



Foto: Thinkstock

**APP-ChildGrowth**

Mit diesem einfach zu bedienenden App kann der Wachstumsverlauf, der Gewichtsverlauf und der BMI-Verlauf des Kindes protokolliert und mit Normdaten verglichen werden. Eine Beschreibung über die Bedeutung der Werte und Kurven ist Bestandteil der Applikation.

# Zu klein zur Welt gekommen

Die Hypothese der vorgeburtlichen Ursache späterer Krankheiten

**Mögliche Ursache eines zu klein geborenen Kindes ist die ungenügende Versorgung der Plazenta mit Nährstoffen. Allerdings hat das Kind nach der Geburt etwa zwei Jahre Zeit, um sein Wachstum an das ihm genetisch vorgegebene Muster anzupassen.**

Je kleiner das Neugeborene, desto grösser ist das Risiko, später an einem Herzinfarkt zu sterben. 1989 publizierte David J. Barker, Professor für kardiovaskuläre Medizin in Oregon, die ersten Arbeiten über den Zusammenhang zwischen späterer Herzkrankheit und Geburtsgewicht. Er konnte zeigen, dass Männer mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g ein erhöhtes Risiko haben, später an einem Herzinfarkt zu sterben. Und weitere Studien folgten: Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck und Schlaganfall korrelierten mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht. Doch welche Mechanismen spielen hier? Wie kommt man vom Untergewicht bei Geburt zum späteren Herzinfarkt?

Geht es Mutter und Kind während der Schwangerschaft gut, entwickelt sich das Gewicht des Kindes entsprechend dem Schwangerschaftsalter normal. Ist die Zufuhr an Nährstoffen durch die Plazenta ungenügend, erhält das Kind für den Rest

seines Lebens ein etwas anderes Stoffwechselprogramm, das im Lauf von Jahrtausenden in der Menschheit als Reaktion auf wiederholte grosse Hungersnöte entstanden ist. Hungerperioden dauerten in der Regel nicht nur neun Monate, sondern weit über die Schwangerschaftsdauer hinaus viele Jahre oder sogar ganze Zeitepochen. Für die Zeit der «mageren Jahre» war eine «Energieoptimierung» für das Überleben entscheidend.

## Umprogrammierung nach altem Muster

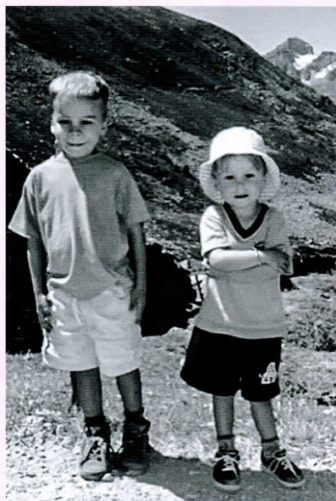
Zurzeit gibt es in unseren Breitengraden keine Hungersnöte mehr. Wenn Kinder zu klein für die Schwangerschaftsdauer zur Welt kommen, liegt die Ursache oft in der Plazenta und deren mangelnder Durchblutung – und dafür wiederum kann meist keine eigentliche Ursache gefunden werden. In den seltensten Fällen haben die Mütter zu klein geborener Kinder etwas «falsch» gemacht. Sie können ganz ein-

fach nichts dafür, dass die Plazenta ihre Aufgabe nicht optimal wahrnehmen konnte. Nach wie vor erfolgt jedoch die Umprogrammierung nach dem uralten Muster. Immer noch ist Energieoptimierung das Hauptziel. Weil Wachstum sehr viel Energie benötigt, wird es gebremst. Auch alle anderen Stoffwechselläufe, die nicht für das Überleben notwendig sind, werden gebremst. Dadurch stehen die knappen Nährstoffe im Mutterleib vor allem für lebenswichtige Stoffwechselläufe zur Verfügung, zum Beispiel für die Entwicklung des Gehirns. Die ungenügende Nährstoffversorgung des Fetus wirkt sich auch auf die Bauchspeicheldrüse aus, sodass Insulinzellen in geringerer Anzahl für die Insulinproduktion zur Verfügung stehen.

Barker hat in seiner nach ihm benannten Hypothese vom «besonders sparsamen Individuum» (thrifty phenotype) gesprochen. Diese sogenannten Thrifty Phenotypes, man kann auch sagen «SGA» (siehe



Kasten unten), haben eine kleinere Körpergrösse, ihre Stoffwechselrate ist niedriger, sie haben weniger Muskeln und sie sind körperlich weniger aktiv. Also eine optimale Anpassung an eine Umgebung, die chronisch knapp an Nahrungsmitteln ist. Bei einer Hungersnot sichert diese Umprogrammierung des Stoffwechsels das Überleben. Ist das Kind aber dann ab Geburt mit Überfluss konfrontiert, kann diese Umprogrammierung zu gesundheitlichen Problemen führen. Die Barker-Hypothese liefert die Erklärung für die Zusammenhänge zwischen gebremstem Wachstum während der Schwangerschaft und dem erhöhten Risiko, in der Folge eine gestörte Glukosetoleranz, ein metabolisches Syndrom und Typ-2-Diabetes zu entwickeln.



Zwillinge, von denen der eine als SGA auf die Welt kam.

### SGA

Die Abkürzung bedeutet «Small for Gestational Age», klein bezogen auf das Reifealter. Betroffene Kinder, etwa 8 Prozent der Neugeborenen, kommen, bezogen auf die Schwangerschaftsdauer, zu klein oder zu leicht zur Welt, 5 Prozent sind zu klein und 5 Prozent zu leicht, wobei sich die beiden Gruppen überschneiden. In den meisten Ländern Europas gilt die Definition, dass für die Diagnose SGA Gewicht oder Grösse unter der 5. Perzentile oder unter  $-2$  Standardabweichungen für die Schwangerschaftsdauer liegen müssen. Die gültigen Grenzwerte sind in tabellarischer Form festgelegt. Weil Körperlänge und Schwangerschaftsdauer in einfachen Verhältnissen oft schwierig zu erheben sind, geht die WHO-Definition für ein SGA von einem Gewicht unter 2500 g am Termin aus.

**Aber Achtung:** Selbstverständlich zeigen nicht alle ehemaligen untergewichtigen Neugeborenen diese Auffälligkeiten. Ich versuche in diesem Artikel zurzeit bekannte Aspekte und mögliche Konsequenzen abzuhandeln, auch wenn ein einzelnes Kind nur eine geringe Wahrscheinlichkeit hat, davon betroffen zu sein.

### Nahrungsmangel und Hunger

Zu den Auswirkungen von Nahrungsmangel und Hunger auf die Schwangerschaft und das ungeborene Kind ist «The Dutch Famine», der Holländische Hunger 1944/1945, für alle Wissenschaftler, die den Einfluss der mütterlichen Unterernährung auf den Fetus erforschen wollen, ein zentrales Ereignis. Die Hungerperiode dauerte genau sechs Monate. Trotz Hunger und Krieg wurden die Schwangerschafts- und Geburtsverläufe (Geburtsdauer, Geburtsgewicht, Geburtsgrösse) weiterhin aufgezeichnet. Die zuverlässigen Aufzeichnungen machten es später möglich, rückblickend genau zu eruieren, ob vom Hunger die ersten drei Schwangerschaftsmonate, der mittlere Schwangerschaftsteil oder die Spätschwangerschaft betroffen waren.

### Auswirkungen im 1. Trimenon

Die Untersuchungen ergaben, dass die Folgen dann am schlimmsten waren, wenn die Hungerperiode im Verlauf des ersten Trimenon bestand, in der Phase der Organogenese. Hunger in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten hat bei den Kindern zur Folge, dass sie im Erwachsenenalter häufiger eine gestörte Glukosetoleranz (Glukoseintoleranz), eine verminderte Insulinsensitivität und später nicht selten einen Typ-2-Diabetes entwickeln. Zudem kommt es zu Störungen der Blutfette, wobei Betroffene später häufiger einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden. Auch Veränderungen der Blutgerinnung und eine erhöhte Stressempfindlichkeit fallen auf. Erstaunlicherweise haben die betroffenen Kinder meistens aber ein normales Geburtsgewicht. Später werden sie jedoch als Erwachsene häufiger als andere Personen übergewichtig und können alle Symptome des metabolischen Syndroms aufweisen

### Auswirkungen im 2. Trimenon

Wenn die Mutter im vierten bis sechsten Monat Hunger leidet, sind die Folgen für das Kind etwas anderer Art. In dieser Phase wachsen vor allem die Organe. Ebenfalls im zweiten Trimenon wirkt sich die Unterernährung auf den Zuckerstoffwechsel ungünstig aus. Als neue, zusätzliche

Veränderung fällt eine Eiweissausscheidung im Urin (Mikroalbuminurie) auf. Im Urin ausgeschiedenes Eiweiss bedeutet, dass die Nieren ihre Aufgabe als Filter nicht einwandfrei erfüllen. Diese Störung passt zur Tatsache, dass im zweiten Trimenon die Nieren fertig ausgebaut werden und insbesondere die Nephronen, die Nierenkanälchen, welche die Filterfunktion zwischen dem Blut und dem Urin vornehmen, multipliziert werden. Auch die Lungenbläschen (Alveolen) in den Lungen werden jetzt vervielfacht. Bei ungenügender Nährstoffversorgung des Fetus bleibt die Anzahl der Lungenbläschen geringer als normal. Später im Leben neigen betroffene Personen mit reduzierter Alveolenzahl zu obstruktiven Atemwegserkrankungen. Die Kinder, deren Mütter in der mittleren Schwangerschaftsphase Hunger litten, haben ein reduziertes Geburtsgewicht, auch wenn dieses Phänomen weniger ausgeprägt ist, als bei Hunger in der Spätschwangerschaft.

### Auswirkungen im 3. Trimenon

Weil im dritten Trimenon vor allem das Gewicht und die Grösse des Fetus zunimmt, ist es nicht erstaunlich, dass eine Unterernährung in dieser Phase zu einem reduzierten Geburtsgewicht und einer geringeren Grösse führt. Müssen werdende Mütter in dieser Schwangerschaftsphase hungern, sind ihre Kinder auch nach der Geburt während des ganzen Lebens dünner und kleiner. Sie haben aber auch ein verringertes Risiko, übergewichtig zu werden. Wie in den ersten beiden Schwangerschaftsdritteln hat Hunger auch im letzten Drittel beim Kind zur Folge, dass eine gestörte Glukosetoleranz, eine reduzierte Insulinsensitivität und langfristig möglicherweise ein Typ-2-Diabetes entstehen können.

All die im holländischen «Hungerwinter» gewonnenen Erkenntnisse wurden später in Studienergebnissen bestätigt, in denen SGA-Kinder in unterschiedlichen Alters- und Entwicklungsstadien auf Insulinresistenz und andere Stoffwechselformparameter getestet wurden.

### Hunger – Stress – Hormone

Eine «Mangelsituation» löst immer Stress aus, und im Körper löst Stress gewissermassen einen Hormonsturm aus. Dabei wird das Stresshormon Cortisol in grossen Mengen ins Blut ausgeschüttet. Die vermehrte Hormonproduktion wirkt sich auch auf den Fetus aus. Seine Nebennieren werden chronisch aktiviert und produzie-



ren ebenfalls vermehrt Hormone, sogar noch nach der Geburt im Kindesalter und bis ins Erwachsenenalter. Dabei produzieren die Nebennieren schwach wirksame männliche Geschlechtshormone. Diese führen oft bei SGA-Kindern zu einer etwas früheren Pubertätsentwicklung, insbesondere bei Mädchen, und später nicht selten zu einem Polyzystischen-Ovar-Syndrom.

In den letzten Jahren zeigte sich ausserdem, dass es wahrscheinlich auch einen Zusammenhang zwischen Untergewicht bei Geburt und späterer geringerer Intelligenz mit schlechteren Berufsaussichten, niedriger Sozialkompetenz und Verhaltensauffälligkeiten gibt. Tendenziell gelten für Kinder, die ehemals bei Geburt untergewichtig waren, im Vergleich mit ehemals bei Geburt normalgewichtigen Kindern, folgende Feststellungen: ihre Schulleistungen sind im Durchschnitt weniger gut und ihr Intelligenzquotient (IQ) ist leicht geringer. Sie entwickeln häufiger ein ADHS und sie erreichen weniger häufig einen Maturabschluss. Das grösste Risiko punkto Intelligenz und Verhaltensauffälligkeit haben ehemalige SGA-Kinder, die kein Aufholwachstum gezeigt haben. Knaben sind wahrscheinlich häufiger betroffen als Mädchen.

### Aufholwachstum

Um den Wachstumsverlauf zu protokollieren, verwendet man Grössenvergleichskurven, sogenannte Perzentilenkurven. Man kann sagen, dass ein Kind nach der Geburt etwa zwei Jahre Zeit hat, um sein Wachstum an das ihm genetisch vorgegebene Muster anzupassen. Kinder, die es im Bauch der Mutter gut hatten, kommen grösser und schwerer zur Welt als Kinder, die weniger gut mit Nährstoffen versorgt werden konnten (z. B. SGA). In den ersten beiden Lebensjahren sind deshalb «Spurwechsel» der Perzentilenkurve meistens bloss Zeichen dieser Anpassung und nicht Hinweise auf eine krankhafte Störung. Ein zu kleines Kind sollte also in diesen ersten zwei Jahren besser wachsen, um in seine ererbte Spur zu kommen (Aufholwachstum). Nach dem zweiten Geburtstag sollte dann das Wachstum den Perzentilenkanal erreicht haben und diesen bis zum Beginn der Pubertätsentwicklung nicht mehr verlassen.

### Medizinische Betreuung

Die Problematik der Insulinresistenz entwickelt sich in der Regel erst im fortgeschrittenen Erwachsenenalter, und es gibt bis heute keine anerkannte Behandlungsme-

## Auswirkungen von Unterernährung und Hunger auf die Gesundheit der Kinder von Geburt bis ins Erwachsenenalter

1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
Abnahme der Insulinsensitivität	Abnahme der Insulinsensitivität	Abnahme der Insulinsensitivität
Gefässverändernde Lipidwerte	Microalbuminuria	Reduziertes Geburtsgewicht (–300 g/–1 cm)
Veränderte Blutkoagulation	Obstruktive Atemwegserkrankungen	Dünnere und kleiner über die gesamte Lebensspanne
Erhöhte Stressempfindlichkeit	Reduziertes Geburtsgewicht (–200 g/–0.7 cm)	Wenig Fälle von Übergewicht
Koronare Herzerkrankungen		
Normales Geburtsgewicht		
Übergewicht		

Quelle: Roseboom T, de Rooij S, Painter R (2006) The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Human Development* Volume 82, Issue 8, August 2006, Pages 485–491

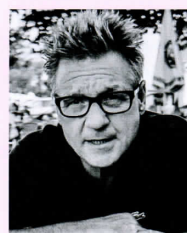
thode, um dieses Risiko bereits im Verlaufe der Kindheit zu senken. Darum steht im Verlaufe der Kindheit das Wachstumsproblem im Vordergrund. Die meisten zu klein geborenen Kinder holen, wie erwähnt, in den ersten beiden Lebensjahren ihr Wachstumsmanko wieder auf – aber nicht alle. Bei rund 10 Prozent der Kinder, die zu klein und untergewichtig zur Welt gekommen sind, kommt kein Aufholwachstum in Gang, und diese sind schliesslich auch als Erwachsene zu klein.

Wenn ein Kind bei der Geburt zu klein oder zu leicht gewesen ist, sollte es in der Säuglingszeit alle drei Monate genau gemessen und gewogen werden. Stellt sich bei den Kontrolluntersuchungen heraus, dass das Kind bis zum zweiten Geburtstag kein Aufholwachstum zeigt, ist abzuklären, ob neben der zu geringen Geburtslänge und dem zu niedrigen Geburtsgewicht vielleicht noch andere Besonderheiten vorliegen, die auf eine spezielle Störung und Ursache für das fehlende Aufholwachstum hindeuten könnten. Jede ausgeprägte chronische Krankheit kann das Wachstum bremsen, beispielsweise eine Schilddrüsenerkrankung oder eine Zöliakie. Manchmal ist es auch notwendig, mit Hilfe einer Chromosomenanalyse oder einer genetischen Untersuchung bei Mädchen ein Turnersyndrom oder andere Syndrome auszuschliessen. SGA-Kinder haben in der Regel keinen Wachstumshor-

monmangel. Trotzdem führt bei den SGA-Kindern, die in den ersten beiden Lebensjahren kein Aufholwachstum gezeigt haben, eine Behandlung mit Wachstumshormon zu einem Aufholwachstum und zu einer Verbesserung der Chance, ihre genetische Zielgrösse zu erreichen. Es scheint so, als ob solche Kinder mehr Wachstumshormon für ein normales Wachstum bräuchten als andere Kinder. Wenn man von einem Endgrössengewinn von 1 cm pro Behandlungsjahr ausgeht, ist klar, dass die Behandlung so früh als möglich begonnen werden sollte.

Dr. med. Urs Eiholzer

### Autor



Professor Dr. med. Urs Eiholzer ist Facharzt FMH für Kinder- und Jugendmedizin, spezialisiert auf Wachstum, Hormonstörungen und Diabetes. Er hat die

Gesamtleitung des PEZZ (Pädiatrisch-Endokrinologisches Zentrum Zürich) inne.