuchsbedingten Stress ohne Übergang in psychische Störung.*** Diese Konstellation trifft für die Mehrzahl der SGA-Kinder zu. Im psychodiagnostischen Befund ergibt sich eine Kombination aus Belegen für Probleme bei der Bewältigung des Kleinwuchses einerseits und unauffälligen Befunden in standardisierten, globalen Verhaltensinventaren andererseits.
2. ***Umschriebene Fehlanpassung an kleinwuchsbedingten Stress mit sekundärer psychischer Störung.*** Diese Situation ist gege-

ben, wenn ein primär zunächst unauffälliges SGA-Kind wiederkehrende Kränkungen des Selbstwelterlebens erfährt, die über Rückzugs- und Vermeidungsverhalten zu einer sekundären psychischen Störung (z.B. Depression, Angststörung) führen.

3. ***Primäre psychische Störung mit sekundärer Fehlanpassung an kleinwuchsbedingten Stress.*** Im Unterschied zum vorherigen Typus ist hier die Kausalität in der Entwicklungssequenz umgekehrt. Bei dieser Konstellation fehlen einem Kind auf der Grundlage einer primären psychischen Störung (z.B. Angststörung, Depression) die sozialen Kompetenzen, um Stresssituationen (z.B. Hänseleien wegen der geringen Körpergröße) erfolgreich zu regulieren. Die Psychodiagnostik zeigt sowohl eine allgemeine als auch spezifisch-kleinwuchsbezogene Auffälligkeit.
4. ***Komorbidität von spezifischer Fehlanpassung an den kleinwuchsbedingten Stress und ätiologisch unabhängiger psychischer Störung.*** Auch hier koexistieren eine spezifische Fehlanpassung an den Kleinwuchs und eine psychische Störung, jedoch ohne relevante kausale Wirkung zueinander. Ein SGA-Kind entwickelt beispielsweise eine emotionale Störung nicht sekundär zu einer Fehlanpassung an den Kleinwuchs, sondern als Reaktion auf die Trennung seiner Eltern.
5. ***Koexistenz von spezifischer Fehlanpassung an kleinwuchsbedingten Stress und primärer, SGA-assozierter Verhaltensauffälligkeit.*** In dieser Situation koexistiert eine Fehlanpassung an den Kleinwuchs mit symptomatischen Verhaltensstörungen der Grunderkrankung. Ein Beispiel ist das ungezügelte Essverhalten beim Prader-Willi-Syndrom. Die Hyperphagie ist ein charakteristisches Merkmal des syndromspezifischen Verhaltensphänotyps. Ihre Ausprägung entwickelt sich weitgehend unabhängig von der psychischen Verarbeitung des Kleinwuchses. Ebenso resultieren Verhaltensstörungen bei Alkoholembryopathie nicht vorrangig aus einer „psychoreaktiven“ Fehlverarbeitung des Kleinwuchses, sondern als

Folge der intrauterinen ZNS-Schädigung und den assoziierten, postnatal weiterwirkenden ungünstigen Entwicklungsbedingungen. Bei einem Kind mit Alkoholembryopathie mit Aufmerksamkeitsdefizits-/Hyperaktivitäts- syndroms (ADHD) können sich SGA-assoziierte und SGA-unabhängige Risikofaktoren potenzieren: eine intrauterine ZNS-Schädigung, eine IUGR-unabhängige genetische Disposition für ein ADHD, adverse postnatale Erziehungsbedingungen und zusätzlich die psychosoziale Wirkung der Ausgrenzung bei Gleichaltrigen infolge Kleinwuchs und Lernbeeinträchtigungen. Für die Therapieplanung ist die kausale Beteiligung dieser und weiterer Faktoren an der Störungsgenese individuell zu gewichten.

Die Typologie unterscheidet verschiedene Sequenzen der Entwicklung von Verhaltensauffälligkeiten im Wechselspiel zwischen der allgemeinen Verhaltensentwicklung des Kindes und den spezifisch SGA-bedingten Verhaltensrisiken. Für die klinische Routine können im Sinne dieser Typologie orientierend drei Dimensionen zur Beurteilung des psychischen Befundes herangezogen werden. Im Mittelpunkt steht demnach die Beurteilung von Intensität, Extension und Genese von Verhaltensauffälligkeiten:

1. Intensität

Folgende vier Stufen zunehmenden Schweregrades können unterschieden werden:

- 1- Es liegen keine kleinwuchsassoziierten Belastungen vor
- 2- Das Kind erfährt wiederkehrende kleinwuchsbedingte Stresssituationen (z.B. Erfahrung von HäNSELEien), verfügt jedoch über hinreichende soziale Kompetenzen und Ressourcen, um diese erfolgreich zu bewältigen, so dass kein Risiko für eine sekundäre Verhaltensstörung resultiert
- 3- Subklinische Beeinträchtigungen (z.B. im Selbstwerterleben)
- 4- Klinisch störungswertige Psychopathologie

2. Extension

Verhaltensprobleme treten auf

- a- mit überwiegend situativem Bezug zur Kleinwuchsthematik
- b- generalisiert in Situationen auch ohne Bezug zur Kleinwuchsthematik

3. Genese

- a- *Klärung der Entwicklungssequenz:*

Sind Verhaltensstörungen (z.B. Schulverweigerung, soziale Angst, Depressivität, Aufmerksamkeitsstörung, Spannungskopfschmerz, Enuresis) primär oder sekundär zu einer Fehladaptation an den Kleinwuchs?

- b- *Koinzidenz oder Kausalität:*

Ist die Entstehung der Verhaltensstörungen ätiologisch mit dem Kleinwuchs verknüpft oder handelt es sich um eine Koinzidenz mit unabhängiger Ätiologie (Komorbidität)?

6. Neurokognitiver und psychosozialer Entwicklungsverlauf unter Wachstumshormontherapie

Tierexperimentelle Studien haben einen protektiven Effekt der Gabe von Wachstumshormon nach hypoxischer Hirnschädigung belegt (Scheepens, Sirimanne, Breier, Clark, Gluckman & Williams, 2001). In diesen Experimenten wurde bei jugendlichen Ratten eine Hypoxie induziert, auf die nach zwei Stunden eine intrazerebroventrikuläre Gabe von Wachstumshormon erfolgte. Nach drei Tagen wurden die Tiere getötet und der neuronale Verlust im Vergleich zu Kontrolltieren gemessen. Die GH-Gabe reduzierte signifikant den neuronalen Verlust im frontoparietalen Cortex, Hippocampus und dorsolateralen Thalamus, nicht aber im Striatum. Diese lokalisationspezifische Wirkung korrespondiert mit der Verteilung des neuronalen Wachstumshormonrezeptors im Gehirn. Es bleibt fraglich, ob solche akut-protektiven Effekte von Wachstumshormon aus dem Tierexperiment übertragbar sind auf eine neuroprotektive Wirkung einer GHT bei SGA. Skepsis ist weniger aufgrund der Übertragbarkeit des Tierexperiments.

tes auf den Menschen angebracht, sondern vor allem aufgrund des zeitlichen Abstands zwischen hypoxischer Schädigung und therapeutischer Wachstumshormongabe.

Nach den heute gültigen Indikationskriterien liegt zwischen einer prä- oder perinatalen Schädigung und dem Beginn einer GHT bei SGA-Kindern mindestens ein Zeitfenster von vier Jahren. Die therapeutischen Effekte einer Wachstumshormongabe nach Hypoxie dürften aber nur innerhalb eines wenige Stunden umfassenden Zeitfensters zu erzielen sein (Trollmann, 2003).

Klinische Studien zum neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsverlauf stehen noch weitgehend aus. Die Arbeitsgruppe von van der Reijden-Lakeman (1996; 1997) hat eine nicht-kontrollierte Pilotstudie zur neurokognitiven und psychosozialen Entwicklung von SGA-Kindern unter GHT vorgelegt. Bei 17 behandelten Kindern zeigte sich in zwei von sechs Skalen ("soziale Akzeptanz" und "allgemeiner Selbstwert") eine signifikante Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiestart (kein Kontrollgruppenvergleich). In einer parallelen neuropsychologischen Studie zeigten sich ausgeprägte Aufmerksamkeitsdefizite vor Therapiestart, die nach zwei Jahren leicht reduziert waren. Es bleibt wegen der fehlenden Kontrollgruppe offen, ob es sich um spezifische Therapieeffekte oder um zwischenzeitliche Reifungseffekte handelt.

Eine holländische Arbeitsgruppe (Van Pareren, Duivenvoorden, Slijper, Koot & Hokken-Koelega, 2004) untersuchte den kognitiven Entwicklungsverlauf von SGA-Kindern unter GHT (mittleres Alter bei Therapiebeginn: 7.4 Jahre). Die Studie umfasste zwei Behandlungsgruppen mit niedrigerer versus höherer Dosierung, jedoch keine unbehandelte Kontrollgruppe. Eingesetzt wurden zwei Subtests der Wechsler-Intelligenzskalen zur Erfassung des neurokognitiven Outcome und die Child Behavior Checklist (CBCL) zur Erfassung des psychischen Entwicklungsverlaufs. Im Mosaiktest ergab sich über den Behandlungsverlauf in beiden Subgruppen eine signifikante Verbesserung, im Wortschatztest ergab sich dagegen keine signifikante Besserung. In der CBCL blieb die Skala „Internalisieren-

de Störungen“ auf dem Niveau niederländischer Testnormen, in der Skala „Externalisierende Störungen“ ergab sich eine signifikante Verbesserung.

Bei der Bewertung der Ergebnisse dieser Pilotstudie ergeben sich aus methodischer Sicht die gleichen Einschränkungen wie in der Studie von van der Reijden-Lakeman (1996; 1997). Es bleibt offen, warum sich nur im Mosaiktest, nicht aber im Wortschatztest signifikante Verbesserungen ergeben, da beide Tests gleichermaßen höhere zerebrale Funktionen messen. Weiterhin ist nicht zu beurteilen, ob es sich tatsächlich um therapeutisch induzierte Effekte oder um zwischenzeitliche Reifungseffekte handelt. Es ist nicht bekannt, ob SGA-Kinder (wie auch VLBW-Kinder) das gleiche natürliche Verlaufsmuster in der Ausprägung von externalisierenden Verhaltensstörungen bzw. ADHD zeigen wie Kinder aus der Allgemeinbevölkerung. Klinische Erfahrung lässt vermuten, dass sich die Vulnerabilität von SGA-Kindern z.B. für eine ADHD-Symptomatik besonders während der Grundschulzeit manifestiert und über den weiteren Verlauf in die Adoleszenz (mit und ohne Behandlung) wieder schrittweise remittiert. Es ist also aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe unbehandelter, parallelisierter SGA-Kinder nicht auszuschließen, ob die untersuchte Stichprobe sich zum Zeitpunkt des Therapiestarts nicht gerade in der Phase hoher Symptomausprägung befand, die sich dann spontan wieder rückbildete.

7. Integratives Bedingungsmodell

Abbildung 3 fasst die dargestellten Befunde in einem Übersichtsmodell zur Entwicklung neurokognitiver und psychosozialer Beeinträchtigungen bei Kindern mit IUGR/SGA zusammen. Das Modell unterscheidet zwei übergeordnete Ursachenkomplexe, die sowohl isoliert wie kombiniert zu einer Retardation sowohl der Wachstumsentwicklung wie auch der ZNS-Entwicklung führen können: IUGR-assoziierte pathologische Faktoren einerseits und normvariant-konstitutionelle Faktoren andererseits.

Normvariante familiäre Faktoren bestimmen sowohl das genetische Potential für die Wachstumsentwicklung (familiäre Zielgröße) als auch in

analoger Weise für die Intelligenzentwicklung. Analog zur Wachstumsprognose kann das familiäre Intelligenzniveau (Eltern, gesunde Geschwister) als Referenzwert für die Bestimmung des Intelligenzpotentials beim SGA-Kind herangezogen werden, das ohne die Einwirkung restriktiver Faktoren zu erwarten gewesen wäre.

Beim individuellen Patienten wirken pathologische und konstitutionelle Faktoren zusammen. Die Wirkung kann im Einzelfall additiv oder kompensatorisch sein. Eine pathologische intrauterine ZNS-Schädigung kann beispielsweise postnatal in eine durchschnittliche Intelligenzentwicklung münden, wenn sie durch ein hohes familiär gebundenes, genetisch und epigenetisch prädeterriniertes Entwicklungspotential gut ausgeglichen wird. Umgekehrt können sich eine pathologische Schädigung und ein konstitutionell unterdurchschnittliches Intelligenzpotential in negativer Weise aufaddieren.

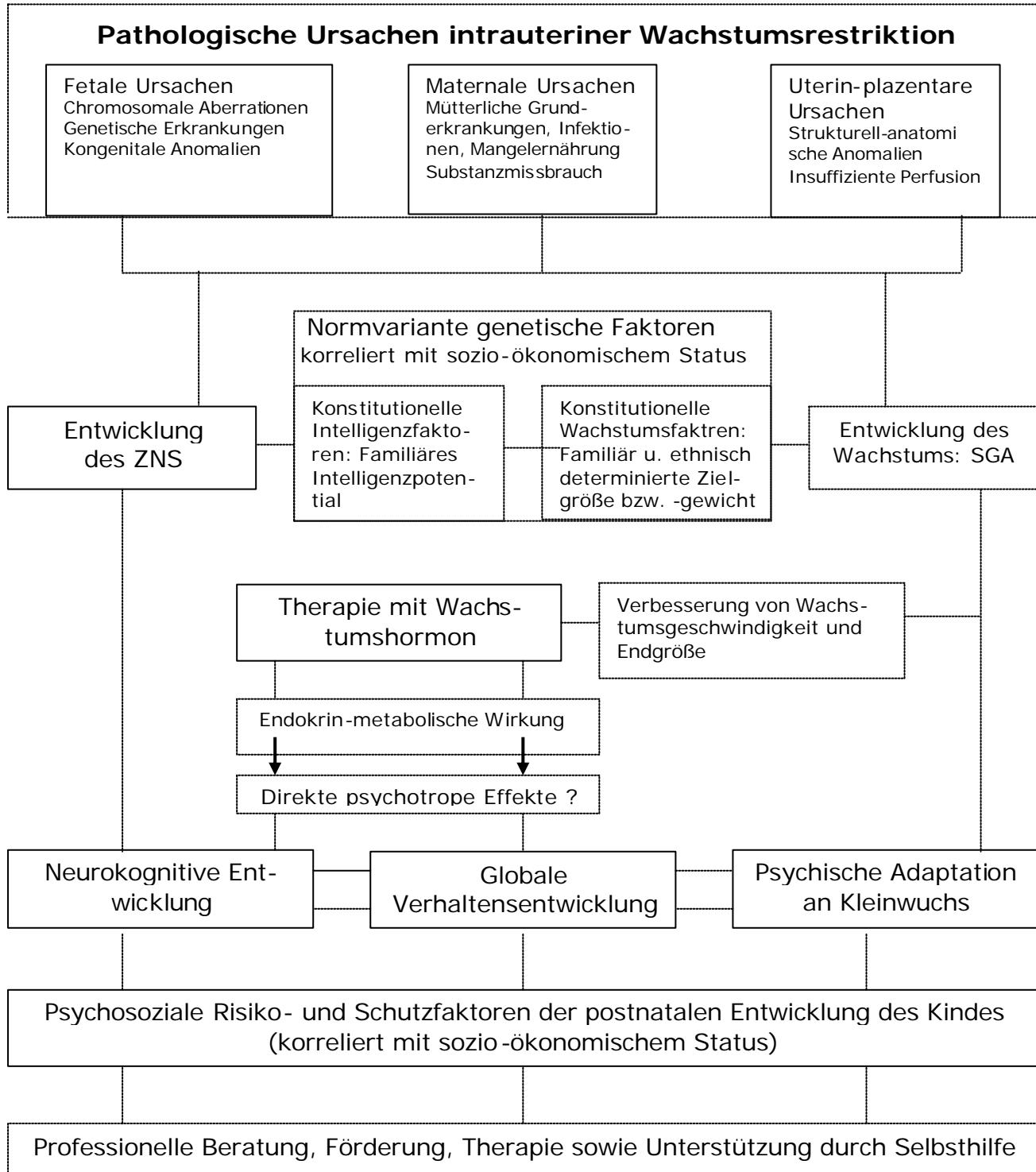
Abbildung 3 zeigt, dass neurokognitive Defizite ein erhöhtes Risiko für die globale Verhaltensentwicklung bergen. Diese wiederum kann die Anpassung an den Kleinwuchs erschweren. Umgekehrt wirkt sich eine Fehlanpassung an den Kleinwuchs als Risiko für die allgemeine psychische Entwicklung des Kindes aus.

Die biologischen Risiken in Folge einer IUGR bzw. eines SGA determinieren nicht alleine den Entwicklungsverlauf des Kindes, sondern sie interagieren mit psychosozialen Risiko- und Schutzfaktoren der postnatalen Entwicklung (Familie, Schule, Freunde etc.). Deren relative Bedeutung nimmt im Vergleich zu den initialen biologischen Risikofaktoren über den Entwicklungsverlauf kontinuierlich zu, so dass im Erwachsenenalter eine breite Entwicklungsvariabilität resultiert. Die risikoerhöhenden wie risikominimierenden psychosozialen Entwicklungsfaktoren bieten unabhängig von einer GHT eigenständige Ansatzpunkte zur Entwicklungsförderung durch Selbsthilfe wie professionelle psychologische und pädagogische Unterstützung.

Eine Wachstumshormontherapie kann den neurokognitiven und psychosozialen Entwicklungsverlauf potentiell auf zwei unterschiedlichen Wir-

kungswegen unterstützen (vgl. Abb. 3). Der „traditionelle“ Wirkungsweg verläuft über eine Verbesserung von Wachstumsgeschwindigkeit und Endgröße, die eine niedrigere Belastungswirkung und damit eine leichtere psychische Adaptation an die Wachstumsretardation erwarten lässt. Eine bessere Adaptation an den Kleinwuchs kann sich wiederum positiv auf die allgemeine Verhaltensentwicklung auswirken. Ein zweiter, nach heutigem Forschungsstand noch nicht beurteilbarer Wirkungsweg könnte in direkt wirksamen, metabolischen Effekten des Wachstumshormons an Rezeptoren im ZNS in Form neurotroper bzw. psychotroper Effekte liegen. Diese könnten sich protektiv auf die ZNS-Entwicklung und damit die neurokognitive und psychosoziale Entwicklung auswirken. Zum jetzigen Zeitpunkt steht die empirische Absicherung für solche Hypothesen noch weitgehend aus.

Abbildung 3: Bedingungsmodell zur neurokognitiven und psychosozialen Entwicklung bei intrauteriner Wachstumsretardation und SGA sowie zu potentiellen Ansatzpunkten einer Wachstumshormontherapie.



Literatur

1. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ (2003) Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr* 142: 463-468
2. Elgen I, Sommerfelt K, Ellertson, B (2003) Cognitive performance in low birth weight cohort at 5 and 11 years of age. *Pediatr Neurol* 29: 111-116
3. Frisk V, Amsel R, Whyte HE (2002) The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol* 22: 565-593
4. Hollo O, Rautava P, Korhonen T, Helenius H, Kero P, Sillanpaa M (2002) Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 179-187
5. Jefferis BJMH, Power C, Hertzman C (2002) Birth weight, childhood socioeconomic environment, and cognitive development in the 1958 British birth cohort study. *BMJ* 325: 305
6. Kranzler JH, Rosenbloom AL, Proctor B, Diamond FB Jr, Watson M (2000) Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and nonreferred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 136: 96-102
7. Larroque B, Sandrine B, Czernichow P, Léger J (2001) School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 108: 111-115
8. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH (2003) Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 143: 163-170
9. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Kalega ACS, Czernichow P (2003) For the International SGA Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement. Management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics* 111: 1253-1261
10. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T (2003a) Birth characteristics and different dimensions of intellectual performance in young males: a nationwide population-based study. *Acta Paediatr* 92: 1138-1143
11. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T (2003b) Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age. *Horm Res* 59 Suppl 1: 139-141
12. Noeker M, Haverkamp F (2000) Methodologische Dilemmata und Perspektiven epidemiologischer, bewältigungs- und lebensqualitätsbezogener Forschung zu chronischer Erkrankung. In: Ravens-Sieberer U, Cieza A (Hrsg). Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin. Konzepte, Methoden, Anwendungen. Ecomed, Landsberg
13. Noeker M, Petermann F (2003) Entwicklungsorientierte Betrachtung chronischer Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. *Zeitschr Klin Psychol, Psychopath Psychother* 51: 191-229
14. Noeker M, Wollmann HA (2004) Cognitive development in Silver-Russell-Syndrome: a sibling-controlled study. *Dev Med Child Neurol* 40: 340-346
15. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W (2003) Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 112: 301-307
16. Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS (2001) Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 138: 87-91

17. Rooney R, Hay D, Levy F (2003) Small for gestational age as a predictor of behavioral and learning problems in twins. *Twin Res* 6: 46-54
18. Scheepens A, Sirimanne ES, Breier BH, Clark RG, Gluckman PD, Williams CE (2001) Growth hormone as a neuronal rescue factor during recovery from CNS injury. *Neuroscience* 104: 677
19. Sommerfelt K, Andersson HW, Sonnander K, Ahlsten G, Ellertsen B, Markestad T, Jacobsen G, Hoffman HJ, Bakkevig L (2000) Cognitive development of term small for gestational age children at five years of age. *Arch Dis Child* 83: 25-30
20. Sommerfelt K, Sonnander K, Skranes J, Andersson HW, Ahlsten G, Ellertsen B, Markestad T, Jacobsen G, Hoffman HJ, Bakkevig LS (2002) Neuropsychologic and motor function in small-for-gestation preschoolers. *Pediatr Neurol* 26: 186-91
21. Stratford R, Mulligan J, Downie B, Voss L (1999) Threats to validity in the longitudinal study of psychological effects: the case of short stature. *Child Care Health Dev* 25: 401-9
22. Trollmann R, Amann K, Schoof E, Beinder E, Wenzel D, Rascher W, Doetsch J (2003) Hypoxia activates the human placental vascular endothelial growth factor system in vitro and in vivo: up-regulation of vascular endothelial growth factor in clinically relevant hypoxic ischemia in birth asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 188, 517-23
23. Van der Reijden-Lakeman IE, de Sonneville LM, Swaab-Barneveld HJ, Slijper FM, Verhulst FC (1997) Evaluation of attention before and after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth retarded children. *J Clin Exp Neuropsychol* 19: 101-18
24. Van der Reijden-Lakeman IE, Slijper FM, van Dongen-Melman JE, de Waal WJ, Verhulst FC (1996) Self-concept before and after two years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *Horm Res* 46: 88-94
25. Van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC (2004) Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 89(11): 5295-5302
26. Voss LD, Mulligan J, Betts PR (1998) Short stature at school entry - an index of social deprivation? (The Wessex Growth Study). *Child Care Health Dev* 24: 145-156
27. Wolke D, Söhne B (1997) Wenn der Schein trügt: Zur kritischen Interpretation von Entwicklungsstudien. *Monatssch Kinderheilk* 145: 444-456
28. Wollmann HA (1998) Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 49 Suppl 2: 1-6

[III.11] Die Entwicklung des episodischen Gedächtnisses und seine Pathologie

Axel Mecklinger und Daniela Czernochowski
Neuropsychologie Uni-Saarbrücken

Neuropsychologische Befunde verweisen auf eine selektive Beeinträchtigung beim Erinnern kontextbasierter episodischer Information nach perinatalen ischämisch-hypoxischen Schädigungen des Hippocampus. Besonders bemerkenswert ist, dass diese amnestischen Störungen bereits im Kindes- und Jugendalter manifest werden und ausschließlich das Erinnern episodischer Information betreffen. Die Fähigkeit zum Erwerb und Abruf semantischer Information bleibt nach diesen Schädigungen unbeeinträchtigt. Wir untersuchten mittels ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) Erinnerungsleistungen für kontextfreie (semantische) und kontextbasierte (episodische) Informationen bei Kindern im frühen Schulalter. Die Befunde zeigen, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen andere Erinnerungs- und Entscheidungsstrategien verwenden und noch nicht über eine mit Erwachsenen vergleichbare Fähigkeit zum Erinnern kontextbasierter Informationen verfügen. Die Befunde werden im Rahmen neurokognitiver Gedächtnismodelle und Modellen der Gehirnreifung diskutiert.

Literatur: Daniela Czernochowski Dissertation 2005, Neuropsych. Saarbrücken

[III.12] Langzeitprognose von frühgeborenen Kindern mit niedrigem Risiko: Ist die intrauterine Wachstumsrestriktion ein Risikofaktor für die Langzeitentwicklung?

Joachim Pietz, Anne Bolzmann, Gitta Reuner

Abteilung für Pädiatrische Neurologie,
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg

Zusammenfassung: Frühgeborene mit niedrigen Risiken werden in der Forschung mittlerweile wenig beachtet, obwohl neuropsychologische und behaviorale Auffälligkeiten auch für diese große Gruppe ehemals „unproblematischer“ frühgeborener Kinder berichtet werden (Pietz 2004). Im Rahmen einer longitudinalen Follow-Up Studie wurden Kinder mit einem Geburtsgewicht zwischen 1000g und 2500g und Geburt vor der 37. SSW ausgewählt, die keine prä-, peri- oder postnatalen Risiken aufwiesen und mit einer nach Alter, Geschlecht, Bildungsstand der Eltern und Sozialprestige der Familie parallelisierten Kontrollgruppe gesunder termingeborener Kinder verglichen. Untersuchungszeitpunkte waren 20 Monate (Wachstum, Neurologie, Griffiths Entwicklungsquotient), 7 Jahre (Wachstum, Neurologie, Neuropsychologie) und 16 Jahre (Wachstum, Schulkarriere). Über die Zeit hinweg war der Anteil von Kindern mit unterdurchschnittlicher Gewichts- und Längenentwicklung bei den frühgeborenen Kindern deutlich erhöht. Die frühgeborenen Kinder zeigten zudem bei differenzierter Testuntersuchung im Schulalter motorische und kognitive Entwicklungsauffälligkeiten. Diese eher moderaten Auffälligkeiten hatten dann aber letztlich keinen signifikanten Einfluss auf die Schulkarriere, erfasst im Alter von 16 Jahren. Im Alter von 20 Monaten waren in der Gruppe der Frühgeborenen mit SGA im Vergleich zu den eutrophen Frühgeborenen vermehrt Wachstumsauffälligkeiten zu beobachten. Die Griffiths Entwicklungsquotienten (als Maß für die psychomotorische Entwicklung) waren aber für eutrophe und hypotrophe Frühgeborene vergleichbar. Auch in der späteren Entwicklung bis in die Adoleszenz fanden wir in dem hier untersuchten Kollektiv keine signifikanten Unterschiede für eutrophe und hypotrophe Frühgeborene.

Einleitung: In Deutschland werden jährlich 6 % aller Kinder (d.h. ~45000 Kinder), mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g geboren. Davon weisen ~8000 Kinder (1% aller Neugeborenen) ein Geburtsgewicht unter 1500g auf. Diese „sehr kleinen Frühgeborenen“ belegen im Durchschnitt drei von vier Neugeborenen-Intensivplätzen und ein Viertel der Kinderklinikbetten Deutschlands (Linderkamp 1994). Die Zahl der frühgeborenen Kinder hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen, was sich unter anderem durch vermehrte Schwangerschaftsrisiken wie Umwelteinflüsse, Stress, soziale und psychische Belastungen, aber z.B. auch durch Rauchen und Drogenkonsum während der Schwangerschaft, Zunahme des durchschnittlichen Alters der Schwangeren sowie Mehrlingsschwangerschaften nach in vitro Fertilisation erklären lässt.

Das Anwachsen des Risikokollektivs frühgeborener Kinder erklärt den zunehmenden Bedarf einer genauen Erfassung der Langzeitentwicklung dieser Kinder über die ersten Lebensjahre hinaus, um mögliche Risikofaktoren späterer Entwicklungsverzögerungen rechtzeitig erkennen und damit beeinflussen zu können. Weiterhin bilden die Ergebnisse solcher Langzeitstudien die Grundlage zur Entwicklung und Verbesserung von Interventions- und Trainingsprogrammen, mit deren Hilfe die Entwicklung besonders gefährdeter Kinder im Sinne der sekundären Prävention positiv beeinflusst werden kann (Brooks-Gunn et al. 1992).

Während frühere Verlaufsstudien frühgeborene Kinder oft nur bis in das zweite oder dritte Lebensjahr verfolgten und vorwiegend der Erfassung der Mortalität sowie der Behinderungsrate dienten, rücken nun mit den gestiegenen Überlebenschancen und der Abnahme schwerer Behinderungen neben der körperlichen und neurologischen Entwicklung die kognitiven Fähigkeiten der Kinder zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses. Neuere Studien richten deshalb ihr Augenmerk vermehrt auf subtilere Beeinträchtigungen in den Bereichen Sprache, Wahrnehmung, Lernfähigkeit, Feinmotorik, Visuomotorik und Verhalten (Hack et al. 1994, Pharoah et al. 1994). Da sich diese Defizite weniger in der frühen Kindheit mani-

festieren, gewinnen Nachuntersuchungen von Frühgeborenen bis ins Schulalter und darüber hinaus zunehmend an Bedeutung und stellen eine wesentliche Erfolgskontrolle der peri- und neonatalmedizinischen Leistungen dar, deren Beurteilung ohne Berücksichtigung der Spätergebnisse unvollständig wäre. Durch die dramatischen Fortschritte der neonatalen Intensivmedizin überleben immer kleinere Frühgeborene mit einem Gestationsalter <26 Wochen. Entsprechend hat sich das Forschungsinteresse zunehmend auf diese Hochrisikogruppe extrem kleiner Kinder an der Grenze der Lebensfähigkeit ausgerichtet. Die große Mehrzahl frühgeborener Kinder ist aber reifer. Eine normale Langzeitentwicklung wird heute von Neonatalogen und Eltern erwartet. Erstaunlicherweise gibt es aber nur sehr wenige spezifische Studien zum Outcome der großen Gruppe von Kindern mit niedrigem peri- und postnalem Risiko. Nach der Literatur unterscheiden sich zudem die intrauterin retardierten von den eutroph geborenen Kindern signifikant hinsichtlich ihrer motorischen, kognitiven und sprachlichen Entwicklung.

Ziel der hier vorgestellten Studie war es, die Langzeitentwicklung von frühgeborenen Kindern mit niedrigem Risiko bis in die Adoleszenz zu erfassen und zudem die Langzeitentwicklung von SGA (small for gestational age) und eutroph geborenen Kindern zu vergleichen (Pietz et al. 2004).

Patienten und Kontrollgruppe: Das Heidelberger Perinatalzentrum hatte im ersten Jahr seines Bestehens eines der größten Frühgeborenenkollektive der Bundesrepublik betreut. Alle zwischen dem 1.7.1986 und dem 30.6.1987 stationär behandelten frühgeborenen Kinder wurden einer Nachuntersuchung im Alter von 20 Monaten unterzogen (N=144). Die Mortalität (bis zum Ende des ersten Lebensjahrs) lag zu diesem Zeitpunkt bei 10%. Im Alter von 7 und 16 Jahren wurde das Kollektiv der frühgeborenen Kinder (Gestationsalter <37 Wochen) mit niedrigem Risiko und einem Geburtsgewicht zwischen 1000 g und 2500 g gezielt nachuntersucht. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Kinder mit folgenden Kriterien: Entwicklungsrelevante angeborene Erkrankungen (4%), manifeste

Behinderungen (4%), extrem kleine Frühgeborene mit einem Geburtsge wicht unter 1000 g (6%), postnatale Risiken, wie Beatmungsdauer >7 Tage, Sepsis, neonatale Krampfanfälle (8%). Wegen der geplanten Untersuchung der sprachlichen Entwicklung wurden nur Kinder mit der Mutter sprache deutsch eingeschlossen. Bei 17 (11%) Kindern war mit 7 Jahren kein Follow-up möglich. Im Alter von 7 Jahren erfolgte der Vergleich zu einer für Alter, Geschlecht und Bildungsstand der Eltern parallelisierten Kontrollgruppe. 65 der ehemals frühgeborenen Kinder (92%) und 41 Kon trollpersonen (82%) wurden mit 17 Jahren erneut nachuntersucht (Tab.1).

Tabelle 1: Untersuchungsdesign und Beschreibung von Patienten und Kon trolgruppe

N=160	%	Frühgeborene	N=50		Kontrollgruppe (nur 7 und 16 Jahre)
		GA <37 W, GG <2500 g Jahrgang 7/86-6/87 FIPS Heidelberg kein Transport			Termingeborene Jahrgang 7/86-6/87 keine prä/peri/postnatalen Risiken
16	10%	† Mortalität 1. Lebensjahr			
7	4%	Angeborene Erkrankungen			Parallelisierung nach:
6	4%	Behinderungen			Alter
22	14%	Muttersprache ≠ deutsch			Geschlecht
10	6%	ELBW GG <1000g			Bildungsstand Eltern
12	8%	Postnatale Risiken			Sozioökonomischer Status
17	11%	Kein Follow-up mög lich			[Magnitude Prestige Sc re]
70		Frühgeborene 20 Mon			Keine Kontrolldaten
70		Frühgeborene 7 Jahre	50		Kontrollgruppe 7 Jahre

49	70%	AGA	42	84%	Kontrollgruppe
21	30%	SGA	8	16%	Kontrollgruppe
65		Frühgeborene 16 Jahre	41		Kontrollgruppe 16 Jahre
5/65	8%	Kein Follow-up möglich	9/50	18%	Kein Follow-up möglich

Untersuchungsmethoden: Im Alter von 20 Monaten wurden folgende Daten erhoben: Auxologie, neurologischer Status, Griffiths Entwicklungsskalen. Mit 7 Jahren wurden erneut die Auxologie, der neurologische Status sowie eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung zu den Bereichen Sprache (Untertests aus dem Psycholinguistischen Entwicklungstest), Visuomotorik (Developmental Test for Visual-Motor Integration VMI), visuelle Wahrnehmung (Motor-free Visual Perception Test MVPT), Feinmotorik (Motorische Leistungsserie MLS) und Körperkoordination (Körperkoordinationstest für Kinder KTK) durchgeführt. Die Untersuchung im Alter von 17 Jahren erfolgte mit Fragebogen und einem Telefoninterview. Erfragt wurden Körperlänge und Gewicht. Daten zum Schulerfolg, zum Verhalten (CBCL 4-18) und zur Lebensqualität wurden von Eltern und den Jugendlichen selbst erfragt. Im Alter von 7 und 16 Jahren wurden auch Daten einer Kontrollgruppe mit den gleichen Methoden erhoben.

Ergebnisse für Auxologie : Der Anteil von SGA Kindern (N=21) war in der Frühgeborenengruppe (30%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (8%) deutlich erhöht (Abb. 1). Das Geburtsgewicht und die Gestationsdauer waren die einzigen Prädiktoren für intrauterine Mangelentwicklung. Für das Geschlecht des Kindes und die Schulbildung oder Sozialstatus der Eltern ließ in den untersuchten Gruppen sich kein Effekt nachweisen. Ein Zusammenhang zwischen SGA und den auxologischen Daten war nur mit 20 Monaten nachweisbar. Im Alter von 7 Jahren (Tabelle 2) und auch mit 17 Jahren war die Zahl von Kinder mit unterdurchschnittlichem Gewicht, Län-

ge und Kopfumfang (nur mit 7 Jahren erhoben) bei den frühgeborenen Kindern im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

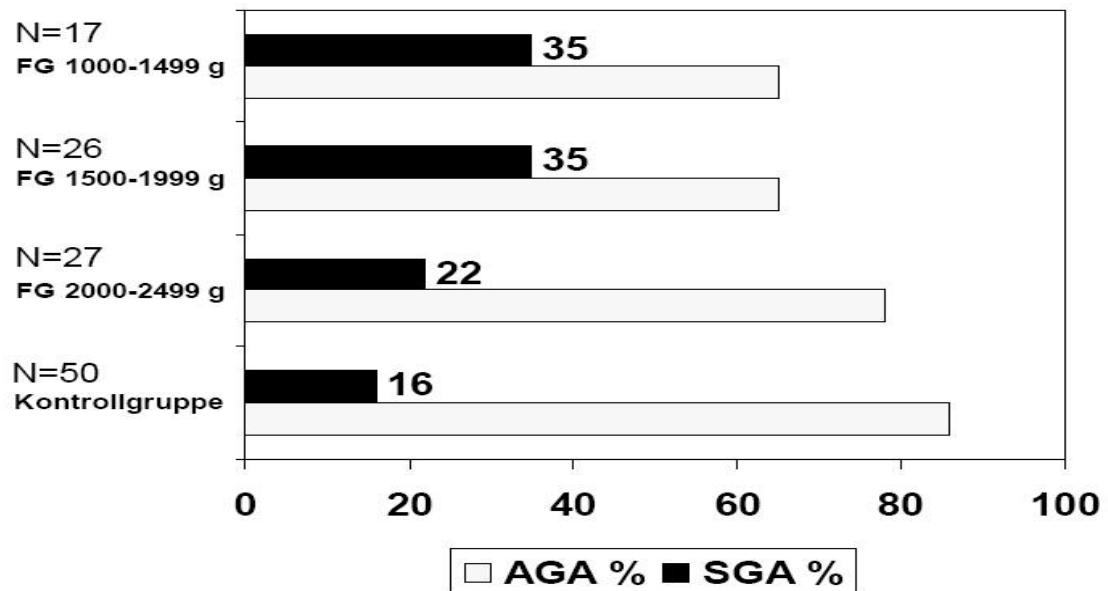


Abbildung 1: Der Anteil von intrauterin wachstumsretardierten Kindern (SGA) Kindern war bei der Gruppe der Frühgeborenen (FG) gegenüber der Kontrollgruppe erhöht.

Tabelle 2: Auxologische Daten für 70 Frühgeborene mit niedrigerem Risiko und eine Kontrollgruppe von 50 termingeschorenen Kindern im Alter von 7 Jahren. Die Ergebnisse werden getrennt für normalgewichtige (AGA) und hypotrophe (SGA) Kinder dargestellt.

	Kontrollgruppe n=50		Frühgeborene, n=70	
	AGA	SGA	AGA	SGA
N	42	8	49	21
Körpergewicht				
< 3. Perzentile	1 [2%]	-	6 [12%]	4 [19%]
3.-9. Perzentile	-	-	2 [4%]	3 [14%]

	Kontrollgruppe n=50		Frühgeborene, n=70	
	>= 2500 g >37 Wochen		GG < 2500 g GA < 37 Wochen	
	AGA	SGA	AGA	SGA
N	42	8	49	21
Körperlänge				
< 3. Perzentile	–	–	6 [12%]	2 [10%]
3.-9. Perzentile	2 [5%]	1 [13%]	2 [4%]	3 [14%]
Kopfumfang				
< 3. Perzentile	–	–	3 [6%]	2 [10%]
3.-9. Perzentile	1 [2%]	–	4 [8%]	5 [24%]

Ergebnisse für kognitive und motorische Entwicklung: Der Griffiths Entwicklungsquotient (DQ) frühgeborener Kinder war mit 20 Monaten normal (102.3), nur zwei Testergebnisse lagen im unterdurchschnittlichen Bereich (DQ <85). Es bestand kein Unterschied zwischen 49 AGA und 21 SGA Kindern. Mit 7 Jahren fand sich bei allen Kindern ein normaler klinisch-neurologischer Status. Bei der neuropsychologischen Untersuchung fanden sich signifikant schlechtere Leistungen der frühgeborenen Kinder in den Bereichen Sprache, Visuomotorik und im Bereich der feinmotorischen Funktionen für schnelle Zielbewegungen (Abb. 2). Selbst die Untergruppe von frühgeborenen Kindern mit einem Geburtsgewicht von 2000-2499 g (N=27) schneidet in den Bereichen Sprache und Feinmotorik schlechter ab als die Kontrollgruppe. Es fand sich ein moderater Zusammenhang zwischen Wachstumsparametern und neuropsychologischen Leistungen, nicht aber zu AGA vs. SGA. Mit 17 Jahren fanden sich keine Gruppenunterschiede zwischen Frühgeborenen und Kontrollgruppe oder für SGA vs. AGA geborene Kinder hinsichtlich des Schulerfolgs, obwohl ehemalige FG

borene Kinder hinsichtlich des Schulerfolgs, obwohl ehemalige FG häufiger verspätet eingeschult wurden.

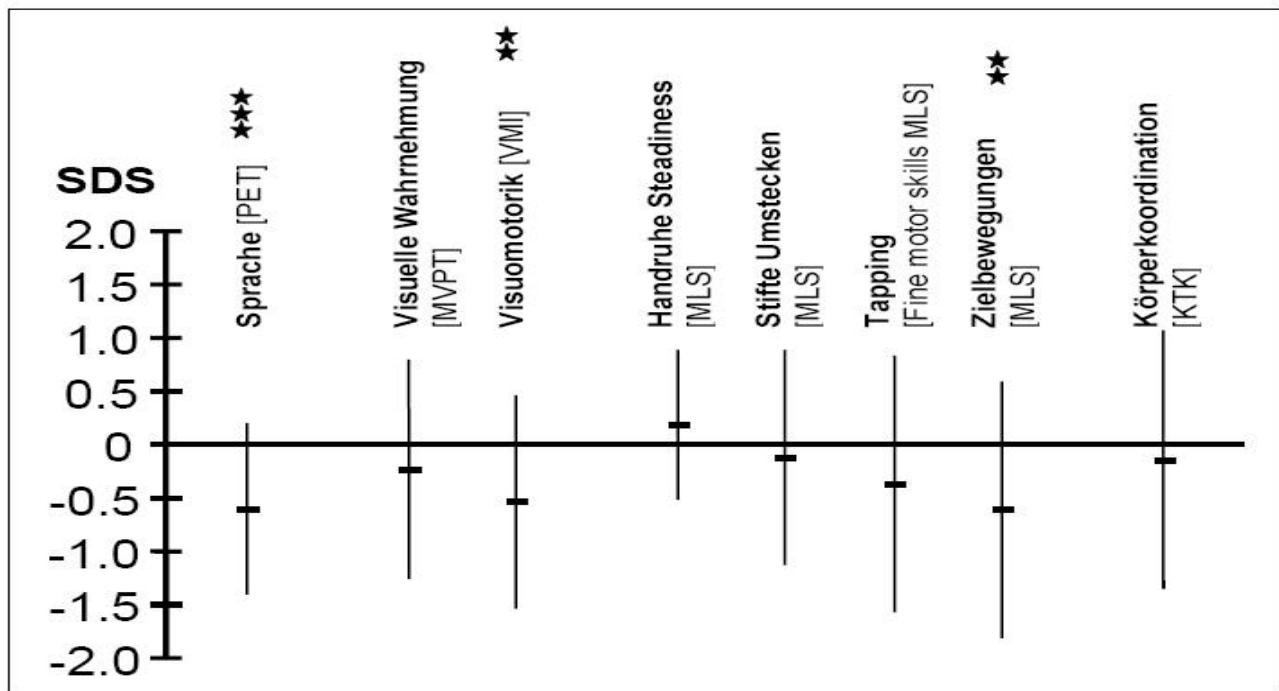


Abbildung 2: Die neuropsychologische Testuntersuchung der 70 Frühgeborenen zeigt im Alter von 7 Jahren signifikant unterdurchschnittliche Ergebnisse für die Bereiche Sprache, Visuomotorik und schnelle Zielbewegungen (dargestellt als SDS in Bezug zu einer parallelisierten Kontrollgruppe termingeborener Kinder).

Diskussion: Das Wachstum frühgeborener Kinder mit niedrigem Risiko verdient Aufmerksamkeit. Der Anteil von Kindern mit unterdurchschnittlicher Gewichts- und Längenentwicklung ist gegenüber Termingeborenen deutlich erhöht. Frühgeborene Kinder mit niedrigem Risiko zeigen zudem bei differenzierter Testuntersuchung im Schulalter motorische und kognitive Entwicklungsauffälligkeiten. Wachstum und neuropsychologische Leistungen sind zwar weniger dramatisch beeinträchtigt als bei den extrem kleinen Frühgeborenen, bedürfen aber auch einer sorgfältigen Überwachung im Langzeitverlauf. In unserer Gruppe frühgeborener Kinder hatten diese moderaten Auffälligkeiten dann aber letztlich keinen signifikanten Einfluss auf die Schulkarriere. Im Alter von 20 Monaten waren in der Gruppe der Frühgeborenen die SGA-Kinder im Vergleich zu den eutroph

geborenen Kinder zwar im Körperwachstum auffällig, die Griffiths Entwicklungsquotienten (als Maß für die psychomotorische Entwicklung) waren aber für eutrophe und hypotrophe Frühgeborene vergleichbar. Auch in der späteren Entwicklung bis in die Adoleszenz fanden wir in dem hier untersuchten Kollektiv keine signifikanten Unterschiede für eutrophe und hypotrophe Frühgeborene. Diese Ergebnisse bestätigen die Befunde anderer Arbeitsgruppen. So konnten auch z.B. Vermeulen et al. (2001) SGA nicht als wesentlichen Risikofaktor für die spätere neurologische und kognitive Entwicklung frühgeborener Kinder bestätigen, wie dies auch schon für termingeborene SGA Kinder gezeigt wurde (Paz et al. 2001).

Literatur

- Brooks-Gunn J, Liaw FR, Klebanov PK.** Effects of early intervention on cognitive function of low birthweight preterm infants. *J Pediatr* 1992; 120: 350-9
- Hack M, Breslau N, Weissmann B, Aram D, Klein N, Borawski E** Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *New Engl J Med* 1991; 325: 231-7
- Linderkamp O.** Eine Chance für Leichtgewichte. *Ruperto Carola* 1994, 94: 20-5
- Paz I, Laor A, Gale R, Karlap S, Stevenson DK, Seidman DS.** Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at 17 years. *J Pediatr* 2001; 138:87-91.
- Pharoah PO, Stevenson CJ, Cooke RW, Stevenson RC** Clinical and subclinical deficits at 8 years in a geographically defined cohort of low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1994a 70: 264-70
- Pietz J, Peter J, Graf R, Rauterberg-Ruland I, Rupp A, Sontheimer D, Linderkamp O.** Physical growth and neurodevelopmental outcome of nonhandicapped low-risk children born preterm. *Early Hum Dev.* 2004 Sep; 79(2):131-43.
- Vermeulen GM, Bruinse HW, de Vries LS.** Perinatal risk factors for adverse neurodevelopmental outcome after spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 99:207-212

[III.13] Intelligenz, Teilleistungsstörungen und Schulleistungen bei Kindern mit Small for Gestational Age

Fritz Haverkamp^{1, 2}, Andrea Haverkamp-Krois³, Michael Kavšek⁴
Zentrum für Kinderheilkunde des Universitätsklinikums Bonn¹, EFH Bochum², Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters der Rheinischen Kliniken Bonn³, Institut für Psychologie der Universität Bonn⁴

Einleitung: SGA-Kinder besitzen, unabhängig von der Ätiologie ihres Krankheitsbildes, grundsätzlich ein erhöhtes Risiko für Komplikationen während der Schwangerschaft, unter der Geburt und in der Neonatalperiode (Veelken et al., 1992). Ob sich hieraus eine höhere Inzidenz für das Auftreten einer Intelligenzminderung bzw. ein reduziertes schulisches Leistungsvermögen ergibt, wird im vorliegenden Beitrag auf der Grundlage aktueller Studien diskutiert.

Die kognitive Entwicklung von SGA- Kindern wurde bisher in zahlreichen wissenschaftlichen Studien untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass bei SGA- Kindern nicht nur neurokognitive, sondern auch neurologische Defizite wie z.B. zerebrale Bewegungsstörungen häufiger auftreten (McCarton et al., 1996).

Widersprüchlich ist die Datenlage in der Frage einer allgemeinen Beeinträchtigung der Intelligenz (Gutbrod et al., 2000). Erschwert wird eine umfassende Beurteilung durch unterschiedliche Definitionen von SGA und das Zusammenwirken zahlreicher variabler Einflussfaktoren (z.B. Frühgeburtlichkeit), die die neurokognitive Entwicklung dieser Kinder ebenfalls negativ beeinflussen können (Cooke und Foulder-Hughes, 2003).

Es ergeben sich Hinweise, dass verminderte fein- und grobmotorische Fähigkeiten eher mit Frühgeburtlichkeit assoziiert seien könnte. Dagegen scheint der SGA- Status eher mit einer allgemein reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit, ausgedrückt im Intelligenzquotienten = IQ, zu korrelieren. Bei SGA- Kindern besteht eine erhöhte Disposition für unterschiedliche Teilleistungsstörungen, je nach Studie sind 30-50% der SGA- Kinder versus 10-20% AGA- Kinder betroffen (Gutbrod et al., 2000).

Tabelle 1: Beispiele für Teilleistungsstörungen

motorische Koordinationsstörung
Störung der visuell-räumlichen Wahrnehmung
Störung der auditiven Wahrnehmung
Störung der taktil-kinästhetischen Wahrnehmung
Störung der Artikulation, des Sprechens und der Sprache
Aufmerksamkeitsdefizitstörung
Störungen des Gedächtnisses und der Merkfähigkeit
Rechenschwäche = Dyskalkulie
Lese-Rechtschreibstörung = Legasthenie

Der schulische Erfolg gilt als ein Marker für die psychointellektuelle Entwicklung eines Kindes (Reiff, 1998). Umgekehrt wird Schulversagen häufig als ein Indikator für Verhaltensstörungen und emotionale Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter angesehen. Obwohl es eine relativ große Anzahl von Studien zu Intelligenz und psychomotorischer Entwicklung gibt, ist das schulische Leistungsvermögen bei SGA- Kindern nur wenig untersucht (Strauss, 2000; Larroque et al., 2001; Lundgren et al., 2001). Auch hier liegt das generelle Problem dieser Untersuchungen, vergleichbar mit den Studien zur Intelligenzsentwicklung, in der heterogenen Population basierend auf unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien, die eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse untereinander erschweren.

Aktuelle Studien zu Intelligenz, schulischem und beruflichem Erfolg

Zwei aktuelle Studien, die eine aus Finnland von Hollo et al. aus dem Jahr 2002 und eine schwedische Studie von Viggedal et al. von 2004, repräsentieren das bisherige Spektrum der Studien zum Thema Schulerfolg bei SGA sehr gut und werden daher nun im Detail dargestellt.

Bei der finnischen Studie von Hollo et al. handelt es sich um eine über 10 Jahre laufende Follow up- Studie im Zeitraum 1985 bis 1995. Verglichen wurden jeweils 118 Kinder mit SGA mit Kontrollen von AGA- Kindern. In beiden Stichproben wurden jeweils acht Frühgeborenen eingeschlossen, so dass durch dieses Matching ein Einfluss des Faktors Frühgeburtlichkeit minimiert wurde.

Alle Studienkinder wurden neurologisch untersucht, ihr Kopfumfang bestimmt. An anamnestischen Daten wurden peripartale Parameter wie der Apgar-Wert sowie sozialdemographische Variablen wie elterliche Bildung oder der sozioökonomische Status der Familie erhoben. Die Eltern berichteten über die Schullaufbahn und gaben eine Fremdeinschätzung zum Schulerfolg ihres Kindes. Die Messung der Intelligenz erfolgte mit dem Hamburg-Wechsler Verfahren für Kinder, HAWIK-III, zur Untersuchung der fein- und grobmotorischen Fähigkeiten wurde der Entwicklungs- test der visuomotorischen Integration, DTVP2, eingesetzt. Hyperkinetische Verhaltensweisen wurden mittels Conners- Fragebogen erfasst.

Tabelle 2 stellt die soziodemographischen Daten der Eltern, kindliche Parameter und die Prävalenz neurologischer Störungen der SGA- bzw. AGA- Kinder zusammenfassend dar.

Tabelle 2: Vergleich der Untersuchungskohorten SGA- versus AGA- Kinder

Variablen Kind	SGA	AGA
perinatale Risikofaktoren (%)	18	12
Kopfumfang Geburt (SD)	0,98	0,09
neurologische Störungen	11	3
visuomotorische Koordinationsprobleme	<	
Mikrozephalie (Häufigkeit in %)	14	2
Variablen Eltern	SGA	AGA
Bildung	<	
Sozialstatus	<	

Eltern mit niedrigerem Bildungsstand und geringerem Einkommen sind in der SGA- Gruppe überzufällig häufig repräsentiert, die Differenz ist statistisch signifikant. In der Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Intelligenzestzung aufgelistet.

Tabelle 3: Vergleich der Intelligenz SGA- versus AGA- Kinder

Intelligenzniveau mit HAWIK III	SGA	AGA
Gesamt IQ (SD)	92,0 (11,3)	96,9 (10,5)
geistige Behinderung (IQ < 70)	5%	1%
grenzwertige Intelligenz (IQ 70-84)	15%	12%
durchschnittliche Intelligenz	80%	87%

In sämtlichen Bereichen des Hamburg-Wechsler Intelligenztestes zeigt sich eine schlechtere Leistung der SGA-Gruppe, die Mittelwerte liegen jedoch im (unteren) Durchschnittsbereich des standardisierten Testverfahrens, die Unterschiede zur AGA- Kontrollgruppe sind statistisch nicht signifikant. In der nachfolgenden Tabelle 4 sind die Schulform, Schulprobleme bzw. Lernstörungen dargestellt.

Tabelle 4: Schulform und Lernstörungen

	SGA	AGA
Sonderschule	7%	1%
Schulversagen	25%	14%
LRS und Dyskalkulie	13%	
Lernprobleme (Eltern)		>
Aufmerksamkeitsdefizite (Lehrer)		>
auditives Kurzzeitgedächtnis (HAWIK)		<

Entsprechend des häufigeren Vorkommens unterdurchschnittlicher Intelligenzleistungen findet man häufiger Sonderschüler und Schulversager in der SGA- Gruppe. Andererseits ist zu betonen, dass sich 80 % der Kinder mit SGA weder hinsichtlich ihrer Schulleistung noch der besuchten Schulart von AGA- Kindern unterscheiden.

Aufgrund dieser Untersuchungsbefunde haben Hollo et al. auf der Grundlage einer multiplen Regressionsanalyse drei, sowohl für AGA- als

auch für SGA- Kinder gültige Prädiktoren eines späteren Schulerfolges berechnet.

Es handelt sich dabei um 1. einen niedrigen Verbal- IQ, 2. eine Aufmerksamkeitsdefizitstörung und 3. eine Hyperkinese.

Spezifische Prädiktoren für SGA- Kinder sind zusätzlich 1. prä- bzw. peripartale Komplikationen, 2. eine persistierende Mikrozephalie und 3. ein ungünstiger SGA- Index (früher Beginn der intrauterinen Retardierung).

Eine neuere schwedischen Studie von Viggedal et al. von 2004 untersuchte neuropsychologische Funktionen, schulischen und beruflichen Erfolg und die Lebensumstände von jungen Erwachsenen mit ehemaligem SGA- Status

Es wurden 17 junge Erwachsene im Alter von 21 bis 28 Jahren in die Studie eingeschlossen und mit 30 altersentsprechenden AGA- Kontrollen verglichen.

Als Untersuchungsmethode zur Intelligenzbestimmung wurde u.a. auch zur besseren Vergleichbarkeit mit der Studie von Hollo et al. der Hamburg- Wechsler Intelligenztest für Erwachsenen HAWIE eingesetzt. Zusätzlich kamen Wahrnehmungstests zur Überprüfung des visuell- räumlichen Vorstellungsvermögens bzw. der visuell- konstruktiven Fähigkeiten zum Einsatz. Auch Gedächtnis und Lernfunktionen wurden überprüft. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5. Vergleich von SGA- und AGA- Erwachsenen in Bezug auf Intelligenz, Teilleistungsstörungen und beruflichen Erfolg

	SGA	AGS
Gesamt IQ	97,5	116
Verbal-IQ	95	111
Handlungs-IQ	102	114
räumliches Vorstellungsvermögen	<	
figurales Gedächtnis	<	
Schule und Beschäftigung	keine Unterschiede	

Die Ergebnisse von Viggedal ähneln den Befunden der finnischen Studie: Zwar liegen in der SGA- Gruppe die gemessenen IQ- Parameter unter denen der AGA- Vergleichskohorte, sämtliche Ergebnisse befinden sich jedoch im Durchschnittsbereich. Dasselbe gilt für das visuell- räumliche Vorstellungsvermögen, das Gedächtnis und die Merkfähigkeit. Die Defizite der SGA- Population sind signifikant, liegen jedoch im durchschnittlichen Leistungsniveau. Im Bereich der Fein- und Grobmotorik wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die dargestellten kognitiven Defizite der Erwachsenen mit ehemals SGA haben weder Einfluss auf die Schulform und den Schulerfolg, noch auf die spätere berufliche Karriere. Auch gab es keine Korrelation zu den Lebensumständen, ob alleine, in Partnerschaft oder bei Eltern lebend, der SGA- Betroffenen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Sowohl die finnische als auch die schwedische Studie konnten zeigen, dass im Vergleich zu AGA- Kindern die Intelligenzleistungen bei SGA häufig etwas niedriger bestimmt werden. Ebenfalls moderat beeinträchtigt sind das Gedächtnis, die Merkfähigkeit und das visuell- räumliche Vorstellungsvermögen.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Geburtsgewicht und elterliche Bildung korrelieren. Intelligenz und Teilleistungsstörungen, sowohl in den Bereichen Wahrnehmung, Kognition als auch Motorik, sind aber häufig auch familiär bzw. genetisch determiniert (Breslau et al., 2001; Jaquet et al. 2005). In der Studie von Hollo et al. wurden signifikante Unterschiede zwischen den Eltern von SGA- im Vergleich zu AGA- Kindern in bezug auf das Bildungsniveau und das familiäre Einkommen deutlich (siehe Tabelle 2).

Daraus lässt sich ableiten, dass ein Großteil der signifikanten Mittelwertsunterschiede zwischen SGA und AGA auf die Überrepräsentation dieser soziodemografischen Gruppe zurückzuführen ist. Eine Attribution auf das SGA ist solange als inadäquate Zuschreibung anzusehen, bis die familiäre Kovarianz dieser Einflussfaktoren simultan in ein Studiendesign mit einbezogen und bestimmt wird (z.B. durch Kontrollgruppen von Geschwisterkindern).

Die größere Stichprobe der Studie von Hollo et al. legt nahe, dass es innerhalb der SGA- Gruppe eine Subgruppe mit besonderen Entwicklungsrisiken gibt, die zu neurologischen Komplikationen prädisponiert.

Tabelle 6: Differenzierung von SGA- Kindern in zwei Risikogruppen
Individuelle Risikoberatung für kognitive Entwicklung und Schule bei SGA

Hochrisiko-SGA	Non-Risiko-SGA
Prä- oder perinatale Risikofaktoren Ätiologie assoziiert mit ZNS Komorbidität familiäre Kovarianz	Ätiologie: Idiopathisch Keine Risikofaktoren Familiäre Kovarianz

Die Determinanten dieser Hochrisikogruppe sind

1. ein komplizierter prä-, peri- oder postnataler Verlauf.
2. der Nachweis einer entweder bereits intrauterin bestehenden oder spätestens bei Geburt nachzuweisenden isolierten Mikrozephalie
3. eine, bei zunächst normalem Kopfumfang bei Geburt, im Laufe der ersten 18 Lebensmonate sich entwickelnden Mikrozephalie (Strauss, 2000).

Diese Hochrisikokinder bedürfen einer besonderen Kontrolle ihrer Entwicklung, die Eltern benötigen eine spezielle Risikoberatung.

Für die übrigen SGA- Kinder ohne dieses Belastungsprofil und ihre Eltern ist von großer Bedeutung, dass hinsichtlich Intelligenz, schulischem und beruflichem Erfolg, eine normale Entwicklung anzunehmen ist. Stets müssen, vor dem Hintergrund einer Überrepräsentation von SGA- Kindern aus Familien mit niedrigem sozioökonomischen Status und elterlicher Bildung, familiäre Einflüsse auf die Intelligenz und die Schulbildung des betreffenden Kindes in der ärztlichen Beratung berücksichtigt werden.

Zukünftige wissenschaftliche Aufgaben werden in einer differenzierten Evaluation der inhomogenen SGA-Patientengruppe liegen. Einflussfaktoren wie die Ätiologie des SGA, der Zeitpunkt des Beginns der intrauterinen Längen- und Gewichtsretardierung und eine assoziierte ZNS- Komor-

bidität (z.B. Chromosomenaberration) müssen in ihrer Bedeutung für das Outcome bei SGA erfasst werden.

Literatur

- Breslau N, Chilcoat HD, Susser ES, Matte T, Liang KY, Peterson EL (2001) Stability and change in children's intelligence quotient scores: a comparison of two socioeconomically disparate communities. *Am J Epidemiol* 154:711-717.
- Cooke R W I, Foulder-Hughes L (2003) Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child* 88: 482-487
- DeFries JC, Johnson RC, Kuse AR, McClearn GE, Polovina J, Vandenberg SG, Wilson JR (1979); Familial resemblance for specific cognitive abilities. *Behav Genet.* 9:23-43
- Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K (2000); Effects of gestation and birth weight in the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82: F208-F214
- Hollo O, Rautava P, Korhonen T, Helenius H, Kero P, Sillanpaa M (2002); Academic achievement of small-for-gestational-age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 179-87
- Jaquet D, Swaminathan S, Alexander GR, Czernichow P, Collin D, Salihu HM, Kirby RS, Levy-Marchal C (2005); Significant paternal contribution to the risk of small for gestational age. *BJOG* 112:153-9
- Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Leger J (2001); School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 108:111-5
- Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T (2001); Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res* 50:91-6
- McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG Jr (1996); Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 98:1167-78
- Reiff MI (1998); Adolescent school failure: failure to thrive in adolescence. *Pediatr Rev* 19:199-207
- Strauss RS (2000); Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA* 283:625-32
- Veelken N, Stollhoff K, Claussen M (1992); Development and perinatal risk factors of very low-birth-weight infants. Small versus appropriate for gestational age. *Neuropediatrics* 23: 102-107
- Viggedal G, Lundalv E, Carlsson G, Kjellmer I (2004); Neuropsychological follow-up into young adulthood of term infants born small for gestational age. *Med Sci Monit* 10:CR8-16

[V.14] Gibt es ein Programming von Verhaltensauffälligkeiten und neuronalen Erkrankungen?

Matthias Schwab

Klinik für Neurologie, Friedrich Schiller Universität Jena

Beim sich entwickelnden Gehirn ist aufgrund seiner großen Fähigkeit zur Plastizität eine Vulnerabilität für eine fetale Programmierung zu erwarten, die jedoch aufgrund der mit der Plastizität einhergehenden interindividuellen Varianz höherer Hirnfunktionen schwierig nachzuweisen ist. Nichtsdestotrotz wurde die Assoziation einer intrauterinen Mangelversorgung und von perinatalem Stress mit kognitiven Störungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie neurologischen, psychiatrischen und zerebrovaskulären Erkrankungen im späteren Leben epidemiologisch belegt.

Die komplexen pathogenetischen Zusammenhänge werden dabei zunehmend klarer, wenn wir auch noch weit davon entfernt sind, sie vollständig verstanden zu haben. In meinem Beitrag sollen deshalb potentielle Mechanismen einer fetalnen Programmierung zerebraler Dysfunktionen und ihre Interaktionen aufgezeigt werden.

Ursächlich scheinen zunächst wie bei anderen Organsystemen auch intrauterin erniedrigte Wachstumshormon- und erhöhte Glukokortikoidspiegel zu sein, die zu Störungen der strukturellen und funktionellen Reifung des Gehirns und des neuroendokrinen Systems führen. Hierbei besteht eine Abhängigkeit vom Gestationsalter und teilweise vom Geschlecht. Weiterhin sind akute von scheinbar gegensätzlichen chronischen Effekten zu unterscheiden.

In eigenen Untersuchungen konnten wir bei Primaten zeigen, dass eine Mangelernährung von 30 % über die erste Hälfte der Gestationszeit, die mit einer Erhöhung des mütterlichen Cortisolspiegels einhergeht, zu einer verzögerten Neurogenese führt.

Exogene Glukokortikoidgaben, wie sie in der Klinik zur Förderung der fetalnen Lungenreifung angewendet werden, führen unabhängig von der Reifung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)-Achse zu

einer akuten reversiblen Abnahme von für die neuronale Funktion wichtigen Strukturproteinen und einer Suppression der elektrokortikalen Hirnfunktion. Längerfristig konnten wir jedoch eine Beschleunigung der funktionellen Hirnreifung, wie z.B. eine vorzeitige Entwicklung der Schlafstadien zeigen.

Pränatal erhöhte Glukokortikoidspiegel in vulnerablen Phasen der Reifung des Stress-Systems führen zu einer Hyperaktivität der HHN-Achse und des sympathischen Nervensystems, die wir bereits beim reifen Schafeten in utero nachweisen konnten.

Bei Ratten sind die Effekte einer pränatalen Glukokortikoidgabe bzw. von pränatalem Stress auf die Neurogenese, die Myelinisierung und die Ausbildung der Neuriten noch im Erwachsenenalter nachweisbar. Im Hippokampus kommt es dabei zu strukturellen Änderungen wie sie auch bei depressiven Erkrankungen gefunden werden.

Perinatal erhöhte Glukokortikoidspiegel führen darüber hinaus bei Ratten und Primaten zu komplexen Änderungen des zerebralen Transmitterstoffwechsels, insbesondere zu einer Abnahme des Serotoningehaltes die zu depressiven Erkrankungen assoziiert ist, aber auch zu einer Erniedrigung des Dopamin- und Noradrenaliningehaltes. Die Störung der dopaminergen Neurotransmission im mesokortikolimbischen System führt zu Störungen präfrontaler Funktionen, die z.B. zu Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sowie einer Störung der inhibitorischen Kontrolle des Verhaltens führt.

Tatsächlich ist perinataler Stress bei Nagern und Primaten zu Störungen der motorischen Koordination, Verhaltensauffälligkeiten, Merkmalen einer depressiven Erkrankung und kognitiven Defiziten bei den Nachkommen assoziiert.

Eine hyperaktive Stressachse verschlechtert im Tierversuch außerdem das Schlaganfall- Outcome erheblich. Wahrscheinlich aufgrund der engen Wechselwirkung der serotonergen Systems mit der Stressachse verbessern Antidepressiva in experimentellen und klinischen Studien das Outcome unabhängig davon, ob eine Depression vorliegt.

Eine Hyperaktivität des Stress-Systems ist jedoch auch eines der Leitsymptome bei Patienten mit schizophrenen und affektiven Störungen. Interessanterweise haben neuere prospektive Studien eine gesteigerte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und eine gesteigerte Mortalität nach dem Schlaganfall bei depressiven Patienten gezeigt. Dabei ist die Depression ein unabhängiger Risikofaktor, wobei wahrscheinlich die neuroinflammatorische, autonome (kardiale Arrhythmieneigung mit dem sekundären Risiko von Embolien) und endotheliale Dysfunktion, die zu einer mit einer Depression vergesellschafteten Störung des Stress-Systems assoziiert ist, die Inzidenz und das Outcome von zerebrovaskulären Erkrankungen beeinflusst.

Inwieweit über diese Mechanismen perinatale epigenetische Einflüsse zum Erkrankungsrisiko zerebrovaskulärer Erkrankungen beitragen, ist Gegenstand unserer gegenwärtigen Untersuchungen.

[VII.15] Mechanismen perinataler Programmierung des Neuro-Endokrino-Immunsystems

**Andreas Plagemann, Thomas Harder,
Elke Rodekamp, Rainer Kohlhoff, Joachim W. Dudenhausen.**
AG Experimentelle Geburtsmedizin, Klinik für Geburtsmedizin,
Campus Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Epidemiologische, klinische und tierexperimentelle Studien weisen darauf hin, dass das Neuro-Endokrino-Immunsystem während kritischer Phasen der perinatalen Entwicklung insbesondere durch nutritive und hormonelle Einflussfaktoren in seiner lebenslangen Funktionsweise dauerhaft geprägt wird, i.S. einer ernährungsabhängigen und hormonellen Programmierung. So stellen die Langzeitfolgen der Art bzw. Dauer der Neognatalernährung ein eindrucksvolles Beispiel für eine derartige Programmierung dar. Muttermilchernährung ist, verglichen mit Formulaernährung, mit einem verminderten Adipositasrisiko, verringerten Cholesterolspiegeln, einem verminderten systolischen Blutdruck sowie einer geringeren Präva-

Ienz des Typ 2 Diabetes im späteren Leben assoziiert (1). Ausserdem weisen eine Reihe von Studien darauf hin, dass Stillen zu besseren kognitiven und psychomotorischen Leistungen im späteren Leben führt. Diese positiven Langzeitwirkungen des Stillens werden auf Unterschiede in der Zusammensetzung der Muttermilch, im Vergleich zu Formula, zurückgeführt. Allerdings wurde bisher generell nicht berücksichtigt bzw. untersucht, ob diese positiven Langzeitfolgen des Stillens auch dann noch existieren, wenn die Mutter an einer Erkrankung wie z.B. Diabetes mellitus leidet, welche die Zusammensetzung der Muttermilch verändert.

Wir untersuchten diese Fragestellung im Rahmen der Kaulsdorfer Kohortenstudie (KCS), einer prospektiven Kohortenstudie an Kindern von Müttern mit Diabetes mellitus während Schwangerschaft und Stillzeit. Die Daten zeigen, dass die Exposition gegenüber Muttermilch diabetischer Mütter während der ersten Lebenswoche dosisabhängig das spätere Risiko für Übergewicht und gestörte Glukosetoleranz erhöht (2). Darüberhinaus fanden wir Hinweise darauf, dass eine solche Exposition gegenüber 'diabetischer Muttermilch' während der frühen Neonatalperiode offenbar dosisabhängig die frühe Sprachentwicklung verzögert (3). In diesem Kontext liefern tierexperimentelle Untersuchungen Hinweise auf die Induktion einer zentralnervösen Insulinresistenz durch Exposition gegenüber 'diabetischer Muttermilch' (4).

Zusammengefasst wirkt Stillen bei gesunden Neugeborenen gesunder Mütter protektiv hinsichtlich des späteren Risikos für Adipositas und assoziierte diabetogene und kardiovaskuläre Störungen. Andererseits sind u.E. jedoch weitere Studien zu potentiell negativen Langzeitwirkungen des Stillens bei Vorliegen eines mütterlichen Diabetes dringend erforderlich. Generell stellen Stillen und seine Langzeitwirkungen ein wichtiges Paradigma für perinatale Programmierung des Neuro-Endokrino-Immunsystems dar (5).

Literatur

- (1) Plagemann, A.; Harder, T.: Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metabolic Syndrome* 3 (2005) 192-202.
- (2) Plagemann, A.; Harder, T.; Franke, K.; Kohlhoff, R.: Long-term impact of neonatal breast feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 25 (2002) 16-22.
- (3) Plagemann, A.; Harder, T.; Kohlhoff, R.; Fahrenkrog, S.; Rodekamp, E.; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.: Impact of early neonatal breast feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 28 (2005) 573-578.
- (4) Fahrenkrog, S.; Harder, T.; Stolaczyk, E.; Melchior, K.; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Effects of cross-fostering to diabetic rat dams on early development of hypothalamic nuclei regulating food intake, body weight and metabolism. *J. Nutr.* 134 (2004) 648-654.
- (5) Plagemann, A.: 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 32 (2004) 297-305.

[IV.16] Mechanisms of Fetal Programming: The vagus-sympathicus system

Leonhard Schäffer¹, R. Arlettaz², U. Ehrlert³, Ernst Beinder¹

¹Department of Obstetrics, ²Dept. of Neonatology,
³Dept. of clinical Psychology, University Hospital of Zürich, Switzerland

There is evidence that intrauterine malnutrition during fetal development is associated with an increased risk for cardiovascular and metabolic diseases in later life. Mechanisms responsible for these changes are thought to be the result of an unfavourable programming of systems in fetal life. This may involve alterations in fetal endocrine, vegetative and cardiovascular regulation systems due to intrauterine growth retardation. Placental insufficiency is the main reason for fetal retardation. It is thought that in a hostile environment, lowering fetal growth is the adequate mechanism for the fetus to maintain vital organs such as the brain, heart and adrenals. The human fetus therefore adapts by metabolic changes, redistribution of blood flow, changes in growth hormone secretion and alterations in the sympathetic/vagus system. Due to a resulting imbalance in the sympathetic/vagus system favoring the sympathetic,

fetal heart rate increases and heart rate variability decreases similar to findings in adults with cardiovascular disease. Permanent fetal programming of the sympathicus/vagus system in favour of sympathicus could therefore be the link between placental insufficiency, intrauterine growth retardation and diseases in later life. Nevertheless, it is unclear whether this imbalance is an acute adaptation to the intrauterine environment or whether it is due to persistent changes, which may then be transported into juvenile and adult life. To analyze whether the dysbalance of the sympathicus/vagus-system in growth retarded fetuses persists into newborn life when the environment and nutrition is adequate, we currently evaluate the sympathicus/vagus system pre- and postnatally using several functional and endocrine parameters. Results are discussed in the light of consequences for clinical management and potential early interventions.

[V.17] Schützten Probiotika und speziell *Bifidusbakterium lactis* Frühgeborene vor nosokomialen Infektionen?

Walter Mihatsch¹, Sabine Vossbeck¹, Franz AR¹, Martina Kron², Bernhard Eikmanns³, Frank Pohlandt¹

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin¹, Abteilung für Biometrie und Medizinische Dokumentation², Mikrobiologie und Biotechnologie³ der Universität Ulm, Die Studie wurde von Nestlé, Deutschland unterstützt.

Hintergrundinformation zum Studienkonzept: Unter Probiotika versteht man apathogene (GRAS-Status) Bakterien oder Pilz die resistent sind gegenüber Magensaft, Galle und Pankreasenzyme und somit die intestinal Passage überleben, die intestinale Mukosa, Epithelzellen und Zelllinien (Adhärenz) kolonisieren, eine antimikrobielle Aktivität gegenüber pathogenen Keimen aufweisen und eine gesundheitsfördernde Wirkung haben. Bei diesen Mikroorganismen handelt es sich um überwiegend Stämme der Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*. Sie werden teilweise bereits seit langer Zeit zur Herstellung fermentierter Lebensmittel verwendet.

Der entscheidende Punkt zum Verständnis von Probiotika ist, dass die Wirkung spezies- und indikationsspezifisch ist. So verhindern z.B. *Bifidobacterium bifidum* und *Lactobacillus reuteri* in unterschiedlichem Ausmaß bei Kindern in Kindertagesstätten gastrointestinale Infektionen und Fieberepisoden während sie keinen Einfluss auf die Inzidenz respiratorischer Infektionen haben [Weizman Z et al. Effect of a Probiotic Infant Formula on Infections in Child Care Centers: Comparison of Two Probiotic Agents. Pediatrics 2005; 105(1)]. Während vaginal geborene, gestillte, reife Neugeborene rasch eine Bifidusbakterien-dominante intestinale Flora entwickeln leisten bei Frühgeborenen operative Entbindung, Inkubatorpflege, Behandlung mit Antibiotika und verzögerte enterale Ernährung einer Primärbesiedelung des Gastrointestinaltraktes mit Krankenhauskeimen (wie z.B. Clostridien, Pseudomonas, Enterobakterien, Kongulase negative Staphylokokken) Vorschub. Die hohe Inzidenz (30%) an nosokomialer Infektionen bei Frühgeborenen unter 1500g (FG1500) wird unter anderem auch auf die Translokation pathogener Bakterien bei intestinaler Fehlbesiedelung zurückgeführt. Es könnte somit sein, dass die frühzeitige Induktion einer Bifidusflora bei FG1500 die Inzidenz nosokomialer Infektionen reduziert. *B. lactis* ist ein apathogenes probiotisches Bakterium, das beim Menschen das Immunsystem stimuliert (Erhöhung der Phagozytoseaktivität und der Bildung von sekretorischem IgA), erfolgreich in der Therapie der atopischen Dermatitis eingesetzt wurde, einen protektiven und kurativen Effekt gegenüber viralen Gastroenteritiden (vorzugsweise Rotaviren) hat, bei mit Formelnahrung ernährten Säuglingen die intestinale Kolonisation mit Bifidusbakterien und Lactobazillen (Anaerobiern) fördert und durch Fermentation von Kohlenhydraten zu kurzkettigen organischen Säuren (z.B. Butyrat, Lactat, Propionat) zum einen eine intestinale Milieuverschlechterung (ph fällt) induziert und so pathogene Bakterien in ihrem Wachstum hemmt, zum anderen dadurch Nährstoffe für die Mukosa bereitstellt. Wir haben untersucht, ob *Bifidobacterium lactis* sehr kleine Frühgeborene vor nosokomialen Infektionen schützt.

Fragestellung: Reduziert die enterale Zufuhr von *Bifidusbakterium lactis* (*B. lactis*; C. Hansen, Dänemark) die Inzidenz nosokomialer Infektionen? **Methode:** In einer doppelblinden kontrollierten randomisierten Studie wurde bei 128 FG < 30 Wochen (zwei Schichten: 23-26 und 27-29 Wochen) die Milchnahrung (Muttermilch oder Formelnahrung) mit *B. lactis* (6×10^9 cfu/kg/d) oder Placebo, für die ersten 6 Lebenswochen, supplementiert. Primäres Zielkriterium war die Inzidenzdichte nosokomialer Infektionen (Anzahl nosokomialer Infektionen/Behandlungstage) vom 7. Tag nach Beginn der Milchernährung bis zum 42. Lebenstag. Ziel war, eine Reduktion der Inzidenzdichte um 25% ($\alpha=0.05$, $\beta=0.02$) nachzuweisen. Infektionen wurden als Perioden mit erhöhten CRP (>10 mg/l) definiert. Vor Beginn einer antibiotischen Therapie wurden aerobe und anaerobe Blutkulturen abgenommen. Nachdem in beiden Gruppen jeweils 50 Kinder „according to protocol“ behandelt worden waren, wurde zur Berechnung der endgültigen Fallzahl eine adaptive Interimsanalyse durchgeführt.

Ergebnis: Die Studie wurde nach der adaptiven Interimsanalyse abgebrochen, da nicht zu erwarten war, auch mit einer höheren Fallzahl den geforderten Unterschied nachweisen zu können. Die beiden Gruppen unterschieden sich weder bezüglich der klinischen Charakteristika noch der Inzidenzdichte nosokomialer Infektionen ($p=0.9$, Chi²-test).

“Intention to treat” Analyse

	B. lactis	Placebo
N	65	63
Geburtsgewicht (g)	830 410-1530	810 370-1560
Gestationsalter (Wochen)	26.3 23-29.7	26.4 23-29.7
Individueller Beobachtungszeitraum (Tage)	31 8-35	31 2-35
Anzahl nosokomialer Infektionen	41	28
Inzidenzdichte nosokomialer Infektionen (p=0.09)	0.0217	0.0156

Datenangabe als Anzahl oder Median (Min – Max)

Schlussfolgerungen: Auch wenn die Therapie mit *B. lactis* sicher zu sein scheint (negative Blutkulturen) reduzierte sie im gegenwärtigen Setting nicht die Inzidenzdichte nosokomialer Infektionen. Unklar bleibt ob *B. lactis* in einem anderen Setting (z.B. Beginn der Probiotikagabe ab Geburt, höhere Dosis, Kombination mit Prebiotika = symbiotische Therapie) einen präventiven Effekt gehabt hätte.

Die Studie wurde von Nestle Deutschland unterstützt.

[V.18] Ernährung und Entwicklung von Frühgeborenen in der Klinik und nach der Entlassung

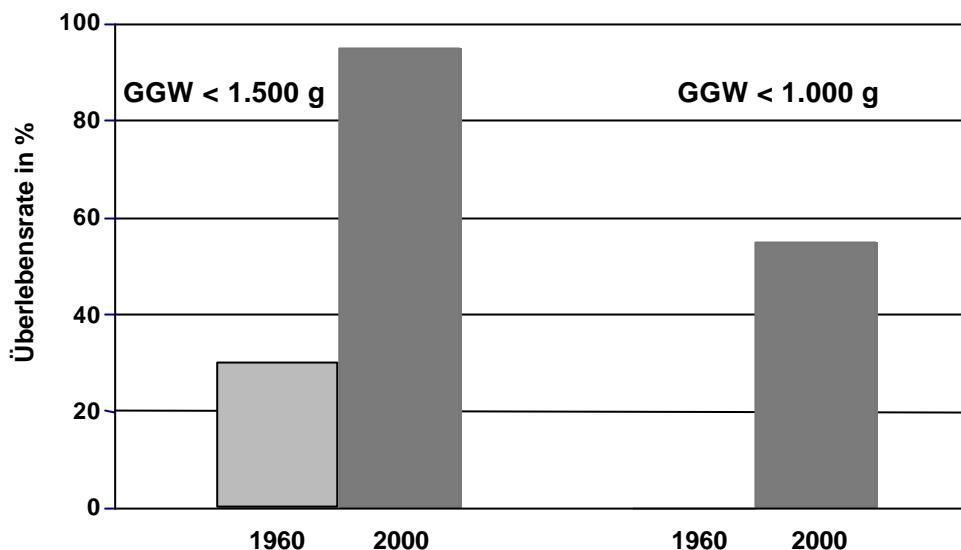
Mike Poßner

Nestlé Nutrition Institut, Frankfurt/M.

Die Wiege der Frühgeborenenpflege liegt in Paris. Der führende Pariser Geburtshelfer Tarnier besuchte dort 1878 eine Ausstellung, den „Jardin d'Acclimation“. Beim Anblick einer Wärmekammer für die Geflügelaufzucht kam ihm eine brillante Idee. Er bat den Konstrukteur, ihm eine ähnliche Wärmekammer in ausreichender Größe für seine frühgeborenen Kinder zu bauen. 1880 konnten die ersten auf diese Weise entwickelten Warmluft-Inkubatoren, die sog. Couveusen, in der Pariser Maternité benutzt werden. Mit dieser Erfindung verbesserten sich die Überlebenschancen Frühgeborener entscheidend. 1893 wurde unter der Leitung von Pierre Budin, einem Schüler von Tarnier, an der Pariser Maternité, die erste Spezialabteilung für „Schwächlinge“, wie Frühgeborene damals genannt wurden, gegründet. In den folgenden Jahren veröffentlichte Budin zahlreiche Artikel über die Pflege Frühgeborener. Dabei war neben dem Schutz vor Auskühlung und Infektionen die Ernährung das Hauptthema.

Die Fortschritte in der Neugeborenen-Intensivmedizin in den letzten Jahrzehnten haben zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebenschancen sehr unreifer und sehr untergewichtiger Neugeborenen geführt. So stieg die Überlebensrate von Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1500 g oder einer Geburt vor der 32. SSW von ca. 30 % in den 60-iger

Jahren des 20. Jahrhunderts bis zum Beginn des 21. Jahrhunderts auf etwa 95 % an (Wolke et al., 2001).



nach Wolke, Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149 Suppl.1:S53-S61

Mit der erfolgreichen Steigerung der Überlebensrate rückt heute die Bewertung des Langzeit-Outcomes von Frühgeborenen in den Mittelpunkt. Dabei kommt der adäquaten Ernährung in der frühen Neonatalzeit und nach der Klinikentlassung eine wachsende Bedeutung zu. Zu berücksichtigen ist gleichzeitig, dass der Entwicklungsgrad durch das Schwangerschaftsalter sehr variieren kann.

Das Schwangerschaftsalter der Frühgeborenen kann von 22 bis 36 Wochen \pm 6 Tage reichen, d.h. der Grad der Unreife kann nahezu unbedeutend bis extrem hoch sein, was wiederum die Möglichkeit der Ernährung beeinflusst.

Das letzte Schwangerschaftsdrittel ist gekennzeichnet durch eine hohe Wachstumsrate und den Wachstumsspurt des Gehirns. In dem 1. Statement der AAP (1977) über die Ernährungsbedürfnisse von LBW-Neugeborenen wird die optimale Nahrung für ein LBW-Neugeborenes definiert als Nahrung, die eine Wachstumsrate unterhält, die der des Feten im

3. Schwangerschaftsdrittel angenähert ist, ohne die sich entwickelnden Stoffwechsel- und Ausscheidungssysteme zu überlasten.

Bis heute hat dieses Ernährungsziel im Wesentlichen seine Gültigkeit behalten. Es beruht auf der Annahme, dass eine körperliche Entwicklung wie im gleichen postkonzeptionellen Alter *in utero* die Voraussetzung für eine normale psychomotorische und kognitive Entwicklung schafft (*American Academy of Pediatrics, 1977; Mihatsch, 2001*).

Das Ernährungsziel wird heute häufig über die Kurz- und Langzeitwirkung der Ernährungsintervention definiert.

Der Maßstab für die Qualität einer Nahrung für Frühgeborene ist das Erreichen definierter Ernährungsziele. Ob die jeweilige Nahrung zum Erreichen dieser Ziele führt, kann nur in prospektiven, kontrollierten und gut fundierten klinischen Studien geprüft werden.

Nach unserem Wissensstand heute, Anfang des 21. Jahrhunderts, kann eine Nahrung für Frühgeborene als optimal definiert werden, wenn sie folgende Kurzzeitwirkung hat:

1. Unterhalten einer Wachstumsrate und Nährstoffakkumulation, die an die Wachstumsrate und Nährstoffakkumulation eines Feten im gleichen postkonzeptionellen Alter *in utero* angenähert ist ohne die unreifen Stoffwechsel- und Ausscheidungssysteme zu überlasten,
2. die Aufrechterhaltung normaler Nährstoffkonzentrationen im Blut und Gewebe,
3. günstiger Einfluss auf neonatale Erkrankungen, insbesondere nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und Infektionen,
4. Förderung einer optimalen psychomotorischen und geistigen Entwicklung und
5. gute Verträglichkeit, d.h. dass die Nahrung gut transportiert wird und nicht zur Obstipation führt (*Mihatsch, Hogel & Pohlandt, 2001*).

Seit einigen Jahren werden zunehmend auch die Langzeitwirkungen in das Konzept für eine optimale Frühgeborenen-Ernährung mit einbezogen. Ziel der Langzeitwirkung der Frühgeborenen-Ernährung ist, dass

Wachstum und psychomotorische sowie geistige Entwicklung im Bereich Reifgeborener liegen, oder noch besser, das genetisch determinierte Wachstums- und Entwicklungspotenzial erreicht wird.

In jüngster Zeit wird eine weitere wichtige Frage bzgl. der frühen Ernährung diskutiert: Kann die frühe Ernährung Frühgeborener und Kinder mit intrauteriner Wachstumsrestriktion die Gesundheit im Erwachsenenalter beeinflussen?

Epidemiologische Studien, vor allem von Barker und Mitarbeitern, haben einen Zusammenhang zwischen anthropometrischen Daten bei Geburt und im Alter von 1 Jahr mit Herz- und Gefäßerkrankungen im Erwachsenenalter gezeigt. Diese und andere Daten führten zu der Hypothese, dass es pränatal und postnatal zu einer ernährungsbedingten metabolischen Programmierung kommen kann, die mit erhöhtem Risiko für die spätere Entwicklung von Herz- und Gefäßerkrankungen und deren Risikofaktoren verbunden ist (Barker, 1996).

Unter Berücksichtigung der genannten Gesichtspunkte stellt sich die Frage nach der besten Nahrung für Frühgeborene und die Dauer der Nahrungsintervention.

Angereicherte Muttermilch oder Frauenmilch bzw. eine spezielle Frühgeborenennahrung sind Mittel der Wahl. Durch Anreicherung mit spezifischen Nährstoffen können die Nährstoffdefizite der Muttermilch für kleine Frühgeborene ausgeglichen werden. Auf diese Weise kommen kleinen Frühgeborenen die Vorteile der Muttermilchernährung zugute ohne das Risiko einer Wachstumsrestriktion durch Energie- und Nährstoffmangel.

Muttermilch in der Frühgeborenen-Ernährung		
Muttermilch	+	Anreicherung
Antimikrobielle Faktoren (sIgA)		Energie
Immunmodulatorische Faktoren		Protein
LCPUFA		Kalzium, Phosphor
Wachstumsfaktoren		Natrium
Enzyme		Spurenelemente
Hormone		Vitamine

Wenn keine Muttermilch zur Verfügung steht, ist eine möglichst gut verträgliche Frühgeborenenennahrung, die in ihrer Nährstoffzusammensetzung den durchschnittlichen Energie- und Nährstoffbedürfnissen kleiner Frühgeborener angepasst ist, die beste Nahrung.

Der beste Weg, den Einfluss der frühen Ernährung auf das Wachstum und die Entwicklung von Frühgeborenen zu untersuchen und evtl. Unterschiede zwischen AGA- und SGA-Frühgeborenen zu entdecken, sind randomisierte, prospektive Ernährungs-Interventionsstudien.

Eine der bekanntesten und umfangreichsten Studien dieser Art wurde von der Arbeitsgruppe um Lucas und Morley durchgeführt. Die Studie gliederte sich in 2 Teile, Studie 1 + 2. Sie schloss insgesamt 926 Frühgeborene der Geburtsjahrgänge 1982 - 1984 mit einem Geburtsgewicht <1850 g aus 5 Neonatalzentren in Großbritannien ein.

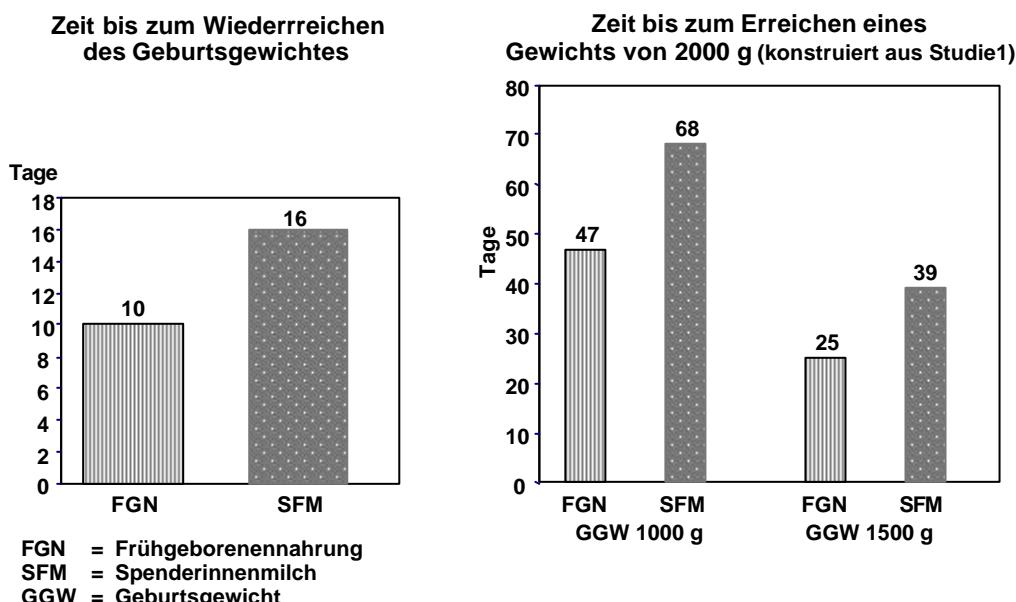
Studie 1 wurde in 3 Neonatalzentren durchgeführt, die über eine Muttermilchbank verfügen. Die Frühgeborenen erhielten dort bei Stillwunsch der Mutter als Supplement zur Milch ihrer Mutter ($n = 343$) und sonst als alleinige Nahrung ($n = 159$) randomisiert entweder Spenderinnenmilch oder Frühgeborenenennahrung.

Studie 2 wurde in 2 Neonatalzentren ohne Muttermilchbank durchgeführt. Dort erhielten die Frühgeborenen bei Stillwunsch der Mutter als Supplement zur Milch ihrer Mutter ($n = 264$) und sonst als alleinige Nahrung ($n = 60$) randomisiert entweder Frühgeborenenennahrung oder eine normale Säuglingsmilchnahrung. Die randomisiert zugeteilte Nahrung wurde solange gegeben bis das Kind ein Gewicht von 2000 g erreicht hatte oder von der Neugeborenenstation entlassen wurde, je nachdem was früher eintrat, im Durchschnitt 4 Wochen lang (Lucas, 1993).

Die Analyse der Wachstumsdaten zeigte, dass in Studie 1 die Gesamtgruppe der Frühgeborenen, die eine Frühgeborenenennahrung bekam, schneller ihr Geburtsgewicht wieder erreichte und auch danach eine signifikant höhere Gewichts- und Längenzunahme hatte als die Gruppe, die Spenderinnenmilch bekam.

Die Unterschiede im Wachstum zwischen den beiden Ernährungsgruppen waren am größten, wenn die randomisiert zugeteilten Nahrungen als alleinige Nahrung gegeben wurden. In diesem Fall erreichte die Frühgeborenennahrungs-Gruppe schon nach 10 Tagen ihr Geburtsgewicht wieder, die Spenderinnenmilch-Gruppe dagegen erst nach 16 Tagen, d.h. 6 Tage später.

Unter Verwendung der Daten der Studie 1 wurden Modelle des typischen Wachstums von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 28 Wochen und einem Geburtsgewicht von 1000 g und einem Gestationsalter von 32 Wochen und einem Geburtsgewicht von 1500 g konstruiert. Diese zeigten, dass Frühgeborene, die Frühgeborenennahrung als alleinige Nahrung bekamen, bei einem GGW von 1000 g 47 Tage und bei einem GGW von 1500 g 25 Tage brauchten, um ein Gewicht von 2000 g zu erreichen, während Frühgeborene, die Spenderinnenmilch als alleinige Nahrung bekamen, 68 bzw. 39 Tage, d.h. 21 bzw. 14 Tage länger brauchten, um ein Gewicht von 2000 g zu erreichen.



nach Morley & Lucas, Clin Nutr 1993; 12 (Supp 1) S6-S11

Insgesamt zeigten die Studien, dass eine höhere postnatale Energie- und Nährstoffzufuhr das postnatale Wachstum einschließlich der Zunahme

des Kopfumfangs verbessert. Frühgeborene, die mit einer Frühgeborenennahrung ernährt wurden, hatten eine signifikant raschere Gewichtszunahme und Zunahme des Kopfwachstums als Frühgeborene, die mit einer Spenderinnenmilch oder Säuglingsanfangsnahrung ernährt wurden. Im Entwicklungstest (Bayley Test) im Alter von 18 Monaten zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Ernährungsgruppen. Die Frühgeborenen, die in den ersten Lebenswochen Frühgeborenennahrung bekommen hatten, erreichten im Bayley Test in beiden Bereichen, dem Test für die geistige (MDI = Mental Development Index) und für die psychomotorische Entwicklung (PDI = Psychomotor Development Index) höhere Punktzahlen als Frühgeborene, die mit einer normalen Säuglingsmilchnahrung ernährt wurden. Besonders stark ausgeprägt waren die Unterschiede zwischen den beiden Ernährungsgruppen bei SGA-Frühgeborenen. Bei diesen bereits in utero mangelernährten Kindern war die Ernährung mit der normalen, für die Ernährungsbedürfnisse Reifgeborener konzipierten Säuglingsmilchnahrung im Vergleich zur Ernährung mit der Frühgeborenennahrung mit einer Reduktion des Scores für die geistige Entwicklung (MDI) um 16 Punkte und des Scores für die psychomotorische Entwicklung (PDI) um 23 Punkte verbunden.

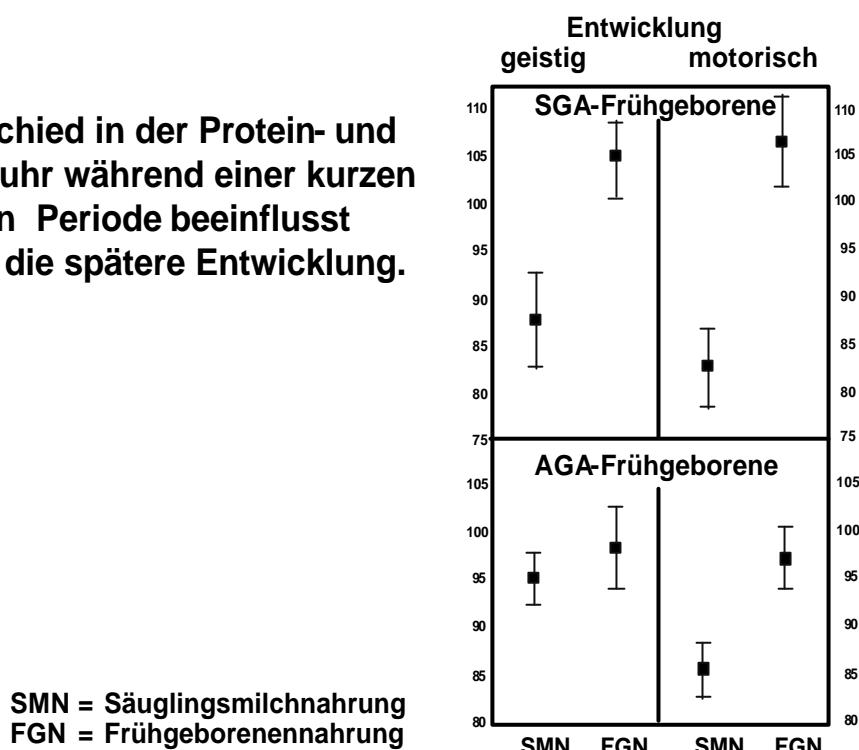
Auf der folgenden Abbildung sind die Scores für die geistige Entwicklung (Bayley MDI) von Frühgeborenen im korrigierten Alter von 18 Monaten dargestellt, die in den ersten Lebenswochen randomisiert entweder Frühgeborenennahrung oder Spenderinnenmilch als alleinige Nahrung oder als Supplement zur Milch ihrer Mutter bekommen hatten.

Links unten sind die Scores für die kognitive Entwicklung der Frühgeborenen bei alleiniger Ernährung mit Spenderinnenmilch oder Frühgeborenennahrung dargestellt (unter Ausschluss der Kinder mit Zerebralparese) und rechts bei Ernährung mit Spenderinnenmilch oder Frühgeborenennahrung als Supplement zur Muttermilch. Der Vergleich der Entwicklungs-Scores für die kognitive Entwicklung zeigt im korrigiertem Alter von 18 Monaten keine Unterschiede zwischen Frühgeborenennahrungs- und Spenderinnenmilch-Gruppe. Dieses Ergebnis ist unabhängig davon, ob die

jeweils randomisiert zugeteilte Nahrung als Supplement zu Muttermilch oder als alleinige Nahrung gegeben wurde. Auch in der Untergruppe der SGA-Frühgeborenen gab es keine Unterschiede in den Entwicklungs-Scores zwischen der mit Frühgeborenennahrung und der mit Spenderinnenmilch ernährten Gruppe, wenn diese als alleinige Nahrung gegeben wurde.

Bayley Entwicklungstests im korrig. Alter von 18 Monaten

Ein Unterschied in der Protein- und Energiezufuhr während einer kurzen postnatalen Periode beeinflusst signifikant die spätere Entwicklung.

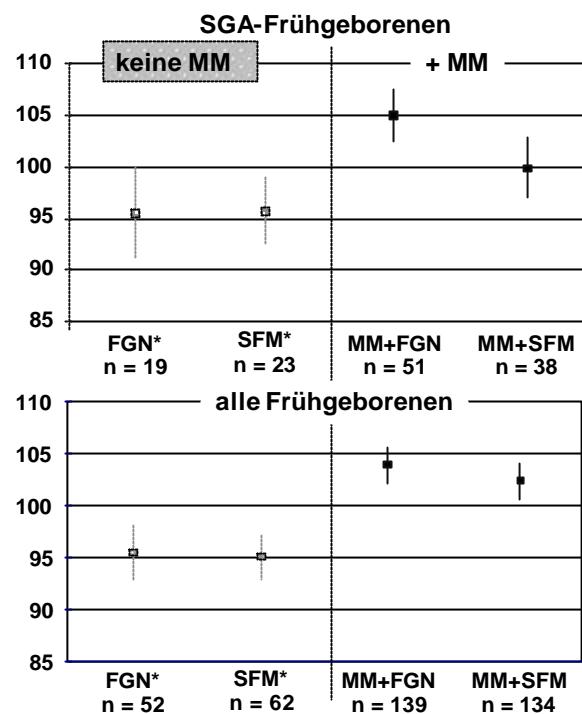


Lucas, in Nestlé Nutrition Workshop Series Vol. 32, 1993

Durchschnittliche Scores im Bayley Test für die geistige Entwicklung (MDI) von Frühgeborenen im korrig. Alter von 18 Monaten in Abhängigkeit von der Ernährung in den ersten Lebenswochen

SFM = Spenderinnenmilch
 MM = Muttermilch (eigene Mutter)
 FGN = Frühgeborenennahrung

*unter Ausschluss von Kindern mit Cerebralparese



nach Morley & Lucas, Clin Nutr 1993; 12 (Supp 1) S6-S11

Diese Ergebnisse sind sehr überraschend. Spenderinnenmilch hat einen wesentlich geringeren Energie- und Proteingehalt als Frühgeborenennahrung (pro 100 ml 46 kcal vs. 80 kcal und 1,1 g vs. 2 g Protein) und die Frühgeborenen, die Spenderinnenmilch in der Neonatalperiode erhielten, hatten, wie anfangs gezeigt, im Vergleich zu der Frühgeborenennahrungsgruppe eine geringere Zunahme des Kopfumfangs. Die Zunahme des Kopfumfangs spiegelt die Zunahme des Gehirnvolumens wieder.

Wie lässt sich erklären, dass Frühgeborene, die eine Spenderinnenmilch als alleinige Nahrung in der Neugeborenenperiode bekamen, trotz der damit verbundenen suboptimalen Energie- und Proteinzufuhr und dem langsameren Gehirnwachstum im 1. Lebensmonat im korrigierten Alter von 18 Monaten keine schlechteren Ergebnisse in den Entwicklungstests aufwiesen? Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass Frauenmilch die Entwicklung fördert.

Die positive Wirkung von Muttermilch zeigt sich auch beim Vergleich der Entwicklung von Frühgeborenen, die Milch ihrer eigenen Mutter bekommen mit der von Frühgeborenen, die keine Milch ihrer Mutter bekamen.

Die Frühgeborenen, die in den ersten Lebenswochen Milch ihrer eigenen Mutter erhielten (Abbildung rechts), hatten im korrigierten Alter von 18 Monaten eine höhere Punktzahl im Bayley-Test für die geistige Entwicklung (MDI) als Frühgeborene, die keine Milch ihrer Mutter bekommen hatten, unabhängig davon, ob sie zu der Spenderinnenmilch- oder Frühgeborenennahrungs-Gruppe gehörten. In der Untergruppe der SGA-Frühgeborenen erreichten die Frühgeborenen, die Milch ihrer Mutter und Frühgeborenennahrung bekommen hatten, den höchsten Punktwert. Ihr MDI (Mental Development Index = Index für die geistige Entwicklung) lag 5 Punkte über dem von Frühgeborenen, die Milch der eigenen Mutter und Spenderinnenmilch bekommen hatten und 10 Punkte über dem von Frühgeborenen, die Spenderinnenmilch oder Frühgeborenennahrung als alleinige Nahrung bekommen hatten (Abbildung rechts) (Lucas et al., 1994).

Über die Gründe des positiven Einflusses von Muttermilch auf die Entwicklung lässt sich nur spekulieren. Eine Rolle könnte ihr Gehalt an LC-PUFA spielen. Eine Anreicherung von Frühgeborenennahrung mit LC-PUFA war zu der Zeit, als die Arbeitsgruppe um Lucas ihre Studien durchführte, noch nicht üblich. Es wäre denkbar, dass der Nachteil der geringen Nährstoffdichte der Spenderinnenmilch im Vergleich zu der Frühgeborenennahrung durch ihren Gehalt an LC-PUFA kompensiert wurde. Auf die Bedeutung der Zufuhr präformierter LC-PUFA mit der Nahrung für die spätere Entwicklung weisen prospektive, randomisierte Studien hin, die einen positiven Einfluss einer LC-PUFA-Supplementierung der Frühgeborenennahrung auf die spätere Entwicklung zeigten.

Insgesamt zeigten die Ergebnisse der Studien von Lucas et al., dass die Ernährung während einer sehr kurzen Periode in der frühen Postnatalzeit langfristig die spätere Entwicklung kleiner Frühgeborener beeinflusst.

Eine Optimierung der Energie- und Nährstoffzufuhr, insbesondere der Proteinzufuhr, in den ersten Lebenswochen durch Verwendung einer Früh-

geborenennahrung anstelle einer für Reifgeborene konzipierten Säuglingsmilchnahrung wirkt sich positiv auf die spätere geistige und psychomotorische Entwicklung aus.

Gleichzeitig weisen die Studien darauf hin, dass Muttermilch offenbar besondere Eigenschaften bzw. Inhaltsstoffe hat, die eine Förderung der späteren kognitiven Entwicklung bewirken. Besonders günstig wirkt sich die Ernährung mit Milch der eigenen Mutter auf die spätere kognitive Entwicklung aus. Die höchsten Scores für die geistige Entwicklung erreichten Frühgeborene, die in den ersten Lebenswochen mit Milch der eigenen Mutter und Frühgeborenennahrung ernährt wurden.

Das weist darauf hin, dass offenbar beides, spezielle Inhaltsstoffe in Muttermilch (vielleicht LC-PUFA) und Erhöhung der Energie- und Proteinzufluss (durch Kombination mit Frühgeborenennahrung oder ein Muttermilch-Supplement) für eine optimale geistige Entwicklung von Bedeutung ist. SGA-Kinder sind besonders empfindlich gegenüber einer suboptimalen Ernährung während der frühen Postnatalzeit und profitieren am meisten von einer Optimierung der Ernährung.

Die Studie von Brandt et al. untersuchte den durchschnittlichen Entwicklungs- / Intelligenzquotienten von AGA-Frühgeborenen im Vergleich zu SGA-Frühgeborenen ohne und mit Aufholwachstum (catch-up) des Kopfumfangs. Von 6 Monaten bis zum Erwachsenenalter hatten die SGA-Frühgeborenen mit Aufholwachstum des Kopfumfangs signifikant höhere Entwicklungs- bzw. Intelligenzquotienten als SGA-Frühgeborene ohne Aufholwachstum. Im Vergleich zu AGA-Frühgeborenen hatten SGA-Frühgeborene mit Aufholwachstum des Kopfumfangs im Alter von 2 - 4 Jahren höhere und SGA-Frühgeborene ohne Aufholwachstum des Kopfumfangs niedrigere Entwicklungsquotienten.

Diese Studie unterstreicht die Bedeutung des Aufholwachstums in der frühen Neonatalzeit für das Langzeitoutcome. Inzwischen liegen auch die Ergebnisse der Nachuntersuchung der Kinder aus den Studien von Lucas et al. im Alter von 7 ½ - 8 Jahren vor. In diesem Alter bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr in Gewicht, Größe, Kopfum-

fang und Hautfaltendicke zwischen den Ernährungsgruppen. Das könnte bedeuten, dass die frühe postnatale Ernährung keine kritische Periode für die Programmierung des Langzeitwachstums ist.

So gut eine energie- und proteinreiche postnatale Ernährung für Frühgeborene ist, so schwierig ist diese oft in der Praxis umzusetzen.

Eine prospektive Studie von Embleton und Mitarbeitern (2001) demonstriert eindrucksvoll die Diskrepanz zwischen tatsächlicher und empfohlener Energie- und Proteinzufluhr in den ersten Lebenswochen. In der Studie wurde bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1750 g die tägliche Energie- und Proteinzufluhr bestimmt und das Defizit zu der empfohlenen Zufuhr berechnet. Im Alter von einer Woche war das kumulative Defizit auf durchschnittlich 400 kcal angewachsen. Bis Ende der fünften Lebenswoche stieg es auf über 800 kcal an. Bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter über 31 Wochen erreichte das kumulative Energiedefizit nach der ersten Lebenswoche durchschnittlich 335 kcal. Bis zum Ende der fünften Woche nahm es nur noch geringfügig zu (382 kcal). Das kumulative Proteindefizit erreichte am Ende der ersten Lebenswoche bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen durchschnittlich 14 g und bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter über 31 Wochen 12 g. Bis Ende der fünften Lebenswoche stieg es auf 23 g bzw. 13 g an.

Die Z-Scores fielen von 0 bei Geburt auf -1,04 mit sieben Wochen ($p < 0,0001$) ab. Zwischen Geburt und dem Alter von zwei Wochen waren die Z-Scores der Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen und über 31 Wochen ähnlich. Nach zwei Wochen stabilisierte sich der Z-Score bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter über 31 Wochen, während er bei den Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unter 31 Wochen bis zum Alter von fünf Wochen weiter abfiel.

Damit ist die Diskussion eröffnet, ob Frühgeborene über einen längeren Zeitraum eine speziell angereicherte Formula bekommen sollten? Mehrere randomisierte, prospektive Studien haben gezeigt, dass eine Weiterernährung kleiner Frühgeborener nach der Entlassung aus der Klinik mit

einer Frühgeborenennahrung oder nährstoffangereicherten „postdischarge“ Milchnahrung im Vergleich zu der Umstellung auf eine Säuglingsmilchnahrung zu einem besseren Aufholwachstum des bei Entlassung aus der Klinik bestehenden Wachstumsrückstands führt.

In einer prospektiven, randomisierten multizentrischen Studie von Lucas und Mitarbeitern (2001) wurden Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1750 g vor der Entlassung aus der Klinik von einer Frühgeborenennahrung randomisiert entweder auf eine normale Säuglingsmilchnahrung ($n = 116$) oder eine spezielle nährstoffangereicherte sog. „post-discharge“ Milchnahrung ($n = 113$) umgestellt. Die zugeteilte Milchnahrung wurde bis zum korrigierten Alter von 9 Monaten gegeben (anfangs als alleinige Nahrung, später mit Beikost). Im korrigierten Alter von 9 Monaten war die Gruppe, die nach der Klinikentlassung mit der nährstoffangereicherten „postdischarge“ Milchnahrung weiterernährt wurde, schwerer und länger als die mit einer normalen Säuglingsmilchnahrung ernährte Gruppe.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch die prospektiven, randomisierten Studien von Cooke et al. (1998) und Carver et al. (2001). In der Studie von Cooke et al. bekamen Frühgeborene von der Entlassung bis zum korrigierten Alter von 6 Monaten randomisiert entweder eine Säuglingsmilchnahrung ($n = 31$) oder weiterhin eine Frühgeborenennahrung ($n = 30$). Im korrigierten Alter von 6 Monaten waren männliche Frühgeborene, die mit der Frühgeborenennahrung weiterernährt wurden schwerer (1289 g) und länger (2,2 cm) und hatten einen größeren Kopfumfang (1,1 cm) als männliche Frühgeborene, die bei der Entlassung auf eine normale Säuglingsmilchnahrung umgestellt worden waren.

In der Studie von Carver erhielten Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1800 g nach der Entlassung bis zum korrigierten Alter von 12 Monaten randomisiert entweder eine nährstoffangereicherte „post-discharge“ Milchnahrung oder eine normale Säuglingsmilchnahrung. Im korrigierten Alter von 6 Monaten war die Gruppe, die mit der nährstoffangereicherten „postdischarge“ Milchnahrung ernährt wurde, schwerer sowie

länger und hatte einen größeren Kopfumfang als die Gruppe, die mit der Säuglingsmilchnahrung ernährt wurde. Die Unterschiede im Kopfumfang zwischen den beiden Ernährungsgruppen waren auch im korrigiertem Alter von 12 Monaten noch signifikant (*Lucas et al., 2001; Cooke et al., 1998; Carver et al., 2001*).

Die Arbeit von O'Conner et al. zeigte, dass Frühgeborene von einer längeren Supplementierung der Nahrung mit Arachidonsäure und Docosahexaensäure profitieren (*O'Connor et al., 2001*).

Zum heutigen Zeitpunkt sind viele Diskussionen zur Frage der optimalen Ernährung der Frühgeborenen offen. Gleichzeitig werden neue Fragestellungen, z.B. nach dem Zusammenhang zwischen früher Ernährung der Frühgeborenen und späterem metabolischen Syndrom, aufgeworfen.

Bis zur Klärung der noch offenen Fragen ist nach dem heutigen Erkenntnisstand sowohl für AGA- als auch für SGA-Frühgeborene während der Neugeborenenperiode eine energie- und proteinreiche Ernährung zu empfehlen, um ein frühes postnatales Aufholwachstum zu erreichen, weil das ihre späteren Entwicklungschancen verbessert. Eine Erhöhung des Risikos Frühgeborener für die spätere Entwicklung des metabolischen Syndroms durch die derzeit übliche energie- und proteinreiche postnatale Ernährung ist nicht belegt.

Auch im Verlauf des ersten Lebensjahres wirkt sich ein catch-up-Wachstum günstig auf die spätere Entwicklung aus. Hinweise, dass ein Aufholwachstum im Verlauf des ersten Lebensjahres das Risiko des metabolischen Syndroms im Erwachsenenalter erhöht, gibt es nicht. Im Gegenteil: die bekannte epidemiologische Studie von Barker zeigte, dass bei Jungen mit einem niedrigen Gewicht im Alter von 1 Jahr die standardisierte Mortalitätsratio für koronare Herzkrankheit im Erwachsenenalter erhöht ist.

Die beste Ernährung für kleine Frühgeborene ist Milch der eigenen Mutter angereichert mit einem multiplen Nährstoffsupplement. Muttermilch fördert die kognitive Entwicklung Frühgeborener. Es wird vermutet, dass der Gehalt an LC-PUFA in Muttermilch eine wesentliche Ursache für

deren positive Wirkung auf die Entwicklung ist. Heute liefern auch Frühgeborenenennahrungen LC-PUFA.

Für die Praxis können folgende Empfehlungen für die enterale Ernährung kleiner Frühgeborener gegeben werden:

1. Mit dem enteralen Nahrungsaufbau sollte so früh wie möglich begonnen werden.
2. Die Nahrung der ersten Wahl ist Milch der eigenen Mutter angereichert mit einem geeigneten Fertigsupplement.
3. Wenn keine Muttermilch zur Verfügung steht, sollte eine gut verträgliche Frühgeborenenennahrung mit LC-PUFA gegeben werden.

Nach der Entlassung aus der Klinik sollten kleine Frühgeborene weiterhin eine nährstoffreiche Ernährung erhalten, damit sie den häufig zu diesem Zeitpunkt bestehenden Wachstumsrückstand aufholen können. Nichtgestillte Säuglinge sollten deshalb weiterhin mit einer Frühgeborenenennahrung ernährt werden. Die optimale Dauer der Weiterernährung mit Frühgeborenenennahrung ist nicht bekannt.

Im Allgemeinen wird derzeit empfohlen, die Frühgeborenenennahrung mindestens so lange zu geben, bis das Kind das durchschnittliche Geburtsgewicht Reifgeborener von 3500 g erreicht hat. Sehr kleine Frühgeborene und Frühgeborene mit einer postnatalen Wachstumsverzögerung sollten bis zu einem Gewicht von ca. 5000 g eine Frühgeborenenennahrung erhalten.

Vollgestillte Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht < 1000 g sowie zwischen 1000 und 1500 g bei verzögerter postnataler Gewichtszunahme sollten weiterhin ein Muttermilch-Supplement (z.B. FM85, 5 - 8 g/kg/Tag) erhalten. Das Supplement kann entweder mit abgepumpter Muttermilch oder Wasser angerührt nach dem Stillen mit dem Löffel gefüttert werden.

Weitere gut fundierte Studien sind notwendig, um die Langzeitwirkungen der frühen postnatalen Ernährung und Ernährung im 1. Lebens-

jahr auf die spätere Entwicklung und die Gesundheit Frühgeborener im Erwachsenenalter zu untersuchen.

Literatur:

- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*. 1977;60(4):519-30.
- Barker DJ: Growth in utero and coronary heart disease. *Nutr Rev*. 1996;54(2 Pt 2):S1-7.
- Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ.: Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatr*. 2003;142(5):463-8. Erratum in: *J Pediatr*. 2004;144(3):412.
- Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, Baggs G, Auestad N, Lloyd B.: Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. *Pediatrics*. 2001;107(4):683-9.
- Cooke RJ, Griffin IJ, McCormick K, Wells JC, Smith JS, Robinson SJ, Leighton M.: Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of dietary manipulation on nutrient intake and growth. *Pediatr Res*. 1998;43(3):355-60.
- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ.: Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*. 2001;107(2):270-3.
- Lucas A: Influence of Neonatal Nutrition on Long-Term Outcome. In: Nestlé Nutrition Workshop Series. Vol. 32. Nestec Ltd., Vevey / Raven Press, Ltd., New York, 1993
- Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, Stephenson T, MacFadyen UM, Clements H.: Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics*. 2001;108(3):703-11.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM: A randomised multicentre study of human milk versus formula and later development in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;70(2):F141-6.
- Mihatsch WA, von Schoenaich P, Fahnenstich H, Dehne N, Ebbecke H, Plath C, von Stockhausen HB, Gaus W, Pohlandt F. Randomized, multicenter trial of two different formulas for very early enteral feeding advancement in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 Aug;33(2):155-9. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(5):739.
- Mihatsch WA, Hogel J, Pohlandt F.: Hydrolysed protein accelerates the gastrointestinal transport of formula in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2001;90(2):196-8.
- O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, Connor SL, Fitzgerald K, Groh-Wargo S, Hartmann EE, Jacobs J, Janowsky J, Lucas A, Margeson D, Mena P, Neuringer M, Nesin M, Singer L, Stephenson T, Szabo J, Zemon V; Ross Preterm Lipid Study: Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2001;108(2):359-71.
- Wolke D, Schulz J, Meyer R: Entwicklungsangzeitfolgen bei ehemaligen, sehr unreifen Frühgeborenen Bayerische Entwicklungsstudie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2001; 149 Suppl. 1: 53-61.

[V.19] Wachstumshormon und Gehirnentwicklung

Hartmut Wollmann

Pfizer Endocrine Care und Uni-Kinderklinik Tübingen

GH und IGF-I haben neurotrophe und neuritogene Aktivität und können die Gehirnentwicklung beeinflussen. Zahlreiche Gehirnareale exprimieren während der frühen Neurogenese GH Rezeptoren und GHBPs. Mäuse, die einen GH Antikörper exprimieren, haben ein signifikant erniedrigtes Gehirngewicht.

Klinische Daten: Der klinische Effekt des WH-Mangel auf die intellektuelle Leistung ist relativ gering, es gibt begrenzt Daten, die ca 1 SD Differenz zur Norm zeigen für Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Der Einfluss des GH-Mangels ist also relativ subtil gleiches gilt für die Substitutionstherapie. Bei einer IGF-I Gendeletion ist eine schwere geistige Retardierung beschrieben. Divergente Daten liegen vor über die zerebrale Funktion bei GH-Resistenz (Laron-Syndrom).

Kann peripher gegebenes GH das Gehirn erreichen? Experimentelle Daten bestätigen eine verstärkte IGF-I Expression bei intakter Blut-Hirnschranke, ebenso nach traumatischer Hirnschädigung. Es gibt Hinweise auf ein ZNS-spezifisches GH System, möglicherweise unabhängig vom IGF-I. Dies System wird nach Verletzungen rasch und spezifisch hochreguliert. Entsprechend ist GH nach hypoxischen Hirnschädigungen icv gegeben neuroprotektiv.

SGA-Geburt und Hirnentwicklung: SGA-Kinder haben häufiger diskrete neurologische Auffälligkeiten, Lernstörungen, und Aufmerksamkeitsstörungen. Bei reduzierter Endgröße (und kleinem Kopfumfang) ist die intellektuelle Leistung gegenüber den normal großen, jungen Erwachsenen signifikant reduziert. Dies ist in großen Studien belegt. GH-Therapie scheint in der Lage, diese intellektuellen Defizite bei SGA-Kindern zu kompensieren.

[VI.20] Einfluss von exogenen Glukokortikoiden auf die feto-plazento-materiale Einheit

Ekkehard Schleußner, C. Arnscheidt¹, J. Haueisen², S Albrecht³

¹ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Abteilung Geburtshilfe,

² Biomagnetisches Zentrum, Klinik für Neurologie, Klinikum

der Friedrich-Schiller-Universität Jena, ³ Endokrinologisches Labor
der Frauenklinik, Klinikum der TU Dresden

Fragestellung: Betamethason zur fetalen Lungenreifeinduktion beeinflusst den maternalen und fetalen Stoffwechsel und das kardiovaskuläre System des Feten. Tierexperimentell wurden auch Effekte auf die fetale Hirnaktivität beschrieben.

Ziel der vorgestellten Studien war die Erfassung akuter Effekte einer Betamethason-Applikation auf (1) die maternale und fetale adrenerge Achse, (2) die mittels Doppler-Ultraschall erfassbaren arteriellen, venösen und intracardialen Flowparameter des Feten und (3) die auditorisch evoked Reaktionen (AER) und die zerebrale Hintergrundaktivität (CHA) bei Schwangeren und Feten, die mittels der fetalen Magnetoenzephalographie (fMEG) pränatal non-invasiv registriert werden können.

Patienten und Methoden:

(1) Bei 23 Schwangeren wurden zwischen der 25. und 35. SSW untersucht, bei denen vor der 1. Betamethasongabe und nach 2, 12, 24, 96 und 144 h im mütterlichen Serum die Konzentrationen von Cortisol und Östriol als Maß der maternalen bzw. fetalen NNR-Funktion sowie vom Kortiko-Releasing Hormon (CRH) mit ELISA gemessen wurden.

(2) Bei 27 Einlingsschwangerschaften (24. - 33. SSW) wurden vor der 1. Betamethasongabe und nach ½ , 8, 24, 48 und 72h die Parameter in den Aa. uterinae, A. umbilicalis, A. cerebri media, Ductus venosus, V. cava inferior, V. hepatica dextra, Truncus pulmonalis, Ductus arteriosus und Aorta descendens mittels Farbdoppler (HDI 5000, ATL) gemessen.

(3) Bei 10 Schwangeren zwischen der 30-35. SSW wurden unmittelbar vor und bis 8 h nach 2 x 12 mg Betamethason parallele maternale EEG- und fetale MEG-Ableitungen durchgeführt. Die Auswertung der AER erfolgte mittels Curry® - , die Polyspektralanalyse der CHA mittels WATISA® Software. Zum statistischen Vergleich wurden T-Test und Wilcoxon-Test verwendet (SPSS Inc).

Ergebnisse:

(1) Sowohl die Cortisol- als auch die Östriolspiegel fielen innerhalb von 2 h dramatisch ab. Cortisol erreichte jedoch am 3. Tag wieder sein Ausgangsniveau. Die Östriolspiegel als Maß der fetalen NNR-Funktion blieben dagegen bis zum 6. Tag auf einem niedrigeren Niveau. Die plazentare CRH Sekretion stieg kurzfristig signifikant an.

(2) Betamethason rief akute reversible Effekte in der A. umbilicalis und dem Ductus arteriosus hervor, während die anderen Gefäße unbeeinflusst blieben.

(3) Im fMEG wurde die fetale AER Komponente P2m mit 90 % am häufigsten erfasst. Durch Betamethason wurde die Latenzzeit dieser P2m signifikant verlängert. In den maternalen EEG-Ableitungen tritt die P2 Komponente nach Betamethason bei vergrößerter Amplitude ebenfalls signifikant verzögert auf. Die CHA im fMEG wurde durch Betamethason nicht verändert, währenddessen im maternalen EEG signifikant geringere Powerspektren registriert wurden.

Schlussfolgerungen: Das in der Routinebehandlung der drohenden Frühgeburt verwendete Betamethason weist vielfältige Nebenwirkungen bei Mutter und Fetus auf. Neben einer starken Suppression sowohl der mütterlichen als auch der kindlichen Nebenierenrindenfunktion, wurden erstmals signifikante Effekte von Betamethason auf die Hirnfunktion der Schwangeren und des Fetus beschrieben. In gleicher Weise wurde im adulten wie auch in dem sich entwickelnden fetalen Gehirn eine Verminderung der Hirnaktivität registriert.

[VI.21a] Schilddrüsenfunktion Früh- und Mangelgeborener

Siegfried Zabransky

Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP) Homburg/Saar

Fetale Schilddrüsenfunktion

Die hypothalamischen Zentren, welche die Funktion der Hypophyse und damit auch der Schilddrüse steuern, sind erst am Ende des 3. Fetalmonats funktionstüchtig. Die Thyroxinsynthese im Schilddrüsenfollikel des Feten ist ab der 10. SSW nachweisbar. Bis dahin wird der Fetus von der Mutter via Plazenta mit Thyroxin versorgt. Auch später ist ein begrenzter diaplazentarer Thyroxintransport von der Mutter zum Feten möglich. Der Fetus ist aber weitgehend auf seine eigene Schilddrüsenproduktion angewiesen. TSH passiert die Plazenta dagegen nicht. Der Thyroxinblutspiegel des Feten steigt bis zur Geburt stetig an. Reifgeborene haben höhere T4-Werte als Frühgeborene. Der T4-Normbereich ist gestationsaltersabhängig. TSH bleibt dagegen ab der 20. SSW auf gleichem Niveau. Im Neugeborenenscreening auf Hypothyreose gelten daher für Früh- und Reifgeborene gleiche TSH-Grenzbereiche. SGA-Kinder weisen Thyroxinwerte auf, welche ihrer gewichtsbezogenen Entwicklung entsprechen.

Nicht-thyreoidale Erkrankungen wie bakterielle Infektionen, Sepsis, cardiale und alimentäre Einflüsse können zum **low-T4-Syndrom** führen, das i.d.R. nicht mit Thyroxin behandelt wird. Es kann sich aber auch eine echte Hypothyreose entwickeln.

Auf den **Einfluss von Medikamenten** wie Dopamin auf die TSH-Sekretion ist besonders bei Kindern auf Intensivstationen zu achten. Ebenso auf die **noch nicht ausgereiften Steuermechanismen** bei sehr unreifen Kindern. Dies hat zur Folge, dass trotz primärer Hypothyreose es zu einem nur allmählichen TSH-Anstieg kommt, so dass das TSH-Screening zunächst unauffällig ausfallen kann.

Um eine behandlungsbedürftige Hypothyreose in der für die ZNS-Entwicklung besonders kritischen Periode im I. Trimenon p.p. nicht zu übersehen, müssen die für die verschiedenen Reifestadien Neugeborener

geltenden Richtwerte für Schilddrüsenhormone beachtet werden. Auch wenn das TSH-Screening als unauffällig bewertet wurde, sind **Laborkontrollen** (FT4 und TSH i.S.) bei Frühgeborenen und sehr unreifen Kindern erforderlich: in der 2., 4. und 8. Lebenswoche sowie zum errechneten Termin.

Auf die Gefahr der Entwicklung einer durch **Jodmangel**, aber auch durch **Jodkontamination** (jodhaltige Desinfizientien; Kontrastmittel) bedingten Hypothyreose ist gerade bei unreifen Kindern zu achten.

Referenzwerte für fT4 bei Frühgeborenen in den ersten Lebenswochen (4)

SSW	fT4 pmol/l (Mittel)	Bereich
25-27	17,9	7,7-28,2
28-30	25,6	7,7-43,5
31-33	30,7	12,8-48,6
34-36	35,8	15,4-56,3
37-40	48,6	25,6-67,8

Umrechnungsfaktor: ng/dl x 12,87 = pmol/l; pmol : 0,077 = ng/dl

Schilddrüsenhormone bei Frühgeborenen (Mittelwerte ± SD) (3)

Alter (Wochen)	SSW (Wochen)	TSH µE/ml	fT4ng/dl	T4 µg/dl	T3 ng/dl
NSB	24-29	6,9 (2,9)	0,8 (0,2)	6,7 (2,2)	45 (23)
	30-34	8,0 (4,0)	0,8 (0,2)	7,7 (2,0)	47 (16)
0,4	24-29	2,6 (1,9)	0,6 (0,2)	5,4 (2,2)	55 (22)
	30-34	5,0 (4,3)	0,9 (0,4)	9,5 (3,8)	78 (30)
1	24-29	2,3 (1,5)	0,7 (0,3)	5,6 (2,5)	58 (17)
	30-34	3,8 (2,3)	1,1 (0,3)	8,9 (2,2)	93 (28)
2	24-29	4,0 (2,2)	1,0 (0,4)	7,0 (2,6)	83 (23)
	30-34	4,2 (1,6)	1,2 (0,3)	9,6 (2,1)	116 (23)
3	24-29	3,5 (1,9)	1,1 (0,3)	8,4 (2,3)	100 (24)
	30-34	3,7 (2,0)	1,1 (0,2)	8,1 (1,0)	115 (24)
4	24-29	3,7 (1,9)	1,1 (0,3)	8,5 (2,0)	111 (30)
	30-34	3,6 (2,6)	1,1 (0,3)	8,3 (1,7)	114 (33)
8	24-29	3,1 (1,6)	1,1 (0,3)	8,6 (2,0)	119 (26)
	30-34	4,3 (2,2)	1,2 (0,2)	9,2 (1,2)	137 (27)

Literatur:

1. M. Klett, S. Zabransky Screening auf Hypothyreose bei Neugeborenen
in: screening auf angeborene endokrine und metabole Störungen, Hrsg. S. Zabransky, Springer Verlag, Wien/New York, 2001, s.129-157
2. M. Bettendorf Perinatale Schilddrüsenfunktion: thyreoidale Manifestationenprimär nicht-thyreoidaler Erkrankungen in: Perinatale Endokrinologie, Hrsg. H.A. Wollmann und M.B. Ranke, Palatium Verlag, Mannheim,2002, S.29-37
3. Karin Seibold-Weiger Besonderheiten der Schilddrüsenfunktion von Frühgebornen.
in: Perinatale Endokrinologie, Hrsg. H.A. Wollmann und M.B. Ranke, Palatium Verlag, Mannheim,2002, S.39-50
4. Toni Torresani Schilddrüse: Labordiagnostische Besonderheiten bei Früh- und Neugeborenen in: Perinatale Endokrinologie, Hrsg. H.A. Wollmann und M.B. Ranke, Palatium Verlag, Mannheim,2002,S.51-57

[VI.21b] Thyroid screening in premature neonates

Siegfried Zabransky

Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin (IPEP) Homburg/Saar

Aim of screening: The aim of neonatal thyroid screening is early diagnosis of primary hypothyroidism which is the second most frequent endocrine disease in childhood after diabetes mellitus with a frequency of 1 in 3500 live births. To optimize mental development in neonates with congenital hypothyroidism substitution with thyroid hormones must begin as early as possible, that is to say, not later than during the first month of life. The central hypothyroidism as a result of pituitary or hypothalamic dysfunction (malformation, trauma, inflammation, mutations or idiopathic insufficiency) is much more infrequent (1 in 40-90.000). In addition, prognosis is better.

Screening Parameter: In primary hypothyroidism TSH-levels increase faster and more distinct from normal levels than the fall in serum thyroxine levels. An elevated TSH-level is a much more sensitive parameter than a low thyroxine level in the screening for primary hypothyroidism.

This also applies to premature neonates. For this reason, we opted for TSH-screening and not for thyroxine-screening.

Timing for screening blood sample: It is recommended to take a blood sample at least 3 days p.p (>48h) in all newborns independent of gestational age. In iodine-sufficient populations TSH-screening delivers reliable values already by day 2 p.p. During the first 24h p.p.TSH-values are normally higher, so that high values caused by primary hypothyroidism may not be diagnostic.

Material: A drop of spotted blood on filter paper is sufficient for TSH and, if necessary and possible, also for FT4-determination. As a general rule capillary blood from the heel is taken. But, attention should be paid to the fact, that in samples with a high haematocrit, falsely low values may result (Zabransky 2001 Jacobsen 1979).

Methodology (Zabransky 2001): In Germany, all screening centers use the same fluorometric assay (Perkin Elmer). Detection limit is 1-2 µU/ml TSH with inter-and intra-assay variance coefficient of <10%.

TSH cut off, valid for all newborns independently from gestational age: *Cord blood TSH 40 µU/ml, day 2-7 TSH 20 µU/ml, day > 7 TSH 10 µU/ml*

Fetal and neonatal thyroid function: Synthesis of thyroxine from the fetal thyroid gland does not occur until the end of the third gestational month. There are significant increases in T4, FT4, and TBG with increasing gestational age (GA) between 26 and 35 weeks. After 34 weeks, none of these parameters varied with GA. The results suggest that the set point for negative feedback control of TSH secretion at the pituitary level is changing after 26 weeks of gestational age (Klein et al. 1982). The sensitivity of the thyroid gland to TSH stimulation also appears to be increasing between 26 and 33 weeks GA. Cord serum TSH-levels of full term and premature neonates are not very different. Preterm neonates have a postnatal TSH surge and rise in serum T4 and T3 which is qualitatively similar to, but quantitatively smaller than term infants (Grimm et al. 1980; LaFranchi S 1999). Fisher DA (1999) found, all VLBW infants

(<1500 g) have relatively low, and gestation age dependent, TBG-concentrations associated with variably low total thyroxine concentrations. These infants also have a high prevalence (30%-60%) of nonthyroidal illnesses that impact on thyroid function. Finally, thyroid gland hormone biosynthesis and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis are relatively immature and thyroid glandular iodine stores are low. As a result, VLBW infants manifest a high prevalence of transient primary hypothyroidism (0.41%) and transient hypothalamic-pituitary hypothyroidism (5%-10 %?).

Delayed TSH elevation: Nonthyroidal diseases like bacterial infections, septicemia, cardiac and alimental influences may cause sick euthyroid syndrome (low-T4- and low-FT4-syndrome) independently of gestational age. But, immature premature neonates are more at risk. TSH is not changed in these cases. Attention must be paid to the influence of medications like dopamine and other drugs which may affect TSH secretion as well as the immature regulation systems of very immature newborns (Bettendorf, 2002).

All these factors can attenuate TSH increase inspite of primary hypothyroidism. In these cases a gradual TSH-elevation within some weeks are described.

Larson et al. (2003) reported the retrospective review of the New England Newborn Screening database (January 1989-June 2002) of newborns screened for hypothyroidism to determine the incidence of congenital hypothyroidism associated with delayed thyrotropin elevations and to characterize features associated with delayed thyrotropin elevations in newborns with VLBW and non-VLBW (NVLBW). They found, that the incidence of hypothyroidism was 14-fold higher for newborns with VLBW (1 in 250) as compared to newborns with NVLBW (1 in 3500). Of the newborns with VLBW, elevated TSH-levels were not detectable in two thirds of the initial screening specimen. Among newborns with VLBW with delayed thyrotropin elevation, iodine exposure was found in 23%. Among newborns with NVLBW, 45% had congenital cardiac anomalies. For every 20 NVLBW

cases of congenital hypothyroidism detectable by initial screening specimen, one additional case was detected with delayed thyrotropin elevation.

The incidence of delayed TSH-elevations was 1 in 45243. Hunter et al. reported in 1998 a similar incidence of 1 in 67226. Mandel et al. (2000) found "atypical hypothyroidism" [characterized by a low T4 and normal TSH concentration on the initial screening specimen, followed by an elevated TSH level on a repeat blood specimen] in 18 infants, of whom 4 were NBW, 4 were LBW, and 10 were VLBW. The incidence of combined typical and atypical hypothyroidism has been reported to be in NBW 1 in 3051, in LBW 1 in 1589, in VLBW 1 in 153, with the highest incidence of atypical hypothyroidism in the VLBW category (48% of cases in this weight category, 56% of all cases of atypical hypothyroidism).

Conclusions: Thyroid function must be monitored in VLBW neonates (GA <35 week; BW<1500g) and neonates in neonatal intensive care units, especially those known to have cardiac disease and treatment with dopamine (Rapaport 2003). Blood samples for rescreening should be taken at age 2, 4, and 8 weeks after delivery. The combined analyses of TSH and FT4 in these special cases could probably improve diagnostic assessment.

References:

- Bettendorf M Perinatale Schilddrüsenfunktion: thyreoidale Manifestationen primär nicht-thyreoidaler Erkrankungen, in: Perinatale Endokrinologie, Hrsg. H.A.Wollmann and M.B.Ranke, Palatium Verlag, Mannheim, 2002, pp.29-37
- Fisher DA Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? Thyroid 1999, 9: 715-720
- Grimm V, Homoki J, Loos U, Gaus W, Teller WM. Thyroid function in premature infants of different gestational age during the first month of life. Monatsschr Kinderheilkd. 1980, 128:651-657
- Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE, Miyabira RS, Rien L, Skeels MR, LaFranchi SH. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid-stimulating hormone-screening concentrations: results of the 20-year experience in the Northwest Regional Newborn Screening Program. J Pediatr. 1998, 132: 70-74
- Jacobsen BB, Peitersen B. Comparisons between serum concentrations of thyroxine and thyroxine-binding proteins in samples simultaneously obtained from capillary, peripheral vein, central vein and aorta in newborn infants. Acta Paediatr Scand. 1979, 68:43-48.

- Klein AH, Oddie TH, Parslow M, Foley TP Jr, Fisher DA. Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn. Early Hum Dev. 1982, 6: 321-330.
- Klett M, Zabransky S. Screening auf Hypothyreose bei Neugeborenen In screening auf angeborene endokrine und metabole störungen, Hrsg. S.Zabransky, Springer,Wien,New York, 2001, pp 129-157
- LaFranchi S Thyroid function in the preterm infant. Thyroid 1999, 9: 717-718.
- Larson C; Hermos R; Delaney A; Daley D; Mitchell M Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. J Pediatr 2003,143: 587-591.
- Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. Thyroid. 2000 Aug;10(8):693-5.
- Rapaport R. Evaluation of thyroid status of infants in intensive care settings: recommended an extension of newborn screening. J Pediatr. 2003, 143: 556-558
- Zabransky S. Präanalytik, in screening auf angeborene endokrine und metabole störungen, Hrsg. S.Zabransky, Springer,Wien,New York, 2001, pp 66-73

[VII.22] Untersuchungen zur Assoziation der prä- und postnatalen Gewichtsentwicklung zu Polymorphismen im IGF-1-Gen und im Insulin-Gen

Eva Landmann¹ und Ludwig Gortner²

¹Uni-Kinderklinik Gießen, ²Uni-Kinderklinik Homburg

Fragestellung: Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Dies trifft insbesondere für Kinder mit im Säuglingsalter perzentilenschneidender Gewichtsentwicklung zu. Weiterhin werden genetische Variationen diskutiert, die die Insulinsekretion und somit sowohl das Geburtsgewicht als auch die Entwicklung einer pathologischen Glukosetoleranz bedingen können. Inwieweit die diskutierten Polymorphismen mit einer perzentilenschneidenden Gewichtsentwicklung im Säuglingsalter assoziiert sind, wurde bisher noch nicht untersucht. Wir untersuchten die Assoziation von Längenvariationen eines Polymorphismus in der Promotorregion des IGF-1-Gens (Wildtypänge 192 bp) und einer häufigen Allelvariation (class I oder class III) im Bereich des Variable Number of Tandem Repeat Lokus' (VNTR) der Promoter-Region

des Insulin-Gens zum Geburtsgewicht und zum postnatalen Gewichtsverlauf.

Methodik: Im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung des Jahres 2002 der Stadt Gießen entnahmen wir Wangenschleimhautabstriche zur DNA-Extraktion bei 5,5-7jährigen Kindern. Weiterhin wurden die Kinder gewogen und gemessen und der Blutdruck wurde gemessen. Anthropometrische Daten bei Geburt und im Alter von einem Jahr wurden aus dem Vorsorgeheft übertragen. Ausschlusskriterien: Mehrlinge, Gestationsdiabetes, mütterlicher Diabetes mellitus, unklares Gestationsalter (GA), GA<37 und >42 SSW und gedeihrelevante Erkrankungen. SDS-Werte wurden berechnet aus adjustierten Werten für die Zeitpunkte 40 SSW, 1 Jahr und 6 Jahre. Perzentilenschneidende Gewichtsentwicklung (Changer) wurde definiert als Sprung um > 0,67 SDS von Geburt bis 1 Jahr. Nach Amplifikation des Genabschnittes erfolgte die Genotypisierung mittels Fragmentlängenanalyse. Assoziationen zwischen Geburtsgewicht und Genotyp wurden mit einem Regressionsmodell analysiert, zum Vergleich der Genotyphäufigkeiten wurde der Cochran-Armitage Trend Test eingesetzt.

Ergebnisse: Von 1463 Kindern erfüllten 768 Kinder die Einschlusskriterien. Das mittlere Geburtsgewicht lag bei $3,46 \pm 0,44$ kg und war unabhängig vom Genotyp. Bei 205 Kindern war die Gewichtszunahme bis zum Alter von 1 Jahr perzentilenschneidend (mittleres Geburtsgewicht $3,21 \pm 0,04$ kg versus $3,55 \pm 0,03$ kg bei Non-Changern). Kinder mit im Säuglingsalter perzentilenschneidendem Gewichtsverlauf hatten im Alter von 6 Jahren einen höheren BMI ($p<0,0001$) und höhere systolische Blutdruckwerte ($p=0,002$). Weder bei Changern noch bei Non-Changern zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Genotyp (IGF-1und VNTR-Lokus) und Geburtsgewicht. Der Genotyp 192/192 fand sich bei Kindern ohne perzentilenschneidendem Wachstum signifikant häufiger als bei Kindern mit perzentilenschneidendem Wachstum ($p=0,01$).

Schlussfolgerung: Eine perzentilenschneidende Gewichtsentwicklung war assoziiert zu dem Polymorphismus im IGF-1-Gen. Inwiefern ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus, perzentilenschneidender Gewichtsentwicklung und dem Risiko eines metabolischen Syndroms besteht, sollte weiter untersucht werden.

[VII.23a] Induktion einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und postnatales Aufholwachstum im Proteinmangelmodell der Ratte

Christian Plank, Friedrich Struwe, Manfred Rauh, Udo Meissner, Andrea Hartner, Kerstin Amann¹, Wolfgang Rascher, Jörg Dötsch

Klinik für Kinder und Jugendliche,¹ Pathologisch-Anatomisches Institut,
Universität Erlangen-Nürnberg

Fragestellung: Epidemiologische Untersuchungen zeigen einen Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion und der späteren Entwicklung von metabolischen, kardiovaskulären und renalen Erkrankungen. Zur Klärung der Mechanismen sind Untersuchungen im Tiermodell notwendig. Unser Ziel war es, ein entsprechendes Rattenmodell zu etablieren.

Methodik: Schwangeren Wistar-Ratten wird ab dem Tag der Konzeption eine isokalorische Proteinmangeldiät (8,4% (LP) vs. 20 % (NP)) auf Kasein-Basis gefüttert. Am 23. Gestationstag werden 10 – 18 Jungtiere geboren. Nach der Geburt wird das Muttertier mit einer Standarddiät mit normalem Eiweißgehalt ernährt und stillt 6 männliche Jungtiere bis zum Absetzen am 22. Lebenstag.

Ergebnisse: Das Geburtsgewicht liegt bei LP-Tieren bei $4,8 \pm 0,7$ g ($n = 28$) im Vergleich zu NP-Tieren mit $6,2 \pm 0,4$ g ($n = 31$) ($p < 0,0001$). Die Geburtslänge liegt für LP-Tiere im Mittel bei $4,6 \pm 0,3$ cm zu $4,9 \pm 0,2$ cm ($p < 0,0001$) bei Kontrolltieren, ebenso ist die Schwanzlänge mit $1,5 \pm 0,2$ cm zu $1,7 \pm 0,1$ cm ($p < 0,001$) geringer. Phänotypisch sind die LP-

Tiere gesund und holen bis zum 13. Lebenstag den Gewichtsrückstand auf. Am Tag des Absetzens vom Muttertier (22. Lebenstag) liegen die LP-Tiere mit dem Körpergewicht ($57,4 \pm 5,4$ v. $53,1 \pm 2,9$ g; $p < 0,05$) und der Körperlänge ($12,1 \pm 0,6$ v. $11,4 \pm 0,6$ cm; $p < 0,01$) bereits über dem der Kontrolltiere. Auch in der 8. Lebenswoche liegt das Körpergewicht der LP-Tiere mit 290 ± 39 g zu 268 ± 17 g im Mittel um 20g über dem der NP-Tiere. Die Körperlänge ist nicht mehr unterschiedlich. In der achten Lebenswoche zeigt sich für die beiden Gruppen noch kein Unterschied im Bezug auf Nüchtern-Glukose, Triglyceride, Gesamt-Cholesterin, GFR, Proteinurie und Harnsäure.

Ausblick: Die ersten Ergebnisse aus diesem Tiermodell stimmen im Bezug auf die Geburtsmaße und das postnatale Aufholwachstum gut mit den vorpublizierten Daten anderer Arbeitsgruppen überein. Auf der Basis dieses Tiermodells sind Untersuchungen zur Prävention des metabolischen Syndroms durch eine Wachstumshormontherapie und zum Verlauf glomerulärer Nierenerkrankungen nach intrauteriner Wachstumsrestriktion geplant.

[VII.23b] Nierenerkrankungen nach intrauteriner Wachstumsrestriktion

Christian Plank und Jörg Dötsch

Klinik für Kinder und Jugendliche Universität Erlangen-Nürnberg

Einleitung: Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre erregte eine Beobachtung der englischen Arbeitsgruppe um Hales und Barker [1] große Aufmerksamkeit: Erwachsene, die ehemals ein niedriges Geburtsgewicht hatten, wiesen ein um den Faktor 5 bis 10 gesteigertes Risiko auf, an einem metabolischen Syndrom (Übergewicht, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ II) zu erkranken.

Der Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion, frühem postnatalem Aufholwachstum und der Entstehung von metabolischen, kardiovaskulären und renalen Folgeerkrankungen wird in einer sogenannten dauerhaften fetalen Programmierung von Körperfunktionen durch fetale und perinatale Umwelteinflüsse gesehen [1].

Häufige Ursache für die Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion ist die Plazentainsuffizienz [2,3]. Die Plazentainsuffizienz und die intrauterine Wachstumsrestriktion sind gesundheitspolitisch aufgrund des ständig steigenden Alters der Erstgebärenden (2001 im Durchschnitt 29,1 Jahre) ein Problem von zunehmender Brisanz. Gleichzeitig nehmen das metabolische Syndrom und seine Folgeerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter bereits heute ein Ausmaß an, das enorme sozioökonomische Kosten verursacht. Daher ist es das übergeordnete Ziel, Strategien zur Prävention von Folgekrankheiten nach intrauteriner Wachstumsrestriktion zu entwickeln.

Intrauterine Wachstumsrestriktion und renale Erkrankungen

Beim Menschen findet sich in klinisch-epidemiologischen Untersuchungen eine erhöhte Inzidenz von terminaler Niereninsuffizienz im Erwachsenenalter nach intrauteriner Wachstumsrestriktion [4, 5]. Problematisch in der Beurteilung ist allerdings, dass bei den meisten Patienten eine Hypertonie und/oder ein Diabetes mellitus Typ II als letztendliche Ursache der Niereninsuffizienz vorlagen. Für die beiden Erkrankungen muss die intrauterine Wachstumsrestriktion als Risikofaktor angesehen werden. Um die Ursache der Nierenschädigung bei der intrauterinen Wachstumsrestriktion weitgehend unabhängig von weiteren Folgeerkrankungen zu untersuchen, sind insbesondere Tierexperimente als auch Studien bei Kindern notwendig. Hierüber kann der Einfluss der unterschiedlichen Faktoren in der Genese der Niereninsuffizienz bei Erwachsenen mit metabolischem Syndrom differenziert untersucht werden.

Aufgrund der ursprünglichen epidemiologischen Daten rückte früh die Frage der Hypertonieentstehung nach intrauteriner Wachstumsrestriktion in den Vordergrund.

Da die Hypertonieentstehung insbesondere im fortgeschrittenen Erwachsenenalter multifaktorieller Natur ist, stellt sich die Frage, ob bereits im Kindesalter eine erhöhte Inzidenz der arteriellen Hypertonie nach intrauteriner Wachstumsrestriktion zu finden ist.

Hier zeigen sich durchaus kontroverse Befunde: Aufgrund der ursprünglichen epidemiologischen Daten rückte früh die Frage der Hypertonieentstehung nach intrauteriner Wachstumsrestriktion in den Vordergrund. Da die Hypertonieentstehung insbesondere im fortgeschrittenen Erwachsenenalter multifaktorieller Natur ist, stellt sich die Frage, ob bereits im Kindesalter eine erhöhte Inzidenz der arteriellen Hypertonie nach intrauteriner Wachstumsrestriktion zu finden ist. Hier zeigen sich durchaus kontroverse Befunde: Ein Teil der Untersuchungen findet keinen Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Blutdruck bei Zwillingen [Zhang et al., 2001]. Auch bei einer grossen Kohorte von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht konnte kein erhöhter Blutdruck nachgewiesen werden (Williams and Poulton, 2002). Dagegen zeigt sich in anderen Studien an Kindern mit intrauteriner Wachstumsrestriktion schon im Alter zwischen 4 und 6 Jahren ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höherer systolischer und diastolischer Blutdruck [Fattal-Valevski et al., 2001]. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der Avon Longitudinal Study of Pregnancy (ALSPAC) die bei annähernd 2000 ehemals wachstumsrestriierten Kindern im Alter von 3 Jahren eine geringe aber statistisch signifikante Erhöhung des Blutdrucks fanden (Wincup et al., 1999). Auch bei holländischen Kindern finden sich ähnliche Ergebnisse (Uitervaal et al., 1997).

Aufgrund der uneinheitlichen epidemiologischen Daten sind die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen von Bedeutung, die die mechanistische Verknüpfung zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion und Hypertoniegenese zeigen (siehe unten). Von zunehmendem Interesse sind jedoch klinische Beobachtungen, die unabhängig von der Hypertonie eine Assoziation zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion und dem Verlauf glomerulärer Nierenerkrankungen zeigen.

Intrauterine Wachstumsrestriktion und glomeruläre Erkrankungen des Kindesalters

Beim idiopathischen nephrotischen Syndrom des Kindesalters finden sich histologisch meist Minimalläsionen (sog. Minimal Change Glomerulonephritis (MCGN)). In ca. 90 % der Fälle ist diese Erkrankung sensibel auf Glukokortikoide. Ein ungünstiger Verlauf der Erkrankung ist durch häufige Rückfälle, die Steroidabhängigkeit (Erhalt der Remission nur unter hochdosierter Dauergabe von Steroiden) oder die Steroidresistenz charakterisiert.

In zwei retrospektiven klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein zu niedriges Geburtsgewicht mit einer signifikant erhöhten Anzahl von Rezidiven und einer größeren Inzidenz von Steroidabhängigkeit assoziiert ist [8,9]. Infolge dessen war auch der Einsatz von Alkylyantien und Cyclosporin A bei diesen Patienten häufiger indiziert. Vorstellungen zum Mechanismus dieses Phänomens liegen bislang noch nicht vor.

Ein weiteres, relativ häufiges renales Krankheitsbild im Kindesalter ist die IgA-Nephritis, die in bis zu 30 % in eine chronische Niereninsuffizienz münden kann [10]. In einer retrospektiven Untersuchung an 62 Kindern zeigte sich, dass der Anteil an sklerosierten, d.h. in der Regel funktionslosen Glomeruli bei Kindern mit Zustand nach intrauteriner Wachstumsrestriktion fast 3 mal höher lag als bei Kindern, die bei Geburt normalgewichtig waren [11]. Damit war der Prozentsatz an Kindern, bei denen von einer ungünstigeren Prognose auszugehen ist, in der Gruppe der ehemals wachstumsretardierten Kinder größer. Auch hierzu gibt es weder durch Tierexperimente, noch durch Untersuchungen von humanen Biopsaten gewonnene Vorstellungen über den Pathomechanismus der besonderen renalen Gefährdung und Schädigung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion und epigenetischer Einflussfaktoren auf den späteren Krankheitsverlauf. Zu dem Einfluss intrauteriner Wachstumsrestriktion auf den Verlauf glomerulärer Erkrankungen beim Erwachsenen liegen noch keine Daten vor.

Tierexperimentelle Modelle zu intrauteriner Wachstumsrestriktion und renalen Erkrankungen

Im Tierexperiment führt eine intrauterine Wachstumsrestriktion in vielen Fällen zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Besonders gut ist dieses Phänomen an der Ratte untersucht. Systolische arterielle Hypertonie und eine progrediente Nierenfunktionseinschränkung lassen sich durch eine Reduktion der Proteinzufuhr beim Muttertier während der Schwangerschaftshälfte erzeugen [12, 13]. In der Tat findet sich nach intrauteriner Wachstumsrestriktion bei der Ratte im Alter von 12 Wochen gehäuft eine chronische Niereninsuffizienz [14]. Das Ausmaß der renalen Schädigung ist dabei vom Zeitpunkt der intrauterinen Mangelernährung und von der verwendeten Tierart abhängig [15]. Ein wichtiger Mechanismus scheint hierbei die vermehrte Apoptose glomerulärer Zellen zu sein [16]. Morphologisch finden sich bei intrauterin wachstumsretardierten Ratten bis zum 18. Lebensmonat eine progrediente Nephrosklerose und eine deutlich reduzierte Lebenserwartung der Versuchstiere [17], wobei der Einfluss der Hypertonie bei diesen Experimenten nicht untersucht wurde.

Der Mechanismus der Hypertonieentstehung beim wachstumsretardierten Nachwuchs ist noch nicht exakt geklärt. Möglicherweise spielt die Reduktion der Anzahl funktioneller Glomeruli auf bis zu 75 % neben anderen Ursachen eine Rolle [18, 19]. Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zuteil [19, 20]. Jedoch findet sich nicht in allen Tiermodellen eine primäre Aktivierung des RAAS [12].

Ein weiteres System, das in der Regulation mineralokortikoider und glukokortikoider Aktivität eine bedeutende Rolle spielt, ist der Cortisol/Cortison Shuttle durch 11β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 (11β -HSD 2): Dieses Enzym reguliert beim Menschen den Abbau von Cortisol, das eine hohe Affinität zum Mineralokortikoidrezeptor besitzt, zu inaktivem Cortison. Bei intrauterin wachstumsretardierten Ratten (Proteinmangelmodell) zeigen sich nach Geburt und auch im adulten Tier eine signifikante Reduktion der Genexpression der 11β -HSD2 und eine vermehrte

Expression des Mineralokortikoidrezeptors [13]. Die Bedeutung dieses Enzyms in der Hypertonieentstehung ist auch beim Menschen, z.B. beim Vorliegen eines Cushing-Syndroms, bekannt [21, 22].

**Potentiell modulierende Mechanismen
für Entstehung und Ausmaß entzündlicher Nierenschädigung
nach intrauteriner Wachstumsrestriktion**

Bedeutung des frühen Aufholwachstums

Eine wichtige Rolle für die Entstehung der Folgekrankheiten nach intrauteriner Wachstumsrestriktion scheint das fröhe postnatale Aufholwachstum zu spielen. Dies zeigt sich einerseits daran, dass vor allem Tiere mit fröhem Aufholwachstum nach intrauteriner Proteinmangelernährung eine Hypertonie entwickeln [17,18]. Andererseits findet sich auch bei jungen Erwachsenen dann eher eine Hypertonie, wenn diese eine schnelle Gewichtszunahme zeigten (20). Daher ist insbesondere die Frage wichtig, ob das Ausmaß renaler Veränderungen nach intrauteriner Wachstumsrestriktion durch eine Verzögerung des Aufholwachstums verändert werden kann.

***Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
und Hypertonie***

Durch die zeitlich begrenzte Gabe von ACE-Hemmern oder ATI -Antagonisten in der 2. bis 4. Lebenswoche lässt sich bei Ratten nach intrauteriner Wachstumsrestriktion die Entstehung einer arteriellen Hypertonie verhindern [10].

Die Befunde sprechen für eine Aufhebung der perinatalen Programmierung. Es ist nicht geklärt, ob diese für die ACE-Hemmer spezifisch oder auch durch andere Antihypertensiva zu erreichen ist. Es ist unklar, ob die Behandlung mit ACE-Hemmern bzw. die Senkung des erhöhten arteriellen Drucks nach intrauteriner Wachstumsrestriktion auch eine Reduktion des Schweregrads entzündlicher Nierenerkrankungen, wie der IgA-Nephritis,

bewirkt. Sowohl die Steuerung des frühen Aufholwachstums wie auch die frühzeitige medikamentöse Behandlung mit ACE-Hemmern und anderen Antihypertensiva wären klinisch relevante Interventionen zur Prävention renaler Folgeerkankungen nach intrauteriner Wachstumsrestriktion.

Literatur

1. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME (1989). Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298: 564-7
2. Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2001). Decreased expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in human placenta of patients with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1313-7
3. Alexander BT (2003). Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension*. 41: 457-62
4. Zhang J, Brenner RA, Klebanoff MA (2001). Differences in birth weight and blood pressure at age 7 years among twins. *Am J Epidemiol* 153: 779-82
5. Fattal-Valevski A, Bernheim J, Leitner Y, Redianu B, Bassan H, Harel S (2001). Blood pressure values in children with intrauterine growth retardation. *Isr Med Assoc J*. 3: 805-8
6. Manning J, Vehaskari VM (2001). Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. *Pediatr Nephrol* 16: 417-22
7. Bertram C, Trowern AR, Copin N, Jackson AA, Whorwood CB (2001). The maternal diet during pregnancy programs altered expression of the glucocorticoid receptor and type 2 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase: potential molecular mechanisms underlying the programming of hypertension in utero. *Endocrinology* 142: 2841-53
8. Bassan H, Trejo LL, Kariv N, Bassan M, Berger E, Fattal A, Gozes I, Harel S (2000). Experimental intrauterine growth retardation alters renal development. *Pediatr Nephrol* 15: 192-5
9. Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. (2001) Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int* 59: 238-45
10. Langley-Evans SC, Sherman RC, Welham SJ, Nwagwu MO, Gardner DS, Jackson AA (1999). Intrauterine programming of hypertension: the role of the renin-angiotensin system. *Biochem Soc Trans* 27: 88-93
11. Sahajpal V, Ashton N (2003). Renal function and angiotensin AT1 receptor expression in young rats following intrauterine exposure to a maternal low-protein diet. *Clin Sci (Lond)* 104: 607-14.
12. Dötsch J, Dörr HG, Stalla GK, Sippell WG (2001). Effect of glucocorticoid excess on the cortisol/cortisone ratio. *Steroids* 66: 817-20
13. Dötsch J, Hohenberger I, Peter M, Sippell W, Dörr HG (2000). Evidence for change of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity during infancy and childhood. *Pediatr Res* 48: 697-700

14. Sheu JN, Chen JH (2001). Minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Am J Kidney Dis* 37: 909-14
15. Zidar N, Avgustin Cavic M, Kenda RB, Ferluga D (1998). Unfavorable course of minimal change nephrotic syndrome in children with intrauterine growth retardation. *Kidney Int* 54: 1320-3
16. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C (1992): Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 339: 280-2
17. Zidar N, Cavic MA, Kenda RB, Koselj M, Ferluga D (1998). Effect of intrauterine growth retardation on the clinical course and prognosis of IgA glomerulonephritis in children. *Nephron* 79: 28-32
18. Battista MC, Oigny LL, St-Louis J, Brochu M. (2002). Intrauterine growth restriction in rats is associated with hypertension and renal dysfunction in adulthood. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:124-31
19. Mitchell EK, Louey S, Cock ML, Harding R, Black MJ (2004). Nephron endowment and filtration surface area in the kidney after growth restriction of fetal sheep. *Pediatr Res* 55: 769-73
20. Welham SJ, Wade A, Woolf AS (2002). Protein restriction in pregnancy is associated with increased apoptosis of mesenchymal cells at the start of rat metanephrogenesis. *Kidney Int* 61: 1231-42
21. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ (2000). Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 160: 1472-6.
22. Lackland DT, Egan BM, Fan ZJ, Syddall HE (2001). Low birth weight contributes to the excess prevalence of end-stage renal disease in African Americans. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 3: 29-31.
23. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, de Swiet M (2002). Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 105: 1088-92

[VII.24] New and improved population-based German reference data for preterm infants growth

**Walter A. Mihatsch¹, Frank Pohlandt¹,
Kathrin Koetting² und Manfred Voigt³**

¹ Division of Neonatology and Pediatric Critical Care, Department of Pediatrics and ² Department for Biometry and Medical Documentation, Ulm University, 89070 Ulm; ³ Department of Neonatology and Pediatric Critical Care, Department of Pediatrics, Greifswald University

Background: Preterm infants growth is best described in form of standard deviation scores (SD scores or z-scores). Effects of nutritional interventions are assessed easily with z-scores. The z-score of a measurement such as weight indicates how far and in what direction that measurement deviates from its distribution's mean, expressed in units of its standard deviation. However, there are no pertinent German population based reference curves available enabling clinicians to easily convert preterm infants growth status into z-scores.

Objective: Aim of the present study was to provide an updated German growth reference for preterm infants.

Methods: Normalized growth standards were constructed by the LMS method(1) from a cohort of 1.8 million German singleton newborns born from 1995 to 1997. Data were divided into distinct gestational age groups according to completed weeks of gestation. The power (L), mean (M) and coefficient of variation (S) were calculated for each week of gestation for the variables birth weight, length, head circumference, and weight for length. Finally smoothed L, M and S curves were computed by standard mathematical procedures.

Results: From 20 to 43 weeks of gestation the L, M and S values for the assessed variables will be presented together with corresponding smoothed curves. If A is the measured anthropometry for the preterm infant, then the z-score is calculated as : $z=((A/M)^L-1)/(LS)$. For example

for the weight of boys at 25 weeks of postmenstrual age M=790g, L=0.229, and S=0.203. An actual body weight of 500g would correspond to a z-score of -2.136. The full set of data does not fit in this abstract and will be presented at the convention.

Conclusion: The presented data help to assess the growth of pre-term infants.

[VII.25] Biochemical indexes of the B-vitamins in maternal serum and cord blood at birth

Rima Obeid¹, Winfried Munz², and Wolfgang Herrmann^{1*}

¹Department of Clinical Chemistry, ²Department of Obstetrics and Gynaecology,
Faculty of Medicine, University Hospital of Saarland, Homburg/Saar

Background: Vitamin B12 is the major determinant of total plasma homocysteine (tHcy) in newborns. Maternal status of folate, vitamin B12 and B6 during pregnancy might impact biochemical markers of these micronutrients in newborns. We aimed at studying the relationship between the concentration of the metabolites and B-vitamins in maternal sera and umbilical venous blood of the corresponding newborns. We studied healthy pregnant women, at the time of labor, who were expecting healthy fullterm- and appropriate-birth-weight babies. Samples were available from 82 mother-baby pairs. The concentrations of B-vitamins were higher in cord samples than that in maternal blood (folate; 2-fold, B12; 1.5-fold and B6; 6-fold). Concentrations of cystathione and methylmalonic acid (MMA) were also higher in the babies than in the mothers (mean (SD) cystathione; 462 (189) vs. 343 (143) nmol/L and MMA; 353 (144) vs. 233 (110) nmol/L). No significant differences in tHcy concentrations were observed between fetal and maternal samples. Concentrations of vitamin B12 did not differ significantly between mothers of babies from different quartiles of cord-MMA. Higher fetal-MMA was related to higher maternal MMA and B12 and lower fetal concentrations of B12. Fetal concentrations of cystathione were predicted by maternal cystathione, gestational age, fetal B6 and tHcy. In conclusion, maternal concentrations of the metabolic markers of B-vitamins predict values in foetal blood at delivery. Foetal tHcy concentrations were low but were predicted by the vitamin status of the mother. The effect of increasing maternal intake of vitamin B12 and B6 during pregnancy on the fetal concentrations of the metabolites should be investigated.

Introduction: The requirements for B-vitamins (folate, vitamin B12 and B6) are exceptionally high during pregnancy due to increased maternal metabolic rate and fetal demands (1-3). Folate, vitamin B12 and B6 function as co-factors in one-carbon metabolism, DNA-synthesis and in numerous methylation reactions. These metabolic pathways are particularly active in the developing embryo.

Poor maternal status of B-vitamins has been linked to pregnancy complications and poor outcomes (4-8). B-vitamins may lower serum concentrations of total homocysteine (tHcy) (3) and may protect against undesirable pregnancy outcomes (7,9). The concentration of tHcy is a sensitive indicator for the status of B-vitamins. Moreover, methylmalonic acid (MMA) is a specific and sensitive marker of vitamin B12-deficiency (10). Furthermore, cystathione is an intermediate product of homocysteine transsulfuration. This compound increases in the case of vitamin B6 deficiency.

Several studies investigated B-vitamin status in pregnant women and their newborns (11-15). Maternal concentrations of tHcy before delivery were strongly related to preconception levels and, more importantly, to tHcy concentrations in umbilical cord blood (3,11). Studies on neonates (age 3 days to 6 months) demonstrated markedly higher serum concentrations of tHcy and MMA than levels measured in older children (16). Moreover, concentrations of tHcy and MMA were higher in newborns 6 weeks after birth when compared to values at birth (2). However, most neonates remain virtually asymptomatic. Elevated concentrations of tHcy in neonates were related to higher concentrations of MMA, cystathione or methionine (16,17). We examined the concentration of the metabolites and the corresponding vitamins in umbilical venous blood at birth. We also investigated the relationship between the concentration of the metabolites and B-vitamins in maternal sera and in venous cord serum of the corresponding newborns.

Subjects and Methods: Pregnant women admitted with the onset of confirmed labor, were randomly recruited among the consecutive deliveries at the Department of Obstetrics and Gynecology at the University Hospital of Saarland. Inclusion criteria included, healthy pregnant women, free of chronic diseases or pregnancy complications who were expecting singleton, full-term (> 37 weeks), healthy babies with appropriate length and weight.

Samples from 82 mothers in addition to the umbilical venous blood of their newborns were available at the end of the study. Maternal anthropological measures and data on smoking, diet, vitamin use during pregnancy, gestational age, parity and gravidity were obtained by interviewing the participants upon admission.

Parity was defined as primiparous (no former children) or multiparous (para 1 and para \geq 2). Clinical parameters of the newborns were also documented (weight, length, head-circumference, blood gases and venous and arterial blood pH).

The study was approved by the Medical Ethical Committee of the University Hospital of Saarland and all participants gave their informed consent to the study.

Non-fasting blood samples were obtained from the antecubital vein of the mothers 1 to 12 hours before birth. Immediately after delivery, the cord was clamped at both ends and cut. A blood sample was collected from the umbilical vein. Maternal and cord blood samples were collected in tubes without anticoagulant, left to clot and centrifuged within 45 min at 2000 g and + 4 °C. Serum was directly separated and stored at -70°C until analysis.

Serum concentrations of tHcy, cystathione and MMA were measured using gas chromatography mass spectrometry as described elsewhere (18). The concentrations of vitamin B12 and folate were determined utilizing a chemiluminescence immunoassay (ADVIA Centaur System, Bayer, Germany). The serum concentration of vitamin B6 (pyridoxal-5-

phosphate, PLP) was determined by HPLC connected with fluorescence detector, using reagents from Immundiagnostik (Germany).

Data analyses were performed by using SPSS (version 12). Means of continuous variables were compared between mothers and cord sera by using the paired Student's t-test. Intra-groups multiple comparisons were performed using ANOVA and the post-hoc Tamhane tests. Multivariable-backward regression analyses were conducted to identify significant variables that predict changes in the concentrations of the metabolites in cord sera. Correlations between different variables were examined using the Spearman test. All tests were two-sided and p values < 0.05 were considered to be statistically significant.

Results: The main characteristics of participating women and their newborns are shown in Table 1.

Table 1. Main characteristics of mothers and babies	
Characteristics	Mothers (n=82)
Age	30 (6) Years
Gestational age	39.5 (1.1) weeks
Current BMI	28.2 (4.4) kg/m ²
Weight increase during pregnancy	12.7 (5.0) kg
Vaginal delivery	N=56 (68%)
Smoking	N=18 (22%)
Folate supplement during pregnancy	N=14 (17%)
Parity	
Nulliparous	N=36 (44%)
Para 1	N=27 (33%)
Para ≥ 2	N=19 (23%)
Babies (n=82)	
Boys	N=42 (51%)
Birth weight	3363 (423) g
Head circumference	35 (1.8) cm
Venous blood pH	7.4 (0.1)
Arterial blood pH	7.3 (0.1)
pCO ₂ , mmHg	45.0 (9.1)
pO ₂ , mmHg	20.2 (15.2)

Data are geometric mean (SD) unless otherwise indicated.

Table 2 shows concentrations of some biochemical markers in maternal and cord serum samples. Significantly higher concentrations of MMA, folate, vitamin B12 and PLP were observed in cord serum samples than in

maternal sera (Table 2). Mean concentrations of cystathionine was slightly lower in the mothers than in cord blood samples. No significant differences in the concentrations of tHcy were found between mothers and cord sera (Table 2).

Table 2. Concentration of the metabolites and B-vitamins in mothers and cord blood				
Serum marker	Mothers (n=82)	Cord blood (n=82)	Fetal/maternal ratio	p*
tHcy , µmol/L	5.62 (1.61)	5.37 (1.93)	0.96 (0.30)	0.484
Cystathione, nmol/L	343 (143)	462 (189)	1.35 (0.39)	0.052
MMA, nmol/L	233 (110)	353 (144)	1.51 (0.57)	< 0.001
Vit.B12, pmol/L	172 (48)	248 (128)	1.44 (0.48)	< 0.001
PLP, nmol/L	13.1 (9.4)	78.0 (72.9)	6.04 (3.57)	< 0.001
Folate, nmol/L	27.0 (19.6)	60.9 (21.1)	2.23 (1.19)	< 0.001

Data are geometric mean (SD). * p values are according to paired Student's t-test.

Table 3 shows some important correlations between maternal and cord blood markers. Gestation age correlated significantly with the concentration of cystathionine in cord serum ($r = -0.33$, $p = 0.004$). This correlation remained significant after adjusting for fetal PLP or maternal cystathione. [GA= Gestational age; Cth= Cystathionine]

Table 3. Correlations between different maternal and cord blood markers											
	Maternal markers						Cord blood markers				
	tHcy	Cystathione	MMA	Folate	B12	B6	B6	B12	Folate	MM A	Cystathione
GA	-0.13	-0.13	0.04	0.08	-0.10	0.16	0.16	0.03	0.16	-0.06	-0.33*
Cord tHcy	0.60*	0.15	0.14	-0.31*	0.07	-0.24*	-0.24*	-0.10	-0.22 *	0.27*	0.48*
Cord Cth	0.42*	0.57*	0.01	-0.27*	-0.06	-0.29*	-0.28*	0.04	-0.21	0.18	
Cord MMA	0.06	-0.06	0.59*	0.10	-0.13	-0.09	-0.08	-0.42 *	-0.02		
Cord folate	-0.28*	-0.04	-0.02	0.82*	0.03	0.15	0.24*	0.14			
Cord B12	0.04	0.28*	-0.16	-0.02	0.49*	0.05	0.12				
Cord B6	-0.23*	-0.12	0.07	0.27*	0.07	0.72*					

Correlations were assessed by Spearman Rho test. * $p < 0.05$

Table 4 shows the concentrations of B-vitamins and the metabolites in cord and maternal sera according to quartiles of MMA in cord serum. A higher concentration of cord MMA was associated with higher concentrations of tHcy and cystathionine in cord blood (Table 4). Mean concentration of fetal vitamin B12 was significantly higher in babies with lower MMA when compared with those with higher MMA (Table 4). Furthermore, mean concentrations of MMA were significantly higher in mothers of babies in the fourth quartile of cord-MMA when compared with that of mothers of babies in the first MMA-quartile (Table 4). However, concentrations of vitamin B12 did not differ significantly between mothers of babies from different quartiles of cord-MMA. The differences between fetal and maternal MMA (Δ -MMA) increased along quartiles of fetal MMA. On the other hand, differences in B12, between mothers and cord sera (Δ -B12), were higher in the lowest quartile of cord-MMA (Table 4). Backward regression analysis revealed that concentrations of MMA in cord sera were predicted by maternal MMA ($\beta = 0.565$, $p < 0.001$), maternal B12 ($\beta = 0.379$, $p = 0.012$) and fetal B12 ($\beta = -0.362$, $p = 0.001$).

Table 4. Concentrations of some biochemical markers in cord and maternal sera according to quartiles of MMA concentrations in cord blood.

	Q1	Q2	Q3	Q4	P†
Cord blood markers					
MMA, nmol/L	250 (37)	308 (13)	362 (19)	558 (150)	-
Vitamin B12, pmol/L	298 (79)	281 (211)	232 (69)*	194 (68)*	0.002
tHcy, μ mol/L	4.81 (1.28)	5.07 (1.94)	5.44 (1.68)	6.35 (2.40)*	0.031
Folate, nmol/L	62.4 (26.8)	62.1 (19.1)	61.7 (18.1)	57.1 (19.9)	0.796
Cystathionine, nmol/L	426 (182)	378 (163)	488 (217)	588 (2030)	0.045

	Q1	Q2	Q3	Q4	P†
Maternal markers					
MMA, nmol/L	168 (47)	221 (76)*	247 (80)*	323 (144)*	< 0.001
Vitamin B12, pmol/L	179 (50)	181 (57)	169 (35)	159 (49)	0.379
tHcy, µmol/L	5.43 (1.63)	5.63 (1.40)	5.63 (1.42)	5.81 (1.98)	0.572
Folate, nmol/L	24.9 (20.4)	26.8 (14.0)	26.4 (18.0)	30.6 (25.0)	0.769
Cystathionine, nmol/L	358 (145)	330 (104)	361 (204)	324 (101)	0.162
Baby-mother differences‡					
Δ-MMA, nmol/L	79 (41)	75 (74)	104 (82)	223 (185)	< 0.001
Δ-B12, pmol/L	126 (66)	106 (112)	72 (67)	39 (46)	0.002
Δ-tHcy, µmol/L	-0.59 (1.65)	-0.31 (1.42)	-0.04 (1.27)	0.51 (1.53)	0.125
Δ-folate, nmol/L	35.2 (19.8)	31.4 (8.7)	33.2 (12.9)	22.5 (13.9)	0.034
Data are geometric mean (SD). ‡ data are mean (SD). † p values are according to ANOVA test. * p<0.05 as compared to the Q1 group (post-hoc Tamhane test).					

Figure 1 (A through D) shows mean (95% CI) concentrations of tHcy, cystathionine, folate and PLP in maternal and cord sera according to quartiles of tHcy in cord serum. Mothers of babies with higher concentrations of tHcy also had lower folate and PLP (Figure 1, A and B) and higher tHcy (Figure 1, C) when compared with mothers with lower tHcy. Higher concentrations of tHcy in cord serum were associated with slightly lower concentrations of cord-folate and PLP (Figure 1, A and B) and higher concentrations of cord-cystathionine (Figure 1, D). However, concentrations of cystathionine were not higher in mothers of babies with higher tHcy (Figure 1, D). Concentrations of tHcy in cord blood were predicted by mater-

nal tHcy ($\beta=0.721$, $p< 0.001$), fetal cystathionine ($\beta= 0.259$, $p= 0.016$) and maternal cystathionine ($\beta= -0.239$, $p= 0.032$) in that order.

Figure 1. Geometric mean (95% CI) of biochemical markers in cord blood (filled circles) and maternal (open circles) sera according to quartiles of tHcy in cord sera. P values indicate inter-group differences (ANOVA test) and * indicates $p < 0.05$ compared to the first quartile (post hoc Tamhane test).

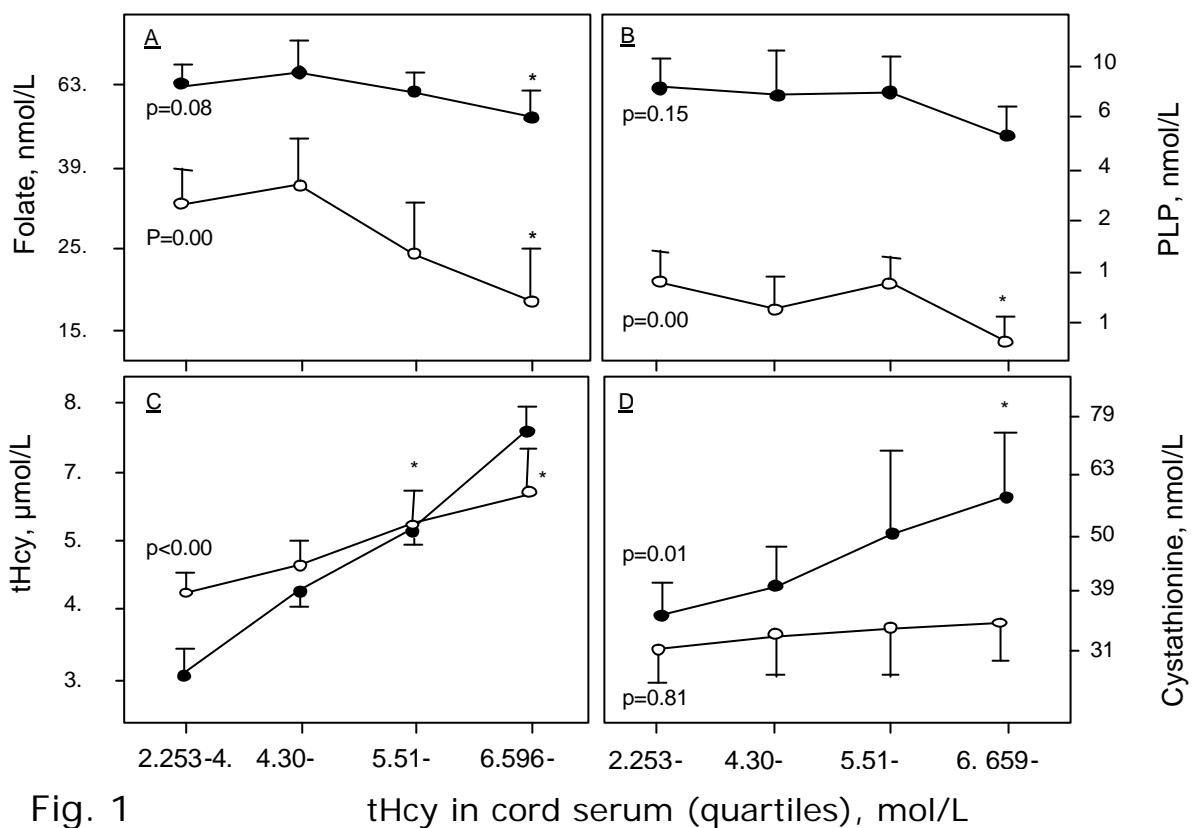


Fig. 1

tHcy in cord serum (quartiles), mol/L

Figure 2 (A through D) represents mean (95% CI) maternal and fetal concentrations of cystathionine, tHcy, folate and PLP according to concentrations of cystathionine in cord sera. Increased concentration of cystathionine in cord serum was associated with lower fetal and maternal PLP, higher maternal cystathionine and higher fetal and maternal tHcy (Figure 2). Regression analysis showed that gestation age ($\beta= -2.881$, $p= 0.009$), maternal cystathionine ($\beta= 0.574$, $p< 0.001$), fetal tHcy ($\beta= 0.234$, $p= 0.014$) and fetal PLP ($\beta= -0.113$, $p= 0.015$) were significant factors that predicted cystathionine concentrations in cord serum.

Figure 2. Geometric mean (95% CI) of biochemical markers in cord (filled circles) and maternal (open circles) sera according to quartiles of cystathionine in cord sera. P values indicate inter-group differences (ANOVA test) and * indicates $p < 0.05$ compared to the first quartile (post hoc Tamhane test).

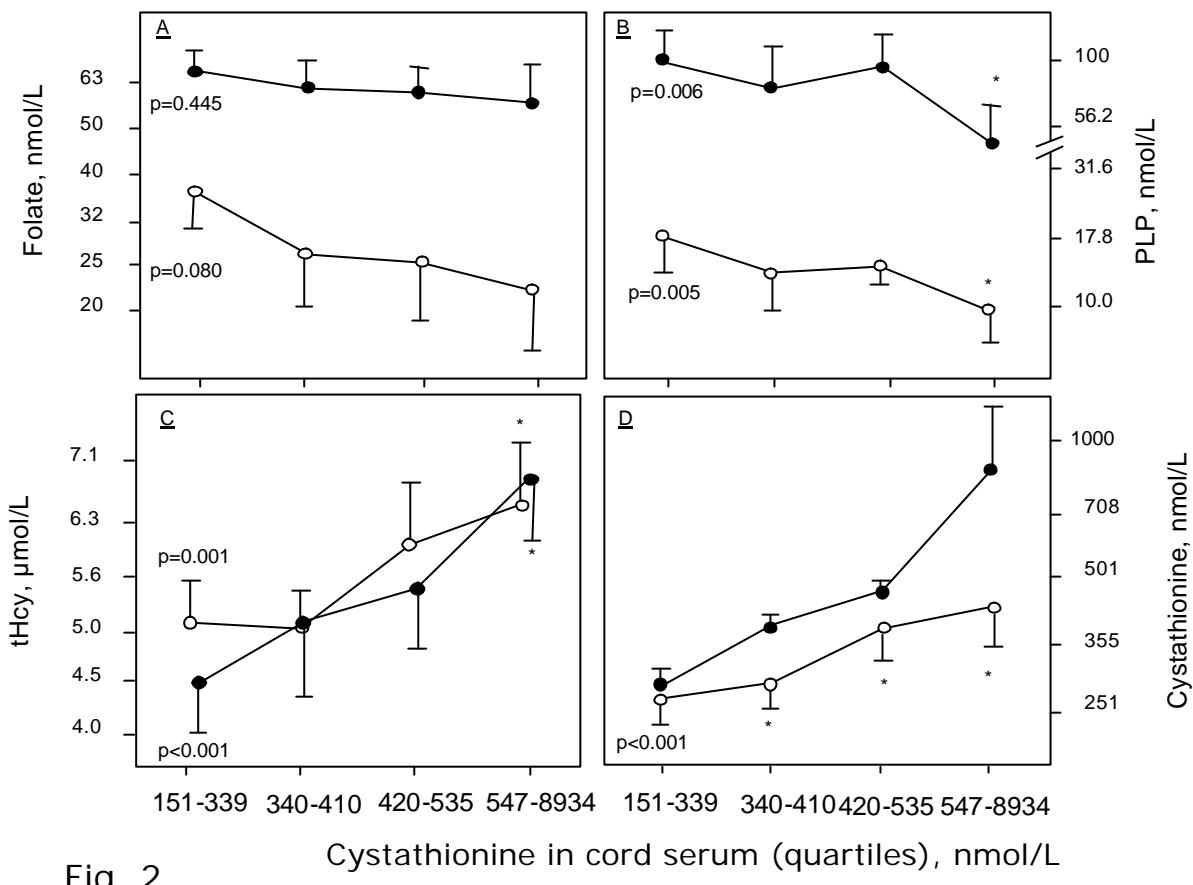


Fig. 2

Cystathionine in cord serum (quartiles), nmol/L

Mothers reported having taken folate supplementation during pregnancy ($n=14$) had significantly higher concentrations of serum folate as compared to un-supplemented mothers (median 35.5 vs. 22.9 nmol/L; $p=0.026$). Folate was also slightly higher in babies from supplemented women than that in babies from un-supplemented women (median 73.2 vs. 58.0; $p=0.064$).

Eighteen mothers who smoked during pregnancy reported having smoked < 10 cigarettes daily. Significantly lower serum concentrations of folate were detected in smoking compared to non-smoking mothers (median 18.4 vs. 30.6 nmol/L; $p=0.009$). Moreover, lower cord serum concentrations of folate were observed in cord blood samples from smoking mothers when compared with that from non-smoking ones (median 57.1

vs. 61.0; p=0.039). These findings were not related to folate supplement during pregnancy because smoking mothers and their babies differed from non-smoking mothers and their babies when only non-vitamin users were considered in the analysis.

Diskussion

Maternal vitamin deficiency during pregnancy may have significant implications on the progress and outcome of the pregnancy (19). The current study included a healthy group of pregnant women and their newborn infants at the time of birth.

The most remarkable finding in this study was that markers of the B-vitamins (folate, B12, B6) at birth were related to maternal markers. The concentration of B-vitamins was considerably higher in fetal serum than in maternal serum (Table 2). A marked decrease in the serum concentration of B-vitamins is known to take place during pregnancy (1,20-25). Higher concentrations of PLP were detected in cord serum after loading the mothers with vitamin B6 in comparison to cord serum from un-supplemented mothers (24). Further, the concentration of PLP showed arterial-venous gradient with levels being higher in umbilical venous than in arterial serum (26). These findings indicate that vitamin B6 is readily transformed into its active form and then actively transferred into the fetus.

Data about the transplacental transfer of B-vitamins is limited. It has been reported that the placenta synthesizes transcobalamin and is rich with transcobalamin receptor (27). Furthermore, vitamin B12 and folate are efficiently sequestered in the intervillous space of the placenta (28). The placenta has been found to accumulate vitamin B12 injected to pregnant animals (29). Therefore, the placenta seems to extract these essential micronutrients from maternal circulation and redistributes them, probably favoring the fetus (26,29-32). Despite high concentrations of vitamin B12 in fetal serum, the fetal-liver contained only 30% of the adult's liver-B12 calculated as pg B12 per mg tissue (33).

It is concluded that the fetus retains the majority of vitamin B12 in the blood (33). The concentration of tHcy in cord samples did not differ significantly from that of the mothers (Table 2).

Previous studies reported lower tHcy-concentrations in cord in comparison with maternal serum (3,11). However, mean maternal-tHcy concentration was lower in our study than in previous ones (3,11,19). Additionally, differences in study designs, timing of blood collection, analytical methods or the groups studied may be responsible for these different findings.

As in previous reports, the concentration of tHcy in cord and maternal sera were strongly correlated in our study (Table 3) (3). Previous studies have shown that concentrations of methionine are much higher in cord than in maternal blood samples (19,34). On the other hand, fetal concentrations of tHcy seemed to be maintained at low levels, despite the fact that the fetus is likely to be exposed to high concentrations of methionine. The high requirement for methyl groups implies that the transmethylation of methionine is active in the developing embryo. Therefore, tHcy can be formed from methionine in the fetus.

Moreover, lower tHcy has been found in the umbilical artery than in the umbilical vein (11). These results strongly suggest that tHcy-remethylation to methionine is highly active during the prenatal life because tHcy concentrations are relatively low in cord blood. This is probably due to the high fetal-demand for tetrahydrofolate in DNA-synthesis. Concentrations of MMA were higher in cord blood than that in the mothers or in healthy adults (Table 2) (10,19). Concentrations of MMA were predicted by cord vitamin B12 and maternal MMA (Table 2, 3). In addition, the regression analysis showed that higher maternal-B12 was a predictor for a higher fetal-MMA. Moreover, lower cord-MMA was associated with larger differences between cord blood and maternal concentrations of B12, but not with higher maternal concentrations of B12 (Tables 3 and 4).

These results suggest a rate-limiting step in the transplacental transport of vitamin B12. Polymorphisms in the transcobalamin gene is one fac-

tor that might influence the transport of B12 from the placenta to the fetus. Moreover, high serum concentrations of B12 in cord blood may be related to a slower uptake of the vitamin, probably because of a lower expression or activity of transcobalamin receptor. A slow rate of MMA elimination from the plasma compartments in the fetus may be also related to higher MMA at birth. Finally, the positive association between fetal MMA and maternal B12 could be related to a statistical artifact because of the direct association between some independent variables. Nevertheless, MMA elevation in newborn infants from non-deficient mothers seems to be a part of a general adaptation of the newborn to extra-uterine life. The effect of B12 supplementation during pregnancy on fetal MMA needs further investigation.

Concentrations of cystathionine were higher in mothers from the current study when compared with our reference population of non-pregnant women or to our previous investigations on healthy individuals (10). Because our study included a normal group of pregnant women and their babies, elevated cystathionine is probably physiological. Elevated cystathionine in addition to low PLP in the third trimester and in fetal blood suggest a slower rate of the transsulfuration pathway. Mean concentration of cystathionine was higher in fetal blood than in the mothers (Table 2). The mean concentration of cystathionine in cord blood from our subjects is comparable to a recent study performed on Brazilian women (19). High concentrations of cystathionine have also been reported in newborns (age about 4 days) (17). Cystathionase-activity was absent in human fetal liver tissues (35) and showed pre- and postnatal age-dependency (36,37). Reduced hepatic transsulfuration-activity has been reported at birth, especially in premature babies (36,37). In this study, we observed a significant correlation between gestation age and concentration of cystathionine in cord serum. This data indicates that higher cystathionine at birth might be related to incomplete activities of the enzymes that mediate the transsulfuration pathway.

In summary, our study has shown that the concentration of cord-MMA and cord-cystathione can be predicted by maternal concentration. Lower cord-concentration of MMA and cystathione was related to higher vitamin B12 and B6, respectively. The effect of maternal supplementation with vitamin B12 and/or B6 during pregnancy on the newborn concentration of the metabolites should be investigated.

References

1. Heller S, Salkeld RM, Korner WF. Vitamin B6 status in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 1339-48.
2. Bjorke Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE, et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001; 108: 624-30.
3. Murphy MM, Scott JM, Arija V, Molloy AM, Fernandez-Ballart JD. Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight. *Clin Chem* 2004; 50: 1406-12.
4. Afman LA, Van Der Put NM, Thomas CM, Trijbels JM, Blom HJ. Reduced vitamin B12 binding by transcobalamin II increases the risk of neural tube defects. *QJM* 2001; 94: 159-66.
5. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-8.
6. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-29.
7. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(5 Suppl): 1295S-303S.
8. Groenen PM, van Rooij IA, Peer PG, Gooskens RH, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bifida. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 11-7.
9. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226: 243-70.
10. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 131-6.
11. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 228-33.
12. Baker H, Thind IS, Frank O, DeAngelis B, Caterini H, Louria DB. Vitamin levels in low-birth-weight newborn infants and their mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 521-4.
13. Molloy AM, Mills JL, McPartlin J, Kirke PN, Scott JM, Daly S. Maternal and fetal plasma homocysteine concentrations at birth: the influence of folate, vitamin B12, and the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T variant. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 499-503.

14. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002;109: 784-91.
15. Frery N, Huel G, Leroy M, et al. Vitamin B12 among parturients and their newborns and its relationship with birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:155-63.
16. Bjørke Monsen AL, Refsum H, Markestad T, Ueland PM. 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.
17. Refsum H, Grindflek AW, Ueland PM, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004;50:1769-84.
18. Stabler SP, Lindenbaum J, Savage DG, Allen RH. Elevation of serum cystathione levels in patients with cobalamin and folate deficiency. *Blood* 1993;81:3404-13.
19. Guerra-Shinohara EM, Morita OE, Peres S, et al. Low ratio of Sadenosylmethionine to Sadenosylhomocysteine is associated with vitamin deficiency in Brazilian pregnant women and newborns. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1312-21.
20. Pardo J, Gindes L, Orvieto R. Cobalamin (vitamin B12) metabolism during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84: 77-8.
21. Roepke JL, Kirksey A. Vitamin B6 nutriture during pregnancy and lactation. II. The effect of long-term use of oral contraceptives. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2257-64.
22. Cikot RJ, Steegers-Theunissen RP, Thomas CM, de Boo TM, Merkus HM, Steegers EA. Longitudinal vitamin and homocysteine levels in normal pregnancy. *Br J Nutr* 2001;85:49-58.
23. Bruinse HW, van den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:31-7.
24. Contractor SF, Shane B. Blood and urine levels of vitamin B6 in the mother and fetus before and after loading of the mother with vitamin B6. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:635-40.
25. Lumeng L, Cleary RE, Wagner R, Yu P-L, Li T-K. Adequacy of vitamin B6 supplementation during pregnancy: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1976;29:1376-83.
26. Cleary RE, Lumeng L, Li TK. Maternal and fetal plasma levels of pyridoxal phosphate at term: adequacy of vitamin B6 supplementation during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:25-8.
27. Seetharam B, Li N. Transcobalamin II and its cell surface receptor. *Vitam Horm* 2000;59: 337-66.
28. Giugliani ER, Jorge SM, Goncalves AL. Serum vitamin B12 levels in parturients, in the intervillous space of the placenta and in full-term newborns and their interrelationships with folate levels. *Am J Clin Nutr* 1985;41:330-5.
29. Graber SE, Scheffel U, Hodkinson B, McIntyre PA. Placental transport of vitamin B12 in the pregnant rat. *J Clin Invest* 1971;50:1000-4.
30. Giugliani ER, Jorge SM, Goncalves AL. Serum and red blood cell folate levels in parturients, in the intervillous space of the placenta and in full-term newborns. *J Perinat Med* 1985;13:55-9.
31. Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, Bernardini I, Evans MI. Plasma amino acids in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1219-27.

32. Ullberg S, Kristoffersson H, Flodh H, Hanngren A. Placental passage and fetal accumulation of labelled vitamin B12 in the mouse. Arch Int Pharmacodyn Ther 1967; 167: 431-49.
33. Rappazzo ME, Salmi HA, Hall CA. The content of vitamin B12 in adult and foetal tissue: a comparative study. Br J Haematol 1970; 18: 425-33.
34. Soltesz G, Harris D, Mackenzie IZ, Aynsley-Green A. The metabolic and endocrine milieu of the human fetus and mother at 18-21 weeks of gestation. I. Plasma amino acid concentrations. Pediatr Res 1985; 19: 91-3.
35. Sturman JA, Gaull G, Raiha NC. Absence of cystathionase in human fetal liver: is cystine essential? Science 1970; 169: 74-6.
36. Endres W, Vogt R, Riegel KP, Bremer HJ. The influence of vitamin B-6 on cystathioninuria in premature infants. Clin Chim Acta 1978; 86: 89-93.
37. Zlotkin SH, Anderson GH. The development of cystathionase activity during the first year of life. Pediatr Res 1982; 16: 65-8.

[VII.26] Phenylketonurie und Schwangerschaft - Fallbeschreibungen

Cerrie Scheler und Volker Thäle

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Zusammenfassung: Es wird über Schwangerschaftsverlauf, Entbindung und Neonatalperiode von an Phenylketonurie erkrankten Müttern mit und ohne Diät und deren Kindern berichtet.

Schlüsselwörter: Phenylketonurie-Schwangerschaft-Neonatalperiode

Summary: We report about women with phenylketonuria without diet and low phenylalanine diet and their pregnancy, delivery and the fetal outcome

Keywords: Phenylketonuria – pregnancy-fetal outcome

Einleitung: Die Phenylketonurie (PKU) ist eine Aminosäurestoffwechselstörung, die unbehandelt zu deutlichen geistigen und körperlichen Entwicklungsstörungen führt. Bei einer Schwangerschaft bei PKU ergeben sich zwei bedeutsame Fragestellungen für die Schwangere und den Geburtshelfer: 1. Risiko eines PKU-kranken Kindes und 2. Risiko eines PKU-geschädigten Kindes. Während das erste Risiko meist relativiert wird ist das eines PKU-geschädigten Kindes von weit größerer Bedeutung. Bei mangelnder Compliance hinsichtlich phenylalaninarmer Diät in der Schwangerschaft kommt es durch erhöhte Phenylalaninwerte (Phe-Werte) im mütterlichen Serum zur Schädigung des Feten. Als relativ häufige Stö-

rungen sind congenitale Herzfehler, Mikrozephalus, geistige Entwicklungsstörungen, niedriges Geburtsgewicht zu nennen, beschrieben werden aber auch Ösophagusatresien, Nierenfehlbildungen und Gesichtsspaltbildungen(2).

Kasuistiken

Kasuistik 1: 30 jährige 5. Gravida, 2. Para

Eine spezifische molekulargenetische Untersuchung zur PKU ist nicht erfolgt und wurde auch nicht gewünscht. Das erstgeborene Kind verstarb im Alter von 4 Monaten angeblich am plötzlichen Kindstod, die Mutter berichtete über einen zu kleinen Kopf des Kindes. Die nächste Schwangerschaft endete als Abort. Die darauffolgende Schwangerschaft wurde wegen eines Anenzephalus terminiert.

Eine weitere Schwangerschaft wurde aus sozialen Gründen abgebrochen. In der zu berichtenden Gravidität erschien die Patientin in der 13,6 SSW erstmals zum Ultraschall, der Phenylalaninspiegel im Serum lag bei 22,5 mg/dl. Die eindringlichen Ermahnungen, Diät zu halten, fruchteten nicht. Die Schwangerschaft entstand in einer neuen Verbindung, der Partner hat 3 gesunde Kinder aus anderen Beziehungen. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf nahm die Patientin die Kontrolltermine nur sporadisch wahr, es zeigten sich bereits ab der 21.SSW sonographisch Anzeichen eines Mikrozephalus. Wegen zunehmender intrauteriner Hypotrophie erfolgte eine elektive Geburtseinleitung bei 36,4 SSW. Es kam zur Spontangeburt eines Mädchens: 2375 g Körpergewicht bei 44 cm Körperlänge und einem Kopfumfang von 30 cm, alle Maße sind unter der 3.Perzentile. Nach 12 Tagen Überwachung und Aufzucht in der Kinderklinik erfolgte wegen eines 1/6 Systolikums in 2/L1 die Verlegung in die Kinderkardiologie. Neonaiale Diagnose: Hypotrophie, Mikrozephalus und kraniofaziale Dysmorphie sprechen für eine Phenylalaninembyofetopathie.

Kasuistik 2: 23- jährige 1. Gravida, 0. Para

Es handelt sich um eine 23 jährige Erstgravida, die 6/2000 den Wunsch nach Absetzen der PAM-Therapie äußerte. Auf eine sichere Antikonzeption wurde ausdrücklich hingewiesen. 1/ 2001 kam es unter angeb-

licher regelmäßer „Pilleneinnahme“ zu einer Schwangerschaft. Es erfolgte die stationäre Stoffwechseleinstellung auf 3 x 29 g Anamix; 60 g PAM; 220 mg Phe. Darunter sank der Phe-Spiegel von 16,4 auf 3,9 mg/dl. Bereits nach wenigen Tagen im häuslichen Milieu stiegen die Phe-Werte wieder auf 17,1 mg/dl. Nach ausführlicher Aufklärung über das hohe embryotoxische Risiko und human-genetischer Beratung wird am Austragen der Schwangerschaft festgehalten. Bereits ab 18. SSW war eine fetale Hypotrophie mit Mikrozephalus auffällig. Bei 38,0 SSW erfolgte die Geburtseinleitung wegen eines vorzeitigen Blasensprungs. Es kam zur Spontangeburt eines Jungen: 2300 g, 43 cm und 30 cm Kopfumfang, alle Maße unter der 3. Perzentile. Nach 10 Tagen Beobachtung in der Kinderklinik erfolgte die Entlassung nach Hause.

Neonatale Diagnose: Hypotrophie, Mikrozephalus und kraniofaziale Dysmorphie sprechen für eine Phenylalaninembryopathie.

Kasuistik 3+4:

Parallel zu den ersten beiden Kasuistiken wurden zwei weitere Schwangere mit PKU mit Phe-ärmer Diät betreut. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos, es wurden zwei gesunde Kinder geboren.

Diskussion: Die geschilderten Kasuistiken zeigen eindrucksvoll die Zusammenhänge zwischen erhöhten mütterlichen Phe-Werten, hier 22,5 mg/dl im ersten bzw. 17,1 mg/dl im zweiten Fall, und dem Auftreten von fetalen Anomalien. Bei Phe-Werten im mütterlichen Blut zwischen 3 – 10 mg/dl wird die Mikrozephaliewahrscheinlichkeit mit 24 % angegeben, bei Werten über 20 mg/dl mit ca. 73% (3). Zur Vermeidung dieser Komplikationen sollte möglichst schon eine präkonzeptionelle Diät mit Phe-Werten von 1 -4 mg/dl angestrebt werden und während der gesamten Schwangerschaft strikt eingehalten werden (6). In der gleichen Arbeit wird über eine äußerlich unauffällig wirkende, mäßig intelligente Frau mit unerkannter PKU berichtet, welche 3 Söhne ohne entsprechende Auffälligkeiten geboren hat. Platt et al und Rohr et al plädieren für einen Phe-Spiegel von 2 -6 mg/dl (4,5). Die Maternal PKU Collaborative Study (MPKUCS) zeigte

jedoch, dass nur 5% der PKU-kranken Frauen im gebärfähigem Alter diese Spiegel aufwiesen (8). Die PKU wird autosomal rezessiv vererbt. Der Genort liegt auf dem langen Arm des Chromosomenpaars Nr. 12 (q22-q24.1). Seltener ist ein Genort auf dem Chromosom Nr. 4 (p15.3) betroffen. Die verschiedenen Schweregrade der klinischen Ausprägungen sind zum Teil Ausdruck unterschiedlicher Mutationen in diesen Genen (multiple Allelie) (7). Der Mensch ist heterozygot für diese Mutation, aber nicht krank. Sind Partner für diese gleiche Mutation heterozygote Anlagenträger, kann es bei gemeinsamen Nachkommen zur Homozygotie und damit zu kranken Kindern kommen. Diese ist durch pränatale Diagnostik erkennbar, jedoch nicht das Hauptproblem für die Schwangeren. Für die Meisten hat das Wissen um eine mögliche PKU-Erkrankung des Kindes keine Konsequenz, da sie mit dem Krankheitsbild und der Diät vertraut sind. Aus diesem Grund ist auch eine spezielle molekulardiagnostische Untersuchung einschließlich des Kindsvaters nicht erfolgt. Wie in Kasuistik 1 beschrieben, wurden die Komplikationen in den vorausgegangenen Schwangerschaften offenbar nicht so gravierend empfunden, was vielleicht auf die Phe-bedingte, höchst eingeschränkte Intelligenz der Patientin zurückzuführen ist. Angaben über das PKU-induzierte Auftreten von Anenzephalie liegen nicht vor.

In einer französischen Arbeit (1) über 135 Schwangerschaften mit PKU kam es in 21,5% zu einer Embryopathie: unter den informierten Schwangeren einmal, bei den nichtinformierten Schwangeren in 25 Fällen. Die Spontanabortrate wird mit 10,4 % angegeben: 5 bei informierten und 7 bei nichtinformierten Schwangeren; ist somit im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht.

Wie der Vergleich mit einigen Literaturangaben schwanken die Angaben über die empfohlenen Höchstspiegel des Phenylalanins ebenso wie die Häufigkeiten über Fetopathien. Einstimmig ist jedoch, dass bei optimaler Stoffwechselführung das fetal outcome auch am besten ist. Das sollte Anlaß sein, PKU-Erkrankte Frauen interdisziplinär zu betreuen und die Schwangerschaft zu planen und engmaschig überwachen.

Literatur:

1. Feillet F et al.: Maternal phenylketonuria: the French survey. Eur J Pediatr 2004; 163: 540-546
2. Lenke RR, Levy HL Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of outcome of untreated and treated pregnancies. N Engl J Med 1980; 183: 1202-1208
3. National Institutes of Health, Consensus Development Conference Statement, Phenylketonuria: Screening and Management, October 16-18, 2000
4. Platt LD, Koch R, Hanley WB, et al: The international study of pregnancy outcome in women with maternal phenylketonuria. Am J Obstet Gynecol, 2000; 182: 326-333
5. Rohr F, Munier A, Sullivan D et al.: The resource Mother Study of maternal phenylketonuria: preliminary findings. J Inherit Metab Diss. 2004; 27: 145-155
6. Shaw-Smith C, Hogg SL, Reading R, Calvin J, Trump D: Learning and behavioural difficulties but not microcephaly in three brothers resulting from undiagnosed maternal phenylketonuria. Child: Care, Health & Development 2004; 30: 551-555
7. Tyfield LA, Zschoche L et al.: Discordant phenylketonuria phenotypes in one family: relationship between genotype and clinical outcome is a function of multiple effects. Journal of Medical Genetics, 1995; 32: 867-870
8. Waisbren SE, Hanley W, Levy HL, et al: Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria: the maternal PKU collaborative study. JAMA, 2000; 283 (6): 756-762

[Vii.27] Saarländische Wachstumsstudie 2001-2002:

Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI) und Kopfumfang bei gesunden Kindern bis zum Alter von 5 Jahren. Auxologische Datenerhebungen in kinderärztlichen Praxen

**Andrea Tiesler¹, Markus Bettendorf²,
Markus Zabransky¹, Siegfried Zabransky¹**

¹ Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin, Homburg/Saar

² Universitätskinderklinik Heidelberg

1. Einleitung

Das Wachstum von Kindern ist ein empfindlicher Parameter für deren allgemeine Befindlichkeit. Auffälliges Wachstum ist stets ein Hinweis für eine abnorme Situation. Normvarianten müssen in diesen Fällen von krankhaften Zuständen abgegrenzt werden, um eine notwendige Behandlung so früh wie möglich einzuleiten.

Die Dokumentation des Verlaufs von Körpergröße und Kopfumfang, sowie der Gewichtsentwicklung sind daher wichtige Vorsorgemaßnahmen. Sie sind in den Kinderrichtlinien auch empfohlen. Die Dokumentation der

Daten ist jedoch lückenhaft und wird nicht generell ausgewertet. Für die Einschätzung einer Abweichung der auxologischen Parameter von der Norm sind die verwendeten Referenzdaten für die verschiedenen Parameter Höhe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) und Kopfumfang von entscheidender Bedeutung. Aktuelle Referenzdaten einer Studie, die alle deutschen Bundesländer einschließt, liegen für Deutschland nicht vor. In Tabelle 1 sind die regionalen deutschen Wachstumsstudien seit 1970 aufgeführt. In der Bundesrepublik (BRD) wurden die aus dem Raum Dortmund/Hamm (Reinken 3,4 et al.), in der Demokratischen Republik (DDR) die im Raum Jena (Hesse 5,6 , Jäger et al.) erhobenen Daten als Referenzwerte herangezogen. Trotz sehr unterschiedlicher sozioökonomischer Unterschiede in beiden Teilen Deutschlands liegen die Werte auffällig nahe beieinander. Nach der Wiedervereinigung beider Staaten werden beide Kurven von verschiedenen Firmen kostenlos abgegeben. Am meisten werden die Kurven nach Reinken in den Praxen und Kliniken eingesetzt. Die aktuelle Verbreitung der Kurven ist aber eher ein Hinweis auf die Aktivität dieser Unternehmen als auf die Wertigkeit der Referenzdaten bei der Beurteilung des Wachstums heutiger Kinder und Jugendlicher. Für das Saarland wurden erstmals 1994-1996 (Zabransky 9,10,11,12 et al., 2000, 2003) in Kindergärten und Schulen zahlreiche auxologische Parameter bei gesunden Jungen und Mädchen im Alter von 4 bis 20 Jahren erhoben.

2. Fragestellung und Ziel der Arbeit

In Ergänzung der Saarländischen Wachstumsstudie (SWS) 1994-1996 sollten Daten für Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang von gesunden Kindern in den ersten 5 Jahren erhoben werden. Dazu wurde ein Protokoll für eine multizentrische Studie erstellt, an der sich Kinderarztpraxen aus verschiedenen Orten des Saarlandes beteiligten. Ziel war die Erstellung aktueller repräsentativer Wachstumskurven für die Parameter Höhe, Gewicht, BMI und Kopfumfang. Es sollte damit auch die Frage nach regionalen Unterschieden innerhalb Deutschlands und nach Hinweisen auf einen in den letzten Jahrzehnten weiter anhaltenden säkularen Trend der Längenzunahme diskutiert werden.

Tabelle 1: Übersicht der Wachstumsstudien in Deutschland

Autor (et al.)	Zeitraum der Unter- suchung	Design	Region								
Kunze 1975	1970 – 1972	Querschnitt	Bayern								
Maaser 1974	1968 – 1978	Längs- schnitt	Dortmund								
Reinken 1989, 1992	1968 – 1989	Längs- schnitt	Dortmund, Hamm								
Dortmunder Studie: 2 Abschnitte											
1	Dortmund	1968- 1978	709 J.	/	711 M.	Alter	1,5-16 Jahre				
2	Hamm	1986- 1989	64 J.	/	62 M.	Alter	15 -18 Jahre				
Hesse, Jäger 1990, 1997	1979 – 1981	Querschnitt Längs- schnitt	Jena								
Jenaer Studie: 4 Abschnitte											
1	Longitudinal studie	1979- 1981	64 J.	/	142 M.	Alter	0 - 3 Jahre				
2	Querschnitt studie	1980	216 J.	/	208 M.	Alter	14,5-16 Jahre				
3	Querschnitt studie	1985	755 J.	/	725 M.	Alter	7 -14 Jahre				
4	Longitudinal studie	1985- 1988	65 J.			Alter	4 -6,5 Jahre				
Georg 1996	1989 – 1990	Querschnitt	Heidelberg, Schulkinder								
Greil 2003	1986 – 1992	Querschnitt	Brandenburg								
Zabransky 2000, 2003	1994 – 1996 2001 – 2002	Querschnitt	Saarland (2574 qkm; 1.070.000 Ein- wohner)								
Saarländische Wachstumsstudie (SWS):											
04/1994 bis 11/1994 Kindergartenkinder											
12/1994 bis 04/1995 Grundschulen (6-10 Jahre)											
10/1995 bis 12/1995 Jugendliche (15-20 Jahre)											
02/1996 bis 03/1996 Schulkinder (10-15 Jahre)											
01/2001 bis 12/2002 Kleinkinder (1- 5 Jahre)											
Schweizer Studien:											
Zürcher Longitudinalstudie (Prader 1989): je 137 Jungen und Mädchen; Beginn 1954-1956, Ende 1976. Daten von Kindern im Alter von 0-20 Jahren.											
J. = Jungen; M. = Mädchen											

3. Material und Methodik

3.1 Sampling Design

Analog zum Studiendesign der SWS 1994-1996 wurde die Gemeindegrößenklasse als Stratifikationsvariable herangezogen, da die regionale Stratifikation in dem flächenmäßig kleinen Saarland keine Rolle spielt (Danker-Hopfe 14 et al. 2000). Es wurde daher nur die Unterteilung des Saarlandes in 6 Landkreise sowie die Gemeindegrößenklassen berücksichtigt. Im Saarland sind Gemeinden mit weniger als 5.000 Einwohnern bzw. mit mehr als 500.000 Einwohnern nicht vertreten. Die Verteilung der Probanden auf den Stadtverband Saarbrücken und die verschiedenen Landkreise erfolgte entsprechend deren Einwohnerzahl

3.2 Studiendesign: Multizentrische Querschnittsstudie

Die Studie wurde als multizentrische Querschnittsstudie angelegt. Es sollten in einem überschaubaren Zeitraum von 2 Jahren (01.01.2001 – 31.12.2002) für die statistischen Auswertungen ausreichend viele Kinder in möglichst allen Landkreisen des Saarlandes untersucht werden.

3.3 Beteiligte Kinderarztpraxen und Ambulanzen

Es wurden alle 76 Kinderärzte/innen des Saarlandes schriftlich über die Studie informiert und zur Mitarbeit gebeten. Etwa mehr als die Hälfte (n=41) der Befragten beteiligte sich an den Untersuchungen.

3.4 Messgeräte

Um die Messfehler bei den Längenmessungen möglichst niedrig zu halten, benutzten alle beteiligten Praxen die gleichen Messgeräte.

4. Protokoll

4.1 Erfasste Parameter: 1. Anlass der Untersuchung: U 3 / U 4 / U 5 / U 6 / U 7 / U 8; 2. ID.-Nr. des Kindes: Praxis-Nr., Patienten-Nr.; 3. Geschlecht: männlich / weiblich, 4. Geburtsdatum, 5. Untersuchungsdatum, 6. Messdaten: 6.1. Höhe [cm], 6.2. Gewicht [kg]; 6.3. Kopfumfang [cm], 7. Geburtsort, 7.1. im Saarland: ja/nein, 7.2. in Deutschland: ja/nein, 8. Wohnort und PLZ, 9. Akute Erkrankung: ja/nein, 10. chronische Erkrankung: ja/nein, 11. Angaben zur Geburt: 11.1. Schwanger-

schaftswoche (SSW); 11.2. Geburtsgewicht; 11.3. Geburtslänge. 11.4. Kopfumfang (KU) bei Geburt; 12. Angaben zur Mutter: 12.1. Geburtsdatum; 12.2. Geburtsort; 12.3. Körperhöhe; 12.4. Körpergewicht, 13. Angaben zum Vater: 13.1. Geburtsdatum; 13.2. Geburtsort, 13.3. Körperhöhe; 13.4. Körpergewicht.

Die anonymisierten Protokolle wurden zweiwöchentlich an die Studienleitung per Post verschickt und sofort ausgewertet. Fehlende Daten wurden telefonisch erfragt und ergänzt. Die schriftlichen Einverständniserklärungen der Eltern wurden in den Praxen hinterlegt.

4.2 Einschlusskriterien

- Gesunde Jungen und Mädchen im Alter von 3 Monaten bis 6 Jahren
- Reifgeborene (37. - 42. Schwangerschaftswoche [SSW])
- Geburtsort im Saarland
- mindestens 1 Elternteil in Deutschland geboren
- schriftliche Einwilligung der Eltern zur Datenerhebung

4.3 Ausschlusskriterien

- Akute und chronische Erkrankungen (z.B. Asthma bronchiale, Herzfehler, Diabetes mellitus, u.a.)
- Frühgeborene, SGA (small for gestational age)
- Geburtsort nicht im Saarland
- beide Eltern nicht in Deutschland geboren
- fehlende Einwilligung der Eltern

5. Statistische Verfahren

1. Mittelwert, Standardabweichung
2. Die Perzentilenkurven wurden mit der LMS-Methode nach Cole im Institut für medizinische Biometrie der Universität des Saarlandes von Dr. Georg berechnet.

LMS-Methode nach Cole 15 :

L = Parameter der Box-Cox-Transformation (nach Biox und Cox 1964)

M = Median, **S** = Standardabweichung

6. Studienergebnisse

6.1. Anzahl und Altersverteilung der Probenden

Von 3041 untersuchten Kindern im Alter von 3 Monaten bis 6 Jahren erfüllten 2431 Kinder die Einschlusskriterien (Tabelle 3).

Tabelle 2: Altersverteilung der untersuchten Kinder

Alter [Jahre]	Jungen [n]	Mädchen [n]	Gesamt [n]
0,1-0,99	195	205	400
2,0-2,99	135	119	254
3,0-3,99	307	292	599
4,0-4,99	403	374	777
5,0-5,99	201	200	401
Summe:	1241	1190	2431

Anzahl [n]

6.2 Körperhöhe

**Tabelle 3: Körperhöhe für Jungen und Mädchen
in den ersten 5 Lebensjahren**

Alters- gruppe [Jahre]	Körperhöhe [cm] in den ersten 5 Lebensjahren			
	Jungen	Mädchen	Mittelwert	±SD
Geburt	51,8	2,20	51,1	2,40
0,5	70,0	3,00	64,0	3,00
1,0	78,0	3,00	74,8	2,90
1,5	83,0	3,00	82,0	3,00
2,0	88,0	3,20	86,5	3,50
2,5	92,5	3,75	91,8	3,80
3,0	96,7	3,75	95,4	4,00
3,5	101,0	3,75	100,0	4,15
4,0	104,5	4,15	103,1	4,40
4,5	107,9	4,35	106,6	4,50
5,0	111,3	4,55	110,2	4,65

6.3 Körpergewicht

Tabelle 4: Perzentilen für das Körpergewicht der Jungen

Perzentilen für das Körpergewicht [kg] der Jungen									
Altersgruppe [Jahre]	Perzentilen								
	2,5.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	97,5.
Geburt	2,5				3,4				4,4
0,5	6,4				7,7				9,7
1,0	8,5				10,1				12,2
2,0	10,1	10,4	10,8	11,5	12,3	13,3	14,4	15,1	15,8
3,0	11,7	12,0	12,5	13,3	14,4	15,7	17,2	18,2	19,2
4,0	13,2	13,7	14,2	15,3	16,7	18,4	20,3	21,6	22,9
5,0	14,7	15,2	15,9	17,2	18,9	21,1	23,5	25,2	26,9

Tabelle 5: Perzentilen für das Körpergewicht der Mädchen

Perzentilen für das Körpergewicht [kg] der Mädchen									
Altersgruppe [Jahre]	Perzentilen								
	2,5.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	97,5.
Geburt					3,3				
0,5					7,2				
1,0					10,1				
2,0	9,6	9,9	10,2	10,9	11,7	12,6	13,6	14,2	14,9
3,0	11,3	11,7	12,1	13,0	14,1	15,4	16,7	17,7	18,6
4,0	12,8	13,2	13,8	14,9	16,3	17,9	19,7	21,0	22,2
5,0	14,1	14,7	15,4	16,7	18,4	20,5	22,9	24,5	26,1

6.4 Body Mass Index

Tabelle 6: Perzentilen für den BMI der Jungen

Perzentilen für den BMI der Jungen									
Altersgruppe [Jahre]	Perzentilen								
	2,5.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	97,5.
Geburt	10,0		11,0		12,6		14,2		15,0
1,0	14,5		15,2		16,8		18,7		19,9
2,0	13,1	13,4	13,8	14,5	15,5	16,7	18,1	19,1	20,1
3,0	13,0	13,3	13,7	14,4	15,4	16,6	18,1	19,1	20,3
4,0	12,9	13,2	13,6	14,3	15,3	16,6	18,1	19,1	20,3
5,0	12,8	13,1	13,5	14,3	15,3	16,6	18,1	19,2	20,4

Tabelle 7: Perzentilen für den BMI der Mädchen

Altersgruppe [Jahre]	Perzentilen für den BMI der Mädchen								
	2,5.	5.	10.	25.	50.	75.	90.	95.	97,5.
Geburt	10,0				12,8				14,9
1,0	14,0		14,8		16,4		18,3		19,5
2,0	13,2	13,5	13,8	14,5	15,4	16,5	17,7	18,5	19,4
3,0	12,9	13,3	13,6	14,4	15,3	16,5	17,8	18,7	19,7
4,0	12,8	13,1	13,5	14,3	15,3	16,5	17,9	18,9	19,9
5,0	12,7	13,0	13,5	14,2	15,2	16,5	17,9	19,0	20,0

6.5 Kopfumfang

Tabelle 8: Kopfumfang in den ersten 5 Lebensjahren für Jungen und Mädchen

Altersgruppe [Jahre]	Kopfumfang [cm] in den ersten 5 Lebensjahren			
	Jungen		Mädchen	
	Mittelwert	±SD	Mittelwert	±SD
Geburt	35,2	1,50	34,7	1,50
0,5	44,0	1,25	42,1	1,25
1,0	47,5	1,25	46,0	1,25
1,5	48,5	1,25	47,5	1,25
2,0	49,5	1,30	47,8	1,30
2,5	50,1	1,30	49,0	1,30
3,0	50,5	1,25	49,8	1,25
3,5	51,1	1,30	50,5	1,30
4,0	51,5	1,30	51,0	1,25
4,5	52,0	1,35	51,5	1,35
5,0	52,2	1,35	51,9	1,35

7. Diskussion

7.1 Repräsentanz und Validität der Stichproben

Die vorliegenden Daten entsprechen einer repräsentativen Stichprobe saarländischer Kinder im Alter von 0-5 Jahren. Die Anzahl der Kinder in der jeweiligen Altersgruppe war ausreichend mit jeweils mehr als 100 Probanden besetzt.

7.2 Vergleich mit anderen deutschen Studien

Da Daten aus dem Saarland aus früheren Jahrzehnten nicht vorliegen, können keine lokalen Vergleiche angestellt werden. Der Vergleich zu Untersuchungen in anderen deutschen Bundesländern lässt jedoch folgende Schlüsse zu:

Die saarländischen Daten aus den Jahren 1994-2002 entsprechen denen, die in den Jahren 1998-2002 in Brandenburg (Greil et al. 2003) erhoben wurden. Regionale Unterschiede spielen offensichtlich in Deutschland keine Rolle.

Dies kommt auch beim Vergleich mit den Daten aus Dortmund (Reinken et al.) und Jena (Hesse et al.) zum Ausdruck. Dieser Vergleich lässt auch die Aussage zu, dass in Deutschland seit den Untersuchungen in den 70er Jahren bei Kindern in den ersten 5 Jahren kein weiterer säkularer Trend bezüglich der Körperhöhe zu beobachten ist.

Dies stimmt überein mit den Berichten aus den skandinavischen Ländern, in denen in den vergangenen 20 Jahren keine weitere Größenzunahme festgestellte werden konnte (Lindgren 1998).

Es steht allerdings im Gegensatz zu den Untersuchungen in den Niederlanden (Frederiks et al., 2000). Dort ergaben die neuesten Studien eine stetige Zunahme der Längenentwicklung über alle Altersklassen in den vergangenen fast 50 Jahren. Allerdings sind die Veränderungen in den ersten 5 Jahren sehr gering. Sie betragen in der Zeit von 1955-1997 nur 1-2 cm. Sie werden augenfälliger bei den 5-10 Jährigen und älteren Kindern. Die mittlere Höhe im Alter von 21 Jahren betrug bei den Jungen 1997 184 cm, bei den Mädchen 170,6 cm. Dies bedeutet eine Größenzunahme in den letzten 42 Jahren von 8 cm für Jungen und 7,75 cm für Mädchen.

Während eine allgemeine Zunahme der Körpermassen schon bei Schulkindern und Jugendlichen, und nicht nur bei Erwachsenen, in fast allen europäischen Ländern zu beobachten ist, sind deutsche Kinder in den ersten 5 Lebensjahren offensichtlich nicht schwerer als in den Studien von

Reinken et al. (1968-1978) und Hesse et al. (1979-1988). Dies sollte bei Präventionsstudien Beachtung finden.

7.3 Internationaler Vergleich

Im internationalen Vergleich sind die deutschen Kinder zusammen mit den holländischen Kindern unter den Europäern am größten. Das ist aus den Daten der Kinder <6 Jahren allerdings noch nicht erkennbar, sondern erst bei Kindern im Schul- und Jugendalter (Zabransky et al., 2002).

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Daten für Körpergröße, Körpermengewicht, BMI und Kopfumfang, die im Rahmen einer multizentrischen Querschnittsstudie in Kinderarztpraxen des Saarlandes in den Jahren 2001-2002 bei 2431 gesunden Kindern (1241 Jungen; 1190 Mädchen) im Alter <6 Jahre erhoben wurden, zeigen im Vergleich zu Untersuchungen in Brandenburg (Greil et al.; 1998-2002), Dortmund (Reinken et al.; 1968-1978) und Jena (Hesse et al.; 1979-1988):

1- In Deutschland sind regionale Unterschiede für die Körpergröße und Kopfumfang ohne Bedeutung. So wie die auf den in Dortmund bzw. Jena erhobenen Daten beruhenden Perzentilenkurven bisher in allen deutschen Bundesländern in praxi verwendbar waren, so können auch die im Saarland erstellten Perzentilenwerte in allen anderen Bundesländern eingesetzt werden.

2- Der historische Vergleich zu früheren Untersuchungen (Reinken et al., Hesse et al.) zeigt, dass in Deutschland in den letzten 30-40 Jahren kein säkularer Trend für die Körpergröße im Alter <6 Jahren erkennbar ist.

3- Kinder jünger als 6 Jahre sind außerdem nicht schwerer als Kinder im Raum Dortmund bzw. Jena vor 30-40 Jahren.

4- Im internationalen Vergleich zu den entsprechenden Parametern von Kindern in anderen europäischen Ländern, sowie in Amerika und

Japan, liegen die Werte deutscher Kinder im Alter <6 Jahre im mittleren bis oberen Bereich.

Die Dokumentation von Körpergröße, Körpergewicht und Kopfumfang mit kontinuierlicher Auswertung an zentraler Stelle sollte als obligater Bestandteil der Kinder-Vorsorgeuntersuchungen vorgeschrieben werden. Sie ermöglicht mit einfachen Mitteln eine Aussage über epidemiologische Veränderungen von Wachstumsparametern der Kinder. Wie das Beispiel des Crescnet von Prof. Keller in Leipzig demonstriert, können bei entsprechender Codierung auch individuelle Wachstumsverläufe aufgezeichnet werden mit der Möglichkeit einer Rückkopplung zur einsendenden Praxis, wenn auf Pathologien hingewiesen werden muss.

Ob die Erstellung europäischer Perzentilenkurven für diese Parameter sinnvoll ist, muss bei den internationalen Differenzen der Körpergröße und des Körpergewichts zunächst noch skeptisch betrachtet werden. Die Diskussion über die Modalitäten für eine dazu nötige Datenerhebung könnte aber in den Fachgesellschaften (European Society for Pediatric Endocrinology und der internationalen Gesellschaft für Auxologie) beginnen. Wenn im Rahmen der neueren politischen Veränderungen mit Einbeziehung auch osteuropäischer Länder in die EU eine Nivellierung der sozialen Verhältnisse eintreten, wird sich dies möglicherweise auch auf das Wachstum der Kinder auswirken. Mit der Erstellung europäischer Wachstumskurven sollte man daher noch einige Jahre warten.

Literatur : Die Arbeit enthält wesentliche Teile der Dissertation von Frau Andrea Tiesler (Inauguraldissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Ruprecht-Karls-Universität, 2005). Dort kann auch die ausführliche Literatur nachgesehen werden.

Die Perzentilkurven sind erhältlich unter <http://www.hormonsprechstunde.de.vu>

[VII.28] Behandlung kleinwüchsiger SGA-Kinder mit Wachstumshormon

Siegfried Zabransky

Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin, (IPEP) Homburg

Etwa 80%-90% der hypotroph Neugeborenen zeigen ein postnatales Aufholwachstum innerhalb der Säuglingszeit. Die übrigen 10%-20% (meist mit symmetrischer Retardierung) weisen kein postnatales Aufholwachstum auf und bleiben kleinwüchsig (Wollmann H.A. 2003; Zabransky S. und Seleserpin S. 2003)

1. Aufholwachstum

Unter Aufholwachstum versteht man, dass die pränatale Wachstums-hemmung durch eine postnatal beschleunigte Wachstumsgeschwindigkeit kompensiert wird. Das Aufholwachstum findet meist schon in den ersten 6 Lebensmonaten statt. Es wird nach dem 2. Lebensjahr nur noch selten beobachtet, z.B. bei denjenigen SGA-Kindern, die in den ersten Lebens-jahren Ernährungsprobleme hatten und später anfangen, sich altersent-sprechend eutroph zu entwickeln. Wenn das Aufholwachstum mit der Vollendung des 2. Lebensjahres nicht statt gefunden hat, kann in der Re-gel damit gerechnet werden, dass diese Kinder im gleichen Perzentilenka-nal weiter wachsen, und nicht mehr aufholen. Sie werden dann in der wei-teren Kindheit und im Erwachsenenalter kleinwüchsig bleiben.

Kinder ohne postnatales Aufholwachstum erreichen in der Regel ihre genetisch bedingte Endgröße nicht und bleiben somit auch als Erwachsene zu klein: Männer kleiner als 165 cm, Frauen kleiner als 150 cm (Leger J. et al. 1998)

Kinder mit asymmetrischer Retardierung zeigen häufiger ein postna-tales Aufholwachstum als Kinder mit symmetrischer Form. Bei den Man-gelgeborenen mit zusätzlichen Auffälligkeiten oder angeborenen Fehlbil-dungen wird in der Regel kein postnatales Aufholwachstum beobachtet.

2. Historie der Therapie mit Wachstumshormon-

In den frühen 70er Jahren konnte zum ersten Mal gezeigt werden (Tanner 1971), dass die Behandlung mit WH bei SGA geborenen kleinwüchsigen Kindern zu einer kurzzeitigen Verbesserung des Wachstums führt. Wegen der relativ niedrigen Dosis und der Verabreichung an nur zwei oder drei Tagen/ Woche hielt der wachstumsfördernde Effekt allerdings zumeist nicht an. In den folgenden Jahren war man sich allgemein einig, dass bei Kindern ohne WH-Mangel, deren Kleinwuchs andere Ursachen hat (IUGR, Ullrich-Turner-Syndrom, Silver-Russell-Syndrom etc.), die Behandlung mit Wachstumshormon nicht hilfreich sei. Als Mitte der 80er Jahre WH durch die rekombinante Herstellung leicht verfügbar wurde, nahmen sich viele Untersucher dieser Frage erneut an. Seither sind zahlreiche Studien durchgeführt worden, in deren Rahmen die ersten Kinder inzwischen bis zum Erreichen der Endgröße untersucht werden konnten.

In den USA wurde die Langzeitbehandlung von kleinwüchsigen SGA-Kindern, die bis zum Alter von 2 Jahren ihr Wachstum nicht aufgeholt haben, von der FDA zugelassen. Die europäischen Behörden haben sich im Juli 2003 diesem Beschluss angeschlossen, allerdings erst bei Kindern ab einem Alter von 4 Jahren und einer Körperhöhe < 2,5 SDS.

3. Wachstumshormon-Sekretion bei SGA

Die meisten SGA-Kinder haben eine normale Wachstumshormon-Sekretion und normale Werte für die Wachstumsfaktoren IGF-I und IGFBP-3 im Serum. Trotzdem findet man mit differenzierten Testmethoden (WH-Spontansekretion) bei bis zu 40 % der SGA Kinder eine im Vergleich zu Gleichaltrigen auffällige Befunde wie anomales Sekretionsmuster und erniedrigte WH-Sekretion (Albertsson-Wikland K. 1989; Boguszewski M et al.1997; Rochiccioli P. et al. 1989)

4. WH-Therapie: Dosiswirkung

Die Ergebnisse einer multizentrischen, europäischen Therapiestudie mit kontinuierlicher WH-Behandlung kleinwüchsiger SGA-Kinder über einen Zeitraum von 6 Jahren wurde von De Zegher und Mitarbeitern (2000) beschrieben. Während der Größen-SDS der unbehandelten Kontrollgruppe über 2 Jahre unverändert blieb, verbesserte die niedrigdosierte Gruppe ihre Größe um 2,0 SD (33 µg/kg/Tag), die Hochdosis-Gruppe um 2,7 SD (67 µg/kg/Tag). Die Wirkung von WH auf das Wachstum bei kleinwüchsigen, präpubertären SGA-Kindern ist dosisabhängig.

5. Therapiebeginn

Je jünger die Kinder bei Therapiebeginn sind, umso besser ist das Aufholwachstum. In den ersten beiden Lebensjahren sollten diese Kinder auf keinem Fall mit WH behandelt werden, da das spontane Aufholwachstum noch möglich ist. Die europäischen Zulassungsbehörden haben das Alter bei Therapiebeginn vorsorglich auf 4 Jahre festgelegt

6. Unterbrechung der Therapie

Neuere Daten zeigen, dass die Mehrheit der Patienten nach Unterbrechung der Behandlung eine deutlich erniedrigte Wachstumsgeschwindigkeit zeigt und den erreichten Größenzuwachs wieder verliert.

7. Langzeittherapie mit WH

Die frühe, kurzzeitige (2-3 Jahre) Behandlung mit Wachstumshormon in einer erhöhten Dosis ist geeignet, die Körperhöhe der meisten kleinwüchsigen SGA-Kinder zu normalisieren. Die Mehrheit der Patienten benötigt nach Normalisierung der Körperhöhe eine kontinuierliche Behandlung über einen längeren Zeitraum, möglicherweise ist dann eine niedrigere Dosis an WH ausreichend.

8. Therapieziele

Ziel der Therapie ist u.a. die Normalisierung oder zumindest Verbesserung der Körperhöhe im Kindesalter und im Erwachsenenalter.

8.1 Endgröße nach WH-Behandlung: Noch sind wenige Daten über die Endgrößen bei WH-behandelten SGA Patienten publiziert. Einzelfallbeobachtungen und die Analogie zu anderen Patientengruppen ohne WH-Mangel (z.B. Ullrich-Turner Syndrom) lassen neben der Normalisierung der Größe in der Kindheit auch eine Verbesserung der Endgröße erwarten.

8.2 Höhengewinn

- Nach 2 Jahren WH-Therapie 1,5 SDS
- Nach 5-6 Jahren WH-Therapie 2,0-3,0 SDS

8.3 Endgrößengewinn durch WH: Vorläufige Daten aus den europäischen Studien (de Zegher) lassen für die Gruppe der kleinwüchsigen SGA-Kinder einen Gewinn an Endgröße von mehr als 10 cm erwarten, was einen vollständigen Ausgleich des Defizits und eine Normalisierung der Körperhöhe für das familiäre Ziel bedeutet.

9. Knochenalter

Im Allgemeinen liegt bei kleinwüchsigen SGA geborenen Kindern eine Retardierung des Knochenalters um etwa 18 Monate vor. Im Alter von 8 und 12 Jahren kommt es zu einem spontanen Aufholen der Knochenreifung, in der Regel ohne entsprechenden Zugewinn an Körpergröße. Dies bedeutet, dass die Endgrößenprognose trotz Retardierung des Knochenalters schlecht ist und folglich das Knochenalter bei einer möglichen Therapieentscheidung bei diesen Kindern keine Rolle spielen sollte. Dies unterscheidet Kleinwüchsige SGA-Kinder von kleinwüchsigen Kindern mit WH-Mangel oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung, bei denen eine Retardierung des Knochenalters normalerweise gleichbedeutend ist mit

einer günstigen Endgrößenprognose. Die Zahlen aus den Langzeitstudien belegen, dass der Knochenalterfortschritt unter der hochdosierten WH-Behandlung nicht unverhältnismäßig ist: Er beträgt zwischen 1,2 Jahren (Chaussain et al. 1994) und 1,33 Jahren (de Zegher, 1996) pro Jahr.

10. Unerwünschte Ereignisse

Da Wachstumshormon die Glukosekonzentration im Serum erhöht und gleichzeitig die Insulinsensitivität senkt, ist potentiell bei SGA-Kindern, die ein idiopathisches Risiko für eine gestörte Glukosetoleranz im späteren Leben haben, der Glukosestoffwechsel unter WH-Therapie prinzipiell kontrollbedürftig.

11. Risikokinder für späteren Kleinwuchs

Wenn ein Neugeborenes – bezogen auf das Gestationsalter - zu klein und/oder zu leicht ist und bis zum Alter von 2 Jahren kein spontanes Aufholwachstum gezeigt hat, so besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für Kleinwuchs während der gesamten Kindheit sowie für eine reduzierte Endgröße. Ein späteres, spontanes Aufholwachstum ist sehr unwahrscheinlich. Im Alter von 3-5 Jahren kann die erforderliche Diagnostik zum Ausschluss symptomatischer Kleinwuchsformen und Normvarianten meist ohne Probleme durchgeführt werden.

12. Einschlusskriterien für eine Therapie mit WH entsprechend der Zulassungbehörden:

- SGA: Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge <-2 SDS
- Bis zum Alter von 4 Jahren kein Aufholwachstum.
- Wachstumsrate im letzten Jahr < 0 SDS
- Aktuelle Körperhöhe < -2,5
- Elternbezogene Zielhöhe SDS <-1,0

12.1 Therapie ab 4 Jahre: Die Behandlung ist im frühen Kindesalter besonders wirksam. Ein Therapiebeginn in diesem Alter hilft den Kindern, schon bis zur Einschulung die Körpergröße zu verbessern oder normalisieren.

12.2 WH-Therapie bei Säuglingen und Kleinkinder: Da während der ersten beiden Lebensjahre spontanes Aufholwachstum bei SGA-Kindern relativ häufig vorkommt, ist eine WH-Behandlung in dieser Altersgruppe nicht indiziert. Zudem besteht in der Neugeborenenzeit eine WH-Resistenz, also eine fehlende Wirksamkeit des Wachstumshormons, basierend auf einer geringen Expression des Rezeptors. Die WH-Behandlung wäre also in dieser Zeit gar nicht wirksam.

12.3 Pubertät Ausschlusskriterium: Bei bereits pubertären Kindern wird ein Beginn der Therapie mit WH derzeit nicht empfohlen.

13. Diagnostik

13.1 Klinik: Körperhöhe < 2,5 SDS

Körperhöhe <-2,5 SDS		
Alter(Jahre)	Jungen	Mädchen
3	90 cm	88 cm
4	95 cm	94 cm
5	101 cm	100 cm
6	108 cm	106 cm

Klinische Befunde bei Erstuntersuchung und den Verlaufskontrollen: Allgemeinstatus; ZNS; Entwicklung; Verhalten; EQ/IQ; Höhe, Gewicht (BMI), KU, Sitzhöhe, Pubertätsstadien; Blutdruck !

13.2 Labor: BB, Cholesterin, Lipide, Insulin, Blutzucker (nüchtern), bei erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus OGTT; IGF-I, IGFBP3, FT4, TSH.

Bestimmung von Wachstumshormon (pharmakologische Stimulationsstests mit Arginin, Insulin, Clonidin, oder einer anderen Substanz): nicht obligat, sondern je nach Anamnese und Wachstumsverlauf. Bei abfallender Wachstumsrate sollten sie zum Ausschluss einer hypophysären Störung durchgeführt werden. Hat sich der WH-Mangel bestätigt, sind auch die übrigen Funktionsachsen (wie z.B. Hypophyse/NNR) zu testen.

13.3 Labor-Kontrollen:

FT4, TSH (Entwicklung einer Hypothyreose?), IGF-I, IGFBP3 (zur Dosisanpassung); Testosteron/Östradiol, FSH, LH (bei Verdacht auf vorzeitige Pubertätsentwicklung)
Nüchtern-Insulin/Blutzucker; HbA1c (diabetische Stoffwechselleage?)
bei erhöhtem Diabetesrisiko: OGTT jährlich; Lipide, Cholesterin

14. Therapie

14.1 Dosierung des WH bei den verschiedenen Indikationen: Entsprechend der europäischen Zulassung (Juli 2003) wird bei SGA üblicherweise eine Dosis von 35 µg/kg/Tag bei Therapiebeginn empfohlen. Optimale Dosis wäre jedoch 67 µg/kg/Tag. Die WT-Rate ist dosisabhängig.

WH-Dosierung/Tagesdosis

Indikation	WH tgl. µg/kg	mg/m ² KOF
WH-Mangel	25 - 35	0,7, - 1,0
PWS	35	1,0
UTS	45 - 50	1,4
Renaler KW	45 - 50	1,4
SGA	35	1,0
WHM bei Erwachsenen	Initial 150-300 pro Tag	Individuelle Anpassung

14.2 Therapieerfolg wird bemessen an: Auxologischen Daten (Höhe, Gewicht, KU; BMI) und Wachstumsrate. Bei Nichtansprechen Beendigung der Therapie.

14.3 Therapieabbruch,

wenn nach 1 Jahr SDS für WT-Geschwindigkeit < +1,0

wenn, bedingt durch Epiphysenschluss

WTR < 2cm/Jahr und Knochenalter

bei Jungen > 15 J.

bei Mädchen > 14 J.

14.4 Ursachen für schlechtes Ansprechen: Non-Compliance, falsche WH-Dosis, falsche Spritztechnik, Endorganresistenz, Hypothyreose, WH-Antikörper

14.5 Therapiedauer: Die Behandlung mit WH, soweit sie sich als effektiv erwiesen hat, sollte fortgeführt werden, bis eine normale Größe unter Berücksichtigung der Zielgröße bzw. der Schluss der Epiphysenfugen erreicht ist. Bei einzelnen Kindern kann die Behandlung nach Normalisierung der Körpergröße unterbrochen werden. Diese Kinder halten ihre Position in der Perzentilenschar ohne weitere Maßnahmen. Für die Mehrheit der Kinder muss allerdings eine kontinuierliche Behandlung empfohlen werden, da es sonst nach Unterbrechung der Therapie zu einer sehr langsamen Wachstumsgeschwindigkeit und erneutem Größenverlust kommt. Das Ergebnis eines Auslassversuches lässt sich im Einzelfall nicht vorhersagen.

15 Literatur:

Albertsson-Wiklund K. (1989) Growth hormone secretion and growth hormone treatment in children with IUGR. Swedish Ped. Study Group for growth hormone therapy. Acta Paediatr. Scand. Suppl. 349: 35-41

Boguszewski M, Bjarnason R, Jansson C et al. (1997) Acta Paediatr. Suppl. 423: 189-192

Chaussain JL, Colle M, Ducet JP (1994) adult height in children with pubertal short stature secondary to IUGR. Acta Paediatr. Suppl. 399: 72-73

De Zegher F, Maes M, Garginsky SE, et al. (1996) High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab 81: 1887-1892

De Zegher F, Albertsson-Wiklund K, Wollmann HA et al. (2000) Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous regimes over 6 years. J Clin Endocrinol Metab 85: 2816-2821

Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. Pediatr. Res. 1998, 43: 808-812

Rochiccioli P, Tauber M, Moisan V, Pienkowski C (1989) Investigation of growth hormone secretion in patients with IUGR. Acta Paediatr. Suppl. 349: 42-46

Seleserpe Pervin: Dissertation, Homburg/Saar (2003). Auxologische und soziologische Analyse der postnatalen Entwicklung von 71 Mangelgeborenen Kindern. (Messung von Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang, Sitzhöhe, Spannweite, Hautfaltendicken, Berechnung des Body-Mass-Indexes und Darstellung der Daten zur Perinatalzeit, Meilensteine der kindlichen Entwicklung, sozialen Entwicklung und möglichen Erkrankungen).

Seleserpe Pervin und Siegfried Zabransky (2003) Wie wachsen Kinder, die als Mangelgeborene zur Welt kamen? Längsschnittstudie an 71 Klein- und Schulkindern mit SGA (in SGA-Syndrom, Ursachen und Folgen, Herausgeber S.Zabransky, Jonas Verlag Marburg, 2003, s.149-153)

Wollmann Hartmut A. (2002) Kleinwuchs nach intrauteriner Wachstumsrestriktion, in: Wachstumshormontherapie in der Pädiatrie. Herausgeber S. Zabransky und M. Ranke; Palatium Verlag, Mannheim, 2002, S.115-130.

Wollmann Hartmut A.(2003): Intrauterine Wachstumsrestriktion: Die Behandlung des Kleinwuchses mit Wachstumshormon (in SGA-Syndrom, Ursachen und Folgen, Herausgeber S. Zabransky, Jonas Verlag Marburg, 2003, s.154-161)

Zabransky Siegfried und Pervin Seleserpe (2003) Das SGA-Syndrom: Definition, Ursachen, Folgen (in SGA-Syndrom, Ursachen und Folgen, Herausgeber S.Zabransky, Jonas Verlag Marburg, 2003, S. 9-15)

[VII.29]- FIPS-Studie

Fetale Programmierung – Intrauterine Wachstumsretardierung – Plazentare Marker – Studie

Identifizierung von plazentaren Markern mit Voraussagewert für die auf eine intrauterine Wachstumsrestriktion folgende Entwicklung von Kindern

Ellen Struwe, Holger Blessing, Anja Stuppy, Christian Plank, Helmuth G. Dörr, Ralf L. Schild¹, Matthias W. Beckmann¹, Uwe Pöhls¹, Jörg Dötsch; Klinik für Kinder und Jugendliche, ¹Frauenklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Hansjosef Böhles, Karl Bauer, Frank A. Louwen²; Klinik für Kinderheilkunde, ²Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Frankfurt

Eva Landmann, Uwe Lang³; Zentrum für Kinderheilkunde, ³Frauenklinik, Universitätsklinikum Giessen

Ludwig Gortner, Kubilay Ertan⁴, Siegfried Zabransky⁵; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, ⁴Frauenklinik, Universitätsklinikum des Saarlandes, ⁵Institut für Pädiatrische Endokrinologie und Präventivmedizin, Homburg/Saar

Michael Kirschbaum⁶, Jana Baranova⁶, Jens Möller⁷, Klaus J. Neis⁷; ⁶Frauenklinik der Caritasklinik Saarbrücken, ⁷Klinikum Saarbrücken

Cerrie Scheler, Ulla Lieser⁸; Zentrum für Frauenheilkunde, ⁸Zentrum für Kinderheilkunde, Universität Halle

Korrespondierender Autor:

PD Dr. med. Jörg Dötsch
Klinik für Kinder und Jugendliche
Luschgestr. 15, 91054 Erlangen
Tel: 09131-85 33117
Fax: 09131-85 33706

Kurztitel: FIPS-Studie

Zusammenfassung

Niedriges Geburtsgewicht ist mit einem erhöhten Risiko für Kleinwuchs, kindliche Adipositas und Hypertonie assoziiert. Das Ziel der prospektiven FIPS-Studie ist, plazentare und fetale Marker zu identifizieren, durch die intrauterin wachstumsretardierte Kinder mit einem Risiko für die spätere Entwicklung von Kleinwuchs und metabolischem Syndrom identifiziert werden können.

Von Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht und von gestationsalter-gepaarten normalgewichtigen Neugeborenen beziehungsweise deren Müttern werden klinische Daten erhoben, sowie Blutproben aus den Nabelschnurgefäßen und Plazentaproben gewonnen. Zunächst werden

Gen-Array-Analysen durchgeführt um potentielle Kandidatengene mit möglichem Einfluss auf das metabolische System zu identifizieren. Mittels quantitativer TaqMan PCR, Westernblot, Radioimmunoassay (RIA), Gaschromatographie, HPLC und Massenspektrometrie werden die identifizierten Gene näher untersucht.

Durch klinische Nachuntersuchungen über 6 Jahre soll die Relevanz der identifizierten Gene für die Pathogenese der intrauterinen Wachstumsrestriktion und programmierte metabolische Folgen beurteilt werden.

Schlüsselwörter: Intrauterine Wachstumsrestriktion, fetale Programmierung, Kleinwuchs, metabolisches Syndrom, plazentare Marker

FIPS-Study (Fetal programming – Intrauterine growth restriction – Placental markers – Study)

Identification of placental markers with possible relevance for intrauterine growth restriction and its sequelae

Short title: FIPS-Study

Summary

Low birth weight is associated with an increased risk for short stature, childhood obesity, and hypertension. It is the objective of the prospective FIPS-study to identify placental markers associated with the development of intrauterine growth restriction and with possible consequences on the subsequent development of the metabolic syndrome later in life. The study is based on evidence from the literature and on our results that metabolic alterations in the fetal milieu change the early programming process which may influence the regulation of endocrine function during the entire life span. In this respect the central role of the placenta is well recognized. We propose a prospective study to search for factors involved in the alteration of intrauterine growth and the process of programming.

From newborns born small for gestational age, gestational age matched controls and their mothers, respectively, clinical data, arterial and venous umbilical cord blood, and placenta specimen will be obtained.

By using gene array technique, placental genes with possible relevance in the pathogenesis of intrauterine growth restriction and possible involvement in later metabolic disorders will be searched. Genes identified by micro array technique as being regulated will be further investigated using quantitative TaqMan real-time PCR, Western Blotting analysis, radioimmunoassay, gas chromatography, HPLC, and mass spectrometry. It is the long term goal of future in vivo and human studies to confirm the relevance of genes identified in this study for the pathogenesis of intrauterine growth restriction and programmed metabolic disorders.

Key words: Intrauterine growth restriction, fetal programming, metabolic syndrome, short stature, placental markers

1. Einleitung

Die intrauterine Wachstumsrestriktion ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln (Barker et al. 1992). Ferner ist sie einer der wichtigsten Risikofaktoren für eine Reihe von Erkrankungen, die in früher Kindheit beginnen. Dazu zählen Kleinwuchs, Adipositas und prämature Pubarche (Coutant et al. 1998, Ong et al. 2000, Ibañez et al. 1998). Obwohl ein geringes Geburtsgewicht als ein Risikofaktor betrachtet werden muss, dass sich diese Krankheitszustände entwickeln, ist sein Vorhersagewert begrenzt.

Es konnte gezeigt werden, dass Kinder, die im Alter von 5 Jahren adipös sind, sehr häufig zu klein und zu leicht zur Welt kommen und in den ersten beiden Lebensjahren ein Aufholwachstum zeigen (Ong et al. 2000). Ferner konnte demonstriert werden, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit der Entwicklung einer Hypertonie im späteren Leben assoziiert ist (Manning et al. 2001, Falkner et al. 2002). Jedoch sind auch in diesen Fällen noch keine prädiktiven Marker bekannt. Außerdem scheint ein zu geringes Geburtsgewicht die Entstehung und den Verlauf von Nierenerkrankungen zu beeinflussen (Hoy et al. 1999).

Der Mechanismus, durch den veränderte endokrine Funktionen schon am Anfang des Lebens festgelegt werden könnten, wird als der Prozess der Programmierung („programming“) bezeichnet.

Der Mechanismus zeigt sich in Form von Veränderungen der endokrinen Regulation des Fetus, die durch ein gestörtes, nicht physiologisches endokrines Milieu ausgelöst werden. Da das endokrine Milieu des Fetus hochgradig von der Plazentafunktion abhängt, nimmt die Plazenta bei der Suche nach einer Verbindung zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion und endokrinen Störungen im späteren Leben eine höchst wichtige Rolle ein.

In den letzten Jahren wurden verschiedene plazentare Markergene gefunden, die mit niedrigem Geburtsgewicht in Verbindung stehen. Darunter sind Leptin (Dötsch et al. 1999) und 11 β -Hydroxysteroid-dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD 2) (Schoof et al. 2001). Diese Marker sind nicht nur mit dem Geburtsgewicht des Neonaten korreliert, sondern liefern außerdem mögliche pathophysiologische Verbindungen zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion auf der einen und Adipositas, Kleinwuchs und Hypertonie auf der anderen Seite.

2. Fragestellung

Das Versuchsziel ist, plazentare und fetale Marker zu identifizieren, durch die Kinder frühzeitig erkannt werden können, die ein Risiko für die Entwicklung von Kleinwuchs, kindlicher Adipositas, Hypertonie und gestörter Glukosetoleranz besitzen.

Daher sind die spezifischen Ziele, die Beziehung zwischen Geburtsgewicht und der Genexpression und -ausschüttung der in Gen-Array-Analysen identifizierten Gene im Fetus und der Plazenta zu analysieren. Ferner wird bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen perinatalen plazentaren und fetalnen Markern und der Entwicklung eines Kleinwuchses oder einer metabolischen Störung bis zu einem Alter von 6 Jahren besteht.

Das geschieht letztlich mit dem Ziel, durch frühe molekulare oder biochemische Identifikation die Manifestation dieser Erkrankungen insbesondere bei Kindern nach intrauteriner Wachstumsrestriktion zu verhindern.

3. Patienten und Methoden

200 Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht und 200 gestationsalter-gepaarte Neugeborene mit normalem Geburtsgewicht werden in die Studie eingeschlossen.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

3.1.1 Einschlusskriterien für wachstumsretardierte Patienten

1. Gestationsalter = 30+0 und < 41+0 Schwangerschaftswochen
2. Geburtsgewicht < 10. Perzentile (Voigt et al. 1996)
3. Mindestens eine unauffällige Ultraschalluntersuchung vor der 14. Schwangerschaftswoche
4. Sonographisch erwiesene Plazentainsuffizienz (Pulsatility index in Aa. uterinae > 90. Perzentile und/oder notching)
5. Einverständnis der Erziehungsberechtigten

3.1.2 Einschlusskriterien für Kontrollen

1. Gestationsalter = 30+0 und < 41+0 Schwangerschaftswochen
2. Geburtsgewicht > 25. und < 75. Perzentile (Voigt et al. 1996)
3. Mindestens eine unauffällige Ultraschalluntersuchung vor der 14. Schwangerschaftswoche
4. Einverständnis der Erziehungsberechtigten

3.1.3 Ausschlusskriterien

1. Mehrlinge
2. Chromosomenaberration / Syndrom
3. Kongenitale Infektion / TORCH
4. Erwiesene primäre Sepsis durch klinische Symptome oder biochemisch (I/T-Quotient > 0,25, CRP > 20 mg/l oder positive Blutkultur)
5. Gestationsdiabetes / maternaler Diabetes mellitus
6. Fetales Alkoholsyndrom oder Drogenabusus der Mutter
7. Andere kongenitale oder erworbene Erkrankungen, die zur postnatalen Wachstumsrestriktion führen können (schwere Herzfehler, bronchopulmonale Dysplasie, intrazerebrale Blutung >11°, Hydrocephalus, Kurzdarmsyndrom oder andere schwere Malformationen)
8. LGA-Neugeborene > 75. Perzentile (Voigt et al. 1996)

3.2 Datenerhebung und Nachuntersuchungen

Ausführliche klinische Daten zu Schwangerschaft und Geburt sowie eine Familienanamnese werden in pseudonymisierter Form erhoben.

Die Entstehung klinischer und biochemischer Zeichen von kindlicher Adipositas, Kleinwuchs und Hypertonie wird in jährlichem Abstand beobachtet, bis die Kinder 6 Jahre alt sind. Bei jeder Vorstellung wird von den Eltern ein Ernährungsfragebogen ausgefüllt. Urin- und Blutproben werden im Alter von 4 und 6 Jahren abgenommen. Abschließend wird ein oraler Glukosebelastungstest durchgeführt, um Kinder mit einer gestörten Glukosetoleranz zu erkennen. Im Alter von 6 Jahren werden außerdem ein EKG und eine Nierensonographie durchgeführt.

3.3 Probengewinnung und -analyse

Nach der Geburt werden Plazentaproben und Nabelschnurplasma getrennt aus Arterie und Vene asserviert. Gen-Array-Analysen werden in 10 Plazentaproben von intrauterin wachstumsretardierten Kindern und 10

Kontroll-Plazenten durchgeführt. Differentiell exprimierte Gene und Proteine werden in allen Plazentaproben näher untersucht. Histologische Untersuchungen der Proben werden parallel vorgenommen.

4. Literaturverzeichnis

- Barker DJ (1992) Fetal growth and adult disease. Br J Obstet Gynaecol 99: 275-276
- Coutant R, Carel JC, Letrait M, Bouvattier C, Chatelain P, Coste J, Chaussain JL (1998) Short stature associated with intrauterine growth restriction: final height of untreated and growth hormone-treated children. J Clin Endocrinol Metab 83: 1070-1074
- Dötsch J, Nüsken KD, Knerr I, Kirschbaum M, Repp R, Rascher W (1999) Leptin and neuropeptide Y gene-expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. J Clin Endocrinol Metab 84: 2755-2758
- Falkner B (2002) Birth weight as a predictor of future hypertension. Am J Hypertens 15: 43S-45S
- Hoy WE, Rees M, Kile E, Mathews JD, Wang Z (1999) A new dimension to the Barker hypothesis: Low birthweight and susceptibility to renal disease. Kidney Int 56: 1072-1077
- Ibañez L, Potau N, Francois I, de Zegher F (1998) Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. J Clin Endocrinol Metab 83: 3558-3562
- Manning J, Vehaskari VM (2001) Low birth weight-associated adult hypertension in the rat. Pediatr Nephrol 16: 417-422
- Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB (2000) Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. BMJ 320: 967-971
- Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Dörr HG, Rascher W, Dötsch J (2001) Reduced placental gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in patients with preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 86: 1313-1317
- Voigt M, Schneider KT, Jahrig K (1996) Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants. Geburtshilfe Frauenheilk 56: 550-558