

SGA – Mangelgeburt

Urs Eiholzer

SGA – Mangelgeburt

**Ursachen
Risiken
Therapien**

77 Abbildungen, 59 in Farbe, 5 Tabellen, 2016

KARGER

Basel • Freiburg • Paris • London • New York • Chennai • New Delhi •
Bangkok • Beijing • Shanghai • Tokyo • Kuala Lumpur • Singapore • Sydney

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

Dosierungsangaben von Medikamenten

Der Autor und der Verlag haben alle Anstrengungen unternommen, um sicherzustellen, dass die Auswahl und Dosierungsangaben von Medikamenten im vorliegenden Text mit den aktuellen Vorschriften und der Praxis übereinstimmen. Trotzdem muss der Leser im Hinblick auf den Stand der Forschung, Änderungen staatlicher Gesetzgebungen und den ununterbrochenen Fluss neuer Forschungsergebnisse bezüglich Medikamentenentwicklung und -nebenwirkungen darauf aufmerksam gemacht werden, dass unbedingt bei jedem Medikament der Packungsprospekt konsultiert werden muss, um mögliche Änderungen im Hinblick auf Indikation und Dosis nicht zu übersehen. Gleiches gilt für spezielle Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen. Ganz besonders gilt dieser Hinweis für empfohlene neue und/oder nur selten gebrauchte Wirkstoffe.

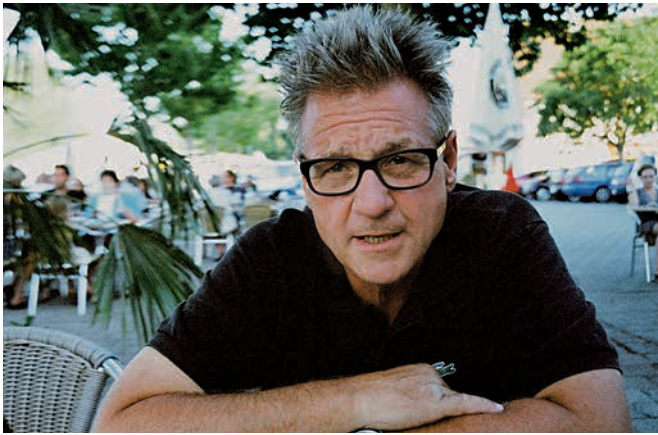
Die Kinder und ihre Eltern haben uns ihr Einverständnis gegeben, ihre Geschichte hier im Buch wiederzugeben. Sämtliche Bilder werden mit Erlaubnis der Patienten und ihrer Familien veröffentlicht, speziell auch in unveränderter Form, ohne die Gesichter abzudecken. Das Copyright bleibt bei den Patienten und ihren Familien. Wo gewünscht, wurden die Namen und Daten verändert. Der Kern jeder Kranken- und Familiengeschichte ist authentisch.

Alle Rechte vorbehalten

Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikation oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form mit mechanischen oder elektronischen Mitteln (einschliesslich Fotokopie, Tonaufnahme und Mikrokopie) reproduziert oder auf einem Datenträger oder Computersystem gespeichert werden.

© Copyright 2016 by S. Karger AG
P.O. Box, CH-4009 Basel (Switzerland)
www.karger.com

Printed in Germany on acid-free and non-aging paper (ISO 9706)
by Kraft Druck GmbH, Ettlingen.
ISBN 978-3-318-05862-8, e-ISBN 978-3-318-05863-5



Prof. Dr. med. Urs Eiholzer
PEZZ – Pädiatrisch-Endokrinologisches
Zentrum Zürich
Möhrlistrasse 69
CH-8006 Zürich
E-Mail mail@pezz.ch
Tel. +41 44 364 37 00
Fax +41 44 364 37 01
www.pezz.ch



Inhalt

Vorwort	VIII
Einleitung: Ein Wunder der evolutionären Anpassung – und ihre Kehrseite	XII

Teil 1. Zu klein geboren

1.	Bei Geburt zu klein: Worum es dabei geht und was die drei Buchstaben SGA bedeuten	2
2.	Bei Geburt zu klein: Wie es dazu kommt	8
	Patientengeschichte: Lauro	16
3.	Mangelgeburten nehmen zu: Was gesellschaftliche Entwicklungen dazu beitragen	20
	Patientengeschichte: Dimitris	32

Teil 2. Die Hypothese der vorgeburtlichen Ursache späterer Krankheiten

4.	Untergewicht bei Geburt und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter	36
5.	Wie Hungersnöte im Laufe der Evolution die Entwicklung des Menschen beeinflusst haben	45
6.	Schwanger sein und hungern müssen: Die Auswertung des «holländischen Hungers» von 1944/1945 bestätigt die Hypothese des «Thrifty Phenotype»	49
	Patientengeschichte: Julia	57
7.	Auffällige Veränderungen von Blutzucker und Insulin schon im Kindesalter	60
8.	Exkurs: Insulin – Wachstumsfaktor beim Fetus, Lebensretter in der Hungersnot, aber auch Killer im Überfluss	65
9.	Untergewicht, Stress, Hormone und verfrühte Pubertät	69
10.	Auswirkungen der Mangelgeburt auf die Schulleistungen	75
11.	Exkurs: Epigenetik – Was erben wir, was prägt uns?	81

	Patientengeschichte: Marco	85
12.	Vorgeburtliche Anpassungen des Stoffwechselsystems bei mangelhafter Versorgung des Fetus: Eine Gesamtschau der heutigen Annahmen	88

Teil 3. Das Wachstum im Fokus

13.	Grundlegendes zum normalen Wachstum von Kindern	94
	Patientengeschichte: Alex	104
14.	Das Wachstum von SGA-Kindern	108

Teil 4. Möglichkeiten der Behandlung des SGA

15.	Medizinische Betreuung: Wenn das Kind nicht richtig wächst	118
16.	Die Behandlung des SGA mit Wachstumshormon	123
17.	Was Eltern wissen wollen, wenn sie eine Behandlung mit Wachstumshormon für ihr Kind in Betracht ziehen	129
18.	Wachstumshormondosierung beim SGA-Kind	137
	Patientengeschichte: Matteo	140
19.	Metformin: Ein neues Wundermittel gegen die Spätfolgen der fetalen Programmierung beim SGA?	143
20.	Bei Geburt zu klein: Eine zusammenfassende Übersicht über Kontrollen und Behandlungen	151
	Patientengeschichte: Linus und Basil	154

	App «Child-Growth» zur Verlaufskontrolle von Wachstum, Gewicht und BMI von Kindern	157
	Publikationen des Pädiatrisch-Endokrinologischen Zentrums Zürich (PEZZ)	158

Vorwort

Wir führen im PEZZ, dem Pädiatrisch-Endokrinologischen Zentrum Zürich, regelmässig Workshops zur Weiterbildung von Ärzten durch. Dieses Buch ist aus solchen Workshops entstanden. An fünf Anlässen zum Thema SGA (Small for Gestational Age) haben im Durchschnitt je 20 Ärzte, vorwiegend praktizierende Kinderärzte, teilgenommen. Wir wollten ihnen die besondere Welt des untergewichtigen oder zu klein geborenen Kindes näherbringen. Dabei ging es auch darum, dass die Behandlung mit Wachstumshormon bei SGA-Kindern ohne Aufholwachstum in Deutschland, der Schweiz und Österreich seit einigen Jahren zugelassen ist. Die Frage, ob überhaupt und welche Kinder von einer solchen Behandlung profitieren können und dürfen, war vielen Kinderärzten nicht so recht klar, und wir wurden oft um entsprechende Auskünfte gebeten.

Die Vorbereitung dieser Workshops und das darauf folgende Studium von rund 500 Publikationen zum Thema haben mich in eine neue, faszinierende Welt geführt – eine Welt, die auch meine Zuhörer höchst interessant fanden. Die Faszination galt dabei hauptsächlich den theoretischen Aspekten, nämlich den Ideen der fetalen Programmierung bzw. Umprogrammierung, der Epigenetik und der Art und Weise, wie die Forscher seit den 1980er Jahren Bruchstück für Bruchstück an Erkenntnissen zusammengesetzt haben.

Die Teilnehmer waren ziemlich überrascht, welch weitreichende Folgen eine fetale Unterversorgung zeitigen kann und dass die Möglichkeiten des Kinderarztes dabei relativ beschränkt sind. Bei den Kinderärzten geht es, wenn die akuten Probleme um die Geburt herum einmal gelöst sind, vorwiegend um Fragen des Wachstumsverlaufs, aber auch um die Vorhersagbarkeit des Wachstums und um Anhaltspunkte, wie man wachstumsmässig besonders gefährdete Kinder erkennen kann. Weiter geht es um die Frage, ob es Behandlungsmöglichkeiten für diese Kinder gibt, was sie tatsächlich bringen und welche Risiken eventuell damit verbunden sind. Um wie viele Zentimeter kann ein behandeltes Kind an Wachstum überhaupt zulegen? Das sind Fragen, auf die auch Eltern von SGA-Kindern gern eine einigermaßen klare Antwort hätten. Einen weiteren Anstoss zu diesem Buch gab der deutsche Name für

SGA, nämlich der Begriff «Mangelgeburt». Was haben denn diese Kinder für einen Mangel? Sind sie irgendwie «mangelhaft»? Nein, sie litten Mangel während ihrer Zeit im Bauch der Mutter. Aber die Idee oder Vorstellung der «Mangelhaftigkeit» schwingt beim Wort «Mangelgeburt» doch immer ein bisschen mit.

Mehr Klarheit, oder besser viel mehr und immer noch mehr Klarheit und Einsichten zum Thema SGA gibt es seit den 1980er Jahren. Ein Mangel an Nährstoffen vor der Geburt hat weitreichende Folgen. Das entstehende Individuum wird komplex und optimal an die erwarteten Umweltbedingungen nach der Geburt angepasst. Es entsteht also nicht ein mangelhaftes Kind, sondern ein Kind mit einem speziell adaptierten Stoffwechsel. Dieser ist optimal angepasst an die ausserhalb des Mutterleibes angenommene Mangelsituation, die heutzutage aber meist – zumindest in entwickelten Ländern – gar keine mehr ist. Da gibt es Sensoren, welche die Menge der Nährstoffe messen. Es geht um Informationen, deren «Ausdeutung» über Jahrtausende ihre Richtigkeit hatte. Wenn zu wenig Nährstoffe den Fetus erreichten, dann litt die betreffende Mutter mit höchster Wahrscheinlichkeit Hunger. Selbstverständlich gab es schon in den Frühzeiten der Menschheit andere Ursachen für eine ungenügende Versorgung mit Nährstoffen. Diese waren aber absolut und im Vergleich zur Vielzahl der Hungernden sehr selten. Da bei uns kaum noch Hunger herrscht, sind heute andere Ursachen für die Unterversorgung von Feten häufiger geworden. Die Sensoren messen aber immer noch das Gleiche, die Versorgung mit Nährstoffen, und aktivieren dann immer noch dasselbe, für die nun herrschenden Umstände allerdings falsche Programm, welches der angenommenen Aussenwelt nach der Geburt nicht entspricht. Es ist also nicht etwas Mangelhaftes, das hier geschieht, sondern etwas sehr Ausgeklügeltes: ein eigener in sich stimmiger Mikrokosmos, der kaum cleverer geregelt werden könnte – wenn die äusseren Umstände so wären, wie es die Programmanpassung erwartet.

Das vorliegende Buch richtet sich an Ärzte und Fachpersonen, die besorgten Eltern von zu klein oder zu leicht geborenen Kindern Antworten auf offene Fragen geben möchten. Mein Ehrgeiz geht dahin, dass man irgendwo zu lesen beginnen kann und trotzdem versteht, was man liest. Oder dass man auch nur Fotos oder Abbildungen anschauen kann und auch auf diese Weise wichtige Aussagen erhält. Oder dass man nach 10 Minuten aufhören und an

einem anderen Ort und bei einem anderen Kapitel im Buch wieder zu lesen beginnen kann und auch diese Mühe nicht umsonst war. Und natürlich hoffe ich, dass dieses Buch insgesamt vielen Lesern gute Dienste leisten wird.

Den Eltern von SGA-Kindern sollten wir Ärzte vermitteln, dass die kindliche Entwicklung in der Regel besser verläuft, als die Literatur vermuten lässt. Es werden in diesem Buch viele Komplikationen beschrieben, weil es sie gibt, und nicht etwa, weil jedes SGA-Kind sie zu gewärtigen hat. Es ist aber gut, informiert und wachsam zu sein und zu wissen, worauf man achten muss. Das eine Kind wird dieses Problem haben, das nächste ein anderes, aber nie hat ein Kind alle Komplikationen zusammen! Und wie das alles in 20 oder 40 Jahren im Erwachsenenalter dann aussehen wird, weiss sowieso noch niemand. In der Wissenschaft ist die Beschreibung eines neuen Problems oft bereits die halbe Miete, weil sie dazu dient, neue Medikamente und Strategien zu entwickeln. Auch der diesbezügliche Forschungsstand wird in diesem Buch angesprochen.

Danken möchte ich vielen Leuten. Zuerst einmal all meinen Patientinnen und Patienten und deren Eltern. Ohne deren kritische Fragen wäre ein solches Buch nicht denkbar. Danken möchte ich auch den Teilnehmern der Workshops, denen ich meine Erfahrungen, mein Wissen und auch meine Begeisterung weitergeben durfte und von denen ich ebenfalls viel zurückbekommen habe. Selbstverständlich danke ich allen, die mit mir zusammen das PEZZ ausmachen. An erster Stelle meinem Geschäftspartner und zukünftigen Nachfolger PD Dr. Udo Meinhardt und meinem langjährigen Freund, unserem Informatiker Rolf Dinkelmann. Ferner auch unseren Ärztinnen Dr. Annik Hauri-Hohl, Dr. Stefanie Wildi-Runge und Dr. Andrea Bischof-Renner. Sie waren und sind oft die ersten Sparringpartner für eine gute (oder manchmal auch für eine dumme) Idee. Dank gehört auch allen anderen, die das PEZZ am Laufen halten, wie Barbara Hegner und Sadije Musliju. Der allergrösste Dank gehört hier allerdings Christiane Fritz. Sie hat die Workshops organisiert und sehr viel zu diesem Buch beigetragen. Ohne sie wäre es sinnlos gewesen, neben der täglichen Patientenarbeit überhaupt an ein solches Buch denken zu wollen.

Urs Eiholzer, Zürich 2016



Patientengeschichte «Lauro»

Lauro und seine beiden Geschwister könnte man für Drillinge halten.
Die Geschichte dazu finden Sie auf den Seiten 16–19.

Einleitung: Ein Wunder der evolutionären Anpassung – und ihre Kehrseite

In den letzten Jahren wurde mit einem enormen Forschungsaufwand Licht in die vorgeburtliche Entwicklung von Kindern gebracht. Ausgehend von zu kleinen und zu leichten Neugeborenen gewannen die Wissenschaftler neue Erkenntnisse zu Ursachen und Folgen sogenannter Mangelgeburten. Es zeigte sich, dass die vorgeburtlichen Lebensumstände Auswirkungen auf das gesamte spätere Leben haben. Im Mittelpunkt steht dabei ein uraltes Stoffwechselprogramm, das im Laufe von Jahrtausenden beim Menschen als Reaktion auf wiederholte, grosse Hungersnöte entstand. Heute ist in entwickelten Ländern nicht mehr eine Hungersnot schuld daran, wenn ein Kind während seiner vorgeburtlichen Entwicklungszeit zu wenig Nährstoffe erhält. Die Ursache liegt meist bei Problemen, die mit der Plazenta und ihrer Durchblutung zu tun haben.

Das uralte, immer noch aktive Programm, das auf mangelhafte Nährstoffversorgung reagiert und den Stoffwechsel entsprechend verändert, kann in der heutigen Zeit des Überflusses kurz- und langfristig krank machen. Es interpretiert die Ursachen von mangelhafter Nährstoffversorgung des ungeborenen Kindes falsch und passt den vorgeburtlichen Stoffwechsel nach wie vor an eine vermeintliche Hungersituation an. Das Programm bremst das Wachstum des ungeborenen Kindes und den Aufbau seiner Muskeln. Zudem passt es die Regulation von Insulin und Nebennierenrindenhormonen an. Bei der Geburt fallen die Auswirkungen dieser Anpassungen sogleich auf: Das Neugeborene ist untergewichtig und weist eine ungenügende Körperlänge auf. Oft, aber nicht immer, können betroffene Kinder ihr Wachstumsmanko in den ersten Lebensjahren mit «Aufholwachstum» wettmachen. Tritt kein Aufholwachstum ein, kann das Wachstum heute aber mit einer Wachstumshormonbehandlung verbessert und weitgehend normalisiert werden.

Auch auf das Erwachsenenleben kann sich diese «Reprogrammierung» schädlich, manchmal sogar fatal auswirken: Das Risiko für Adipositas nimmt zu, und das wichtige Stoffwechselformon Insulin kann seine Wirkung nicht genügend entfalten (Insulinresistenz). Typ-2-Diabetes, Arterienverkalkung, Herzinfarkt und Schlaganfall können im schlimmsten Fall die Folgen sein. Die Behandlung der Insulinproblematik findet heute meist erst im Erwachsenenalter statt. Es gibt aber auch hier vielversprechende Ansätze für frühzeitige Therapien, um gravierenden Spätfolgen vorzubeugen. Während Jahrzehnten herrschte die Ansicht vor, dass hauptsächlich die Vererbung und die Erlebnisse in der Kindheit den individuellen Lebenslauf jedes Menschen formen. Jetzt rückt der Einfluss der vorgeburtlichen Entwicklungsphase als neuer Erklärungsansatz in den Blick. Die neuen Forschungen belegen eindrücklich, dass die ersten 9 Monate im Mutterleib das gesamte spätere Leben des Individuums entscheidend prägen. Der prägende Einfluss hat sogar noch weiterreichende Folgen, denn über epigenetische Phänomene kann auch das Leben nachfolgender Generationen betroffen sein.