

Das vorgeburtliche Wachstum des Kindes

Joachim W. Dudenhausen (Hrsg.)

Das vorgeburtliche Wachstum des Kindes

Prägung und Schicksal

URBAN & VOGEL

Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen
Klinik für Geburtsmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle Rechte vorbehalten

© Urban & Vogel GmbH, München 2007

Urban & Vogel ist ein Unternehmen der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media GmbH

Printed in Germany

Satz: Schmidt Media Design, München

Titelfoto: Archiv Urban & Vogel

Druck: Rotaplan Offset Kammann Druck GmbH, Regensburg

ISBN: 978-3-89935-238-2

Inhalt

Vorwort	7
----------------	---

1 Spätfolgen der intrauterinen Prägung

*Andreas Plagemann, Elke Rodekamp, Thomas Harder,
Joachim W. Dudenhausen*

Einleitung	9
Historie und Semantik	9
Mögliche perinatale Ursachen für weltweite Prävalenzanstiege von Adipositas und Diabetes mellitus	10
Diabetes mellitus während der Schwangerschaft als Paradigma für fetale Programmierung	12
Epidemiologische Daten zu langfristigen Folgen perinataler Unter- oder Überernährung	14
Experimentelle Daten zu langfristigen Folgen perinataler Unter- oder Überernährung	17
Zusammenfassung	19

2 Feten mit vermindertem oder vermehrtem Wachstum – Zustandsbeurteilung und mögliche Konsequenzen

Boris Tutschek

Einleitung	23
Unterwertige fetale Größe – „Small For Gestational Age“(SGA)-Fetus	24
Wachstum bei Mehrlingen	35
Fetale Makrosomie	37

3 Probleme der postnatalen Adaptation bei wachstumsretardierten Kindern

Eva Robel-Tillig

Einleitung	40
Intestinale Motilitätsstörung	40
Brain-sparing-Effekt und zerebrale Perfusionsstörungen	43

Kardiale Funktionsstörung	44
Renale Funktionsstörung	45
Zusammenfassung und Ausblick	46
4 Therapieansätze des gestörten intrauterinen Wachstums	
<i>Rolf Becker</i>	
Einleitung	49
Einfluss von Acetylsalicylsäure und (niedermolekularem) Heparin	51
Management der intrauterinen Wachstumsrestriktion	52
5 Pränatale Kortikosteroide bei Frühgeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung	
<i>Ludwig Gortner</i>	
Einleitung	55
Tierexperimentelle Daten zur antenatalen Kortikosteroid-Applikation	55
Klinische Daten zur antenatalen Kortikosteroid-Applikation	56
Zusammenfassung	59
6 Epidemiologie und Sozioökonomie der intrauterinen Wachstumsrestriktion	
<i>Renate L. Bergmann, Karl E. Bergmann, Rolf Richter, Joachim W. Dudenhausen</i>	
Einleitung	61
Untersuchungen zur intrauterinen Wachstumsrestriktion	62
Intrauterine Mangelernährung in Entwicklungsländern und reichen Industriestaaten – ein Vergleich	63
Risikofaktoren für intrauterine Wachstumsrestriktion	65
Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Merkmalen und Ursachen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion	70
Zusammenfassung	72
Autoren	74

Vorwort

Ein gestörtes intrauterines Wachstum hat großen Einfluss auf die Entwicklung, die Gesundheit und das Verhalten des Kindes im späteren Leben. Diese wissenschaftlich aktuelle und gesundheitspolitisch noch nicht ausreichend perzipierte Hypothese war zentraler Beratungsgegenstand eines Symposiums der „Stiftung für das behinderte Kind – Förderung von Vorsorge und Früherkennung“ im Dezember 2005. Ziel des Symposiums war es, dem Problemkreis „Prävention lebenslanger Schäden“ in der Öffentlichkeit und vor allem bei den in der Schwangerenvorsorge Tätigen mehr Aufmerksamkeit

zu verschaffen. Dieser Band enthält die wichtigsten Beiträge des Symposiums. Sowohl für die fetomaternale Medizin als auch für die Gesundheitspolitik ist das Wissen wichtig, dass die Prävention großer Volkskrankheiten im vorgeburtlichen Leben beginnen muss.

Berlin, im Februar 2007

*Joachim W. Dudenhausen
Vorsitzender der Stiftung für das
behinderte Kind –
Förderung von Vorsorge und
Früherkennung*

1 Spätfolgen der intrauterinen Prägung

*Andreas Plagemann, Elke Rodekamp, Thomas Harder,
Joachim W. Dudenhausen*

Einleitung

„Our concern is that in what has been described as the ‚triumphalism‘ of the modern genetics we are swept along by a tide of elegant techniques and lod scores and our attention is diverted from the really important factors.“
[15]

Mit der intrauterinen Prägung lebenslang anhaltender Krankheitsveranlagungen beschäftigt sich eine vergleichsweise junge medizinische Teildisziplin, die als „Fetal Programming“ („Funktionelle Teratologie“) international in zunehmendem Maße beachtet und akzeptiert wird. Für den Durchbruch dieses neuen Wissenschaftsgebiets waren Langzeitbeobachtungen zum einen an Kindern von Müttern mit einem Diabetes mellitus während der Schwangerschaft und zum anderen von Kindern mit einem verminderten Geburtsgewicht entscheidend. Sie wiesen exemplarisch darauf hin, dass intrauterine und/oder neonatale Einflüsse zu dauerhaften Konsequenzen für die betroffenen Kinder im Sinne gesundheitlicher Beeinträchtigungen und einer Erhöhung von Krankheitsrisiken führen können, wobei in erster Linie diabetogene, adipo-

gene und atherogene Risiken zu nennen sind. Konkrete Ursachen dieser intrauterin bzw. perinatal erworbenen Fehlprogrammierung sind derzeit Gegenstand intensiver internationaler Forschung.

Historie und Semantik

Das biologische Grundkonzept einer umweltbedingten „Programmierung“ phänotypischer Merkmale geht streng genommen bis auf den französischen Biologen *Jean-Baptiste Pierre de Mo-net Lamarck* (1744–1829) zurück, der allerdings davon ausging, dass erworbene Merkmale „vererbt“ werden [20]. Dagegen steht in der gegenwärtigen Diskussion das spezifische Phänomen einer epigenetischen, eben nicht hereditären maternofetalen Transmission erworbener Eigenschaften als Folge intrauteriner Prägung (Konditionierung) des Feten im Zentrum [29]. Schon Anfang der 1970er Jahre formulierte *Dörner* dieses Konzept im Sinne eines fundamentalen entwicklungsbiologischen und -medizinischen Grundprinzips und führte erstmalig den Begriff „perinatale Programmierung“ zur Charakterisierung dauerhafter, deletä-

rer Langzeiteffekte einer fetalen Exposition gegenüber einem alterierten Intrauterinmilieu ein [8]. Er beschrieb und postulierte dabei erworbene Störungen von Reproduktion, Informationswechsel und Stoffwechsel, die auf Alterationen des intrauterinen Milieus beruhten, und inaugurierte die Funktionelle Teratologie als neue entwicklungsmedizinische Teildisziplin [7]. Wenige Jahre später griff *Freinkel* dieses Konzept auf, fokussierte auf die Folgen eines Gestationsdiabetes für die Nachkommen und ergänzte das Konzept im Sinne einer „Fuel-mediated Teratogenesis“ [13]. Die Arbeitsgruppen um *Hales* und *Barker* prägten dann Anfang der 1990er Jahre den Begriff des Fetal Programming, wobei sie das Gesamtkonzept an das sog. „Small Baby Syndrome“ fixierten [16]. Diese Studien und Hypothesen haben dem grundlegenden entwicklungsmedizinischen Konzept einer intrauterinen, epigenetischen Programmierung von Krankheitsdispositionen zu weltweiter Beachtung und breiter Akzeptanz verholfen [8, 7, 13, 16, 21, 29, 41, 42, 43, 44].

Mögliche perinatale Ursachen für weltweite Prävalenzanstiege von Adipositas und Diabetes mellitus

Insbesondere in den westlichen Industrieländern nimmt die Häufigkeit von Adipositas und Diabetes mellitus in den letzten Jahrzehnten dramatisch zu. So haben *Mokdad* et al. die Entwick-

lung der Prävalenzen dieser Erkrankungen in den 1990er Jahren in den Vereinigten Staaten von Amerika nach Bundesstaaten getrennt analysiert und für den Zeitraum eines Jahrzehnts durchweg gravierende Prävalenzzunahmen verzeichnet [24]. Ähnliche Entwicklungen werden auch aus Europa berichtet. Für Deutschland analysierten *Helmert* und *Strube* [17] Daten von insgesamt über 25 000 Probanden aus vier nationalen Gesundheitssurveys und fanden eine Zunahme der Adipositasprävalenzen für Männer und Frauen mit einer besonders starken Zunahme der ausgeprägten Adipositas (Body-Mass-Index, BMI ≥ 35 kg/m²). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *Mensink* et al., die anhand von Daten des für die erwachsene Bevölkerung repräsentativen Untersuchungssurveys (1984–1992), des Bundes-Gesundheitssurveys 1998 und des telefonischen Gesundheitssurveys 2003 die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas in den vergangenen 20 Jahren in Deutschland analysierten [23]. Sie schlussfolgerten, dass inzwischen etwa 70 % der Männer und 50 % der Frauen übergewichtig (BMI 25–35 kg/m²) oder adipös (BMI ≥ 35 kg/m²) sind, wobei auch in ihrer Analyse vor allem der Anteil der adipösen Probanden deutlich zugenommen hat.

Diese Entwicklung betrifft jedoch nicht erst das Erwachsenenalter. Bereits im Kindes- und Jugendalter steigen die Prävalenzraten für Übergewicht in alarmierender Weise an. *Ogden* et al. analysierten Prävalenzraten für Übergewicht bei Kindern in den

USA und verglichen Ergebnisse mehrerer repräsentativer nationaler Querschnittsstudien (National Health and Nutrition Examination Surveys/NHANES I–III, National Health Examination Survey/NHES) [26]. Sie fanden für Jungen und Mädchen deutlich steigende Prävalenzraten in allen Altersstufen zwischen Geburt und Adoleszenz. Bei der für Kinder üblicherweise verwendeten Definition eines BMI über der 95. Perzentile des geschlechtsspezifischen BMI wären konsequenterweise 5 % Übergewichtige zu erwarten. Für die 6- bis 19-Jährigen ergab die Analyse jedoch mit einem Anteil von über 15 % Übergewichtigen das Dreifache dieses Wertes. Seit der letzten Querschnittserhebung (NHANES III, 1988–1994), also in einem Zeitraum von weniger als einem Jahrzehnt, sind die Prävalenzraten für Übergewicht bei den US-amerikanischen Kindern im Alter von 12 bis 19 Jahren um fast 50 % (von 10,5 % auf 15,5 %), bei den 6- bis 12-Jährigen um 35 % (von 11,3 % auf 15,3 %) und bereits im Vorschulalter um 45 % (von 7,2 % auf 10,4 %) gestiegen.

Ähnliche Entwicklungen sind in den Industrieländern weltweit zu verzeichnen und betreffen natürlich auch Frauen im reproduktiven Alter. Angesichts

dessen scheint besonders bemerkenswert, dass die Anstiege der Prävalenzraten für Adipositas offenbar mit gravierenden Anstiegen des Geburtsgewichts einhergehen, ja offenbar Letztere den Ersteren sogar zeitlich vorauszu gehen scheinen. In einer 2003 publizierten Studie wurde von *Rooth* dargestellt, dass zwischen 1978 und 1998 das mittlere Geburtsgewicht in mehreren europäischen Ländern dramatisch zunahm [37]. Zudem verzeichnete sie für diesen Zeitraum von nur zwei Jahrzehnten einen Anstieg der Makrosomierate um 7–25 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen jüngst *Catalano et al.*, die in einer großen populationsbasierten Studie Daten von 77493 US-Amerikanern auswerteten [3]. Das mittlere Geburtsgewicht stieg danach in nur knapp drei Jahrzehnten zwischen 1975 und 2003 um 116 g (Tab. 1). Eine solche rasante Entwicklung stellt wohl einen evolutionsbiologisch als auch phylogenetisch einmaligen Vorgang dar, dessen langfristige Konsequenzen, zumal wenn er sich ungehemmt so fortsetzt, kaum absehbar sind.

Angesichts dieser Entwicklungen stellt sich folgerichtig die Frage, ob die Zunahme des mittleren Geburtsgewichts bzw. des Anteils adipöser Neu-

Tab. 1: Zunahme der mittleren Geburtsgewichte innerhalb der letzten drei Jahrzehnte in Europa und in den USA.

Autor	Population	Geburtsjahr	Zunahme des mittleren Geburtsgewichts
<i>Rooth</i> [37]	Europäer	1978–1998	45–95 g
<i>Catalano et al.</i> [3]	US-Amerikaner	1975–2003	116 g

geborener mitverantwortlich ist für die steigenden Prävalenzen von Adipositas und Diabetes im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Tatsächlich zeigen eine Reihe von Studien, dass höhere Geburtsgewichte zu einem dauerhaft erhöhten Adipositasrisiko führen [5, 19]. So untersuchten beispielsweise *Kramer et al.* die Bedeutung der Körpergewichtsentwicklung im ersten Lebensjahr für den BMI im Alter von zwei Jahren [19]. Dabei fanden sie nicht nur eindeutige positive Korrelationen des BMI im Alter von zwölf Monaten wie auch im Alter von sechs Monaten zum BMI im Alter von zwei Jahren, sondern auch das Geburtsgewicht war signifikant positiv korreliert zum BMI im späteren Kindesalter. In einer großen US-amerikanischen Studie an über 20 000 Probanden fanden *Curhan et al.* eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem BMI im Alter von 60 bis 65 Jahren [5]. Diese Studien zeigen, dass das Geburtsgewicht keineswegs invers mit dem späteren Übergewichtsrisiko korreliert ist, wie gemäß der „Thrifty Phenotype Hypothesis“ zu erwarten wäre [14, 16]. Eine unabhängige inverse Korrelation zwischen Geburtsgewicht und späterem Relativgewicht wurde noch nie beschrieben. Die bisherigen Daten stellen damit aber zugleich die pathophysiologische Kohärenz des „Small Baby Syndrome“ grundsätzlich infrage, da Übergewicht bzw. Adipositas unzweifelhaft als die zentralen pathophysiologischen Komponenten des metabolischen Syndroms angesehen werden.

Diabetes mellitus während der Schwangerschaft als Paradigma für fetale Programmierung

Seit Jahrzehnten ist aus einer Vielzahl klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen bekannt, dass eine Hyperglykämie während der Schwangerschaft dauerhafte Konsequenzen für die Entwicklung der Nachkommen haben kann [29, 31]. Kinder diabetischer Mütter weisen ein erhöhtes Risiko auf, Übergewicht und Adipositas zu entwickeln [1, 34, 38], einhergehend mit Störungen des Glukosestoffwechsels, der Insulinsekretion und Insulinsensitivität [35]. Bereits in den 1970er Jahren beobachteten *Dörner* und *Mohnike* in einer Kohorte von über 4000 Patientinnen, dass die Neigung, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, deutlich häufiger über die mütterliche als über die väterliche Seite an die Nachkommen weitergegeben wird [12]. Zudem war bei neonatal hyperinsulinämischen Nachkommen diabetischer Mütter bereits im frühadulten Alter gehäuft ein nichtinsulinabhängiger Diabetes mellitus diagnostizierbar [11]. Vor dem Hintergrund einer Vielzahl von eigenen Daten sowie Befunden anderer Arbeitsgruppen haben die Autoren daher bereits vor mehr als 10 Jahren postuliert, dass eine Exposition gegenüber einem mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft und/oder eine neonatale Überernährung nicht nur zu einem fetalen bzw. neonatalen Hyperinsulinismus führen kann, sondern dass

dieser, hauptsächlich bedingt durch eine Fehlorganisation hypothalamischer Regelzentren von Körpergewicht und Stoffwechsel, zu einer dauerhaft erhöhten Adipositas- und Diabetesdisposition der betroffenen Nachkommen führen kann [9].

Seither sind eine Reihe klinischer/epidemiologischer Studien publiziert worden, die diese Hypothese einer dauerhaft erhöhten Übergewichts- und Diabetesdisposition nach Exposition gegenüber einem mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft stützen. Besonders bemerkenswert erscheinen jüngere Studien von *Dabelea et al.* an Geschwisterpaaren aus der Pima Indian Study [6]. Hierbei wurden BMI und Häufigkeit von Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter bei Personen analysiert, deren Mutter während der Schwangerschaft keinen Diabetes entwickelt hatte, im Vergleich zu Geschwistern dieser Probanden, die geboren worden waren, nachdem die gemeinsame Mutter einen Diabetes entwickelt hatte, bei jeweils identischen Vätern. Neben einem deutlich erhöhten BMI im Erwachsenenalter war bei jenen Geschwistern, die intrauterin einem mütterlichen Diabetes ausgesetzt waren, das Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, mehr als dreifach erhöht im Vergleich zu ihren Geschwistern, die intrauterin keinem mütterlichen Diabetes ausgesetzt waren. Diese Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass sogar in Populationen mit hohem genetischem Risiko für Übergewicht und Typ-2-Diabetes wie bei den Pima-Indianern die pränatale

Exposition gegenüber einem diabetischen Intrauterinmilieu einen unabhängigen Risikofaktor für Übergewicht und Diabetes darstellt.

Ein mütterlicher Diabetes während der Schwangerschaft führt eher zu einem erhöhten als zu einem verminderten Geburtsgewicht bei den Nachkommen. Es stellt sich daher die Frage, wie diese Daten mit dem Postulat der „Thrifty Phenotype Hypothesis“ in Übereinstimmung zu bringen sein könnten. In diesem Zusammenhang publizierten *McCance et al.* eine Studie, die ebenfalls an Pima-Indianern durchgeführt wurde und den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Auftreten eines Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter untersuchte [22]. Interessanterweise fand sich hier ein deutlich erhöhtes Diabetesrisiko sowohl bei Personen, deren Geburtsgewicht unter 2500 g, als auch bei Probanden, deren Geburtsgewicht über 4500 g gelegen hatte. Der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Diabetessuszeptibilität im Erwachsenenalter stellte sich somit U-förmig dar (Abb. 1).

Bei Probanden mit einem Geburtsgewicht von über 4500 g beobachteten die Autoren, dass die Diabetessuszeptibilität assoziiert war mit einem mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft. Erst kürzlich konnten *Crowther et al.* in einer viel beachteten randomisierten klinischen Studie zeigen, dass eine konsequente Therapie eines Gestationsdiabetes zu einer Halbierung der Makrosomierate bei den neugeborenen Nachkommen führt

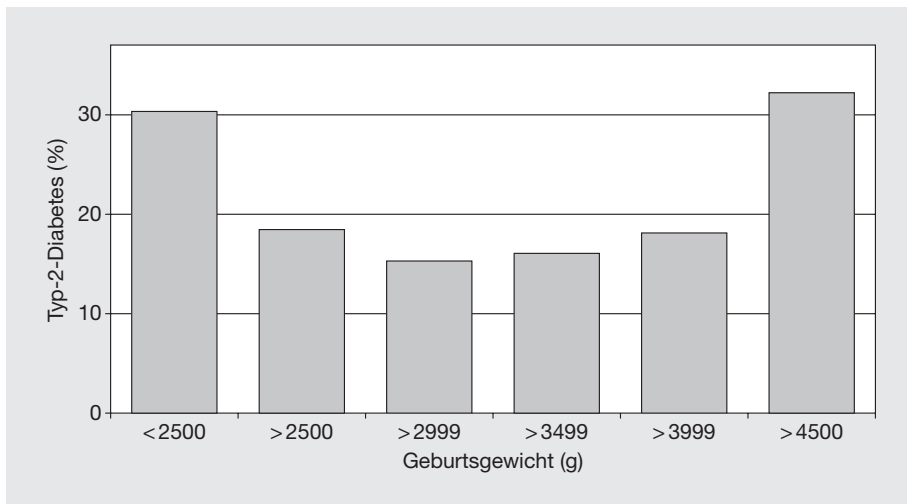


Abb. 1: Prävalenz von Typ-2-Diabetes bei Pima-Indianern (n = 1179) im Alter von 20 bis 39 Jahren in Abhängigkeit von ihrem Geburtsgewicht (modifiziert nach McCance et al. [22]).

[4]. Im Kontext der o. g. Studien legen diese Daten nahe, dass ein generelles Screening und die konsequente Therapie eines Gestationsdiabetes damit auch populationsbezogen von erheblicher Bedeutung für die Übergewichts- und Diabetesprävention sein könnte.

Epidemiologische Daten zu langfristigen Folgen perinataler Unter- oder Überernährung

Wie eingangs dargestellt, wird die „Thrifty Phenotype Hypothesis“ zum „Small Baby Syndrome“ als eine tragende Säule des Konzepts der perinatalen Programmierung angesehen. Im Kern der Hypothese steht das vor allem von den Arbeitsgruppen um Hales und Barker aufgestellte Postulat, dass

es sich bei dem beobachteten Zusammenhang zwischen einem verminderten Geburtsgewicht und erhöhten gesundheitlichen Risiken im späteren Leben hauptsächlich um Folgen einer perinatalen Unterernährung handle [14, 16]. Tatsächlich stellt sich jedoch die Frage nach der Kohärenz und Konsistenz der dieser Hypothese zugrunde liegenden Beobachtungen und Schlussfolgerungen, gerade auch im Vergleich zu denjenigen zu den Folgen eines mütterlichen Diabetes mellitus während der Schwangerschaft für die Nachkommen.

Eine im Gesamtzusammenhang viel beachtete und grundlegende Studie ist zweifelsfrei diejenige von Ravelli et al., die den Zusammenhang des Ernährungszustands der Mutter während der Schwangerschaft mit dem Körpergewicht und Übergewichtsrisiko männli-

cher Nachkommen im jungen Erwachsenenalter in Form einer geografischen Assoziationsstudie untersuchten [36]. Im Zweiten Weltkrieg wurden Teile Hollands von September 1944 bis zur Befreiung durch die Alliierten im Mai 1945 von deutschen Truppen belagert und die Bevölkerung in den betroffenen Gebieten teilweise von der Versorgung mit Lebensmitteln abgeschnitten, was zu einer dramatischen Reduktion der täglichen Nahrungsmittelrationen führte („holländischer Hungerwinter“). *Ravelli et al.* verglichen das Körpergewicht von Rekruten im mittleren Alter von 19 Jahren, deren schwangere Mütter von der Belagerung betroffen gewesen waren, mit dem Körpergewicht von Rekruten, deren Mütter in demselben Zeitraum in unbelagerten Gebieten

Hollands gelebt hatten. Viel zitiert ist in diesem Zusammenhang dasjenige Teilergebnis der Studie, welches zeigt, dass eine mütterliche Mangelernährung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters mit einem erhöhten Adipositasrisiko bei den Söhnen assoziiert war. Weitaus weniger bekannt und reflektiert, aber nicht minder bemerkenswert ist jedoch dasjenige Teilergebnis der Studie, welches einen Zusammenhang einer mütterlichen Mangelernährung während des dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten fünf Lebensmonate mit einem *verminderten* Adipositasrisiko bei den Nachkommen demonstriert (Abb. 2).

Insgesamt impliziert die Studie deshalb zweierlei: zum einen, dass Langzeitfolgen für das Adipositasrisiko der

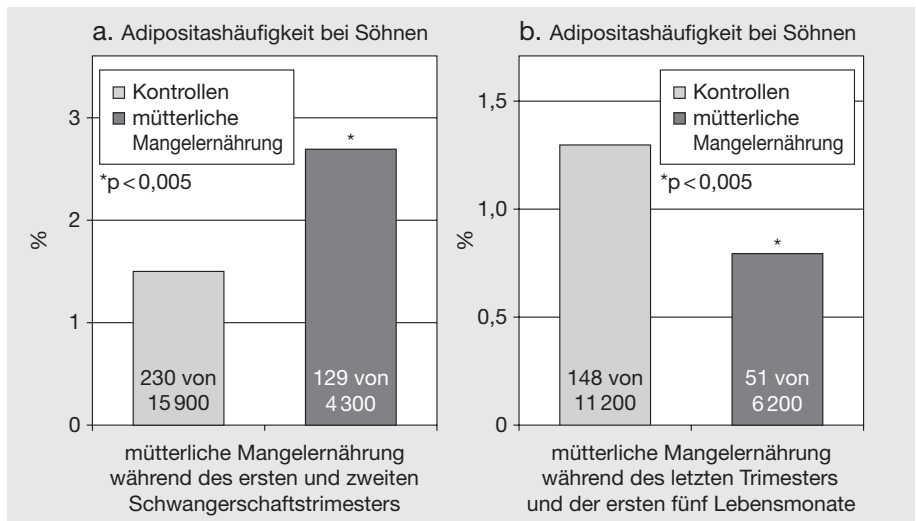


Abb. 2: Häufigkeit von Adipositas bei jungen Erwachsenen (19-jährige Rekruten) nach Exposition der Mutter gegenüber Mangelernährung a) während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters oder b) während des dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten fünf Lebensmonate (modifiziert nach *Ravelli et al.*[36]).

Nachkommen im Falle einer mütterlichen Unterernährung während der Schwangerschaft vom Zeitpunkt der Exposition während der Schwangerschaft abhängen. Zum anderen könnte das erhöhte Adipositasrisiko nach Exposition gegenüber Mangelernährung in der Frühschwangerschaft auch als Folge einer „relativen Überernährung“ in der Spätschwangerschaft und der Frühpostnatalperiode interpretiert werden, ein Aspekt, auf den im Weiteren noch detaillierter eingegangen werden soll.

Interessanterweise gibt es auch epidemiologische Befunde, die starke Zweifel an der Bedeutung einer pränatalen Unterernährung für das Adipositas- und Diabetesrisiko aufkommen lassen. *Stanner* et al. werteten Daten erwachsener Probanden aus, die während des Zweiten Weltkriegs im belagerten Leningrad geboren worden waren, im Vergleich zu Probanden, die in demselben Zeitraum in der nicht belagerten Umgebung Leningrads zur Welt kamen [39]. Die Exposition gegenüber einer im Vergleich zum holländischen Hungerwinter noch weitaus ausgeprägteren Mangelernährung (ca. 300 kcal pro Tag, nahezu proteinfrei) betraf hier in den meisten Fällen also sowohl die intrauterine als auch die Säuglingszeit. Diese Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf BMI oder systolischen und diastolischen Blutdruck im Erwachsenenalter. Auch die Prävalenzen von Diabetes mellitus und gestörter Glukosetoleranz waren im Erwachsenenalter bei jenen Personen, die zur Zeit der Belagerung geboren wurden,

in keiner Weise erhöht, sondern tendenziell sogar eher verringert.

Schließlich lassen auch jüngste klinische Studienergebnisse Zweifel an der ätiologischen Rolle einer pränatalen Unterernährung im Rahmen der Pathogenese des „Small Baby Syndrome“ aufkommen. So untersuchten *Hofman* et al., ob Frühgeburtlichkeit zu Insulinresistenz prädisponiert [18]. Sie kamen zu dem Schluss, dass Frühgeborene mit altersentsprechend normalem Geburtsgewicht (Preterm Appropriate For Gestational Age/preterm AGA) ein ebenso erhöhtes Risiko aufweisen, bereits im späteren Kindesalter eine Insulinresistenz zu entwickeln, wie reifgeborene untergewichtige Kinder (Term Small For Gestational Age/term SGA). Diese Beobachtung spricht eindrucksvoll gegen eine entscheidende Bedeutung der pränatalen Mangelernährung in der Ätiologie des „Small Baby Syndrome“ und unterstreicht insofern die Frage nach anderen Kausalfaktoren [32].

Einen solchen könnte die frühpostnatale Überernährung untergewichtiger Säuglinge darstellen. Bereits in den 1970er Jahren haben *Dörner* und *Mohnike* an 500 Kindern den Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme im frühen Säuglingsalter, einem wichtigen Indikator der Säuglingsernährung, und dem späteren Übergewichtsrisiko untersucht [11]. Sie fanden eine positive Assoziation der mittleren Gewichtszunahme während der ersten drei Lebensmonate mit dem Relativgewicht im Alter von sechs Jahren. Die Adipositasprävalenz (Symmetrieindex

>1,2) war entsprechend höher bei Kindern, die viel Gewicht zugenommen hatten, im Vergleich zu jenen, die weniger Gewicht in den ersten drei Lebensmonaten zugenommen hatten. Die Adipositasprävalenz nahm auffallend mit dem Alter der Kinder zu und lag bei jenen, die im ersten Vierteljahr vergleichsweise viel zugenommen hatten (> 3 kg), im Alter von 15 Jahren bereits bei 18%, einer zur damaligen Zeit dramatisch erhöhten Prävalenz.

Diese Befunde konnten 25 Jahre später durch *Stettler* et al. eindrucksvoll bestätigt und um wichtige Aspekte erweitert werden. Diese Autoren untersuchten z. B. an rund 20 000 Kindern, ob und inwiefern die Wahrscheinlichkeit, Übergewicht zu entwickeln, vom Geburtsgewicht und/oder dem Gewichtsanstieg in den ersten vier Lebensmonaten abhängt [40]. In ähnlicher Weise wie *Dörner* und *Mohnike* fanden sie, dass Probanden, die mehr Gewicht in der ersten Zeit nach der Geburt zugenommen hatten, später höhere Übergewichtsprävalenzen aufwiesen. Weiterhin nahm die Übergewichtsdisposition auch mit zunehmendem Geburtsgewicht zu. Bemerkenswerterweise hatten diejenigen Kinder das höchste Übergewichtsrisiko, welche sich sowohl in der obersten Geburtsgewichtskategorie als auch in der obersten Quintile der frühen Gewichtszunahme befanden. Insgesamt fand sich ein vom Geburtsgewicht unabhängiger Einfluss der neonatalen Gewichtszunahme auf das spätere Relativgewicht und Übergewichtsrisiko im Kindesalter.

Epidemiologisch-klinische Daten weisen demnach darauf hin, dass eine perinatale Überernährung, also eine intrauterine im Falle mütterlicher Hyperglykämie während der Schwangerschaft oder eine frühpostnatale Überernährung zu persistierend erhöhtem Übergewichtsrisiko der betroffenen Kinder führen kann.

Experimentelle Daten zu langfristigen Folgen perinataler Unter- oder Überernährung

Vor dem Hintergrund dieser epidemiologischen und klinischen Daten stellt sich die Frage, welche Hinweise tierexperimentelle Studien zur Langzeitbedeutung perinataler Unter- oder Überernährung liefern. Als Tiermodelle werden speziell eine mütterliche Mangelernährung (z. B. „Low Protein Model“/LP) während der Schwangerschaft und/oder Stillzeit bzw. eine frühpostnatale Überernährung („Small Litter Model“) verwendet.

Die tierexperimentellen Befunde der Arbeitsgruppe um *Hales*, einen der Inauguratoren der „Thrifty Phenotype Hypothesis“, zeigen, dass eine intrauterine Mangelernährung im „Low Protein Model“ *nicht* mit späterem Übergewicht, sondern sogar mit persistierendem Untergewicht bei den Nachkommen assoziiert ist [27, 28]. Dieses blieb selbst unter hochkalorischer Diät im adulten Alter bestehen [28], d. h., Nachkommen von während der Gestation und Laktation LP-mangelernähr-

ten Rattenmüttern wiesen auch unter Überfütterung im adulten Alter keineswegs ein erhöhtes, sondern weiterhin ein niedrigeres Körpergewicht sowie geringere Insulinkonzentrationen auf als Tiere, deren Mütter normal ernährt worden waren. Auch Befunde unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass Nachkommen von Rattenmüttern, die während der Gestation und Laktation einer Proteinmangelernährung ausgesetzt waren, in keiner Weise die aus den epidemiologisch-klinischen Studien zu erwartende erhöhte Übergewichtsdisposition aufweisen [31]. Im Gegenteil, bei Nachkommen mangelernährter Muttertiere waren langfristig geringere Körpergewichte bei verminderter Nahrungsaufnahme zu finden. Auch die Glukosetoleranz war nicht eingeschränkt, sondern sogar eher erhöht, wobei auch keine Hinweise auf eine Hyperinsulinämie bzw. eine Insulinresistenz zu finden waren. In Bezug auf den systolischen Blutdruck waren ebenfalls keine Unterschiede zu finden. Diese Befundkonstellation in eigenen Studien wie auch in Studien anderer Arbeitsgruppen, die sogar nach diätetischer Provokation erhalten blieb [25], zeigt in keinem der Parameter eine Ähnlichkeit zum metabolischen Syndrom beim Menschen, ja ist teilweise sogar hierzu konträr.

Ähnlich gut untersucht sind andererseits die Folgen einer tierexperimentellen neonatalen Überernährung. Ein vielfach verwendetes und etabliertes Experimentalmodell stellt das „Small Litter Model“ dar. Eine neonatale Überernährung wird hierbei durch neonata-

le Reduktion der Primärwurfgröße bei Ratten induziert. Befunde unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass die Tiere, die in kleinen Würfen aufgezogen und somit neonatal überernährt worden sind, im adulten Alter Symptome aufweisen, die jenen des metabolischen Syndroms beim Menschen frappierend ähneln. Neben erhöhter Nahrungsaufnahme sind bei diesen Tieren ein erhöhter Körperfettgehalt sowie ein erhöhter Blutdruck und eine verringerte Glukosetoleranz mit erhöhter Insulinresistenz und erhöhten Leptinspiegeln zu finden [33]. Diese Befunde wurden erst jüngst durch andere Arbeitsgruppen eindrucksvoll bestätigt. Dabei fanden *Boullu-Ciocca* et al. bei Tieren, die in kleinen Würfen neonatal überernährt worden waren, neben Teilsymptomen eines metabolischen Syndroms auch eine beschleunigte Reifung und persistierende Hyperaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie eine bis in das adulte Alter anhaltende erhöhte Glukokortikoidsensitivität mit erhöhter peripherer Glukokortikoidexpression im Fettgewebe [2].

Die bisherigen Arbeiten unserer AG weisen darauf hin, dass ein fetaler bzw. perinataler Hyperinsulinismus zu einer neuroendokrinen Fehlprogrammierung der Regulation von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel führen kann [30]. Insulin wirkt als peripheres Sättigungssignal, das im Hypothalamus, vor allem im Nucleus arcuatus hypothalami (ARC), die Expression orexigener, d. h. die Nahrungsaufnahme stimulierender Neuro-

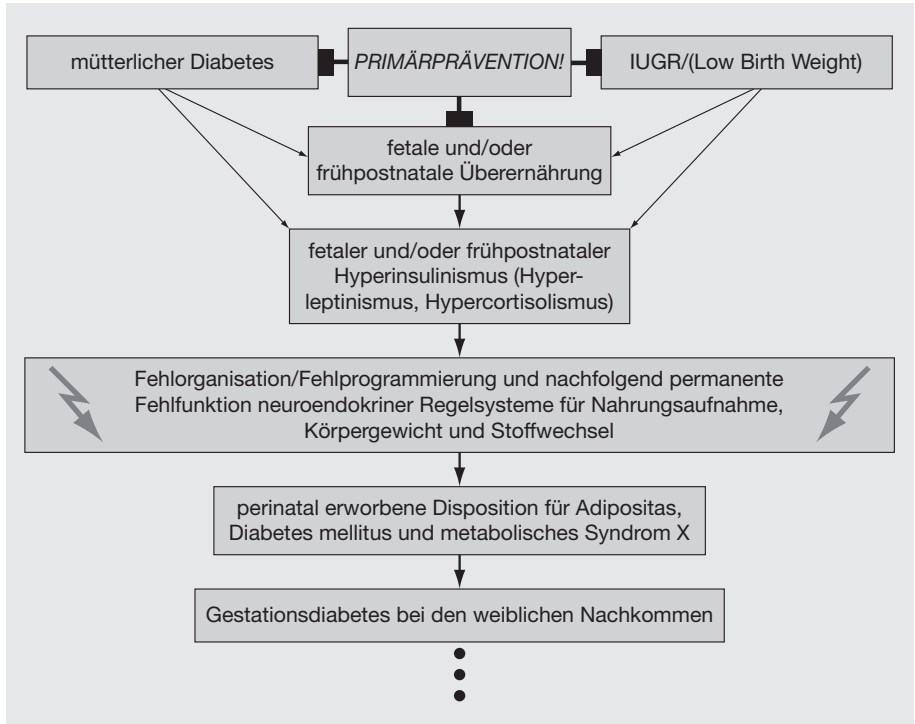


Abb. 3: Allgemeines Konzept zur funktionellen Teratogenese erhöhter Adipositas-, Diabetes- und Syndrom-X-Disposition [30].

peptide, wie Neuropeptid Y (NPY), hemmt, während die Expression und Freisetzung anorexigener, d.h. die Nahrungsaufnahme hemmender Neuropeptide, wie Proopiomelanocortin (POMC), physiologischerweise stimuliert wird. Synergistisch wirkt das aus den Fettzellen sezernierte Leptin. Ein fetaler bzw. perinataler Hyperinsulinismus/Hyperleptinismus kann offenbar zu einer perinatal erworbenen hypothalamischen, dauerhaft anhaltenden Leptin- und/oder Insulinresistenz führen, mit der Konsequenz dauerhafter Disposition zu Hyperphagie, Überge-

wicht und konsekutiven Störungen [30].

Zusammenfassung

Zusammenfassend könnte demnach sowohl ein mütterlicher Diabetes mellitus während der Schwangerschaft als auch eine frühpostnatale Überernährung, möglicherweise gerade bei intrauterin mangelernährten Kindern („Low Birth Weight“), zu einem fetalen bzw. neonatalen Hyperinsulinismus führen, der, wie vermutlich auch ein Hyperlep-

tinismus oder Hypercortisolismus, zu einer dauerhaften Fehlorganisation bzw. Fehlprogrammierung hypothalamischer Regelzentren führen kann, die für die Regulation von Nahrungsaufnahme, Stoffwechsel und Körpergewicht von entscheidender Bedeutung sind [29]. Diese perinatal erworbene Fehlprogrammierung könnte zu einer permanenten Disposition für Übergewicht, Diabetes und metabolisches Syndrom führen, was wiederum bei weiblichen Nachkommen zur erhöhten Diabetesinzidenz während der Schwangerschaft führen kann (Abb. 3).

Die erhöhte Diabetes- und Adipositasdisposition, die über die mütterliche Familienseite auf diese Weise epigenetisch über mehrere Generationen jeweils maternofetal weitergegeben werden kann, beruht somit auf einer intrauterin oder perinatal erworbenen Dauermodifikation (epigenetische Transmissionsregel) [10]. Hier besteht

demnach die Möglichkeit einer nicht-hereditären, intergenerativen Transmission eines „erworbenen Merkmals“ über mehrere Generationen der mütterlichen Deszendenz [9, 10, 29].

Aus praktischer, klinischer Sicht implizieren diese Erkenntnisse schon heute, neben einem immensen weiteren Forschungsbedarf, die primär prophylaktische Beeinflussbarkeit lebenslang erhöhter Krankheitsrisiken, z. B. für Adipositas, Diabetes mellitus und konsekutive Herz-Kreislauf-Erkrankungen, durch eine Optimierung der intrauterinen und neonatalen „Umweltbedingungen“. Zweifelsfrei gehören hierzu schon heute die Erkennung, Vermeidung bzw. adäquate Korrektur einer mütterlichen Hyperglykämie in graviditate sowie die Vermeidung prä- und frühpostnataler Überernährung und erhöhter Fettdeposition als aktuelle Herausforderungen an die moderne Perinatalmedizin.

Literatur

1. **Bergmann RL, Bergmann KE, Eisenberg A.** Offspring of diabetic mothers have a higher risk for childhood overweight than offspring of diabetic fathers. *Nutr Res* 1984; 4: 54.
2. **Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, Achard V, Oliver C, Grino M.** Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005; 54: 197.
3. **Catalano P, Ashmead G, Presley L, Amini S.** The obesity cycle comes full circle: increasing trends in birth weight. 37th Annual Meeting of the DPSG of the EASD, Mykonos, Greece, 15–18 September 2005. Abstract book:30.
4. **Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS.** Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477.
5. **Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelmann D, Ascherio AL, Stampfer MJ.** Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94: 3246.
6. **Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS.** Intrauterine exposure to diabetes con-

- veys risks for type II diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208.
7. **Dörner G.** Hormones and brain differentiation. Amsterdam, Oxford, New York: Elsevier, 1976.
 8. **Dörner G.** Perinatal hormone levels and brain organization. In: Stumpf WE, Grant LD, eds. *Anatomical Neuroendocrinology*. Basel: Karger, 1975: 245–252.
 9. **Dörner G, Plagemann A.** Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity, and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994; 26: 213.
 10. **Dörner G, Plagemann A, Reinagel H.** Familial diabetes aggregation in type I diabetics: gestational diabetes an apparent risk factor for increased diabetes susceptibility in the offspring. *Exp Clin Endocrinol* 1987; 89: 84.
 11. **Dörner G, Mohnike A.** Zur Bedeutung der perinatalen Überernährung für die Pathogenese der Fettsucht und des Diabetes mellitus. *Dt Gesundh Wes* 1977; 32: 2325.
 12. **Dörner G, Mohnike A.** Further evidence for a predominantly maternal transmission of maturity-onset type diabetes. *Endokrinologie* 1976; 68: 121.
 13. **Freinkel N.** Of pregnancy and progeny. Banting lecture 1980. *Diabetes* 1980; 29: 1023.
 14. **Hales CN, Barker DJP.** The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5.
 15. **Hales CN, Desai M, Ozanne SE.** The thrifty phenotype hypothesis: How does it look after 5 years? *Diabet Med* 1997; 14: 189–195.
 16. **Hales CN, Barker DJP.** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595.
 17. **Helmert U, Strube H.** Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen* 2004; 66: 409.
 18. **Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al.** Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; 351: 2179.
 19. **Kramer MS, Barr RG, Leduc DG, Boisjoly C, McVey-White L, Pless IB.** Determinants of weight and adiposity in the first year of life. *J Pediatr* 1985; 106: 10.
 20. **Lamarck JB.** *Philosophie zoologique*. Paris, Dentu, 1809.
 21. **Levin BE.** The obesity epidemic: Metabolic imprinting on genetically susceptible neural circuits. *Obes Res* 2000; 8: 342.
 22. **McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH.** Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994; 308: 942.
 23. **Mensink GB, Lampert T, Bergmann E.** Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 48: 1348.
 24. **Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al.** Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76.
 25. **Moura AS, Caldeira Filho JS, de Freitas Mathias PC, de Sa CC.** Insulin secretion impairment and insulin sensitivity improvement in adult rats undernourished during early lactation. *Res Comm Mol Pathol Pharmacol* 1997; 96: 179.
 26. **Ogden CO, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL.** Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288: 1728.
 27. **Ozanne SE, Wang CL, Dorling MW, Petry CJ.** Dissection of the metabolic actions of insulin in adipocytes from early growth-retarded male rats. *J Endocrinol* 1999; 162: 313.
 28. **Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN.** Early protein restriction and

- obesity independently induce hypertension in 1-year-old rats. *Clin Sci* 1997; 93: 147.
29. **Plagemann A.** Fetale Programmierung und Funktionelle Teratologie. In: Ganten D, Ruckpaul K, Wauer R, eds. *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. Molekulare Medizin Band 14. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2005: 325–344.
 30. **Plagemann A.** „Fetal programming“ and „functional teratogenesis“: on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 2004;32:297.
 31. **Plagemann A.** Fetale Programmierung und funktionelle Teratologie: Ausgewählte Mechanismen und Konsequenzen. In: Gortner L, Dudenhausen JW, eds. *Vorgeburtliches Wachstum und gesundheitliches Schicksal: Störungen – Risiken – Konsequenzen*. Frankfurt/Main: Medizinische Verlagsgesellschaft Umwelt und Medizin, 2001: 65–78.
 32. **Plagemann A, Harder T.** Premature birth and insulin resistance. *N Engl J Med* 2005; 352: 939.
 33. **Plagemann A, Harder T, Rake A, et al.** Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galanergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res* 1999; 836: 146.
 34. **Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G.** Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 1997; 21: 451.
 35. **Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G.** Glucose tolerance and insulin secretion in infants of mothers with pregestational insulin-dependent diabetes mellitus or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997; 40: 1094–1100.
 36. **Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW.** Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349.
 37. **Root G.** Increase in birthweight: a unique biological event and an obstetrical problem. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 86.
 38. **Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al.** Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40(2): 121.
 39. **Stanner SA, Bulmer K, Andrès C, et al.** Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 1997; 315: 1342.
 40. **Stettler N, Zemel N, Kumanyika S, Stallings VA.** Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002; 109: 194.
 41. **Strauss RS.** Effects of the intrauterine environment on childhood growth. *Br Med Bull* 1997; 53: 81.
 42. **Swaab DF, Boer GJ, Feenstra MGP.** Concept of functional neuroteratology and the importance of neurochemistry. *Prog Brain Res* 1988; 73: 3.
 43. **Waterland RA, Garza C.** Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 179.
 44. **Whitaker RC, Dietz WH.** Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998; 132: 768.

2 Feten mit vermindertem oder vermehrtem Wachstum – Zustandsbeurteilung und mögliche Konsequenzen

Boris Tutschek

Einleitung

Ziel der vorgeburtlichen Beurteilung des Ungeborenen ist es, behandlungsbedürftige Störungen rechtzeitig vor Eintreten einer fetalen Bedrohung oder Schädigung zu erkennen. Dabei sollte die Erkennung in einem frühen Stadium die Möglichkeit einer Therapie beinhalten, die eine Verbesserung des Ausgangs gegenüber dem natürlichen Verlauf verspricht. Dieser Gedanke entspricht einem „Screening“ [29]. Er wird erweitert durch das fetale „Monitoring“, das einsetzt, wenn ein Fetus als bedroht erkannt wurde und sein Befinden engmaschig verfolgt wird, um den optimalen Zeitpunkt für eine Intervention, meistens die vorzeitige Entbindung, zu ergreifen. Darin liegt eine besondere Herausforderung, da das Gestationsalter bei Geburt ein wichtiger, oft der wichtigste prognostische Faktor ist. Es gilt also auch, unnötige oder vorzeitige Interventionen zu vermeiden.

Bei einer Reihe von vermuteten oder erkannten Störungen im Verlauf einer Schwangerschaft kann Ultraschall allein oder multimodal kombiniert zur fetalen Überwachung eingesetzt wer-

den. Unter diesen Störungen kommt dem unterwertigen fetalen Wachstum (fetale Wachstumsrestriktion, „Intrauterine Growth Restriction“/IUGR) eine besondere Bedeutung zu.

Andererseits kann auch ein überschießendes Wachstum (fetale Makrosomie), in der Regel verursacht durch eine gestörte maternale Glukosetoleranz oder einen Diabetes mellitus mit Hyperglykämie und resultierender „Kohlenhydratmast“ des Feten, Probleme bis hin zu intrauterinem Fruchttod oder Geburtskomplikationen bedingen. Auf genetische Syndrome mit fetalem Überwuchs soll hier nicht eingegangen werden.

Die in diesem Kapitel beschriebenen Themenbereiche beinhalten:

- ▶ 1. Beurteilung des normalen vorgeburtlichen Wachstums und Erkennung des zu kleinen Feten zur Identifikation solcher Feten, die im Hinblick auf eine vorzeitige Entbindung engmaschig überwacht werden müssen, oder solcher, die aufgrund struktureller Störungen zu klein sind und bei denen eine vorzeitige Entbindung aus der fälschlichen Annahme einer intrauterinen Minderversor-

- gung heraus nicht zu einer Verbesserung der Prognose führen kann
- ▶ 2. Vorgeburtliche Beurteilung des Wachstums bei Mehrlingen
 - ▶ 3. Erkennung des überproportionalen Wachstums im Rahmen des maternalen Diabetes mellitus und seine Bedeutung für den Schwangerschaftsverlauf und die Entbindung

Unterwertige fetale Größe – „Small For Gestational Age“ (SGA)-Fetus

Mit dem Begriff der fetalen Größe ist in der klinischen Routine gewöhnlich das aktuelle fetale Gewicht gemeint, das durch verschiedene biometrische Parameter geschätzt werden kann. Das fetale Schätzwert muss stets auf zwei wichtige Daten beziehungsweise Wertebereiche bezogen werden: auf das tatsächliche Gestationsalter einerseits und auf den für jedes Gestationsalter gültigen Bereich des „normalen Gewichts“ andererseits.

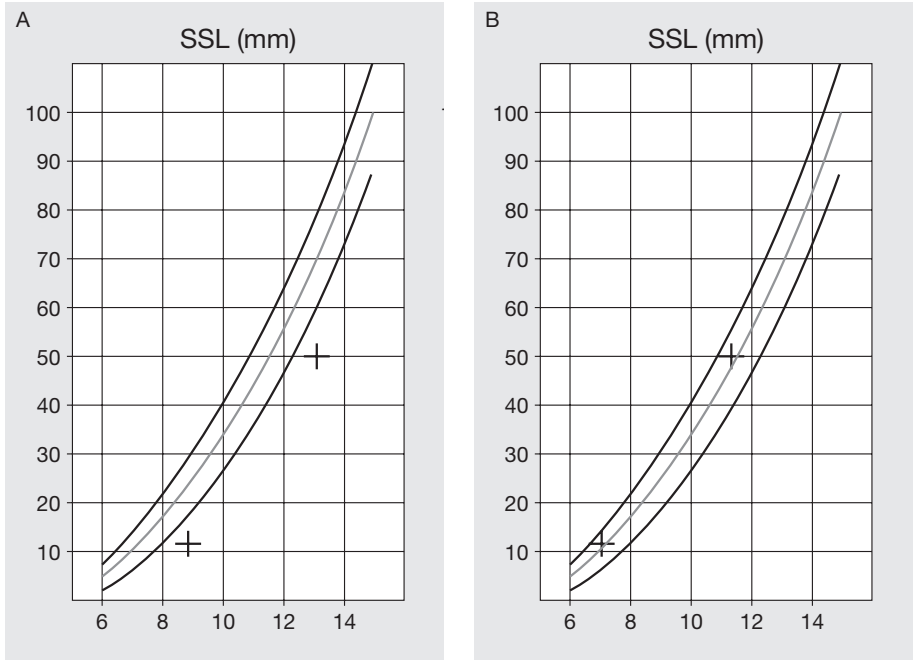
Datierung

Ist das Datum der Konzeption sicher bekannt, wird es verwendet und das Gestationsalter auf das theoretische postmenstruelle Alter (postkonzeptionelles Alter plus 14 Tage) in Schwangerschaftswochen (SSW) bezogen. Meist erfolgt die Datierung aber näherungsweise nach der angegebenen letzten Periodenblutung als postmenstruelles Alter, ausgedrückt in abgeschlossenen Wochen plus 0–6 Tage.

Das (meist unbekannt) Datum der Konzeption wird 14 Tage nach der letzten Periodenblutung angenommen. Durch Studien ist belegt, dass für die meisten Schwangerschaften das tatsächliche Schwangerschaftsalter aus embryofetalen Ultraschallmessungen berechnet werden kann. Am besten eignet sich hierzu eine in den ersten 12 SSW durchgeführte Messung der Scheitel-Steiß-Länge in mm (SSL). Im zweiten Trimester kann zur Datierung der biparietale Durchmesser verwendet werden (Abb. 1). Liegen ein oder zwei Werte für die SSL in den ersten 14 SSW vor, kann die Datierung bzw. eine Korrektur der postmenstruellen Daten zuverlässig durchgeführt wer-

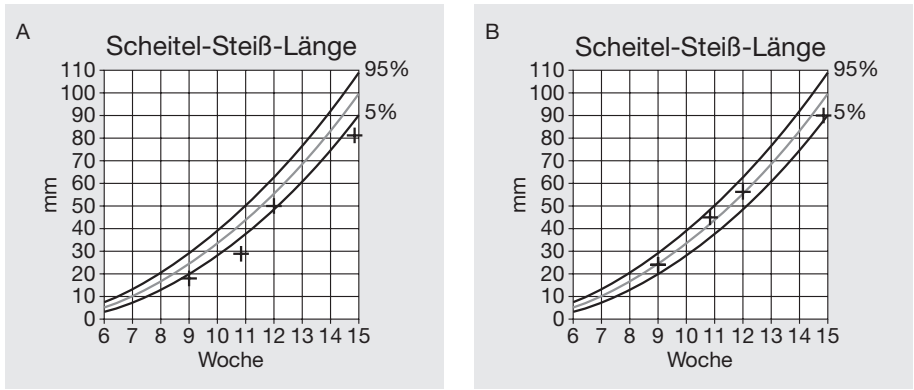


Abb. 1: Biometrische Maße zur Berechnung des Gestationsalters. (A) Scheitel-Steiß-Länge; (B) biparietaler Durchmesser.



▲ Abb. 2: Korrektur des anamnestisch erhobenen postmenstruellen Gestationsalters (A) nach zwei konkordanten embryofetalen Messungen der Scheitel-Steiß-Länge (B). Diese Berechnung ergibt in der Mehrzahl der Schwangerschaften die bestmögliche Datierung. X-Achse: Gestationsalter in SSW, Y-Achse: SSL in mm.

▼ Abb. 3 Beispiel für eine diskrepante frühe Scheitel-Steiß-Länge bei Zwillingen, bedingt durch eine diskordante fetale Anomalie des ersten Zwillings (A). Dieses Beispiel zeigt die Ausnahme der sonst gültigen Regel, dass außer bei bekanntem Konzeptionsdatum die Messung der Scheitel-Steiß-Länge die sicherste Datierungsgrundlage ergibt.



den (Abb. 2). Der generellen Datierung aller Schwangerschaften über z. B. die Scheitel-Steiß-Länge stehen lediglich geringe Bedenken in Sonderfällen gegenüber (für ein solches Beispiel s. Abb. 3).

Allerdings wird nicht in allen Schwangerschaften ein frühes biometrisches Maß verfügbar sein. In diesen Fällen kann bei Terminunklarheiten noch nach dem frühesten verfügbaren Maß berechnet werden. Unzulässig ist es, eine später im Verlauf der Schwangerschaft

erhobene biometrische Messung erneut zur Datierung zu verwenden, nachdem einmal die korrekte oder näherungsweise bestmögliche Datierung vorgenommen wurde.

Beurteilung des fetalen Wachstums

Der Begriff „fetales Wachstum“ wird im klinischen Sprachgebrauch für zwei Situationen verwendet. Zum einen wird das ermittelte fetale Schätzgewicht berechnet. Es kann aus verschiede-

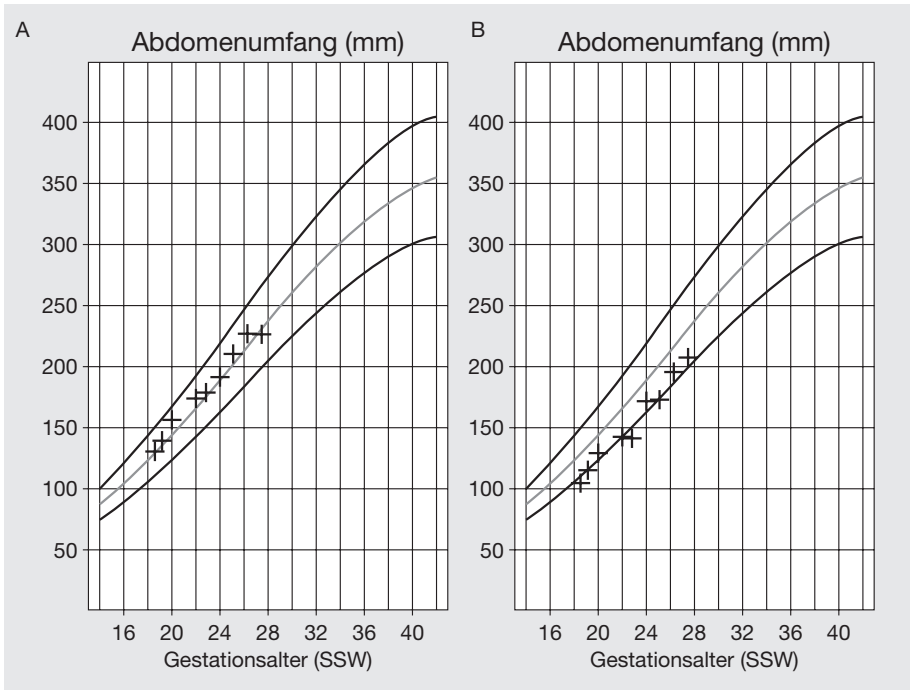


Abb. 4: Dynamisches Intervallwachstum eines „normal großen“ Feten im mittleren Normbereich (A) sowie perzentilenparalleles Wachstum entlang der fünften Perzentile eines gesunden zierlichen Feten (B), im Verlauf dargestellt jeweils anhand der sonographisch gemessenen Bauchumfänge. NB: Anhand der Wachstumskurve (B) allein könnte nicht entschieden werden, ob es sich um einen dynamisch wachsenden zierlichen Feten oder um eine Fehldatierung (Fetus tatsächlich ca. zwei Wochen jünger) handelt.

denen Formeln ermittelt werden, die fetale biometrische Parameter wie z. B. Bauchumfang, Kopfumfang und Femurdiaphyse einbeziehen. Dann erfolgt die Bezugnahme auf einen Normalbereich für das aktuelle Schwangerschaftsalter. Grundlage ist auch hier die korrekte Datierung, wie oben beschrieben. Um die Lage eines einzelnen biometrischen Wertes oder des Schätzwertes im jeweiligen Normalbereich anzugeben, können Perzentilen, also der Prozentrang in einem Normalbereich, für das gegebene Schwangerschaftsalter eines jeden Parameters angegeben werden. Für ein Beispiel einer internetbasierten Berechnung von fetalen Perzentilen siehe u. a.: www.perinatology.com/calculators/exbiometry.htm.

Es ist wichtig zu vermerken, dass unterschiedliche Populationen unterschiedliche Normalbereiche für fetale biometrische Parameter erfordern, d. h. dass der einer korrekten Schätzung nach normgewichtete Fetus aus einer genetisch zierlichen Population (z. B. japanische Eltern) bezogen auf andere Normalbereiche (z. B. kaukasische) fälschlich auffällig klein erscheinen kann.

Über die Ermittlung des aktuellen Schätzwertes – auch in der prognostischen Aussagekraft – hinaus geht die Beurteilung der Wachstumsdynamik als das Intervallwachstum eines Feten in einem Zeitraum. Neben dem Bezug auf den Normalbereich werden hier die vorangegangenen Messwerte eines Feten zur Verlaufsbeurteilung herangezogen, die am besten in einem grafischen

System erfolgen sollten. So kann zwischen einem im mittleren Normbereich normal wachsenden (Abb. 4a), einem entlang einer einmal eingeschlagenen Wachstumslinie (Perzentile) wachsenden zierlichen Feten (Abb. 4b) oder einem solchen unterschieden werden, der von der ursprünglich befolgten Perzentile abfällt (Abb. 5). In den seltenen Fällen ausgeprägter intrauteriner Wachstumsrestriktion können, vor allem bei frühem Beginn, sehr auffällige Wachstumskurven beobachtet werden, die dennoch mit einem perinatalen Überleben vereinbar sind.

Bei allen biometrischen Messungen müssen die Möglichkeiten der Messfehler durch Intra-Observer-Variabilität (ein und derselbe Untersucher vermisst denselben Fetus zweimal in derselben Sitzung) und Inter-Observer-Variabilität (unterschiedliche Untersucher vermessen denselben Feten) berücksichtigt werden.

Small For Gestational Age (SGA) – Definition, Ätiologien und Abklärung

Für Definitionen des für das Gestationsalter zu kleinen Feten (SGA) sind verschiedene Formulierungen verwendet worden. Am häufigsten verwendet und akzeptiert ist die Definition des fetalen Schätzwertes unter der 10. Perzentile. Weitere Begriffe zur Beschreibung des relativen Gewichts eines Feten sind „AGA“ (Appropriate For Gestational Age, also zeitentsprechend gewachsen), „LGA“ (Large For Gestational Age, Synonym „makrosom“) sowie „IUGR“ (Intrauterine Growth

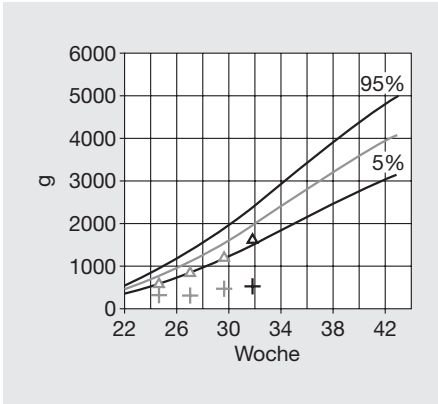


Abb. 5: Intrauterine Wachstumsverzögerung (Intrauterine Growth Restriction/IUGR) eines Zwillings bei einem monochorialen Zwillingenpaar. Der normal große Ko-Zwilling (Dreiecke) wächst perzentilenparallel, während sich der kleinere SGA-Zwilling (+) als tatsächlich wachstumsverzögert, also IUGR zeigt, indem er sich trotz minimalen Weiterwachsens in seinem Schätzwert zunehmend von der fünften Perzentile entfernt.

Restriction). Gerade die häufig fälschlich erfolgende gleichwertige Verwendung von SGA und IUGR sollte vermieden werden, da sich unterschiedliche Konsequenzen in der Überwachung und Geburtsplanung sowie der Prognose ergeben. SGA ist keine Diagnose,

sondern der Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen zur ursächlichen Abklärung [26]. Während der Begriff SGA für einen Feten nur dessen zu geringe Gewichtsperzentile beschreibt, beinhaltet IUGR eine verminderte Wachstumsdynamik, d. h. entweder biometrisch eine progrediente Entfernung vom unteren Normbereich oder eine ätiologische Deutung, z. B. ein durch „plazentare Insuffizienz“ oder maternalen Nikotinabusus bedingtes Verfehlen des genetisch angelegten Wachstumspotenzials. Ein Beispiel für ein diskordantes Wachstum monochorialer Zwillinge (ohne fetofetales Transfusionsyndrom), die als monozygote Feten dieselbe genetische Ausstattung tragen sollten, zeigt Abbildung 5.

Als Differenzialdiagnosen für ein zu geringes fetales Schätzwert kommen demnach verschiedene Ursachen infrage, darunter physiologische und pathologische (Tab. 1). Zur Abklärung einer SGA-Situation müssen diese Möglichkeiten bedacht und ggf. aufwendig untersucht werden, d. h., es muss z. B. sonographisch die weitestgehende Abklärung fetaler Fehlbildun-

Tab. 1: Mögliche Differenzialdiagnosen der Ursache eines SGA-Wachstums.

▶ falsche Datierung
▶ „normales“ kleines Kind (häufig: symmetrisch kleines Kind, wächst perzentilenparallel)
▶ „strukturell krankes“ kleines Kind <ul style="list-style-type: none"> • Infektion • genetische Störung (z. B. Triploidie, Trisomie 18, seltener Trisomie 21)
▶ wachstumsretardiertes Kind (IUGR) (häufig asymmetrisch kleines Kind, Bauch zu schlank, ausgemergelt) <ul style="list-style-type: none"> • Plazentainsuffizienz • Nikotinabusus

gen einschließlich fetaler Echokardiographie sowie u.U. eine invasive chromosomale Untersuchung erwogen werden, bevor die Diagnose „normales kleines Kind“ mit hinreichender Sicherheit gestellt werden kann. Abbildung 6 zeigt einen möglichen Abklärungsalgorithmus (Abb. 6).

Überwachung der als wachstumsverzögert erkannten Feten – Fetales Monitoring

In der fetalen Zustandsbeurteilung stehen verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung, die unterschiedlich lange Zeiträume der kindlichen Entwicklung erfassen. Ein sehr guter Parameter des mittel- bis langfristigen Zustands, praktisch eine Summation über einige Wochen, stellt das Intervallwachstum dar. Die nur relative

Messgenauigkeit der fetalen sonographischen Gewichtsschätzung bedingt aber, dass für eine aussagekräftige Beurteilung des Intervallwachstums mindestens zwei, besser drei Wochen zwischen den Messungen liegen sollten, um den Verdacht auf ein unterwertiges Intervallwachstum zu erhärten oder zu verwerfen. Aber auch dann noch sind die Vorhersagewerte verschiedener Methoden bezüglich SGA eingeschränkt. Als bester Parameter hat sich das Schätzwicht, berechnet aus mehreren Parametern, herausgestellt. Die Aufdeckrate der Wachstumsrestriktion ist jedoch von dem untersuchten Kollektiv abhängig und beträgt auch bei definierter Messmethodik niemals 100% [25].

Zur Beurteilung der kurz- bis mittelfristigen Anpassung hat sich die Unter-

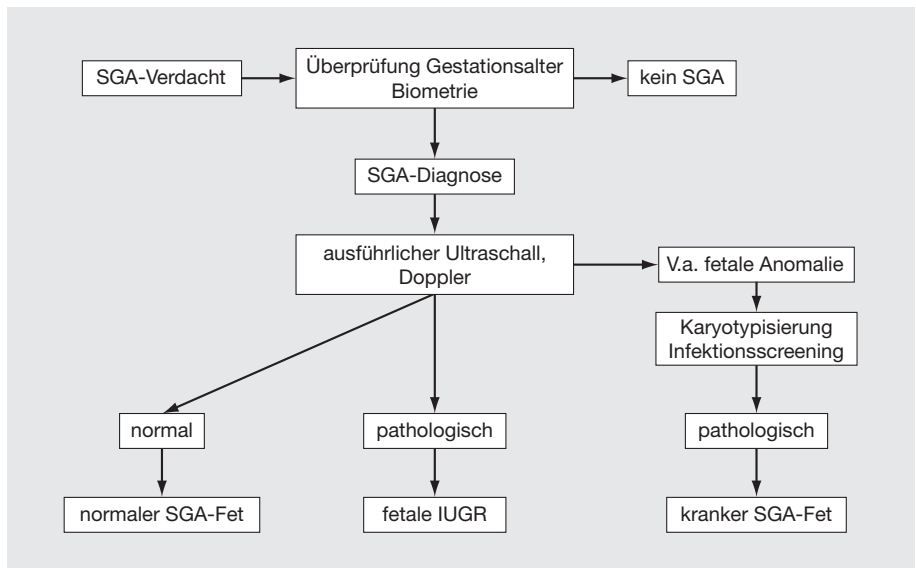


Abb. 6: Flussdiagramm Differenzialdiagnostik SGA-Fetus (modifiziert nach Soothill [26]).

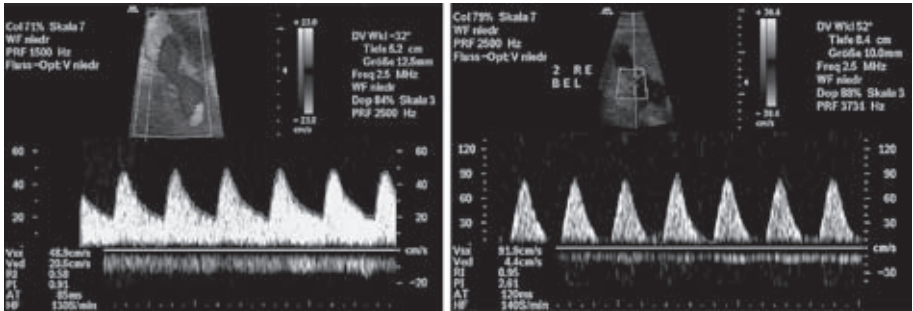


Abb. 7: Doppleruntersuchung der Arteria umbilicalis im dritten Trimester. (A) normaler umbilikaler Fluss mit positivem enddiastolischem Fluss; (B) pathologischer Fluss mit Verlust des enddiastolischen Vorwärtsflusses. Die Pulsatilitäts- und Resistance-Indices (PI und RI) sind angezeigt.

suchung der fetalen und plazentaren Durchblutungsverhältnisse bewährt. Diese zeigen sich am Hüllkurvenverlauf der gepulsten Doppler-Fluss-Spektren aus der *Arteria umbilicalis* (ein Produkt aus Herzauswurfleistung und Widerstand im plazentaren Stromgebiet), der *Arteria cerebri media* (zeigt eine präferenzielle Umleitung von oxygeniertem Blut zum Gehirn hin an, das sog. Brain Sparing) und dem *Ductus venosus* (zeigt eine dro-

hende oder manifeste kardiale Dekompensation an).

Der pulsatile arterielle Blutfluss ist abhängig von der Auswurfleistung und dem Widerstand des abhängigen Stromgebiets. Die Messung der absoluten Flussmengen in den untersuchten fetalen Gefäßen ist technisch schwierig, aber die Betrachtung der Hüllkurven der Flüsse ist ebenso aussagekräftig [7]. Daher gilt die Doppleruntersuchung fetaler Gefäßflussmuster heute als eine Standardmethode der fetalen Überwachung (Abb. 7). Das wichtigste Gefäß ist die Arteria umbilicalis, in der entweder qualitativ das Vorhandensein enddiastolischer Frequenzen (Vorwärtsfluss in Richtung Plazenta in der Nabelschnurarterie am Ende eines Herzzyklus, „positiver enddiastolischer Fluss“) oder ihr Fehlen („Absent Enddiastolic Flow“/AEDF) oder gar enddiastolische Flussumkehr („Reversed Enddiastolic Flow“/REDF) kategorisiert werden (Abb. 8). Die beiden prognostisch ungünstigsten Flussklassen werden auch als „ARED flow“

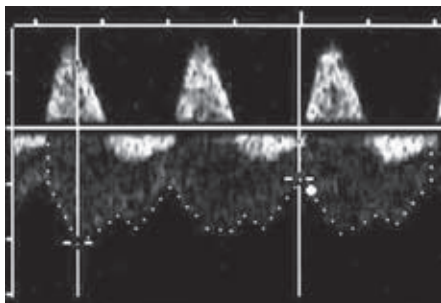


Abb. 8: Doppleruntersuchung der Arteria und Vena umbilicalis mit grob pathologischem arteriellem Fluss (enddiastolische Flussumkehr) und pathologischem venösem Fluss (doppelte venöse Pulsationen).

zusammengefasst. Oder es werden aus dem Kurvenverlauf Indices gebildet („Pulsatility Index“/PI, „Resistance Index“/RI), die semiquantitativ die Kurven beschreiben und eine bessere Differenzierung erlauben. Da sich aber die Flusskurven im Verlauf der Schwangerschaft durch die physiologische Zunahme des Gesamtquerschnitts aller Gefäße im abhängigen placentaren Stromgebiet deutlich verändern, muss, ähnlich wie bei den biometrischen Untersuchungen, auf schwangerschaftsalteradaptierte Normkurven zurückgegriffen werden.

Viele klinische Untersuchungen konnten zeigen, dass perinatale Mortalität und Morbidität mit einer Verschlechterung der umbilicalen Flussklassen einhergehen und für keinen anderen peripartalen Parameter die prognostische Aussagekraft so gut belegt ist wie für die Doppleruntersuchung der Arteria umbilicalis.

Wenn bereits eine länger dauernde Beeinträchtigung der fetalen Versorgung vorliegt, kann es zur Verschlechterung der kardialen Funktion kommen, die über die Flusskurvenverläufe im Ductus venosus mittels gepulsten Dopplers überwacht werden kann. Im Kurvenverlauf des Ductus venosus fällt dann die a-Welle ab und kann die Null-Linie erreichen oder unterschreiten, was abgesehen von Fällen der fetalen intravasalen Volumenbelastung ein drohendes fetales Kreislaufversagen anzeigt (Abb. 9).

Im nordamerikanischen Raum weit verbreitet ist die formale sonographische Bewertung des biophysikalischen

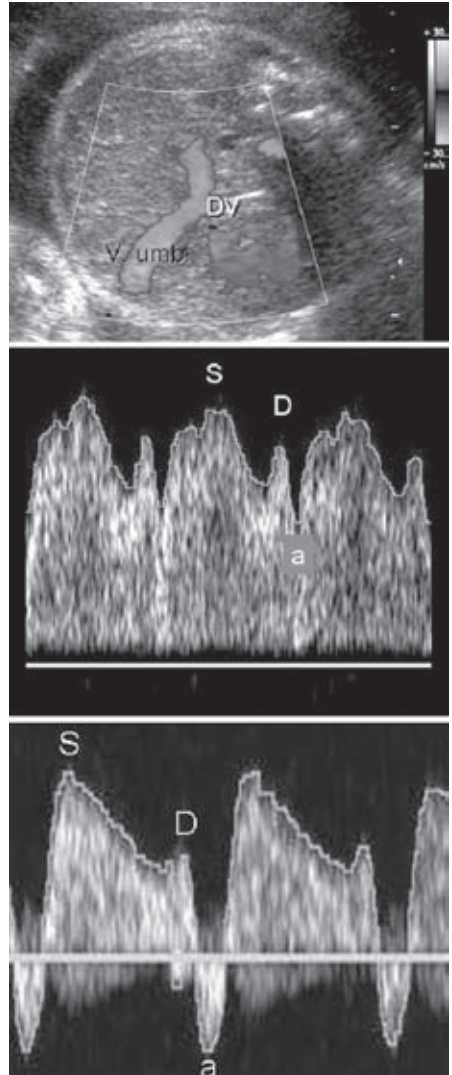


Abb. 9: Topographie des DV im fetalen abdominalen Querschnitt (A) und Doppleruntersuchung des normalen (B) und pathologischen Ductus-venosus-Flussmusters (C). S und D: Beschleunigung des Vorwärtsflusses im DV, bedingt durch die kardiale Systole und Diastole; a: Verlangsamung bzw. Umkehrung des zum Herzen gerichteten Flusses im DV während der atrialen Kontraktion.

Tab. 2: Biophysikalisches Profil, Score nach Manning [17].

Biophysikalische Variable	Normaler Score (2 Punkte)	Pathologischer Score (kein Punkt)
fetale Atembewegungen	mindestens eine Atemepisode von mindestens 30 Sek. Dauer	keine fetale Atembewegungen oder nur kürzer als 30 Sek.
fetale Körperbewegungen	mindestens drei einzelne Körper- oder Extremitäten-Bewegungen	weniger als drei einzelne Körper- oder Extremitäten-Bewegungen
fetaler Muskeltonus	mindestens eine aktive Streckung und Beugung einer fetalen Extremität (einschließlich Öffnen/Schließen einer Hand)	langsame Streckung und nur partielle Beugung einer Extremität oder Extremitäten-Bewegung ohne Beugung oder fehlend Extremitäten-Bewegung
fetale Herzfrequenzschreibung (CTG)	<26 SSW: mindestens zwei Akzelerationen (>10 spm und >10 Sek.) 26-36 SSW: mindestens zwei Akzelerationen (>10 spm und >15 Sek.) >36 SSW: mindestens zwei Akzelerationen (>20 spm und >20 Sek.)	weniger als zwei Akzelerationen (wie nebenstehend)
Fruchtwassermenge	mindestens ein Fruchtwasserdepot von 2-mal 2 cm ²	Fruchtwasser: geringer als ein Depot von 2-mal 2 cm ²

Profils („Biophysical Profile Scoring“ [17]), das die Beurteilung einiger fetaler Zustandsparameter über einen Zeitraum von 30 min umfasst (Tab. 2).

Schwangerschaftsausgang bei SGA-Feten

Biometrie und korrekte Datierung erkennen den für das Gestationsalter zu kleinen Feten (SGA), serielle Biometrien erkennen den wachstumsverzögerten Fetus (IUGR). Wenn keine seriellen Biometrien vorliegen, kann durch die Betrachtung des Arteria-umbilicalis-Dopplers der gefährdete Fetus erkannt werden. Praktisch nur in dieser Gruppe

finden sich Feten mit einer drohenden oder manifesten Kreislaufdekompensation. Diese können durch den venösen Doppler weiter differenziert werden, der den Verlauf von der Kompensation zur Dekompensation erkennbar macht.

Tabelle 3 zeigt an einem kleinen klinischen Kollektiv von strukturell normalen SGA-Feten, wie die Untersuchung des Arteria-umbilicalis-Dopplers (stratifiziert als normal oder ARED) und des Flussprofils im Ductus venosus (normal oder negative a-Welle) direkt mit der SSW bei Geburt, dem Geburtsgewicht und der perinatalen Mortalität korrelieren.

Tab. 3: Schwangerschaftsausgang: Gestationsalter (Schwangerschaftswochen, SSW) bei Entbindung, Geburtsgewicht und perinataler Mortalität (PNM) strukturell normaler SGA-Feten (Universitäts-Frauenklinik Düsseldorf 1997).

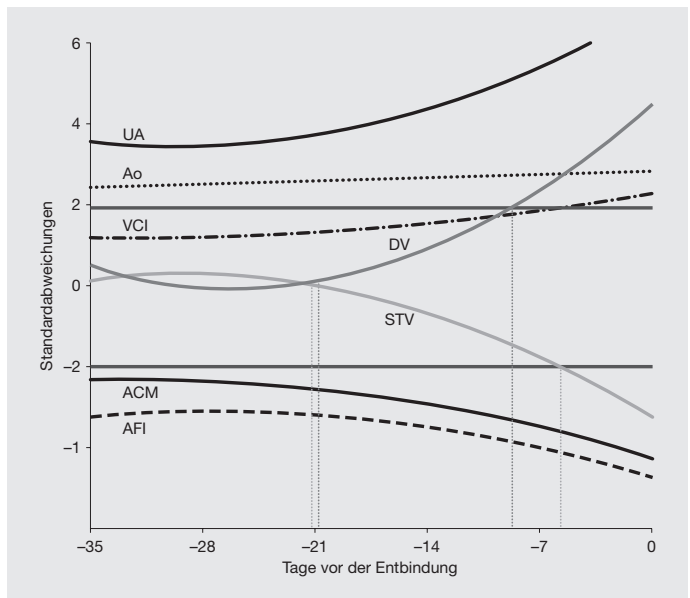
A. umb.	Ductus venosus	n	SSW bei Entbindung	Geburtsgewicht	PNM
normal	normal	24	35+1	1890 g	1/24
ARED	normal	10	28+2	650 g	0/10
ARED	negative a-Welle	6	28+4	580 g	4/6

Monitoring des wachstumsverzögerten Feten und Wahl des Entbindungszeitpunkts

Es gibt – natürlich abgesehen von den absoluten und unmittelbaren Entbindungsindikationen wie z. B. dezeleratives CTG bei einem relativ reifen und strukturell normalen Kind – keinen einzelnen fetalen Überwachungsparameter, der es erlaubt, den optimalen

Entbindungszeitpunkt eines wachstumsverzögerten Feten festzulegen. Selbst für die Definition des optimalen Entbindungszeitpunkts fehlen bis heute ausreichende Daten aus der Nachverfolgung geborener IUGR-Feten, die zuverlässige Aussagen über die richtige Wahl des Geburtszeitpunkts zuließen. Was mittlerweile allerdings als geklärt gelten kann, ist, dass es einen Verlauf der verschiedenen Überwa-

Abb. 10: Untersuchungsparameter der multimodalen Überwachung von SGA-Feten (nach Hecher et al. [13]). UA/Ao/VCI/DV/ACM: Dopplerindices in der A. umbilicalis/Aorta/Vena cava inferior/Ductus venosus/A. cerebri media, STV: Kurzzeitvariation im computerisiert ausgewerteten CTG, AFI: „Amniotic Fluid Index“ (Fruchtwasserindex) (modifiziert nach Hecher et al. [13]).



chungsparameter mit typischen Veränderungen bis unmittelbar vor der unumgänglichen Entbindung (oder dem intrauterinen Versterben) gibt. Mittlere Verläufe bzw. Abweichungen verschiedener Parameter der multimodalen Überwachung von SGA-Feten vor 32 SSW im Verlauf vor der Entbindung, transformiert auf einen gemeinsamen Normbereich, wurden von *Hecher et al.* vorgestellt [13]. Als letzte und damit aussagekräftigste Parameter für eine drohende Dekompensation

scheren der DV-Doppler-Index (DV PIV) sowie die Kurzzeitvariation der fetalen Herzfrequenz („Short Term Variation“/STV), die mittels computerisiertem CTG gemessen werden können, wenige Tage vor der (notwendigen) Entbindung aus dem Normbereich aus. Abbildung 10 zeigt summarisch die Verläufe aller Parameter der Feten, die vor 32 SSW zur Welt gebracht wurden.

Während diese Untersuchung nur eine Beobachtungsstudie darstellte,

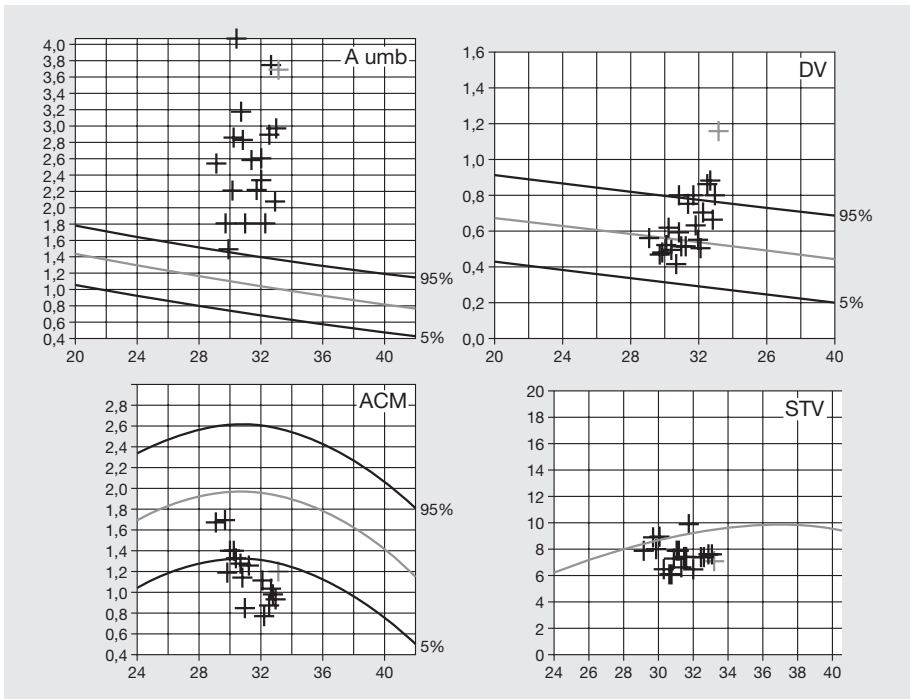


Abb. 11: Beispiel für die intensivierte longitudinale Überwachung eines IUGR-Feten im Rahmen der Truffle-Studie durch Doppler der Arteria umbilicalis, des Ductus venosus und der Arteria cerebri media sowie Messung der Kurzzeitvariationen der fetalen Herzfrequenz. Im Bereich von nach klassischer Definition pathologischen (Doppler-)Werten wird durch die Beobachtung von Trends und durch eine multimodale Überwachung nach dem besten Entbindungszeitpunkt gesucht.

enthält die nachfolgende sog. Truffle-Studie (Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe, <https://trufflestudy.org/truffle/index.htm>) Empfehlungen, bei welchem Grad der Pathologie in Abhängigkeit vom Gestationsalter die vorzeitige Entbindung erfolgen soll. Ihre Ergebnisse, die neurologische Nachuntersuchungen der geborenen Kinder enthalten, sollen weitere Hinweise auf den optimalen Entbindungszeitpunkt gefährdeter SGA-Feten in Abhängigkeit der untersuchten biologischen Variablen geben. Die Truffle-Studie erfordert eine sehr engmaschige fetale Überwachung (für den individuellen Verlauf der untersuchten Parameter bei einem Feten s. Abb. 11).

Auf die Bedeutung der Prägung fetaler Stoffwechselwege durch das intrauterine Milieu (fetale Programmierung) und dessen Auswirkungen für das spätere Leben, z. B. im Sinne der sog. Barker-Hypothese, wird an anderer Stelle eingegangen (Kap. 1). Hier soll nur erwähnt werden, dass es offenbar für prägende Einflüsse empfindliche Phasen der embryofetalen Entwicklung wie auch des Neugeborenen und des Kleinkindes gibt, die auf die Reaktionsweisen des Stoffwechsels und die Wahrscheinlichkeit des Eintretens von Erkrankungen wie arterieller Hochdruck, Zuckerverwertungsstörung und anderen bis zu Jahrzehnte später Einfluss haben können. Gerade in diesem Sinne kommt der Untersuchung wachstumsverzögerter Feten über die reine Wahl des Entbindungszeitpunkts hinaus eine besondere geburtshilfliche Bedeutung zu.

Wachstum bei Mehrlingen

Physiologisches Wachstumsverhalten von Mehrlingen

Das Wachstum von Zwillingen weicht in den ersten beiden Trimestern nicht signifikant von Einlingen ab, nach 30–32 SSW aber flacht die Wachstumskurve auch sich normal entwickelnder Zwillinge ab. Unter Berücksichtigung dieser physiologischen Faktoren und insbesondere der individuellen longitudinalen Verläufe („jeder Fet ist seine eigene Referenz“) können zumindest Zwillinge nach Wachstumskurven von Einlingen beurteilt werden [1, 5, 8, 9, 10].

Bedeutung der Chorionizität

Bestimmend für die Prognose einer Zwillingsschwangerschaft ist die Form der Plazentation, also die Chorionizität. Kommt es bis zum Tag drei nach Befruchtung zur Trennung in eine Zwillinganlage, bilden sich separate Chorion aus (dichorial). Dichoriale Plazentation ist mit einer wesentlich günstigeren Prognose assoziiert als die monochoriale Plazentation („siamesischer Zwilling der Plazenta“). Die Chorionizität kann besonders in der Frühschwangerschaft leicht und zuverlässig durch Ultraschall festgestellt werden, was im weiteren Verlauf der Schwangerschaft weniger zuverlässig gelingt [29, 30].

Diskordantes Wachstum

Mehrlinge können in Bezug auf das Schätz- oder Geburtsgewicht konkur-

dant oder diskordant gewachsen sein. Allerdings gibt es keine allgemein akzeptierte Definition für IUGR und Diskordanz bei Zwillingen. Ab einer Gewichtsdiskordanz von 15 %, nach manchen Autoren aber auch erst von 40 %, konnten vermehrt ungünstige Verläufe beobachtet werden, jedoch haben ca. 15 % aller Zwillinge eine Gewichtsdiscrepanz über 20 % [4]. Die schlechtesten Aussichten bestehen bei konkordant zu kleinen Zwillingen, die besten bei konkordant normal großen [12].

Wird bei Zwillingen ein diskordantes fetales Wachstum festgestellt, kommen als Ursachen die selektive Wachstumsrestriktion eines Zwillings, das Vorliegen einer diskordanten Fehlbildung oder Chromosomenanomalie, das fetofetale Transfusionssyndrom (FFTS) und seltene Ursachen (darunter auch Superfetation oder Superfekundation) infrage.

Diskordante fetale Anomalie

Eine diskordante Anomalie, chromosomal oder strukturell, kann zu einem unterschiedlichen Wachstum bei Zwillingen führen. An einem klinischen Beispiel zeigt Abbildung 3 das frühe Wachstum von dichorialen Zwillingen, die sich initial nur durch ihre Scheitel-Steiß-Längen unterscheiden. Mit 18 SSW waren beide Feten annähernd gleich groß, es wurde bei einem frühen Fehlbildungsschall aber die Diagnose eines schwerwiegenden Herzfehlers des ehemals zu kleinen Feten gestellt. Beide Feten waren chromosomal gesund.

Fetofetales Transfusionssyndrom (FFTS)

Monochoriale Zwillinge haben gegenüber den dichorialen Zwillingen eine deutlich höhere perinatale Morbidität und Mortalität. Diese ist in erster Linie durch das Auftreten des fetofetalen Transfusionssyndroms bedingt, das 15% der monochorialen Zwillingsschwangerschaften kompliziert. Ein FFTS kann nur bei monochorialer Plazentation auftreten. Ein Hinweiszeichen für ein FFTS kann das diskordante Wachstum von Zwillingen sein, jedoch manifestiert sich ein ausgeprägtes FFTS in der Regel durch eine extreme Polyhydramnie. Es kann sich eine Wachstumsdiskordanz zuungunsten des Donor-Zwillingen entwickeln, wenn ein längerer Verlauf der Erkrankung vorliegt. Eine ausgeprägte Wachstumsdiskordanz ist aber keine notwendige Bedingung für die Diagnosestellung eines FFTS; hierfür stehen andere Parameter wie Oligohydramnion und fehlende Blasenfüllung des Donors einerseits, Polyhydramnion, pralle Blasenfüllung und charakteristische Kreislaufzeichen der kardialen Volumenbelastung des Akzeptors andererseits im Vordergrund.

Superfekundation und Superfetation

Bei einem kleinen Teil der dizygoten Zwillingsschwangerschaften lässt sich die Befruchtung zweier Eizellen aus unterschiedlichen Koitus-Inzidenzen in demselben Zyklus (Superfekundation) nachweisen; bei in den USA geborenen Zwillingen wurde eine Rate an

heteropaternaler Superfektionation von einem auf 400 Zwillingspaare gefunden [14].

Nur in kleinsten Serien wird beim Menschen über Superfetation (dizygotische Zwillinge oder höhergradige Mehrlinge aus unterschiedlichen Ovulationszyklen), darunter auch erfolgreich ausgetragene Schwangerschaften, berichtet. Superfetation wird auch als eine mögliche (seltene) Erklärung für wachstumsdiskordante Zwillinge beschrieben [11].

Fetale Makrosomie

Diabetes mellitus ist die häufigste medizinische Komplikation in Schwangerschaften, und die diabetische Fetopathie stellt eine Wachstumsanomalie mit möglichen kurz- und langfristigen Folgen dar. Bei der diabetischen Schwangeren liegt eine Fehlregulation vor, die neben ihrem Kohlenhydratstoffwechsel auch den von Eiweißen und Fetten betrifft. Der Insulinmangel setzt den Embryo und den Feten einem pathologischen Milieu aus. Neben der diabetischen Embryopathie (erhöhte Abort- und Fehlbildungsrate wahrscheinlich durch pathologische Vaskularisation) stehen vor allem die diabetische Fetopathie, die sich durch Organunreife, Viszeromegalie und Makrosomie auszeichnet, und die Stoffwechselstörungen des Neugeborenen im Vordergrund [21].

Das pathogenetische Konzept der diabetischen Fetopathie geht von der fetalen Hyperinsulinämie aufgrund

maternaler Hyperglykämie aus [2]. Hypoglykämische makrosome Neugeborene diabetischer Mütter haben als Feten vermehrt Insulin im Fruchtwasser [6]. Durch das pathologische Überangebot wachsen besonders die insulinabhängigen Gewebe übermäßig (Leber, Herzmuskel, Skelettmuskel und subkutanes Fett), was sich klinisch als Makrosomie zeigt [27]. Im Tierexperiment führt der insgesamt vermehrte Metabolismus auch zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und einer relativen Hypoxämie, die die Erythropoetinproduktion anstößt und zu einer Polyzythämie führen kann [19, 31].

Das klinische Bild der fetalen Makrosomie ist bei Kindern von insulinabhängigen Diabetikerinnen gehäuft (21% versus 8% [16]). Das Risiko für die Entstehung einer fetalen Makrosomie kann aber durch eine stringente Diabeteseinstellung gemindert werden (54% bei schlechter BZ-Einstellung versus 5% bei annähernd normalem BZ-Profil [18]). Das fetale Wachstum der diabetischen Fetopathie ist erst in der zweiten Schwangerschaftshälfte zunehmend auffällig durch Viszeromegalie bei normal großem Kopf [15].

Erkennung und Bedeutung der Makrosomie für die Geburt

Der Begriff der Schulterdystokie bezeichnet die erschwerte Entwicklung der kindlichen Schulter unter der Geburt. Die Schulterdystokie betrifft 0,2–2% aller Geburten und erfordert unmittelbares Handeln, um eine kindliche Asphyxie einerseits, ein kindliches Geburtstrauma andererseits abzu-

wenden oder zu minimieren. Einige Fälle sind vorhersagbar und vermeidbar, aber die meisten entwickeln sich ohne vorher erkennbare Risikomerkmale [22]. Leider ist die sonographische fetale Gewichtsbeurteilung gerade bei hohem geschätztem oder tatsächlichem fetalem Gewicht ungenauer als im normalen Gewichtsreich und wird deshalb kritisch bewertet [24]. So kann durch Ultraschall eine Makrosomie nur mit einer Sensitivität von ca. 60 % und einer Spezifität von ca. 90 % erkannt werden. Weiterhin würde in einem Niedrigrisikokollektiv

(nichtdiabetische Schwangere) die routinemäßige sonographische Gewichtsschätzung in Terminnähe für die Erkennung einer Makrosomie zu mehr als 2000 primären Kaiserschnitten führen, um *eine* Schulterdystokie mit bleibendem Plexusschaden zu verhindern [23]. Dennoch hat es sich bewährt, bei (drohender) Makrosomie mit der Schwangeren darüber zu sprechen. So werden in vielen Geburtskliniken bei einem Schätzwert von über 4000–4500 g am Termin Schwangere über die Möglichkeit des Auftretens und die Bedeutung einer Schulterdystokie beraten.

Literatur

1. **Alexander GR, Kogan M, Martin J, Papiernik E.** What are the fetal growth patterns of singletons, twins, and triplets in the United States? *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41: 114.
2. **Buchanan TA, Kitzmiller JL.** Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med* 1994; 45: 245.
3. **Chasen ST, Chervenak F.** Antepartum assessment in twin gestations. *UpToDate* online 13.3, geladen 3/06.
4. **Demissie K, Ananth C, Martin JI.** Fetal and neonatal mortality among twin gestations in the United States: the role of intrapair birth weight discordance. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 474.
5. **Devoe LD, Ware DJ.** Antenatal assessment of twin gestation. *Semin Perinatol* 1995; 19: 413.
6. **Fraser RB, Bruce C.** Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycaemia. *Diabet Med* 1999; 16: 568.
7. **Giles WB, Trudinger JB, Baird PJ.** Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathologic correlation. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 31.
8. **Grennert L, Persson PH, Gennser G.** Intrauterine growth of twins judged by BPD measurements. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1978; 78: 28.
9. **Grumbach K, Coleman BG, Arger PH.** Twin and singleton growth patterns compared using US. *Radiology* 1986; 158: 237.
10. **Hamilton EF, Platt RW, Morin L.** How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 682.
11. **Harrison A, Valenzuela A, Gardiner J, Sargent M, Chessex P.** Superfetation as a cause of growth discordance in a multiple pregnancy. *J Pediatr* 2005; 147: 254–255.
12. **Hartley RS, Hitti J, Emanuel I.** Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1173.
13. **Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al.** Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal

- study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–570.
14. **James WH.** The incidence of superfecundation and of double paternity in the general population. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1993; 42(3–4): 257–262.
 15. **Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG.** Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 115.
 16. **Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A.** Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831.
 17. **Manning FA.** Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999; 26: 557–577.
 18. **Mello G, Parretti E, Mecacci F.** What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 2000; 23: 1494.
 19. **Philips AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR.** Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res* 1982; 16: 653.
 20. **Resnik R.** Fetal growth restriction: Evaluation and management. UpToDate online 13.3, geladen 3/06.
 21. **Riskin A, Haney PM.** Infant of a diabetic mother. UpToDate online 13.3, geladen 3/06.
 22. **Rodis JF.** Management of fetal macrosomia and shoulder dystocia. UpToDate online 13.3, geladen 3/06.
 23. **Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP.** The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996; 276: 1480.
 24. **Sandmire HF.** Whither ultrasonic prediction of fetal macrosomia? *Obstet Gynecol* 1993; 82: 860.
 25. **Simon NV, Surosky BA, Shearer DM, Levisky JS.** Effect of the pretest probability of intrauterine growth retardation on the predictiveness of sonographic estimated fetal weight in detecting IUGR: a clinical application of Bayes' theorem. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 145.
 26. **Soothill P.** Small for gestational age is not a diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 225–228.
 27. **Susa JB, Neave C, Sehgal P.** Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus monkey. Effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition. *Diabetes* 1984; 33: 656.
 28. **Tutschek B.** Sonographische Diagnostik bei Mehrlingen. *CME Praktische Fortbildung Gynäkologie, Geburtsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie* 2005; 3: 54–62.
 29. **Tutschek B, Chantraine F, Bergmann R, Henrich W.** Screeninguntersuchungen: Grundsätzliche Überlegungen zu Nutzen und Grenzen. *Gynäkologie* 2002; 35: 616–623.
 30. **Tutschek B, Reihs T, Crombach G.** Diagnostik und Prognose von Mehrlingsgraviditäten im I. Trimenon. *Gynäkologie* 1998; 31: 209–217.
 31. **Widness JA, Teramo KA, Clemons GK.** Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33: 378.

3 Probleme der postnatalen Adaptation bei wachstumsretardierten Kindern

Eva Robel-Tillig

Einleitung

Die Diagnose der schwerwiegenden intrauterinen Wachstumsretardierung wird durch spezialisierte pränatale Untersuchungen aufgrund mangelnder fetaler Gewichtszunahme und des Abweichens biometrischer Daten von der Norm meist während des zweiten Trimenons gestellt. Bei einem hohen Prozentsatz der betroffenen Schwangerschaften lassen sich gestörte maternale, fetoplazentare und fetale Perfusionsparameter feststellen [7, 21]. Die pränatale Therapie der Wachstumsrestriktion ist bisher wenig erfolgreich, sodass ein Ziel der pränatalen Diagnostik die möglichst relevante Einschätzung des fetalen Zustands mit entsprechenden Schlussfolgerungen für die postnatale Situation des Kindes sein sollte. In den vergangenen Jahren ließ sich durch

klinische perinatologische Studien ein enger Zusammenhang zwischen gestörter Perfusion fetaler Organe und postnataler neonataler Funktionsstörung der betroffenen Organsysteme beweisen.

Intestinale Motilitätsstörung

Die intestinale Motilitätsstörung des unreifen, wachstumsretardierten Neugeborenen ist für den klinisch tätigen Neonatologen ein bekanntes schwerwiegendes Problem (Abb. 1). Die klinische Symptomatik ist gekennzeichnet durch:

- ▶ abdominelle Distension
- ▶ verzögerte Mekoniumausscheidung
- ▶ galliges Erbrechen
- ▶ gestörte Nahrungstoleranz

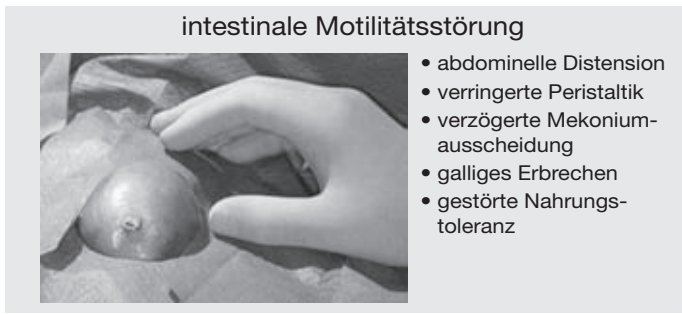


Abb. 1: Intestinale Motilitätsstörung des extrem unreifen Frühgeborenen nach intrauteriner Perfusionsstörung.

Die intestinale Peristaltik ist in den ersten Lebenstagen extrem vermindert. Prospektive Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der postnatalen intestinalen Motilitätsstörung und einer pränatalen Wachstumsretardierung mit pathologischer umbilikaler und fetaler Perfusion nachweisen. Bereits pränatal lässt sich bei retardierten Feten das Phänomen des hyperechogenen Darmes im Zusammenhang mit der gestörten mesenterialen Perfusion aufzeigen [3, 6]. Postnatal konnte bei diesen Kindern innerhalb der ersten Lebenswoche eine Störung der mesenterialen Perfusion mit Verminderung der mesenterialen Flussgeschwindigkeiten bis hin zum diastoli-

schen Reverse Flow und zur Erhöhung des Pulsatilitätsindex in der Arteria mesenterica superior als Ausdruck einer Widerstandserhöhung in den nachgeschalteten intestinalen Stromgebieten dargestellt werden (Abb. 2 und 3). Der Schweregrad der abdominellen Problematik korreliert einerseits streng mit dem Schweregrad der pränatalen Perfusionsstörung und andererseits signifikant mit dem Ausmaß der Widerstandserhöhung im mesenterialen Flussgebiet [4, 10, 14].

Aus der Kenntnis der pathophysiologischen Grundlagen der abdominellen Probleme von wachstumsretardierten Frühgeborenen ist die Entwicklung eines therapeutischen Konzeptes mög-

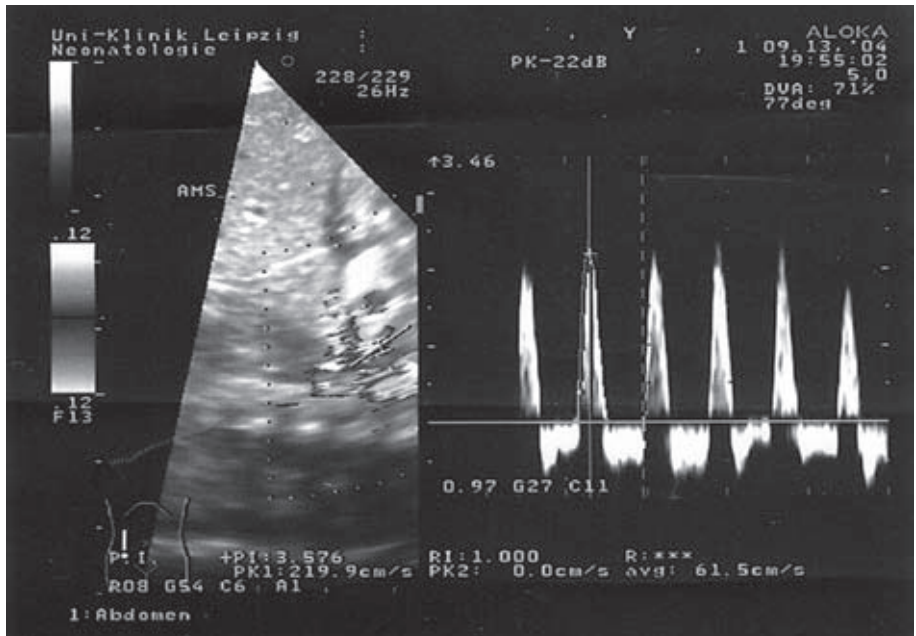


Abb. 2: Dopplersonographische Darstellung der gestörten mesenterialen Perfusion (aus Robel-Tillig et al. [14]).

lich geworden. Ziel der Behandlung muss in erster Linie die Verbesserung der intestinalen Perfusion und Erhöhung der Peristaltik sein. Durch anhaltende Minderperfusion des Darmes und Stase des zähen Mekoniums infolge der Hypoperistaltik wächst die Gefahr einer sekundären Infektion im Sinne einer nekrotisierenden Enterokolitis. Bei noch geringerer Symptomatik ist durch rein konservative Maßnahmen, wie externe Bauchmassagen oder rezidivierende Einläufe, eine effektive Behandlung möglich. Medikamentös kann zusätzlich Pyridostigmin zur Verbesserung der Peristaltik gegeben werden oder das Katecholamin Dobutamin zur systemischen Stützung der Hämodynamik und Erhöhung des Blutflusses im intestinalen Flussgebiet.

Der Nahrungsaufbau sollte bei den Risikopatienten sehr vorsichtig und angepasst an die aktuelle abdominelle Situation gestaltet werden. Prinzipiell ist Muttermilch für das unreife oder kranke Neugeborene die optimale Ernährung. Dennoch haben prospektive Studien gezeigt, dass Frühgeborene, die hypotroph nach intrauteriner Wachstumsrestriktion geboren wurden, die Ernährung mit einer Bausteinkost, z. B. Pregomin AS, besser tolerieren. Die Kinder, die in der randomisierten Untersuchung mit Pregomin AS ernährt wurden, tolerierten den Nahrungsaufbau rascher, nahmen besser an Gewicht zu und zeigten weniger enterale Komplikationen als die Frühgeborenen, die bei gleicher Ausgangssituation mit Muttermilch ernährt wurden. Nach einem Zeitraum von durch-

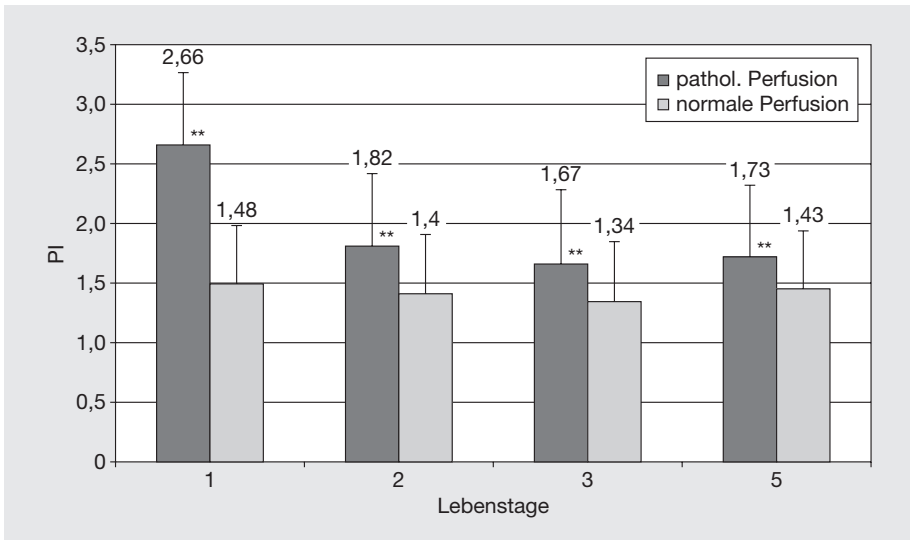


Abb. 3: Zusammenhang zwischen gestörter mesenterialer Perfusion (erhöhter Pulsatilitätsindex in der A. mesenterica superior) und klinischen Symptomen (aus *Robel-Tillig et al. [11]*).

schnittlich 14 Tagen konnten auch die Kinder, die eine Pregomin-Ernährung erhalten hatten, wieder auf Muttermilch umgestellt werden. Eine Kontrolle der enteralen Situation ist, neben der Erfassung der klinischen Parameter, sehr differenziert durch Bestimmung der enteralen Perfusion im Bereich der Arteria mesenterica superior möglich [8, 11, 13].

Brain-sparing-Effekt und zerebrale Perfusionsstörungen

Ein seit langem bekannter wesentlicher Aspekt, der als pathophysiologischer Ausdruck der Kreislaufzentralisation und Kompensationsversuch bei schweren intrauterinen Wachstumsretardierungen gewertet wird, ist der sog. Brain-sparing-Effekt, 1966 bereits von *Saling* im Sinne der O₂-Sparschaltung des fetalen Kreislaufs beschrieben [16]. Derzeitige Studien der Pränataldiagnostiker beschreiben die Bedeutung der fetalen Kreislaufzentralisation für den Feten, wobei der konkrete fetale Zustand, der durch Weitstellung der fetalen Arteria cerebri media gekennzeichnet ist, immer noch schwer einschätzbar ist. Nachuntersuchungen von ehemaligen Frühgeborenen, die nach pränataler Wachstumsrestriktion mit fetalem Brain-sparing-Effekt geboren wurden, führte zu sehr kontroversen Ergebnissen. Während Untersuchungen nach dem ersten Lebensjahr ergaben, dass die Kinder neurologisch keinerlei Defizite aufwiesen, zeigten sich

bei Beobachtungen derselben Kinder im Alter von 5 Jahren doch deutliche, besonders mentale Probleme. In eigenen Studien zeigte sich bei einem großen Prozentsatz von Kindern, die nach intrauterinem Brain-sparing-Effekt geboren wurden, bereits wenige Stunden nach der Geburt dopplersonographisch eine Minderperfusion bis hin zum Reverse Flow in der Arteria cerebri anterior. Unter der pathophysiologischen Besonderheit der vulnerablen Gefäßstruktur der unreifen Kinder im Bereich der germinalen Matrix erscheint dieses Umschlagen der Perfusionsverhältnisse von einer relativen Hyperperfusion hin zur postnatalen extremen Minderperfusion für das Gehirn als möglicherweise gefährvoll (Abb. 4 und 5).

Die häufiger bei hypotrophen Frühgeborenen beobachteten morphologischen Veränderungen der Hirnstrukturen im Sinne einer periventrikulären Leukomalazie würden diese Hypothe-

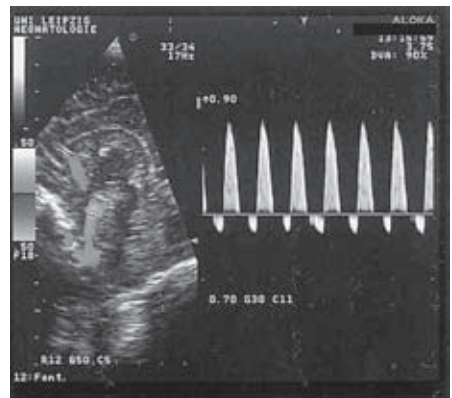


Abb. 4: Gestörte postnatale zerebrale Perfusion mit Reverse Flow in der A. cerebri anterior (aus *Robel-Tillig, Vogtmann* [15]).

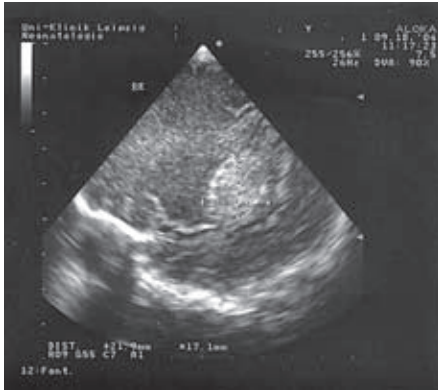


Abb. 5: Zerebrale Ischämie nach intrauteriner Perfusionsstörung (aus *Robel-Tillig, Vogtmann* [15]).

se unterstreichen. Als Ausdruck einer geringeren zerebralen Kompensationsfähigkeit der wachstumsretardierten Frühgeborenen ist auch zu werten, dass in dieser Patientengruppe eine enge Korrelation zwischen Nabelarterien-pH und neurologischem Befund der Kinder im Alter von einem Jahr beobachtet wurde. Wachstumsretardierte Frühgeborene, die mit einem pH-Wert $< 7,10$ geboren wurden, wiesen eine signifikant schlechtere neurologische Entwicklung auf als regelrecht gewachsene Kinder mit gleichem pH-Wert [9, 15, 17]. Aus diesen Ergebnissen lassen sich wesentliche klinische Schlussfolgerungen ziehen.

Primäres Ziel der Geburtsleitung sollte die Vermeidung zusätzlicher Stresssituationen sein. Bei Frühgeborenen mit pränatal diagnostizierter Wachstumsretardierung auf der Grundlage einer Störung der fetalen Perfusion ist die Entscheidung zur Geburt per

sectionem bei Anzeichen der fetalen Gefährdung frühzeitig zu treffen, um eine mögliche zerebrale Ischämie unter der Geburt, besonders bei zusätzlich vorliegendem vorzeitigem Blasensprung, zu vermeiden. Die postnatale Betreuung der Kinder sollte ebenfalls auf die Vermeidung zerebraler Perfusionsstörungen fokussiert sein. Dazu gehören sowohl eine möglichst wenig belastende Pflege als auch eine Beatmungsführung, die eine Hyperventilation zugunsten einer permissiven Hyperkapnie vermeidet. Die bereits pränatale Kenntnis der risikobehafteten Frühgeborenen ermöglicht eine angepasste Intensivpflege sowie eine möglichst frühzeitige Förderung kognitiver Funktionen.

Kardiale Funktionsstörung

Die kardiale Situation wachstumsretardierter Feten ist durch den Versuch der Anpassung an die durch plazentare Widerstandserhöhung gesteigerte hämodynamische Nachlast charakterisiert. Der zentrale Blutdruck der Feten steigt an. Durch den reduzierten Frank-Starling-Mechanismus ist nur eine beschränkte Anpassung an diese Situation möglich. Es kommt zur Bildung neuer Herzmuskelzellen, zudem werden Zeichen einer beginnenden kardialen Dekompensation sonographisch deutlich, z. B. in Form eines Perikardergusses [5]. Postnatal lässt sich meist auf den ersten Röntgenbildern ein hypertrophiertes Herz darstellen. Doppelsonographische und funktionell

echokardiographische Untersuchungen zeigen postnatal ausgeprägte Hinweise auf die beeinträchtigte kardiale Funktion. Bei wachstumsretardierten Frühgeborenen findet sich im Vergleich zu regelrecht gewachsenen Frühgeborenen überdurchschnittlich häufig eine myokardiale Dysfunktion mit typisch verlängerter linksventrikulärer Präejektionszeit und signifikant erniedrigten Schlagvolumina. Um ein adäquates Herzminutenvolumen zu sichern, lässt sich bei diesen Frühgeborenen oft eine erhöhte Herzfrequenz nachweisen. Eine kardial inotrop wirkende Therapie mit Katecholaminen ist bei ca. 60 % aller wachstumsretardierten Frühgeborenen mit einem Gestationsalter <32 SSW erforderlich, bei regelrecht gewachsenen Kindern gleichen Alters nur in etwa 35 % der Fälle [12, 18]. Möglicherweise lassen sich hier Verbindungen zur in den letzten Jahren häufig diskutierten Barker-Hypothese finden, die besonders bei untergewichtigen Kindern eine höhere Inzidenz an Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter postuliert [1, 2].

Weiterführende Studien unter diesem Gesichtspunkt, die Schwere der pränatalen Perfusionsstörung besonders berücksichtigend, sind von großer perinatologischer Bedeutung. Echokardiographische Verlaufsuntersuchungen wachstumsretardierter Frühgeborener wiesen eine signifikant erhöhte Inzidenz eines hämodynamisch bedeutungsvollen persistierenden Ductus arteriosus nach. Typisches dopplersonographisches Symptom eines rele-

vanten PDA ist das duktales Steal-Phänomen, gekennzeichnet durch einen diastolischen Flussverlust bis hin zum Reverse Flow in peripheren Gefäßen, besonders in der Arteria cerebri anterior, Arteria mesenterica superior oder Arteria renalis. Aufgrund der bereits erwähnten persistierenden Minderperfusion im intestinalen Flussgebiet oder auch der protrahierten zerebralen Perfusionsstörung ist der frühzeitige Verschluss eines PDA bei diesen Kindern von großer klinischer Bedeutung [19, 20]. Eine kurzfristige Einschätzung der Hämodynamik durch klinische Parameter, intensives Monitoring, vor allem aber funktionell echokardiographische Untersuchungen sind für die Risikopatienten von großer Bedeutung, um langfristige Probleme zu erkennen und zeitgerechte Therapien einzuleiten.

Renale Funktionsstörung

Neben der postnatalen Adaptation der Kreislaufsituation, der Entwicklung gastrointestinaler Funktionen sowie der unmittelbar postnatalen zerebralen Situation und neurologischen Langzeitentwicklung ist die Adaptation der renalen Funktionen an das extrauterine Leben eine wesentliche pathophysiologische Leistung des Neonatus. Es ist bekannt, dass bei etwa 60 % aller Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsrestriktion des Feten eine Verminderung der Fruchtwassermenge, ein Oligohydramnion, diagnostiziert wird. Die postnatale dopplerso-

nographische Untersuchung der Arteria renalis beweist bei den Kindern innerhalb der ersten Lebenswoche eine deutliche Funktionsstörung. Es lassen sich gegenüber der Altersnorm signifikant erniedrigte systolische Geschwindigkeiten, erniedrigte enddiastolische Geschwindigkeiten mit möglichem enddiastolischem Flussverlust oder Reverse Flow und ein signifikant erhöhter Pulsatilitätsindex darstellen. Diese pathologischen Perfusionsparameter sind Ausdruck einer Widerstandserhöhung in den nachgeschalteten Gebieten der Arteria renalis. Klinisches Korrelat für diesen funktionellen Befund ist der Nachweis einer deutlich geringeren Urinproduktion wachstumsretardierter Frühgeborener, eine signifikant gesteigerte Ödemeigung und eine geringere Flüssigkeitstoleranz innerhalb der ersten Lebenstage (Abb. 6). Diese Befunde sind für

die intensivtherapeutische Betreuung wachstumsretardierter Frühgeborener von großer Bedeutung, um langfristige funktionelle Störungen und hämodynamische Belastungen zu vermeiden.

Zusammenfassung und Ausblick

In Zusammenfassung der dargestellten Ergebnisse ist zu schlussfolgern, dass pränatale Störungen der fetalen Hämodynamik ins postnatale Leben persistieren und zu Störungen verschiedener Organsysteme führen. Es ergeben sich für nachfolgende Studien wesentliche Fragestellungen:

- Zu welchem Zeitpunkt manifestiert sich pränatal die Störung einer Organfunktion durch pathologische Perfusion und hämodynamische Kompensationsmechanismen, die

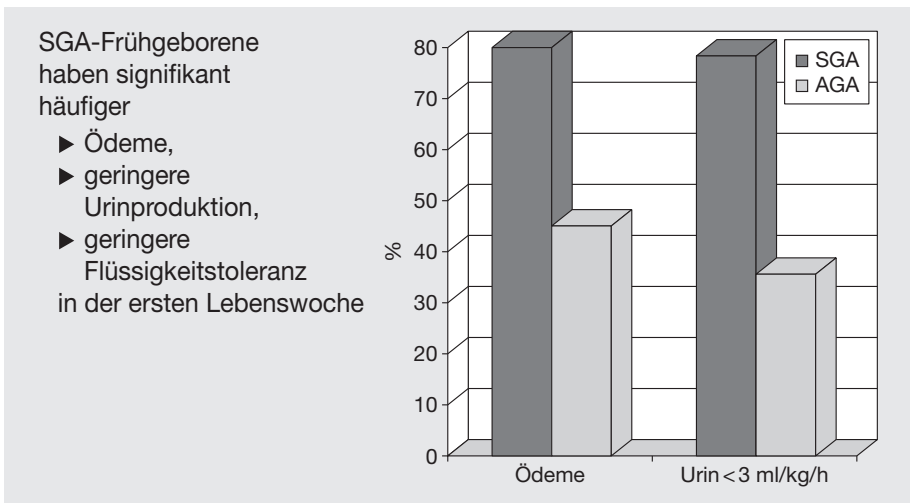


Abb. 6: Klinische Auswirkungen der protrahierten renalen Perfusionsstörung.

- postnatal beim wachstumsretardierten Neugeborenen nachweisbar ist?
- ▶ Wie lange persistieren die funktionellen Störungen im Neugeborenenalter und mit welcher klinischen Konsequenz?
 - ▶ Ist eine Prädiktion der postnatalen Verläufe anhand pränataler Befunde möglich?
 - ▶ Wann ist der optimale Geburtszeitpunkt zur Vermeidung schwerwiegender postnataler Komplikationen

und fortdauernder Beeinträchtigungen des pränatal wachstumsretardierten Neugeborenen?

Ergebnisse zu einzelnen Fragestellungen liegen bereits vor, dennoch bedarf es weiterführender komplexer perinatalogischer Forschungen, um die Risikopatienten frühzeitig zu diagnostizieren und pränatal sowie im Neugeborenen- und Kindesalter eine optimale Versorgung zu gewährleisten.

Literatur

1. **Barker DJ.** Inutero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95: 112–128.
2. **Barker DJ, Erikson JG, Forsen T, Osmond C.** Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1235–1239.
3. **Ewer K.** Fetal echogenic gut: a marker of untrauterine gut ischemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 510–513.
4. **Fang S, Kempley ST, Gamsu HR.** Prediction of early tolerance to enteral feeding in preterm infants by measurements of superior mesenteric artery blood flow velocity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: 42–45.
5. **Groenenberg IA, Wladimiroff J, Hop W.** Fetal cardiac and peripheral arterial blood flow velocity waveforms in intrauterine growth retardation. *Circulation* 1989; 80: 1711–1717.
6. **Kirsten GF.** Necrotizing enterocolitis in infants born to women with severe preeclampsia and absent end diastolic umbilical artery Doppler flow velocity. *Am J Perinatol* 1999; 16: 309–314.
7. **Ott WJ.** Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 661–665.
8. **Premjii SS.** A matched cohort study of feeding practice guidelines for infants weighing less than 1500g. *Adv Neonatal Care* 2002; 50: 389–404.
9. **Robel-Tillig E.** Perinatale Parameter zur Prognose der neurologischen Entwicklung von Frühgeborenen mit schwerer pränataler Perfusionsstörung. *Päd* 2000; 6: 1–6.
10. **Robel-Tillig E, Knüpfer M, Pulzer F, Vogtmann C.** Blood flow parameters of superior mesenteric artery as an early predictor of intestinal dysmotility in preterm infants. *Pediatr Radiol* 2004; 14: 210–215.
11. **Robel-Tillig E, Knüpfer M, Pulzer F, Vogtmann C.** Die Ernährung des hypotrophen Frühgeborenen mit enteraler Motilitätsstörung. *Päd Praxis* 2004; 65: 7–15.
12. **Robel-Tillig E, Knüpfer M, Pulzer F, Vogtmann C.** Cardiac adaptation in small for gestational age neonates after prenatal hemodynamic disturbances. *Early Hum Dev* 2003; 72: 123–129.
13. **Robel-Tillig E, Bennek J, Vogtmann C.** Prenatal hemodynamic disturbances-pathophysiological background of intestinal dysmotility in small for gestational

- age infants. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 175–179.
14. **Robel-Tillig E, Vogtmann C, Faber R.** Postnatal intestinal disturbances in small for gestational age premature infants after prenatal hemodynamic disturbances. *Acta Paediatr* 2000; 89: 324–330.
 15. **Robel-Tillig E, Vogtmann C.** Impaired postnatal cerebral perfusion after prenatal centralisation- Increased risk of neonatal brain injury? *Z Geburtsh Neonatol* 1997; 201: 263–269.
 16. **Saling E.** Die Sparschaltung des fetalen Kreislaufs. *Geburtsh und Frauenheilk* 1966; 26: 413–419.
 17. **Scherjon S.** The discrepancy between maturation of visual evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain sparing. *Pediatrics* 2000; 106: 385–391.
 18. **Spassow L, Curzi-Darscalova J, Claiambault F.** Heart rate and heart rate variability during sleep in small for gestational age newborns. *Pediatr Res* 1994; 35: 500–505.
 19. **Takashi Y, Harada K.** Changes in left ventricular volume and systolic function before and after closure of ductus arteriosus. *Early Hum Dev* 1996; 59: 423–443.
 20. **Tokunago I, Ikenoue T, Murata Y.** Histologic observation of the ductus arteriosus in premature infants with intrauterine growth retardation. *J Perinatol* 1994; 14: 411–416.
 21. **Wladimiroff J, van Splunder P.** Doppler assessment of fetal circulation in early and late fetal development. *Progress in Pediatric Cardiology* 1996; 5: 135–140.

4 Therapieansätze des gestörten intrauterinen Wachstums

Rolf Becker

Einleitung

Störungen des intrauterinen Wachstums sind ein häufiges und schwerwiegendes Problem: Benutzt man die gängigen Definitionen, nach denen man von SGA als Gewicht unterhalb der 10. Perzentile und von VSGA als Schätzwert unterhalb der 3. Perzentile spricht, so sind 10 % aller Feten in ihrem Wachstum beeinträchtigt, bei 3 % liegt eine schwere Form der Beeinträchtigung vor.

Wachstumsrestriktion hat für den Betroffenen kurz-, mittel- und langfristige Konsequenzen. Kurzfristig kann die zu einer Wachstumsrestriktion führende Mangelversorgung in einem intrauterinen oder neonatalen Fruchttod enden, insbesondere wenn sie mit Frühgeburtlichkeit verbunden ist [22]. Mittelfristig besteht für das Neugeborene eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von intrakranieller Blutung, bronchopulmonaler Dysplasie, nekrotisierender Enterokolitis sowie hämatologischen Veränderungen wie Polyzythämie, Neutropenie oder Thrombopenie. Langfristige Folgen sind eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Herzinfarkt, Apoplex und Diabetes mellitus [1].

Der Verdacht einer Wachstumsrestriktion ergibt sich neben der klinischen Beurteilung insbesondere auf der Basis einer sonographischen Gewichtsschätzung. Diese unterliegt auch heute noch einer nicht unbeträchtlichen Fehlerquote: 5 % der Schätzwerte weichen mehr als 14 % vom Geburtsgewicht ab, unabhängig davon, welchen Algorithmus der Untersucher benutzt [6].

Bei Verdacht auf manifeste Wachstumsrestriktion ist zunächst zu klären, ob es sich wirklich um eine Wachstumsrestriktion oder lediglich um eine falsche Einschätzung des Gestationsalters handelt („das Schwangerschaftsalter ist zu groß für den Feten“). Im zweiten Schritt müssen syndromale Erkrankungen inkl. chromosomale Anomalien sowie andere Ursachen einer Wachstumsrestriktion wie Infektionskrankheiten erkannt oder ausgeschlossen werden. Auch ist die Frage des Einflusses von Drogen/Nikotin zu klären.

Im Falle eines ansonsten nicht erkennbar erkrankten Feten besteht die Möglichkeit, dass der Fetus nicht krankhaft klein ist, sondern aus anderen Gründen ein eher geringes Wachstumspotenzial besitzt. Nicht bei jedem

Feten, der für sein Schwangerschaftsalter leicht ist (Small For Gestational Age/SGA), muss eine Wachstumsrestriktion (Intrauterine Growth Restriction/IUGR) vorliegen, welcher eine Situation zugrunde liegt, die dem Feten nicht gestattet, sein genetisch vorgegebenes individuelles Wachstumspotenzial zu realisieren. In die Beurteilung des individuellen Wachstumspotenzials gehen Faktoren wie Geschlecht des Feten, maternales Gewicht, maternale Größe, Parität sowie ethnische Faktoren ein [9, 21, 28]. Auch ist darauf zu achten, dass von den zur Verfügung stehenden Kollektiven [26, 31] eines zum Vergleich herangezogen wird, welches für das eigene Patientinnenkollektiv „passend“ ist.

Ist der Fetus zu klein für sein Alter und sind die oben genannten Ursachen ausgeschlossen, liegt wahrscheinlich eine Form der Wachstumsrestriktion vor, die Folge einer Mangelversorgung ist. Inzwischen geht man davon aus, dass Hintergrund dieser Situation sehr häufig eine pathologische Trophoblastinvasion in der Frühschwangerschaft ist. Diese kann neben der Wachstumsrestriktion zu Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung, intrauterinem und neonatalem Tod sowie Frühgeburtlichkeit führen. Diese pathologische Trophoblastinvasion wird gehäuft bei Frauen mit genetischer Thrombophilie vorgefunden. Moderner diagnostischer Ansatz der manifesten Wachstumsrestriktion ist folglich die Abklärung einer thrombophilen Risikosituation der Schwangeren.

Grundsätzlich unterschieden werden muss zwischen manifester und drohender Wachstumsrestriktion. Wurde eine manifeste Wachstumsrestriktion festgestellt, so ist zu klären, was das Ziel des Managements ist. Ziel wird es nicht sein können, eine manifeste Wachstumsrestriktion rückgängig zu machen. Zwei Prinzipien stehen im Vordergrund:

- ▶ Es kann versucht werden, mit therapeutischen Maßnahmen ein perzentilenparalleles Wachstum auf dem bis dahin erreichten niedrigen Niveau zu ermöglichen.
- ▶ Ziel des Managements der intrauterinen Wachstumsrestriktion ist es insbesondere, fetale und neonatale Risiken (Morbidität, Mortalität) gegeneinander abzuwägen, um den optimalen Geburtszeitpunkt zu finden [2].

An therapeutischen Maßnahmen ist eine Vielzahl von Ansätzen untersucht worden, bei denen zum großen Teil der wissenschaftliche Nachweis der Wirksamkeit bislang nicht sicher gelungen oder zumindest umstritten ist.

Therapeutische Ansätze sind [11]:

- ▶ Drogenkarenz (insbesondere Nikotin)
- ▶ Betasympathomimetika
- ▶ Kalziumantagonisten
- ▶ Hämodilution
- ▶ Sauerstoffatmung
- ▶ Bettruhe
- ▶ Diät (Protein, Vitamine, Fischöl usw.)

Einfluss von Acetylsalicylsäure und (niedermolekularem) Heparin

In der neueren Literatur sind für Therapie und auch Prophylaxe der intrauterinen Wachstumsrestriktion vor allem der Einsatz von Acetylsalicylsäure und (niedermolekularem) Heparin diskutiert worden.

Aspirin

Der Einsatz von Aspirin zur Prophylaxe von Präeklampsie sowie schwangerschaftsinduzierter Hypertonie wurde erstmals 1986 beschrieben [27]. Seitdem hat sich eine Vielzahl von Arbeiten mit der Frage beschäftigt, inwieweit der Einsatz von niedrigdosiertem Aspirin in der Lage ist, Komplikationen wie schwangerschaftsinduzierten Hypertonus und Präeklampsie zu verhindern, unwahrscheinlicher zu machen oder den Schweregrad der Erkrankung zu reduzieren. Hierbei wurde in einem Teil der Arbeiten auch der Einfluss von Aspirin auf die intrauterine Wachstumsrestriktion überprüft. Die Ergebnisse einzelner Arbeiten sind unterschiedlich und widersprüchlich. Während einige Arbeiten einen hilfreichen Effekt des Einsatzes sehen [8], können andere keinen positiven Effekt nachweisen [23, 24, 29]. Auch in der Frage möglicher unerwünschter Effekte besteht kein Konsens. Hinsichtlich angeborener Anomalien, schwerwiegender motorischer Behinderungen sowie Störungen der neuromotorischen oder geistigen Entwicklung konnte die CLASP-Studie keine unerwünschten

Wirkungen feststellen [4]. Allerdings wurde sowohl in der CLASP-Studie als auch in der ERASME-Studie [23] bei Patientinnen unter Aspirinmedikation ein gering erhöhtes Auftreten von vorzeitigen Lösungen der Plazenta gefunden, welches allerdings in beiden Studien nicht signifikant war.

Mehrere Metaanalysen und Übersichtsarbeiten zum Einsatz von Aspirin [5, 7, 12, 20] kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die Gabe von Low-dose-Aspirin das Auftreten von Präeklampsie bei Frauen mit hohem Risiko offensichtlich signifikant verringert.

Günstig wirken sich hier offensichtlich ein möglichst früher Beginn der Medikation in der Schwangerschaft, eine ausreichend hohe Dosierung (≥ 100 mg) und eine abendliche Einnahme aus [10].

Fragmin

Ein neuer Therapieansatz ist durch die Einführung des niedermolekularen Heparins in die Prophylaxe von Schwangerschaftskomplikationen entstanden.

Offensichtlich besteht ein Zusammenhang zwischen maternaler genetischer Thrombophilie und dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen [3, 13, 14, 16, 18]. Die Gabe von niedermolekularem Heparin scheint bei Frauen mit nachgewiesener Thrombophilie in der Lage zu sein, Häufigkeit und Schweregrad der Komplikationen zu reduzieren. In ersten unkontrollierten Studien – unter anderem auch in Kombination mit Aspirin –

haben sich Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit ergeben [15, 19]. Inwiefern der Einsatz von niedermolekularem Heparin bei Prophylaxe der drohenden sowie Therapie der manifesten Wachstumsrestriktion wirksam ist [17, 30], bleibt abzuwarten.

Management der intrauterinen Wachstumsrestriktion

Das Management der manifesten intrauterinen Wachstumsrestriktion ist dann wenig problematisch, wenn ein Schwangerschaftsalter erreicht ist, in dem von einer hinreichenden Organreife des Feten ausgegangen werden kann: Hier wird man durch Entbindung das Problem lösen können. Besteht jedoch eine relevante Unreife des Feten, so entsteht das Dilemma, einerseits bei exspektativem Verhalten den intraute-

rinen Fruchttod in Kauf zu nehmen, auf der anderen Seite durch Entbindung zum frühen Zeitpunkt die Risiken der Frühgeburtlichkeit einzugehen. Offensichtlich wirkt sich bei sehr unreifen Frühgeborenen ein abwartendes Verhalten – auch wenn es sich nur um wenige Tage handelt – gegenüber der sofortigen Entbindung eher vorteilhaft auf das langfristige neurologische Ergebnis aus [25]. Zur Beurteilung der intrauterinen Situation bzw. Gefährdung steht uns inzwischen eine Vielzahl von Parametern zur Verfügung (Biometrie, biophysikalisches Profil mit Beurteilung der Fruchtwassermenge, arterielle und venöse dopplersonographische Untersuchungen, „einfaches“ sowie computerisiertes CTG) [2]. Welcher Parameter am aussagekräftigsten ist, ist Gegenstand aktueller Forschung (Truffle-Studie: Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe).

Literatur

1. **Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ.** The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J* 1993; 306: 422–426.
2. **Baschat A, Gembruch U, Harman CR.** The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 571–577.
3. **Calderwood CJ, Greer IA.** The role of factor V Leiden in maternal health and the outcome of pregnancy. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 567–576.
4. **CLASP:** a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. **CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group.** *Lancet* 1994; 343: 619–629.
5. **Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS.** Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 861–866.
6. **Dudley NJ.** A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 80–89.
7. **Duley I, Henderson-Smart D, Knight M, King J.** Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its conse-

- quences: systematic review. *Brit Med J* 2001; 322: 329–333.
8. **Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D.** Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomised controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005; 46: 826–831.
 9. **Gardosi J.** Customized growth curves. *Clinical Obstet Gynecol* 1997; 40: 715–722.
 10. **Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, Lopez JE.** Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Col Cardiol* 2005; 20: 975–983.
 11. **Hüneke B.** Diagnostik und mögliche Therapie bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. *Gyn* 2000; 5: 246–255.
 12. **Klockenbusch W, Rath W.** Prävention der Präeklampsie mit Acetylsalicylsäure – eine kritische Analyse. *Z Geburtsh Neonatol* 2002; 206: 125–130.
 13. **Kujovich JL.** Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 412–424.
 14. **Kupferminc MJ, Eldor A.** Inherited thrombophilia and gestational vascular complications. *Semi Thromb Hemost* 2003; 29: 185–193.
 15. **Kupferminc MJ, Fait G, Many A, et al.** Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 35–44.
 16. **Lin J.** Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 182–192.
 17. **Mello G, Parretti E, Fatini C, et al.** Low-molecular-weight Heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in Angiotensin-Converting Enzyme DD women. *Hypertension* 2005; 45: 86–91.
 18. **Pabinger I, Vormittag R.** Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1603–1610.
 19. **Riyazi N, Leeda M, De Vries JIP, Huijgens PC, Van Geijn HP, Dekker GA.** Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 49–54.
 20. **Ruano R, Fontes RS, Zugaib M.** Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin – a systematic review and meta-analysis of the main randomised controlled trials. *Clinics* 2005; 60: 407–414.
 21. **Sanderson DA, Wilcox MA.** The individualised birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 310–314.
 22. **Smulian JCV, Vintzileos AM, Scorzal RA, Knuppel RA.** Fetal deaths in the United States. Influence of high-risk conditions and implications for management. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1183–1189.
 23. **Subtil D, Goeusse P, Puech F, et al.** Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group: Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003; 100: 475–484.
 24. **Subtil D, Goeusse P, Houfflin-Debarge V, et al.** Essai Régional Aspirin Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Randomised comparison of uterine artery Doppler and Aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 2). *BJOG* 2003; 110: 485–491.
 25. **The GRIT study group.** Infant well-being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513–520.
 26. **Voigt M, Schneider KTM, Jährig K.** Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh U Frauenheilk* 1996; 56: 550–558.

27. **Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P.** Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; I: 1–3.
28. **Wilcox MA, Maynard PV, Chilvers CE.** The individualised birthweight ratio: a more logical outcome measure of pregnancy than birthweight alone. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 342–347.
29. **Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group.** Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 233–239.
30. **Yu YH, Shen LY, Wang ZJ, Zhang Y, Su GD.** Effect of heparin on umbilical blood flow in patients with fetal growth retardation. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2004; 24: 423–425.
31. **Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CWG, Wilkinson AR.** New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Human Development* 1987; 15: 45–52.

5 Pränatale Kortikosteroide bei Frühgeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung

Ludwig Gortner

Einleitung

Der Nutzen einer pränatalen Kortikosteroid-Applikation an die Schwangere zur Prävention relevanter Komplikationen der Frühgeburtlichkeit ist unbestritten. So wird die Häufigkeit des schweren Atemnotsyndroms (RDS) im Vergleich zur Kontrollgruppe um die Hälfte und die Mortalität um 40 % reduziert. Auch schwere Hirnblutungen treten seltener auf. Somit stellt die antenatale Kortikosteroid-Applikation eine der wirksamsten pränatalen Interventionen bei drohender Frühgeburtlichkeit dar.

Zwei wesentliche Gruppen Frühgeborener verbleiben, bei denen keine eindeutigen Daten zur Effizienz der pränatalen Kortikosteroid-Applikation beschrieben wurden: einerseits extrem unreife Frühgeborene eines Gestationsalters unter 26 Schwangerschaftswochen sowie Frühgeborene mit intrauteriner Wachstumsretardierung. Auf die letztgenannte Gruppe soll im Folgenden eingegangen werden. Hierbei wird die Darstellung in tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Studien untergliedert.

Tierexperimentelle Daten zur antenatalen Kortikosteroid-Applikation

Basispublikationen zur Wirkung antenataler Kortikosteroide unter tierexperimentellen Bedingungen wurden von *Liggins et al.* bereits Ende der 60er bzw. Beginn der 70er Jahre publiziert [7, 8]. Anfang der 70er Jahre erschien die erste klinisch kontrollierte Studie zu Effekten antenataler Kortikosteroide bei Frühgeborenen [9].

Tierexperimentell konnten folgende Haupt-Wirkungsmechanismen identifiziert werden:

1. die Induktion der Synthese surfactantassoziiierter Proteine sowie wesentlicher Surfactant-Phospholipide,
2. die Zelldifferenzierung auf der epithelialen Seite, verbunden mit
3. einer verminderten interstitiellen Flüssigkeit durch verbesserten intrapulmonalen Flüssigkeitstransport und Stimulation von Enzymsystemen mit antioxidativem Effekt (Übersicht bei [1]).

Die unter 2 und 3 genannten Effekte bedingen eine verminderte Permeabilität der alveolokapillären Membran für Plasmaproteine, so dass die Surfactant-Inaktivierung vermindert wird.

Andererseits wurden in verschiedenen Tiermodellen die pulmonalen und anderen Konsequenzen einer experimentell induzierten intrauterinen Wachstumsretardierung untersucht. Induktoren der intrauterinen Wachstumsretardierung waren Proteinrestriktion der trächtigen Tiere, Applikation einer materalen Hypoxie, Reduktion des plazentaren Blutflusses mittels einer partiellen Ligatur der Arteriae uterinae sowie eine langdauernde und hochdosierte Applikation von Kortikosteroiden (Übersicht bei [14]).

Spezifisch pulmonale Konsequenzen einer intrauterinen Wachstumsretardierung wurden im Lamm-Modell mit reduziertem Blutfluss [10] sowie an hypoxischen trächtigen Mäusen untersucht [5].

Das Modell der kortikosteroidinduzierten IUGR belegt, dass die Effekte sehr stark abhängig sind von Dosis, Zeitdauer und Zeitpunkt der pränatalen Kortikosteroid-Applikation (Übersicht bei [14]).

Eigene Voruntersuchungen beinhalten die Etablierung eines Modells der intrauterinen Wachstumsretardierung durch Verbringung trächtiger Mäuse in eine auf 10% Sauerstoffangebot reduzierte Einatemluft. Hieraus resultieren bei operativer Schnittentbindung am Tag 17 (reguläre Tragzeit rund 21 Tage) frühgeborene Mäuse mit einem Gewicht von rund 1 g in der Kontrollgruppe und rund 0,7 g in der Gruppe mit Wachstumsretardierung. Die Charakteristika der Lungenentwicklung in der wachstumsretardierten Gruppe zeigen eine deutlich verminderte Alveola-

risierung und verdickte interstitielle Septen. Darüber hinaus ist eine verminderte Messenger-RNA-Expression bei experimenteller Wachstumsretardierung der codierenden Gene der surfactantassoziierten Proteine A, B und C zu verzeichnen [5]. Das Modell bietet daher die Basis für weitere Studien. Es wird daran u. a. die Wirkung antenataler Steroide im Tiermodell der IUGR untersucht werden, da bislang keine systematischen Resultate zu dieser Problematik publiziert wurden.

Zusammenfassend belegen verschiedene tierexperimentelle Modelle die Wirkung antenatal applizierter Kortikosteroide – meist Betamethason oder Dexamethason – auf die Lungenentwicklung. Wesentliche Faktoren beinhalten die anatomische Reifung der Lunge neben einer Akzeleration der Surfactant-Synthese. Diese Erkenntnisse wurden an Tieren mit *ungestörtem* Wachstum in utero erhoben. Der Mechanismus antenatal applizierter Kortikosteroide unter den Bedingungen einer experimentell induzierten Wachstumsretardierung auf die Lungenentwicklung bleibt daher laufenden Untersuchungen vorbehalten.

Klinische Daten zur antenatalen Kortikosteroid-Applikation

Eine aktuelle Metaanalyse zu pränatal applizierten Kortikosteroiden wurde 2000 von *Crowley* publiziert (Tab. 1 [3]). Eingang in die Analyse fanden insgesamt 18 Studien an knapp 3700 Kin-

den. Diese Studien waren sehr heterogen, d. h., es wurden verschiedene Substanzen (Betamethason, Dexamethason, Hydrocortison) in unterschiedlicher Dosis und mit jeweils differenter diaplazerarter Übergangsfähigkeit verabfolgt. Auch wurden die Variablen der neonatalen Morbidität, wie Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie u. a., unterschiedlich definiert. Gleichfalls ist die Erfassung intraventrikulärer Hämorrhagien, besonders bei den Arbeiten aus den 70er Jahren aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung stehenden methodischen Voraussetzungen, inkomplett. Letztlich bleibt aber resümierend festzustellen, dass durch die Gabe pränataler Steroide sowohl die Mortalität als auch schwerwiegende weitere Komplikationen der ausgeprägten Frühgeburtlichkeit statistisch signifikant vermindert werden können.

Offene Fragen bestehen lediglich hinsichtlich der optimalen Dosis und Anzahl pränataler Kortikosteroidgaben pro Zyklus. Derzeit sollte insgesamt nur unter Studienbedingungen mehr als ein Zyklus verabfolgt werden [6], da sich durch repetitive Zyklen die

Effizienz nicht verbessert, aber die Rate unerwünschter Wirkungen, besonders auf die Entwicklung des zentralen Nervensystems, zunimmt [2]. Die Unbedenklichkeit hinsichtlich der weiteren postnatalen somatischen und intellektuellen Entwicklung wurde für einen einmaligen Zyklus mit Betamethason bis hin in das junge Erwachsenenalter belegt [13]. Völlig offen ist, inwieweit sich die Applikation pränataler Steroide bei humanen Frühgeborenen mit intrauteriner Wachstumsretardierung protektiv auswirkt.

Da die intrauterine Wachstumsretardierung in den entwickelten Ländern sehr heterogene Ursachen hat, sollten bei der Planung künftiger Studien möglichst einheitliche Entitäten mütterlicher Ursachen für die fetale Wachstumsretardierung definiert werden [4]. Eine wesentliche Grunderkrankung ist die uteroplazentare Dysfunktion mit schwangerschaftsinduzierter Hypertension. Hier sind beim Frühgeborenen nach pränataler Kortikosteroidgabe andere Effekte zu erwarten als bei infektiös induzierter Wachstumsretardierung.

Deskriptive Daten zum Effekt pränataler Kortikosteroidgabe bei Kindern

Tab. 1: Prophylaktische Gabe von Kortikosteroiden bei Frühgeburten (Cochrane Review) (modifiziert nach Crowley [3]).

18 klinische Studien an insgesamt 3700 frühgeborenen Kindern mit Daten von 1973 bis 1996	
Intervention:	24 mg Betamethason oder 24 mg Dexamethason oder 2 g Hydrocortison
Ergebnisse:	Mortalität ↓ OR 0,6
	Atemnotsyndrom ↓ OR 0,53
	Rate an intraventr. Häm. ↓ OR 0,6
	Rate der Enterokolitis ↓ OR 0,7 (unvollst. Daten)

Tab. 2: Hessische Perinatalerhebung (HEPE 3): Vergleich SGA-Kinder (<P10) mit und ohne pränatale Steroide.

	Steroide + (n=105)	Steroide – (n=78)	p
GA (Wochen)	27,8±6,7	27,4±5,7	n. s.
GW (g)	792±185	785±171	n. s.
Geschlecht m/w	62/43	45/33	n. s.
vorz. Wehen, n (%)	61 (58,1)	23 (29,5)	<0,01
Sectio; n (%)	100 (95,2)	71 (91)	n. s.
APGAR (5 min ≤5) (%)	7 (7,5)	7 (10,3)	n. s.
Mortalität; n (%)	25 (23,8)	17 (21,8)	n. s.

mit intrauteriner Wachstumsretardierung wurden u. a. aus der hessischen Perinatalerhebung (HEPE) erarbeitet [11]. Bei einer Analyse der Subgruppen Frühgeborener eines Gestationsalters von unter 32 Wochen mit einem Geburtsgewicht <P10 als Indikator für eine IUGR zeigte sich ein Unterschied zwischen der Gruppe mit gegenüber der Gruppe ohne pränatale Kortikosteroid-Vorbehandlung lediglich in der Häufigkeit vorzeitiger Wehentätigkeit (Tab. 2). Als pränatale Kortikosteroid-Vorbehandlung wurde mindestens ein kompletter Zyklus ohne zeitliche Bindung zum Geburtszeitpunkt gewertet. Die Häufigkeit des Atemnotsyndroms, der Surfactant-Applikation sowie aller anderen neonatalen Behandlungsdaten unterscheid sich in beiden Gruppen nicht (Tab. 3). Die Fallzahl in Tabelle 3 ist im Vergleich zur Tabelle 2 kleiner, da nur Patientendaten ausgewertet wurden, bei denen die Datensätze hinsichtlich der Komplikationen komplett waren. Kritisch sind die Daten jedoch dahingehend zu werten, dass die Ursa-

chen der Wachstumsretardierung sehr heterogen waren und dass der Auswertung keine prospektive Studie zugrunde lag.

In einer niederländischen Observationsstudie [12] konnten bei Frühgeborenen eines Gestationsalters von 26–32 Wochen ebenso hinsichtlich der RDS-Häufigkeit keine Unterschiede zwischen wachstumsretardierten bzw. grenzwertig wachstumsretardierten Frühgeborenen mit und ohne pränatale Kortikosteroidgabe gefunden werden. Auch waren keine Unterschiede in der Häufigkeit weiterer wesentlicher Komplikationen der Frühgeburtlichkeit zu beobachten. Eine Surrogat-Variable, definiert als neurologisch-psychiatrische Verhaltensauffälligkeiten, wurde in der Gruppe mit Steroid-Vorbehandlung seltener beschrieben. Hingegen traten nach pränataler Steroidgabe häufiger Störungen des Längenwachstums auf. Kritisch muss bei dieser Studie eingewandt werden, dass keine eindeutige Zuordnung der IUGR-Gruppen erfolgte und selbst der Indi-

kator eines Geburtsgewichts <P10 nicht einheitlich verwendet wurde.

Die Effekte einer pränatalen Betamethason-Therapie bei Feten mit Zeichen der hämodynamischen Kompromittierung eines Alters von 24–34 Wochen wurden von einer niederländischen Studiengruppe untersucht [15]. Hierbei konnten bei wesentlichen, mittels Doppler gemessenen Pulsatilitätsindices keine Akutveränderungen nach der pränatalen Behandlung mit Kortikosteroiden gemessen werden. In einem Beobachtungszeitraum von 14 Tagen kam es zu einem graduellen Abfall des Pulsatilitätsindex in der Arteria cerebri media, was jedoch weniger der medikamentösen Vorbehandlung als der Progression der Plazentainsuffizienz in ihrer Auswirkung auf den Fetus angelastet werden kann. Die Autoren schlussfolgern, dass die antenatale Applikation von Be-

tamethason bei Feten mit deutlicher intrauteriner Wachstumsretardierung keine Auswirkungen auf die mit Dopplertechnik gemessenen Flusscharakteristika besonders der zerebralen Gefäße hat.

Zusammenfassung

Aus den bisherigen experimentellen und klinischen Studien ergeben sich keine eindeutigen Daten zur Effektivität pränatal applizierter plazentagängiger Kortikosteroide bei Frühgeborenen mit Wachstumsretardierung. Dies ist dadurch zu erklären, dass sowohl die Ursachen der Wachstumsretardierung als auch die bisherigen Studienansätze sehr heterogen sind. Nach Abwägung von Nutzen und Risiko sollte die oben dargestellte Behandlung jedoch nicht unterlassen werden.

Tab. 3: Hessische Perinatalerhebung (HEPE 3): Morbidität SGA-Kinder (<P10) mit und ohne pränatale Steroide.

	Steroide + (n=80)	Steroide – (n=61)	p
RDS; n (%)	42 (52,5)	34 (55,7)	n. s.
Surfactant; n (%)	47 (49)	36 (52,5)	n. s.
masch. Beatmung	86 (81,9)	68 (87,2)	n. s.
Beatmungstage*	14,8±16,2	14,8±14,9	n. s.
BPD; n (%)	23 (28,8)	17 (27,9)	n. s.
IVH III u. IV; n (%)	2 (2,5)	2 (3,3)	n. s.
ROP; n (%)	17 (21,3)	9 (14,8)	n. s.
PDA; n (%)	16 (20)	8 (13,1)	n. s.
Hosp. (Tage)*	87,8±49,9	100,5±76	n. s.

* Mittelwert ± Standardabweichung;

RDS = Atemnotsyndrom; BPD = bronchopulmonale Dysplasie am Tag 28;

IVH = intraventrikuläre Hämorrhagie; ROP = Frühgeborenenretinopathie;

PDA = Ductus arteriosus persistens

Literatur

1. **Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Laf-
eber HN, et al.** Glucocorticoids and
lung development in the fetus and pre-
term infant. *Pediatr Pulmonol* 2001;
32(1): 76–91.
2. **Caughey AB, Parer JT.** Recommenda-
tions for repeat courses of antenatal cor-
ticosteroids: a decision analysis. *Am J*
Obstet Gynecol 2002; 189(6): 1221–6,
discussion 1226–1229.
3. **Crowley P.** Prophylactic corticosteroids
for preterm birth. *Cochrane Database*
Syst Rev 2000;2:CD000170.
4. **Gembruch U, Gortner L.** Perinatal as-
pects of preterm intrauterine growth re-
striction. *Ultrasound Obstet Gynecol*
1998; 11(4): 233–239.
5. **Gortner L, Hilgendorff A, Bahner T,
et al.** Hypoxia-induced intrauterine
growth retardation: Effects on pulmo-
nary development and surfactant protein
transcription. *Biol Neonate* 2005; 88:
129–135.
6. **Jazayeri A, Gavrilu D, Sincich T.** Re-
peated antenatal corticosteroid treat-
ments. Do they reduce neonatal morbidi-
ty? *J Reprod Med* 2001; 46(9):
788–790.
7. **Kendall JZ, Liggins GC.** The effect of
dexamethasone on pregnancy in the rab-
bit. *J Reprod Fertil* 1972; 29(3): 409–
413.
8. **Liggins GC.** Premature Parturition after
infusion of corticotrophin or cortisol
into foetal lambs. *J Endocrinol* 1968;
42(2): 323–329.
9. **Liggins GC, Howie RN.** A controlled
trial of antepartum glucocorticoid treat-
ment for prevention of the respiratory
distress syndrome in premature infants.
Pediatrics 1972; 50(4): 515–525.
10. **Maritz GS, Cock ML, Louey S, et al.**
Effects of fetal growth restriction on
lung development before and after birth:
a morphometric analysis. *Pediatr Pul-
monol* 2001; 32(3): 201–210.
11. **Reiss I, Landmann E, Heckmann M,
et al.** Increased risk of bronchopul-
monary dysplasia and increased mortal-
ity in very preterm infants being small
for gestational age. *Arch Gynecol Ob-
stet* 2001; 269(1): 40–44.
12. **Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, et**
al. Effects on antenatal corticosteroid
administration on mortality and long-
term morbidity in early preterm, growth-
restricted infants. *Obstet Gynecol*
2004;97(6):954–960.
13. **Schmand B, Neuvel J, Smolders-de**
Haas H, et al. Psychological develop-
ment of children who were treated anten-
atally with corticosteroids to prevent
respiratory distress syndrome. *Pediatrics*
1990; 86(1): 58–64.
14. **Vuguin P.** Animal models for assessing
the consequences of intrauterine growth
restriction on subsequent glucose me-
tabolism of the offspring: a review. *J*
Matern Fetal Neonatal Med 2002; 11(4):
254–257.
15. **Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecher**
K, et al. Effect of antenatal glucocorti-
coid therapy on arterial and venous blood
flow velocity waveforms in severely
growth-restricted fetuses. *Ultrasound*
Obstet Gynecol 2004; 23(6): 584–589.

6 Epidemiologie und Sozioökonomie der intrauterinen Wachstumsrestriktion

*Renate L. Bergmann, Karl E. Bergmann, Rolf Richter,
Joachim W. Dudenhausen*

Einleitung

Bei einer intrauterinen Wachstumsrestriktion kann sich das Wachstumspotenzial des Feten nicht voll entfalten. Um diese Diagnose stellen zu können, muss man einen Indikator sowohl für das Potenzial als auch für das Nichterreichen dieses Potenzials haben, denn beides kann nur indirekt ermittelt werden. Wenn das Neugeborene nach der Entbindung vermessen wird oder durch eine Ultraschallaufnahme die Dimensionen des Fetus aufgezeichnet werden, wird nur das Endprodukt vorausgegangenen Wachstums betrachtet, dessen Position innerhalb der Streuung von Messwerten einer normativen Stichprobe als normal oder abweichend bewertet wird. Ist diese repräsentativ für die Population, aus der das Kind stammt, kann man festlegen, dass z. B. ein Gewicht, das weniger als 10% der Gleichaltrigen (gleichen Gestationsalters) beträgt, zu niedrig ist (Small For Gestational Age/SGA oder mangelgeborenes Kind). Man geht dann davon aus, dass unter diesen 10% eher Neugeborene oder Feten zu finden sind, die tatsächlich ihre Wachstumspotenz nicht erreicht haben im Gegensatz zu den normal gewachsenen

Neugeborenen (Appropriate For Gestational Age/AGA). Wer noch sicherer den Bereich des eingeschränkten Wachstums finden möchte, kann sich auch auf die 3. Perzentile als Schwellenwert festlegen. Wie treffsicher dieser Schwellenwert ist, ist nicht genau zu sagen. Klinische Erfahrung hilft uns, die verwandten Wachstumskurven zu relativieren.

Da das Geburtsgewicht des Kindes mit der Körpergröße der Mutter und auch ein wenig des Vaters zusammenhängt, gibt es inzwischen Wachstumskurven, die diese biologischen Voraussetzungen berücksichtigen. Auch die Parität der Mutter (Erstgeborene sind leichter), ihre ethnische Zugehörigkeit und vor allem das Geschlecht des Kindes (Mädchen sind leichter) werden in diesen individualisierten oder maßgeschneiderten Wachstumskurven berücksichtigt [10]. Ob das Körpergewicht der Mutter, ihre Gewichtszunahme oder sogar das Rauchen bei der Beurteilung des fetalen Wachstums weggepuffert werden sollen, muss hingegen kritisch beurteilt werden. Denn die Adaptation an einen Risikofaktor würde die pathologische Wachstumsaberration oft und fälschlich zu einem normalen Befund machen.

Untersuchungen zur intrauterinen Wachstumsrestriktion

Die Ultraschalluntersuchung bietet die Möglichkeit, den longitudinalen Verlauf des fetalen Wachstums zu verfolgen, z. B. dessen Abweichung vom eigenen Perzentilenkanal nach unten als beginnende Wachstumsrestriktion zu erkennen. Da bei einer schlechten nutritiven Versorgung des Feten zunächst die lebenswichtigen Organe geschont werden, findet man zuerst eine Verminderung von Gewichtsindikatoren, später der Längenmaße und ganz zum Schluss geringeres Kopfwachstum. Während früher die Unterscheidung zwischen harmonischer und disharmonischer Wachstumsrestriktion bei einem Neugeborenen half, den Beginn der Mangelversorgung zu schätzen (harmonisch war sie bei frühem Beginn bzw. bei besonderer Intensität), können jetzt im Ultraschall Zeitpunkt

und Ausmaß direkt beurteilt, und es kann entsprechend gehandelt werden [14, 26]. Da die Frühgeburt einen pathologischen Zustand per se darstellt, wird man unter Frühgeborenen viel häufiger auch restringiertes Wachstum finden [30].

Die epidemiologischen Untersuchungen zur intrauterinen Wachstumsrestriktion und deren Risikofaktoren basieren vor allem auf Daten von Neugeborenen (unterschiedlichen Gestationsalters). Ultraschalluntersuchungen wurden für diese Analysen bisher kaum genutzt.

Mithilfe der Berliner Perinataldaten der Jahre 1993–1999 haben wir den Anteil der Neugeborenen mit einem niedrigen Geburtsgewicht (Low birth Weight/LBW <2500 g), den Anteil der Frühgeborenen/FG (<37 Wochen) und den Anteil von SGA-Neugeborenen mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile einer vorher festgelegten Norm berechnet (Abb. 1). Danach gibt es

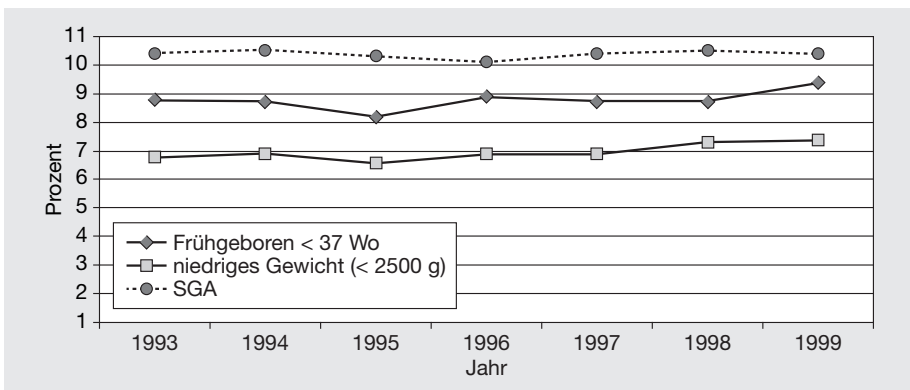


Abb. 1: Prävalenz von Frühgeburt (≤ 37 SSW), niedrigem Geburtsgewicht (<2500 g) und SGA <10. Perzentile (vorher festgelegter Wert) in den Jahren 1993–1999 in Berlin und geschätzte Rate von intrauterin wachstumsrestringierten Neugeborenen (n = 202 550).

weniger Neugeborene mit niedrigem Geburtsgewicht (<2500 g) und weniger Frühgeborene als SGA-Neugeborene, aber gerade deren Anzahl nimmt signifikant zu, während die von SGA kaum schwankt. Unter den SGA-Neugeborenen werden viele eine Wachstumsrestriktion aufweisen, deren Prävalenz ist aber nicht bekannt. Offensichtlich ist SGA bei uns der am häufigsten vorkommende Typ von kleinen Neugeborenen.

Intrauterine Mangelernährung in Entwicklungsländern und reichen Industriestaaten – ein Vergleich

Eine Untersuchung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) über das Ausmaß einer intrauterinen Mangel-

versorgung in Entwicklungsländern basierte auf Statistiken der einzelnen Länder zu den Geburtsgewichten Reifgeborener, da sich die Gestationsalter Frühgeborener nur ungenau feststellen ließen. Mithilfe einer Regressionsgleichung, die bereits 1982 publiziert worden war [27], wurde der Anteil Reifgeborener mit niedrigem Geburtsgewicht (<2500 g) berechnet, die an einer intrauterinen Wachstumsrestriktion gelitten haben mussten (Intrauterine Growth Retarded Low Birth Weight/ IUGR-LBW) [9]. Wegen der geringen Treffsicherheit einer ähnlichen Regressionsgleichung für reiche Nationen wurde die Häufigkeit von IUGR-LBW nur für Entwicklungsländer berechnet (Abb. 2). Die höchsten Raten fanden sich in Asien, den Inseln des Stillen Ozeans, Lateinamerika sowie Mittel- und Westafrika. Die gewichtete Sum-

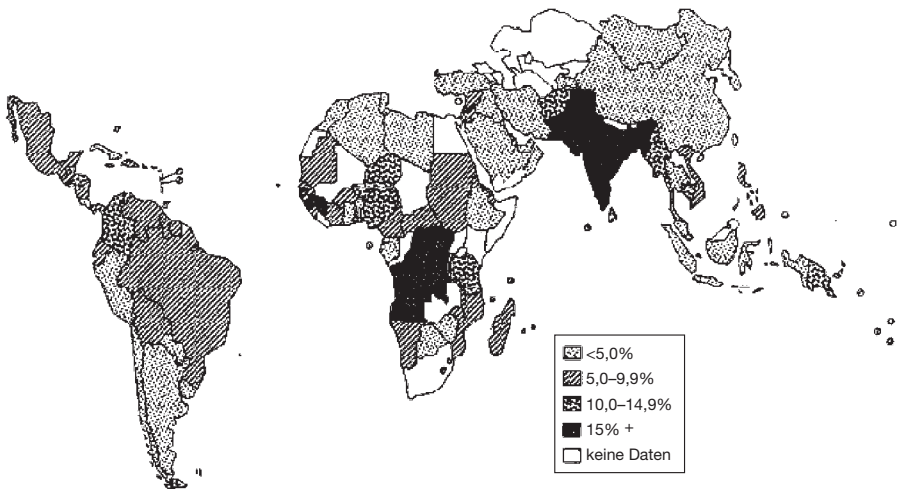


Abb. 2: Prävalenz von SGA-LGA in Entwicklungsländern (nach De Onis et al. [9]).

me der IUGR-LBW-Neugeborenen beträgt nach diesen Berechnungen in Entwicklungsländern 11 % (Tab. 1).

Niedriges Geburtsgewicht (LBW), unabhängig vom Gestationsalter, haben in Entwicklungsländern 16 %, als SGA werden (nach internationalen Standards für entwickelte Länder) 24 % klassifiziert. In reichen Ländern sollen nur 2 % der Reifgeborenen zu den IUGR-LBW-Neugeborenen zählen, d. h., in Entwicklungsländern ist der Anteil termingeborener Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht, die eine intrauterine Mangelversorgung erlitten haben, 6-mal so hoch wie bei uns. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass bei uns, wie in den armen Ländern, Frühgeborene besonders häufig mangelernährt sind und dass vor allem bei uns auch unter den über 2500 g wiegenden Kindern solche mit einer Wachstumsrestriktion zu finden sind. Verglichen mit den Prävalenzen von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht und den Frühgeburten ist in Entwicklungsländern die intrauterine Mangelernährung

das größere Problem, während bei uns die Frühgeburt überwiegt und weiterhin zunimmt [3, 9].

Während in wohlhabenden Nationen die meisten Kinder mit intrauteriner Wachstumsrestriktion in den ersten zwei Jahren ein Aufholwachstum zeigen, das u. U. auch überschießend ist und zu einer ungünstigen Programmierung hinsichtlich späterer metabolischer Krankheiten führt (s. Kap. 1), bleibt bei postnatal bestehender langfristiger Mangelversorgung auch das Längenwachstum der Kinder hinter ihren Möglichkeiten zurück, d. h., sie werden schließlich kleine Erwachsene [29]. Eine geringe Körpergröße der Schwangeren ist ein Risikofaktor für niedriges Geburtsgewicht, d. h., der Anteil von SGA-Neugeborenen wird in dieser Population größer und auch der Anteil mangelernährter mit pathologischer Wachstumsrestriktion. In Entwicklungsländern spielt somit die Mangelernährung über mehrere Generationen für das häufige Vorkommen von kleinen Neugeborenen eine Rolle,

Tab. 1: Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht (LBW <2500 g), Untergewicht (SGA <10. Perzentile) und wachstumsrestringierten Reifgeborenen (SGA-LBW reifgeboren <2500 g, ≥37 Wochen) in Entwicklungsländern, verglichen mit Schätzungen für wohlhabende Nationen (aus *De Onis et al.* [9]).

Indikator für Entwicklungsländer	% Prävalenz (Bereich)	Betroffene pro Jahr
IUGR-LBW reifgeboren	11 (1,9–20,9)	13 699 000
LBW	16 (5,8–28,3)	20 423 000
SGA	24 (9,4–54,2)	29 639 000
Schätzung für wohlhabende Länder		
IUGR-LBW reifgeboren	2	
LBW	6	
SGA	10	

ein Prozess, der über mehrere Generationen eskaliert. Wenn diese Schwangeren Nahrungssupplemente erhalten, füllen sie oft zuerst ihre eigenen Körperreserven auf, und erst danach wird die derzeitige intrauterine Versorgung verbessert [28].

Bei kurzen umschriebenen Hungerzeiten in einer vorher knapp ernährten Bevölkerung, wie sie in den blockierten holländischen Städten während des Zweiten Weltkriegs vorkam, sanken die Geburtsgewichte um durchschnittlich etwa 250 g [27]. Bei uns dagegen profitieren fast alle Feten von den Energiereserven, die bereits zu Beginn der Schwangerschaft im Körper der Mutter gespeichert worden sind. Obwohl das Gewicht zu Beginn der Schwangerschaft und die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft Einflussfaktoren für das Geburtsgewicht des Kindes sind, spielen sie in unserer Gesellschaft eine geringe Rolle als Ursache der intrauterinen Mangelernährung. Die damit zusammenhängenden Probleme in Überflusgesellschaften wie der unseren sind eher im häufigen Vorkommen von Adipositas und einer übermäßigen Gewichtszunahme in der Schwangerschaft zu suchen. Sie führen zu Diabetes der Mutter und einem pathologisch überschießenden intrauterinen Wachstum [4].

Aber auch in unseren Wohlstandsgesellschaften könnte ein „Hidden Hunger“, d.h. eine Fehlernährung, das Wachstum des Feten beeinflussen. In einer Fall-Kontrollstudie aus Australien waren der Konsum von Fisch, Vitamin-Mineralstoff-Supplementen und koh-

lenhydratreichen Nahrungsmitteln sowie im letzten Schwangerschaftsmonat auch von Eisensupplementen (schwache) Schutzfaktoren gegen SGA [18]. Obwohl hier, wie in anderen Studien, statistisch hinsichtlich weiterer Einflussfaktoren kontrolliert wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt vor allem durch nicht berücksichtigte Co-Variablen produziert wurde und unter unseren Bedingungen selbst eine Fehlernährung keine großen Auswirkungen auf das Vorkommen der Wachstumsrestriktion hat [17].

Risikofaktoren für intrauterine Wachstumsrestriktion

In Berlin nahm die Prävalenz untergewichtiger Neugeborener in den Jahren 1993–1999 zu (Tab. 2). Mehrlinge hatten ein fast 7fach erhöhtes Risiko gegenüber Einlingen, untergewichtig zu sein. Über 50% der Mehrlinge hatten ein Geburtsgewicht unter 2500 g – verglichen mit etwa 5% der Einlinge –, ihr Anteil nimmt jedes Jahr zu, was mit dem verzögerten Kinderwunsch vieler Frauen und einer Infertilitätsbehandlung zusammenhängt [3]. Dass eine Mehrlingsschwangerschaft zu den Risikofaktoren für eine pathologische Wachstumsrestriktion gehört, lässt sich auch daran erkennen, dass die Entwicklungs- und Wachstumsprognose für Zwillinge schlechter ausfällt als die für Einlinge [22, 29].

Bei Raucherinnen und Schwangeren mit einer Hypertonie ist das Risiko für intrauterine Wachstumsrestriktion auf

das 2- bis 3fache erhöht, im Falle von Feten mit Fehlbildungen etwa doppelt so hoch wie in normalen Schwangerschaften. Diabetes in der Schwangerschaft sowie das prägravide Gewicht und die Gewichtszunahme der Mutter waren „schützende“ Faktoren. Obwohl bei weiblichen Feten und bei Erstgeborenen die SGA-Rate größer ist, rechtfertigen diese Merkmale noch nicht, ein Gewicht unter der 10. Perzentile von gemeinsamen Wachstumskurven als pathologisch zu werten. Geschlechts- und paritätsspezifische Wachstumskurven hätten das korrigiert. Leider sind die soziodemografischen Angaben in der Berliner Perina-

talstatistik nicht brauchbar. Dass deutsche Nationalität eher ein erhöhtes Risiko für eine Wachstumsrestriktion darstellt, hängt vor allem mit den späten, induzierten Schwangerschaften zusammen.

Die schleswig-holsteinischen Perinataldaten enthalten (im Gegensatz zu Berlin) besser brauchbare Indikatoren für die sozioökonomische Situation der Mutter. Eine Analyse der Daten aus den Jahren 1990, 1995 und 1999 zeigte, dass auch bei Berücksichtigung der in Berlin gefundenen Risikofaktoren eine schlechte sozioökonomische Situation das Risiko für Untergewicht vergrößert [21] (Tab. 3). Die fehlende

Tab. 2: Risikofaktoren für ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (SGA, gemäß einer klinikinternen Perzentilenkurve) der in den Jahren 1993–1999 in Berlin Geborenen (n = 168 403) nach Daten der Berliner Perinatalerhebung. Logistische Regression unter simultaner Berücksichtigung aller übrigen Faktoren, adjustierte Odds Ratios (OR) und 95 % Konfidenzintervalle (95 % CIs). Eine OR gilt als signifikant, wenn das 95% CI die 1 nicht einschließt: Bei über 1 handelt es sich um ein erhöhtes Risiko, bei unter 1 um ein vermindertes, d. h., alle hier aufgeführten Risikofaktoren zeigen einen signifikanten Zusammenhang (P < 0,001).

Risikofaktor	adjustierte OR	95% CI
Kalenderjahr (pro Jahr)	1,02	1,01–1,03
Mehrling (ja/nein)	6,55	6,14–6,97
Mädchen (ja/nein)	1,70	1,65–1,76
Erstgeburt (ja/nein)	1,85	1,79–1,92
Fehlbildung (ja/nein)	1,60	1,45–1,79
Mutter deutsch (ja/nein)	1,11	1,07–1,16
Alter der Mutter (pro Jahr)	1,01	1,01–1,01
Raucherin (ja/nein)	2,30	2,22–2,39
Hypertonie (ja/nein)	3,43	3,11–3,77
Körpergröße der Mutter (pro cm)	0,97	0,97–0,97
prägravidες Gewicht der Mutter (pro kg)	0,97	0,97–0,97
Gewichtszunahme (pro kg)	0,92	0,92–0,93
Diabetes (ja/nein)	0,66	0,58–0,76

Teilnahme an der Schwangerenvorsorge und psychosozialer Stress tragen möglicherweise dazu bei, die geringen Ressourcen aufzubrechen und das Risiko für eine Mangelgeburt noch zu erhöhen.

Ähnliche Risikofaktoren fanden sich auch in einer Analyse krankenhausspezifischer Neugeborenenendaten in Montreal, wobei nur Einlinge berücksichtigt wurden, die zwischen 1978 und 1996 dort geboren worden waren. Es wurde eine Unterteilung vorgenommen gemäß dem geschlechts- und krankenhausspezifischen mittleren Geburtsgewicht in solche, die normalgewichtig, leicht untergewichtig (leichte IUGR, unter der 10. Perzentile) oder schwer

untergewichtig waren (schwere IUGR, unter der 2,5. Perzentile) (Tab. 4). Das Risiko für eine leichte, besonders aber für eine schwere Mangelgeburt war etwas größer bei nichtverheirateten Müttern und solchen mit geringer Schulbildung. Diese soziodemografischen Aspekte blieben bestehen, obwohl in der Regressionsgleichung alle anderen Faktoren, die auch in der Berliner Perinatalstatistik bedeutsam waren, simultan berücksichtigt wurden. Allerdings fällt hier wegen der andersartigen Kategorisierung ein sehr niedriger BMI der Mutter als bedeutsamer Risikofaktor auf. Das größte Risiko war hier (es ging nur um Einlinge) nicht der soziale Indikator, sondern die schwangerschafts-

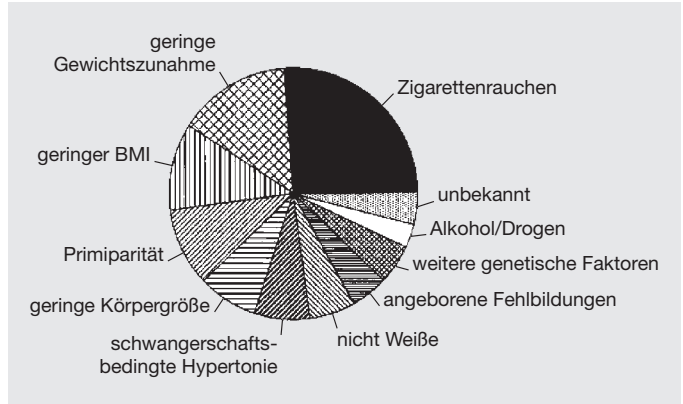
Tab. 3: Soziale Risikofaktoren für reifgeborene Untergewichtige (SGA-LBW) nach Daten der schleswig-holsteinischen Perinatalstatistik von 1990, 1995 und 1999. Logistische Regression mit adjustierten OR (95 % CI), n = 182 444. Es werden nur ausgewählte Risikofaktoren der ganzen Kovariablenliste hier präsentiert (nach *Reime et al.* [21]).

Risikofaktor	adjustierte OR (95% CI)
Alter	
19–34 (Referenzkategorie)	1,0
35–39	1,37 (1,25–1,49)
40–52	2,01 (1,69–2,39)
Berufsgruppe	
abgeschlossene Ausbildung (Referenzkategorie)	1,0
Student/in Ausbildung	1,12 (0,92–1,36)
arbeitslos	1,27 (1,05–1,53)
Arbeiterin	1,33 (1,16–1,54)
Partnerschaft u. a.	
mit Partner (Referenzkategorie)	1,0
alleinstehend	1,16 (1,05–1,28)
Raucherin	1,45 (1,34–1,53)
keine Schwangerenvorsorge	1,66 (1,51–1,88)
psychosozialer Stress	1,77 (1,59–1,97)

Tab. 4: Risikofaktoren für eine geringe (geschlechtsspezifische < 10. Perzentile) und eine schwere (geschlechtsspezifische < 2,5. Perzentile) Mangelgeburt (IUGR) in Montreal. 1978–1996, n = 65 280 Einlinge. Logistische Regression unter simultaner Berücksichtigung (adjustiert) aller anderen Risikofaktoren [13]. OR und 95 % CI s. Tabelle 3.

Risikofaktor	geringe IUGR		schwere IUGR	
	adjust. OR	95% CI	adjust. OR	95% CI
unverheiratet	1,08	0,99–1,17	1,34	1,16–1,54
Ausbildung der Mutter (Jahre)				
≤10	1,29	1,13–1,46	1,45	1,12–1,86
11–12	1,08	0,97–1,19	1,32	1,08–1,62
13–15	1,00	0,90–1,11	1,39	1,13–1,71
≥16 (Referenzkategorie)	1,00	–	1,00	–
Alter der Mutter (Jahre)				
<20	0,85	0,7–1,04	0,83	0,60–1,13
20–34 (Referenzkategorie)	1,00	–	1,00	–
≥34	1,10	1,00–1,20	1,36	1,16–1,61
Primiparität	1,61	1,51–1,72	2,05	1,81–2,31
Größe der Mutter (cm)				
≥157,5 (Referenzkategorie)	1,00	–	1,00	–
<157,5	1,73	1,60–1,87	1,90	1,64–2,20
BMI der Mutter (kg/cm²)				
<19,8	1,69	1,55–1,85	1,92	1,62–2,26
19,8–26,0 (Referenzkategorie)	1,00	–	1,00	–
>26,0–29,0	0,70	0,59–0,85	1,01	0,75–1,35
>29,0	0,60	0,49–0,74	0,72	0,52–1,01
Gewichtszunahme (kg/Woche)				
>0,17 (Referenzkategorie)	1,00	–	1,00	–
≤0,17	1,56	1,42–1,73	1,89	1,58–2,26
Diabetes	0,96	0,79–1,15	0,77	0,54–1,11
Hypertonie vor der Schwangerschaft	2,24	1,47–3,39	3,45	2,18–5,4
Schwangerschaftsbedingte Hypertonie				
keine (Referenzkategorie)	1,00	–	1,00	–
milde	1,10	0,97–1,23	2,41	2,04–2,85
schwere	4,55	3,48–5,77	18,50	14,43–23,71
Rauchen (Zigaretten/Tag)				
0 (Referenzkategorie)	1,00	–	1,00	–
1–10	1,54	1,39–1,70	1,93	1,61–2,31
≥11	2,21	2,03–2,40	3,36	2,92–3,86

Abb. 3: Attributive Risiken (bevölkerungsbezogen) für SGA in Wohlstandsnationen (25% rauchen in der Schwangerschaft), z. B. USA (nach Kramer et al. [12]).



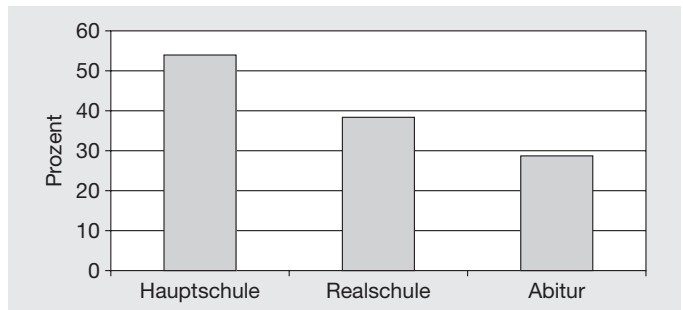
induzierte (schwere) Hypertonie. Alkohol- oder Drogenkonsum waren nicht erfasst worden.

Da die einzelnen Faktoren in der Bevölkerung unterschiedlich häufig vorkommen, entsteht ein anderer Eindruck von ihrer Wertigkeit, wenn man das Risiko entsprechend dem Vorkommen gewichtet. Werden diese Faktoren für ein entwickeltes Land, z. B. des nordamerikanischen Kontinents, anteilmäßig eingetragen, wie von Kramer et al. [12] in dem Risiko-Kreis in Abbildung 3, dann zeigt sich, dass das Rauchen der Mutter in der Schwanger-

schaft das größte attributive Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht ist. Danach folgen geringer Body-Mass-Index, niedrige Gewichtszunahme sowie Primiparität und geringe Körpergröße der Mutter.

Die letztgenannten mütterlichen Faktoren werden eher zu einem nicht pathologischen, konstitutionellen Untergewicht führen, während Rauchen und schwangerschaftsbedingte Hypertonie (PIH), kongenitale Anomalien und weitere genetische Faktoren sowie Alkohol und Drogen zu einer pathologischen Wachstumsrestriktion beitragen.

Abb. 4: Prävalenz von aktuell rauchenden deutschen Frauen, geschichtet nach Schulbildung, Daten des Bundesgesundheits surveys 1998 (nach Lampert, Thamm [15]).



Dieses Risikomuster sieht völlig anders aus als z. B. bei der Frühgeburt [12]. Die höhere Prävalenz von Mangelgeborenen, aber auch Frühgeborenen unter den farbigen Einwohnern in den USA weist auf soziodemografische Unterschiede hin, die nicht nur in der Ausbildung und den geringen finanziellen Ressourcen zu suchen sind, denn die mexikanischstämmigen, sozioökonomisch ebenfalls benachteiligten amerikanischen Frauen bringen eher schwerere Kinder zur Welt [19].

Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Merkmalen und Ursachen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion

Rauchende Frauen und Schwangere kommen bei uns häufiger in sozial

schwachen Schichten vor [2, 15] (Abb. 4 und 5). Eine prospektive Studie ergab, dass Rauchen bei Müttern mit geringer Schulbildung das Geburtsgewicht ihres Kindes viel stärker reduzierte als bei Frauen mit Abitur [23] (Abb. 6).

In einer Studie aus Brasilien konnte gezeigt werden, dass Frauen aus einer reichen Stadt häufiger rauchten als die aus einer armen, dass dann aber die Prävalenz von Mangelgeborenen in diesen beiden Städten gleich war [8]. Kaffeekonsum wirkt erst in sehr hohen Dosen (> 600 mg Coffein) wachstumseinschränkend auf den Fetus; ob eine soziale Schichtung bei einem hohen Kaffeekonsum unter Schwangeren besteht, ist nicht bekannt [5]. Drogen- und hoher Alkoholkonsum gehen mit sozialem Abstieg einher. Diese teratogenen Noxen führen auch zur Wachstumsrestriktion [25]. Eine Erhebung bei Berliner Schwangeren zeigte aber,

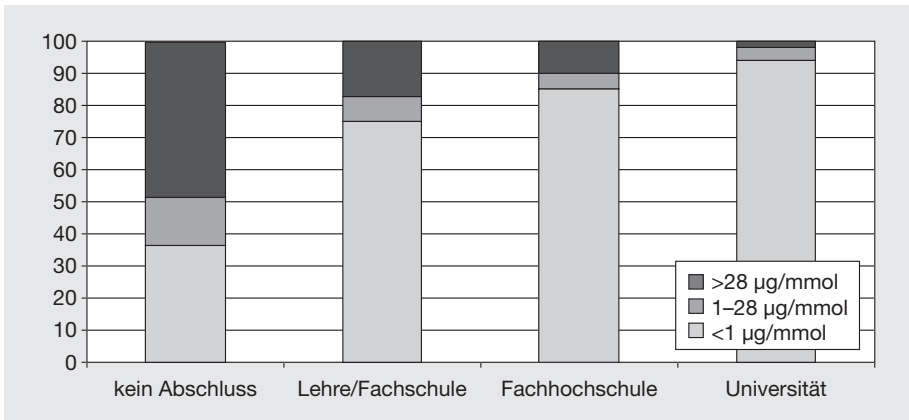
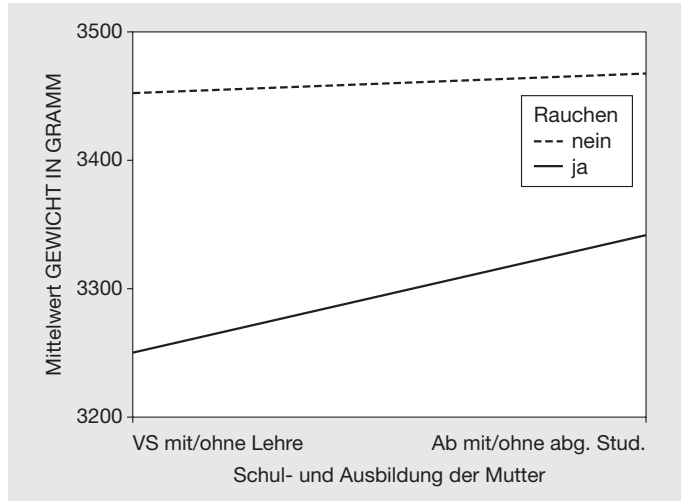


Abb. 5: Cotinin/Creatinin-Quotienten im Urin Berliner Schwangerer nach Bildungsstand. $\geq 28 \mu\text{g}/\text{mmol}$ kennzeichnet rauchende, $>1-8 \mu\text{g}/\text{mmol}$ gelegentlich oder passiv rauchende, $< 1 \mu\text{g}/\text{mmol}$ nicht rauchende Schwangere (Schumann: Inauguraldissertation 2006 [2]).

Abb. 6: Einfluss der mütterlichen Schulbildung und des Rauchens in der Schwangerschaft auf das Geburtsgewicht des Kindes (VS: Volksschule, Ab: Abitur) [23].

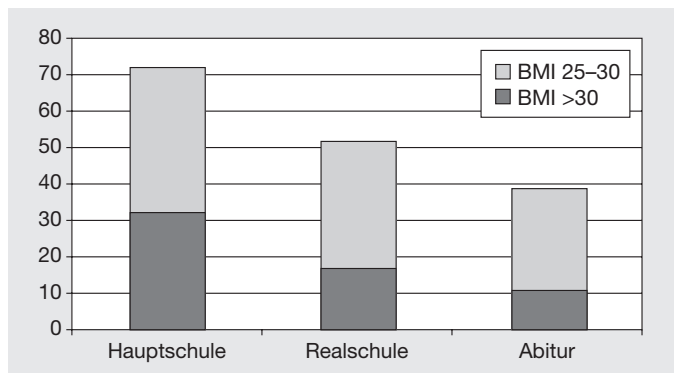


dass ein geringer bis mäßiger Alkoholkonsum häufiger bei höherem sozioökonomischen Status zu finden war [1]. Diese Mengen könnten durchaus auch schon wachstumseinschränkend wirken [11].

Schwere körperliche Arbeit erhöht das Risiko für eine Wachstumsrestriktion [7]. Dies trifft nicht zu für die Berufstätigkeit der Schwangeren über-

haupt [6], was im Mutterschutzgesetz berücksichtigt wird. Der Kinderwunsch wird von Frauen mit einem anspruchsvollen Beruf hinausgeschoben, eine Infertilitätsbehandlung ist bei älteren Frauen wahrscheinlicher. Diese führt häufiger zu Mehrlingsschwangerschaften, d.h., hierbei kommt es mit steigendem Sozialstatus zur Risikoerhöhung.

Abb. 7: Prävalenz von Übergewicht (BMI 25–30) und Adipositas (BMI ≥30) bei deutschen Frauen, geschichtet nach Sozialstatus, aus den Erhebungen des telefonischen Gesundheitssurveys 2003 (nach Mensing et al. [16]).



Im Gegensatz zu den Entwicklungsländern ist bei uns nicht die Unterernährung, sondern die Adipositas das vorherrschende Bevölkerungsproblem, dessen Prävalenz mit absinkendem Sozialstatus ansteigt [16] (Abb. 7). Sie schützt vor einer Mangelgeburt, führt aber zu vielen anderen Schwangerschaftskomplikationen, u. a. zu erhöhtem Blutdruck, der wiederum das Risiko einer Wachstumsrestriktion erhöht.

Zusammenfassung

Das Rauchen der Schwangeren ist ein vermeidbares, bei uns besonders unter sozioökonomisch schlechten Bedingungen verbreitetes Risiko für eine Wachstumsrestriktion. Die Primärprävention der Wachstumsrestriktion sollte sich daher vor allem mit der Entwöhnung von Raucherinnen sowie mit einer frühen Gesundheitsförderung beschäftigen, die bereits den Einstieg in die Raucherkarriere verhindert.

Literatur

1. **Bergmann RL, Richter R, Milto C, Dudenhausen JW.** Epidemiologie des Alkoholkonsums in der Schwangerschaft. In: Bergmann RL, Spohr HL, Dudenhausen JW, eds. Alkohol in der Schwangerschaft. München: Urban & Vogel, 2006.
2. **Bergmann RL, Schumann S, Richter R, Dudenhausen JW.** Rauchverhalten von Schwangeren in Berlin. Publikation in Vorbereitung, 2007.
3. **Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Dudenhausen JW.** The prevalence of preterm deliveries has not changed over 7 years: the impact of multiple births. *J Perinat Med* 2004; 32: 234–239.
4. **Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW.** Secular trends in neonatal macrosomia in Berlin: influences of potential determinants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 244–249.
5. **Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrandt K, Leaderer BP.** Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 456–466.
6. **Busse H, Bergmann E, Menzel R.** Einflußgrößen auf das Geburtsgewicht. In: Laser U, Sassen G, Murza P, Sabo P, eds. Prävention und Gesundheitserziehung. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1987: 717–724.
7. **Ceron-Mireles P, Harlow SD, Sanchez-Carillo CJ.** The risk of prematurity and small for gestational age birth in Mexico City. *Am J Publ Health* 1996; 86: 825–831.
8. **De Farias Aragão VM, Barbieri MA, Moura da Silva AA, Bettiol H, Sousa Ribeiro V.** Risk factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian Cities. *Pediatr Res* 2005; 57: 674–679.
9. **De Onis M, Blössner M, Villar J.** Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: S5–S15.
10. **Gardosi J.** The application of the individualised fetal growth curves. *J Perinat Med* 1998; 26: 37–142.
11. **Ikonomidou C, Olney JW.** Neurodegeneration and the fetal alcohol syndrome. In: Bergmann RL, Spohr HL, Dudenhausen JW, eds. Alkohol in der

- Schwangerschaft. München: Urban & Vogel, 2006.
12. **Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L.** Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2000; 14: 194–210.
 13. **Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher R.** Are all growth restricted newborns created equally? *Pediatr* 1999; 103: 599–602.
 14. **Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Dougherty GE, Willis DM, Usher RH.** Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics* 1990; 86: 18–26.
 15. **Lampert T, Thamm M.** Soziale Ungleichheit des Rauchverhaltens in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt* 2004; 47: 1033–1042.
 16. **Mensing GBM, Lampert T, Bergmann E.** Übergewicht und Adipositas in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*. Online-Publikation 04.11.2005; <http://springerlink.metapress.com/media>.
 17. **Merialdi M, Carolli G, Villar J, et al.** Nutritional intervention during pregnancy for the prevention and treatment of impaired fetal growth: an overview of randomized controlled trials. *J Nutr* 2003; 133: 1626–1631.
 18. **Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, et al.** Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case control study. *Arch Dis Child* 2004; 89: F431–F435.
 19. **Overpeck MD, Hediger ML, Zhang J, Trumble AC, Klebanoff MA.** Birth weight for gestational age of Mexican American infants born in the United States. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 943–947.
 20. **Plagemann A.** Spätfolgen der intrauterinen Prägung, s. Kap. 1 in diesem Buch.
 21. **Reime B, Ratner PA, Tomaselli-Reime SN, Kelly S, Schuecking BA, Wenzlaff P.** The role of mediating factors in the association between social deprivation and low birthweight in Germany. *Soc Sci Med* 2006; 62: 1731–1744.
 22. **Ronalds GA, De Stavola BL, Leon DA.** The cognitive cost of being a twin: evidence from comparison within families in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1306–1309.
 23. **Schaffer CH, Bergmann RL, Gravens-Mueller L, Krumholz S, Bergmann KE, Dudenhausen JW.** Rauchen während der Schwangerschaft oder niedriger Sozialstatus. Welches ist das größte Risiko für ein geringes Geburtsgewicht? *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61: 761–765.
 24. **Smith CA.** Effects of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944–1945). *J Pediatr* 1947; 30: 229–243.
 25. **Spohr HL.** Maternale Ursachen des intrauterinen Kleinwuchses. *Kinderärztliche Praxis* 2004; Sonderheft: 9–12.
 26. **Villar J, Belizan JM.** The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Survey* 1982a; 37: 499–506.
 27. **Villar J, Belizan JM.** The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developed and developing countries. *Am J Obstet Gynecol* 1982b; 143: 798–803.
 28. **Winkvist A, Habicht JP, Rasmussen KM.** Linking maternal and infant benefits of a nutritional supplement during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 656–661.
 29. **Yanney M, Marlow N.** Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Seminars in Neonatology* 2004 (www.elsevierhealth.com/journals/siny).
 30. **Zeitlin J, Ancel PY, Saurell-Cubizolles AJ, Papiernick E.** The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 750–758.

Autoren

Becker Rolf, Prof. Dr., Facharzt für Frauenheilkunde, Kurfürstendamm 199, 10719 Berlin

Bergmann, Karl E., Prof. Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Bergmann, Renate L., Prof. Dr., Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Dudenhausen, Joachim W., Prof. Dr., Direktor der Klinik für Geburtsmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow – Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Gortner, Ludwig, Prof. Dr., Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kirrberger Str., 66421 Homburg (Saar)

Harder, Thomas, Dr., Stellv. Leiter der Arbeitsgruppe „Experimentelle Geburtsmedizin“, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow – Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Plagemann, Andreas, Prof. Dr., Leiter der Arbeitsgruppe „Experimentelle Geburtsmedizin“, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow – Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Richter, Rolf, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Robel-Tillig, Eva, Prof. Dr., Universitäts-Kinderklinik Leipzig, Philipp-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig

Rodekamp, Elke, Dr., Arbeitsgruppe „Experimentelle Geburtsmedizin“, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow – Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin

Tutschek, Boris, Priv.-Doz., Dr., Pränatal-Medizin München, Lachnerstr. 20, 80639 München

