

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. Ullrich

in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik Finkenau, Hamburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. P. Schmidt-Rhode

# **Körperliche Entwicklung nach intrauteriner Dystrophie**

**Auswertung & Nachbeobachtung der Geburtsjahrgänge 1982 – 1994**

## **DISSERTATION**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Peter Christoph Biel

aus Bochum

Hamburg, im Juni 2000

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 12. Dezember 2000

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: Prof. Dr. R. P. Willig

Korreferent: Prof. Dr. K. Ullrich

Für meine Eltern  
in Liebe und Dankbarkeit



”Ανδρα μοι ἄνεπε, Μοῦσα, πολὺ τρώων, ὅς μ᾽ ἴα πολὺ ἴδῃ  
πλεῖστον ἔσθῃ, Τροίηντας ἢ Πριάμοιο γέροντας ἄλλους...

*Homer, Odyssee*



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2. THEORIE .....</b>	<b>3</b>
2.1. Intrauterine Wachstumsretardierung.....	3
2.1.1. Definition .....	3
2.1.2. Ätiologie.....	4
2.1.3. Diagnostik .....	7
2.1.4. Therapie.....	8
2.1.5. Prognose.....	9
2.2. Wachstum.....	10
2.2.1. Normales Wachstum.....	10
2.2.2. Wachstumshormon .....	11
2.2.3. Wachstumsmessungen .....	12
2.2.4. Wachstumsnormen.....	12
2.2.5. Wachstumsstörungen .....	13
2.3. Knochenalter und Endlängenprognose .....	14
2.3.1. Knochenalter .....	15
2.3.2. Endlängenprognose.....	15
2.4. Diagnostisches Vorgehen.....	17
<b>3. FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>19</b>
<b>4. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>20</b>
4.1. Patientenauswahl .....	20
4.2. Nachkontrolle .....	20
4.3. Fachärztliche Nachuntersuchung.....	21
4.4. Vergleichskollektive .....	22
4.5. Endlängenprognose: Methode & Definitionen.....	22
4.6. Datenverarbeitung und Statistik .....	23
<b>5. ERGEBNISSE.....</b>	<b>25</b>
5.1. Primärdaten .....	25
5.1.1. Neugeborene mit IUGR ( $\leq 3$ . Perzentile) .....	25
5.1.2. Geschlechtsverteilung .....	26
5.1.3. Gestationsalter, Gemini und Geburtsgewicht.....	27
5.2. Aufholwachstum im SGA-Kollektiv .....	29
5.3. Nachkontrolle .....	30
5.3.1. Fetal outcome .....	30
• Geburtsmodus.....	30
• APGAR- und pH-Wert.....	31
5.3.2. Alter und Pubertätsstadium .....	33
5.3.3. Syndrome .....	33

5.3.4.	Anthropometrische Messungen .....	35
	• Größe.....	35
	• Verlauf der Wachstumskurven und Endgröße .....	36
	• Gewicht .....	38
	• Kopfumfang.....	39
	• Proportionsquotient .....	40
	• Oberkörper (Sitzhöhe, Taillen- und Hüftumfang).....	42
	• Obere Extremität (Spannweite, Oberarmumfang und Handlänge).....	43
	• Untere Extremität (Unterschenkel­länge, Wadenumfang und Fußlänge) .....	45
	• Hautfaltenmessung.....	47
5.4.	Nachuntersuchung .....	49
5.4.1.	Knochenalter und Endlängenprognose .....	49
5.4.2.	Hormonanalysen.....	50
5.4.3.	Diagnose und Therapie .....	51
<b>6.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
6.1.	Primärdaten .....	53
6.1.1.	Geschlechtsverteilung .....	53
6.1.2.	Gestationsalter und Gemini.....	54
	• Frühgeburtlichkeit.....	54
	• Geminifrequenz .....	55
6.2.	Aufholwachstum im SGA-Kollektiv .....	56
6.3.	Nachkontrolle .....	57
6.3.1.	Fetal Outcome .....	58
	• Geburtsmodus.....	58
	• APGAR- und pH-Wert.....	59
6.3.2.	Syndrome .....	60
6.3.3.	Anthropometrische Messungen.....	62
	• Größe.....	62
	• Verlauf der Wachstumskurven und Endgröße .....	63
	• Gewicht .....	63
	• Kopfumfang.....	64
	• Proportionsquotient .....	64
	• Oberkörper (Sitzhöhe, Taillen- und Hüftumfang).....	65
	• Obere Extremität (Spannweite, Oberarmumfang und Handlänge).....	66
	• Untere Extremität (Unterschenkel­länge, Wadenumfang und Fußlänge) .....	68
	• Hautfaltenmessung.....	69
6.4.	Nachuntersuchung .....	70
6.4.1.	Knochenalter und Endlängenprognose .....	70
6.4.2.	Hormonanalysen.....	72
6.4.3.	Diagnose und Therapie .....	72
<b>7.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>75</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>76</b>



## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2-1:	Einfluß der Geographie auf das Neugeborenenengewicht an der 10. Perzentile in der 40. SSW .....	3
Tabelle 2-2:	Mütterliche Erkrankungen mit hohem Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung .....	6
Tabelle 2-3:	Primäre Kleinwuchsformen (Auswahl) .....	13
Tabelle 2-4:	Sekundäre Kleinwuchsformen (Auswahl) .....	14
Tabelle 4-1:	Kriterien für die Patientenauswahl .....	20
Tabelle 4-2:	Inhalt der Nachkontrolle .....	21
Tabelle 4-3:	Indikationen zur Nachuntersuchung .....	21
Tabelle 4-4:	Wesentliche Inhalte der Nachuntersuchung .....	22
Tabelle 5-1:	Geschlechtsverteilung im Vergleich .....	27
Tabelle 5-2:	SGA-Neugeborene im Überblick .....	28
Tabelle 5-3:	Frühgeburtlichkeit im Vergleich .....	28
Tabelle 5-4:	Geminifrequenz im Vergleich .....	28
Tabelle 5-5:	Datenrücklauf: Alter, Größe, Gewicht .....	29
Tabelle 5-6:	Geburtsmodus im Vergleich .....	31
Tabelle 5-7:	APGAR-Werte im Vergleich .....	32
Tabelle 5-8:	pH-Werte im Vergleich .....	33
Tabelle 5-9:	SGA-Kinder mit Silver-Russel-Syndrom .....	34
Tabelle 5-10:	Vorliegende Einschlußkriterien für die Zulassung zur Nachuntersuchung .....	49
Tabelle 5-11:	Zusammenstellung der nachuntersuchten Kinder .....	52
Tabelle 6-1:	Geschlechtsverteilung im Gesamtvergleich .....	54
Tabelle 6-2:	Frühgeburtlichkeit im Gesamtvergleich .....	55
Tabelle 6-3:	Geminifrequenz im Gesamtvergleich .....	55
Tabelle 6-4:	Geburtsmodus im Gesamtvergleich .....	58
Tabelle 6-5:	APGAR-Werte im Gesamtvergleich .....	59
Tabelle 6-6:	pH-Werte im Gesamtvergleich .....	59

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 5-1: Anzahl der SGA-Kinder pro Jahr .....	25
Abbildung 5-2: Prozentualer Anteil der SGA-Kinder .....	26
Abbildung 5-3: Geschlechtsverteilung im Beobachtungszeitraum.....	26
Abbildung 5-4: Größenzuordnung der SGA-Kinder nach Messung durch die Eltern.	30
Abbildung 5-5: Größe der SGA-Knaben.....	35
Abbildung 5-6: Größe der SGA-Mädchen .....	36
Abbildung 5-7: Vermutliche Endgröße bezogen auf die Zielgröße .....	36
Abbildung 5-8: Vermutliche Endgröße bezogen auf die Zielgröße .....	37
Abbildung 5-9: Gewicht der SGA-Knaben .....	39
Abbildung 5-10: Gewicht der SGA-Mädchen.....	39
Abbildung 5-11: Kopfumfang der SGA-Knaben.....	40
Abbildung 5-12: Kopfumfang der SGA-Mädchen .....	40
Abbildung 5-13: Proportionsquotient der SGA-Knaben.....	41
Abbildung 5-14: Proportionsquotient der SGA-Mädchen .....	41
Abbildung 5-15: Sitzhöhe der SGA-Knaben und -Mädchen .....	42
Abbildung 5-16: Tailen- und Hüftumfang der SGA-Knaben .....	43
Abbildung 5-17: Tailen- und Hüftumfang der SGA-Mädchen .....	43
Abbildung 5-18: Spannweiten der SGA-Knaben und -Mädchen.....	44
Abbildung 5-19: Oberarmumfang der SGA-Knaben und -Mädchen .....	44
Abbildung 5-20: Handlänge der SGA-Knaben und -Mädchen .....	45
Abbildung 5-21: Unterschenkellänge der SGA-Knabe u. -Mädchen .....	46
Abbildung 5-22: Wadenumfang der SGA-Knaben und -Mädchen .....	46
Abbildung 5-23: Fußlänge der SGA-Knaben und -Mädchen.....	47
Abbildung 5-24: Biceps-Hautfettfalte der SGA-Knaben u. -Mädchen.....	48
Abbildung 5-25: Triceps-Hautfettfalte der SGA-Knaben u. -Mädchen.....	48
Abbildung 5-26: Subscapular-Falte der SGA-Knaben u. -Mädchen .....	48
Abbildung 5-27: Suprailiacal-Falte der SGA-Knaben u. -Mädchen .....	48
Abbildung 5-28: Endlängenprognose nach Bailey u. Pinneau .....	50
Abbildung 5-29: WH-Spiegel vor und nach Belastung .....	51
Abbildung 5-30: IGF-3 und IGFBP-3-Spiegel.....	51
Abbildung 6-1: Endlänge nach Bailey & Pinneau vs. Endlänge nach Kurve .....	71

## 1. EINLEITUNG

Norbert Blüm, Doktor der Philosophie, leitete als Hauptgeschäftsführer der Christlich-Demokratischen Arbeitnehmerschaft eine Betriebsräte-Konferenz in Baden-Württemberg und übernachtete in einem Hotel im Schatten der Hohenzollernburg. Zur gleichen Zeit gab es in diesem Hotel auch viele adlige Gäste, die aus irgendeinem familiären Anlaß zusammengekommen waren. Als Norbert Blüm zum Frühstück kam, sprach ihn ein feiner Herr mit Monokel im Befehlston an: „*Junger Mann, können Sie mir mal bitte eine Tageszeitung bringen!*“ Blüm nahm Haltung an, verbeugte sich und sagte: „*Mein Herr, nicht jeder, der unter ein Meter siebzig ist, gehört hier zum Personal!*“

Norbert Blüm ist 165 cm groß!

Auch wenn Kleinwuchs häufig mit List, Schläue oder – wie in diesem Fall – mit Cleverness und Schlagfertigkeit assoziiert wird, macht das Gesagte den Wunsch des Menschen nach einer stattlichen Körpergröße verständlich. Im gleichen Kontext steht die Sorge der Eltern um die Größe ihres ungeborenen oder in Entwicklung stehenden Kindes.

Eine rasant sich entwickelnde Pränatalmedizin mit ihren differenzierten Möglichkeiten der fetalen Zustandsdiagnostik macht heute verlässliche Aussagen über das intrauterine Wachstum des heranreifenden Kindes. Die Diagnose einer intrauterinen Wachstumsretardierung ist so – ganz ungeachtet ihrer Ätiologie – mit großer Zuverlässigkeit frühzeitig zu stellen. Im Gegensatz zu den diagnostischen Möglichkeiten sind die einer vorgeburtlichen Therapie nach wie vor sehr eingeschränkt, so daß diese Kinder in der Regel auch mit einem entsprechenden Wachstumsrückstand zur Welt kommen. Der ganz überwiegende Teil holt diesen Rückstand innerhalb der ersten beiden Lebensjahre von selbst auf; ein kleiner Prozentsatz jedoch wird ohne Behandlung mit seiner Körpergröße die untere Norm nicht erreichen. Für diese Gruppe von Kindern stehen heute unter der Voraussetzung eines rechtzeitigen Therapiebeginns qualifizierte Behandlungsoptionen zur Verfügung, so daß der Kleinwuchs in diesem Fall nicht schicksalhaft sein muß.

Vor diesem Hintergrund verfolgt die vorliegende Arbeit die körperliche Entwicklung einer Reihe von Kindern mit ausgeprägter intrauteriner Wachstumsretardierung, die in den Jahren 1982 bis 1994 in einer großen Hamburger Frauenklinik geboren wurden.

## 2. THEORIE

### 2.1. INTRAUTERINE WACHSTUMSRETARDIERUNG

#### 2.1.1. DEFINITION

Neugeborene mit einem Geburtsgewicht<sup>1</sup> unter der 10. Perzentile für das jeweilige Gestationsalter gelten als intrauterin wachstumsretardiert [84,120]. So untergewichtig geborene Kinder werden auch als small for gestational age (SGA) bezeichnet und damit gegen die zeitgerecht entwickelten (appropriate for gestational age – AGA) sowie makrosomen (large for gestational age – LGA) Kinder abgegrenzt. Diese Definition beruht auf Empfehlungen einer Expertenkommission der WHO aus dem Jahre 1961, die damit erstmals das Kollektiv der eigentlichen Mangelgeburten von den ebenfalls leichtgewichtigen, jedoch zeitgerecht entwickelten Frühgeborenen unterschied. Lubchenco und in der Folge zahlreiche andere Autoren stellten entsprechende Wachstumskurven auf, nach denen die Kinder in die jeweiligen Kategorien eingeordnet werden konnten [8,64,65,83,85,115,116]. Geographische und rassische Unterschiede, aber auch Differenzen im Studiendesign führen zu entsprechenden Unterschieden im zugehörigen Kurvenverlauf (siehe Tabelle 2-1) – im klinischen Alltag spielt dies jedoch eine untergeordnete Rolle. Für diese Arbeit wurden die Perzentilenkurven für Körpergewicht und -länge von Neugeborenen nach Weller und Jorch [192] sowie die Standardkurven von Reinken und van Oost [147,148] zugrunde gelegt.

<sup>1</sup> Die Körperlänge von Neugeborenen kann nur mit einem vergleichsweise hohen Aufwand exakt ermittelt werden. Die Ergebnisse sind oft ungenau bzw. schlecht reproduzierbar, so daß dem leicht zu messenden Gewicht der Vorzug gegeben wird.

**Tabelle 2-1:** Einfluß der Geographie auf das Neugeborenengewicht an der 10. Perzentile in der 40. SSW

Autor	Gewicht der 10. Perzentile	Geographischer Ort
Lubchenco (1963)	2620 g	Denver, Colorado
Thomson (1968)	2830 g	Aberdeen, Schottland
Nickl (1972)	2970 g	München
Hohenauer (1973)	2850 g	Innsbruck, Österreich
Wälli (1978)	2900 g	Schweiz

Aufgrund eines unterschiedlichen Wachstumsverhaltens können klinisch zwei Formen der Retardierung unterschieden werden [23,64,70]:

- Die symmetrische Wachstumsretardierung (20-30 %) beginnt frühzeitig im zweiten Trimenon und betrifft Kopf, Rumpf und Extremitäten gleichermaßen. Diese Kinder sind entweder genetisch determiniert klein oder haben eine geringe Wachstumspotenz infolge chromosomaler Störungen, Fehlbildungen, Virusinfektionen oder exogener Noxen wie Alkohol, Nikotin, Heroin [23,70,134,175]. Pathophysiologisch läßt sich dieses Wachstumsverhalten dadurch erklären, daß die Ursache zu einem frühen Zeitpunkt wirksam wird, zu dem das Wachstum ausschließlich auf Zellproliferation beruht. Solche Kinder haben bei normaler Zellgröße eine geringere Zellzahl als zeitgerecht entwickelte Feten und werden daher auch als hypoplastisch bezeichnet. Diese Form der Retardierung ist irreversibel [24,64,137,195].
- Die asymmetrische Wachstumsretardierung (70-80 %) beginnt erst im zweiten oder dritten Trimenon. Bei zunächst normalem Kopf- und Extremitätenwachstum findet sich eine mangelhafte Rumpfantwicklung. Zugrunde liegt hier in der Regel eine nutritive Plazentainsuffizienz wie zum Beispiel bei Gestose, Diabetes mellitus, Anämie oder auch Nikotinabusus [23]. Kinder mit diesem Wachstumsverhalten werden als hypotroph bezeichnet, da ihre Zellgröße vermindert ist bei nur geringer Reduzierung der Zellzahl. Diese Form der Retardierung ist reversibel [24,64,137,195].

Der 1908 von Fritz Rohrer definierte Ponderal-Index ( $\text{Gewicht} \times 100 \times \text{Länge}^{-3}$ ), der sonographisch mit hoher Zuverlässigkeit ermittelbar ist, erlaubt bereits intrauterin die Differenzierung zwischen symmetrischer und asymmetrischer Retardierung. Neuere Arbeiten konnten allerdings zwischen Ponderalindex und neonatalen Zustandsparametern keine Assoziation nachweisen, so daß diese Unterscheidung akademisch bleibt [155,189]. Von Villar und Belizan beschreiben noch eine dritte Form der Retardierung, wobei das Wachstum erst in den letzten zwei bis drei Wochen beeinflußt wird [186]. Insgesamt ist diese Typisierung jedoch mit Vorbehalt zu betrachten, da in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Einsatzes einer Störung, deren Schweregrad und Dauer jeder Mischtyp entstehen kann.

### **2.1.2. ÄTIOLOGIE**

Die intrauterine Wachstumsretardierung ist keine Erkrankung sui genere, sondern stets die Folge einer bzw. mehrerer Primärveränderungen, die sich im Bild der fetalen Retardierung manifestieren.

Pathophysiologisch betrachtet ist die fetale Mangelentwicklung Folge einer Plazentainsuffizienz, die man nach Gruenwald in eine akute, subakute und chronische

Form einteilt [64]. Die Störung der Plazentaperfusion wird durch ein ungenügendes Substratangebot oder einen nicht ausreichend funktionierenden Trophoblasten hervorgerufen, wobei prinzipiell zwischen einer hämodynamischen, einer parenchymatösen sowie einer Membraninsuffizienz unterschieden werden muß. Derartig funktionelle Störungen finden in der Plazentahistologie ihr morphologisches Korrelat (z.B. Gefäßobliterationen, Zottenreifungsstörungen), so daß die Diagnose dementsprechend objektiviert werden kann.

Der tatsächlichen Ursache einer Mangelentwicklung wird man jedoch mit dem Sammelbegriff Plazentainsuffizienz in aller Regel nicht gerecht. In der Literatur werden deshalb fetale und mütterliche Faktoren sowie exogene Störungen als Ursache für die Retardierung genannt:

- Genetische Ursachen

In 10-15 % sind Chromosomenstörungen sowie verschiedene Syndrome für das verminderte Wachstum verantwortlich. Von Polani gibt sogar in 40 % aller Abweichungen vom normalen Geburtsgewicht genetische Faktoren als Ursache an. So gehen die klassischen Trisomien 13, 18 und 21 wie auch Störungen der Geschlechtshormone mit einer Wachstumsretardierung einher [29,41,149]. Unter den mit einer Wachstumsstörung assoziierten Organfehlbildungen sind das Potter-Syndrom und der Anecephalus die am häufigsten genannten [94].

Nicht zwangsläufig jedoch muß ein für das Schwangerschaftsalter kleines Kind Folge einer Störung sein. So sind in diesem Zusammenhang zweifellos auch die genetisch kleinen Kinder kleiner Eltern zu erwähnen, deren geringe Körpergröße lediglich eine Normvariante ohne einen Krankheitswert darstellt [94,123].

- Infektionen

Nach Literaturangaben liegen 5-10 % aller Wachstumsretardierungen intrauterine Infektionen zugrunde. Die häufigsten sind Röteln, Zytomegalie, Toxoplasmose, Lues und Listeriose [66,82,94].

- Exogene Faktoren

Unter die sogenannten exogenen Faktoren fallen neben Medikamenten mit belastendem Einfluß auf das Wachstum (Kortikosteroide, Antiepileptika u.a.) vor allem Nikotin und Alkohol sowie natürlich eine Vielzahl anderer Drogen. Diese Gruppe an fetalen Retardierungen macht ca. 5 % aus, wobei das Nikotin mit großer Wahrscheinlichkeit die häufigste vermeidbare Ursache einer Mangelentwicklung darstellt [94,125,158].

### • Mütterliche Faktoren

Nach derzeitigem Kenntnisstand muß in 50-60 % aller Fälle von einer mütterlichen Erkrankung als Grund für die Retardierung ausgegangen werden. Eine wesentliche Rolle spielen hierbei vaskuläre Pathologien wie z.B. der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus (SIH). Einen Überblick über in diesem Zusammenhang bedeutsame mütterliche Faktoren bietet die Tabelle 2-2:

**Tabelle 2-2:** Mütterliche Erkrankungen mit hohem Risiko für eine intrauterine Wachstumsretardierung

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Erkrankungen mit mütterlicher Hypertonie<br/>(Chronischer Hypertonus, SIH, systemischer Lupus erythematodes, Diabetes mellitus) [72,106]</li><li>2. Erkrankungen mit mütterlicher Hypoxie<br/>(Zyanotische Herzfehler, Anämie, chronisches Asthma bronchiale, Kyphoskoliose, Aufenthalt in großen Höhen) [124,125,126]</li><li>3. Nierenerkrankungen<br/>(Nephrose, Glomerulonephritis, Lupus-Nephritis, Transplantatniere) [99]</li><li>4. Störungen der Ernährung und der Verarbeitung im Gastrointestinaltrakt<br/>(Colitis ulcerosa, Pankreatitis, Hepatitis)</li><li>5. Idiopathische Wachstumsretardierung [59,88,101,106,144]</li></ol> |
|---|

### • Idiopathische Wachstumsretardierung

Unter diesem Begriff werden die nicht seltenen Fälle von intrauterinen Retardierungen subsumiert, die keine der übrigen genannten Faktoren als Ursache erkennen lassen. Die Erklärungsversuche sind zahlreich, und die Kontroverse über die eigentliche Causa dauert an.

Robertson konnte in der Hälfte der von ihm untersuchten Gruppe bei normal entwickelten uteroplazentaren Arterien eine inkomplette Transformation der myometrialen Spiralarterien nachweisen. Die Zeichen einer akuten Atherose hingegen, wie sie bei gehäuft bei der Präeklampsie zu finden ist, fehlten in diesem Kollektiv vollständig [17]. Ganz im Gegensatz dazu beschrieben unter anderem Sheppard und Bonner gerade eine occlusive Atherose in den dezidualen Segmenten der Spiralarterien [14,170,198,199].

Einen völlig anderen Erklärungsansatz bieten Gruppen um Koller [101], Sagen [160,161], Buchan [18] und Goodlin [59,60]. Sie konnten zeigen, daß die intrauterine Wachstumsretardierung häufig mit einer Plasmavolumenkontraktion verbunden ist.



Diese findet ihr laborchemisches Korrelat in einem erhöhten Hämatokritwert im zweiten und dritten Trimenon. Das Ausbleiben der physiologischen Hämodilution im zweiten und dritten Schwangerschaftsdrittel war in zahlreichen Untersuchungen nachweislich mit einer gesteigerten Inzidenz von wachstumsretardierten Neugeborenen, Frühgeburtlichkeit und intrauterinem Fruchttod verbunden [50,76,77,100,132].

- Länge der Mutter und des Vaters

Epidemiologische Studien zeigen, daß das Neugeborenenengewicht sehr wohl mit der mütterlichen Länge, nicht aber mit der Körpergröße des Vaters korreliert [21].

- Sonstige Einflußgrößen auf das Kindsgewicht

Zahlreiche weitere Größen sind im Hinblick auf ihren Einfluß auf das Geburtsgewicht untersucht worden. Der Vollständigkeit halber seien Alter der Mutter und Parität [81], Geschlecht des Kindes [140] sowie sozioökonomischer Status [139] als Faktoren genannt, für die sich ein entsprechender Einfluß nachweisen läßt.

### **2.1.3. DIAGNOSTIK**

Die Definition der intrauterinen Wachstumsretardierung über das auf die Tragzeit bezogene Gewicht impliziert eine korrekte Bestimmung des Schwangerschaftsalters als wesentliche Voraussetzung für eine korrekte Diagnose. Nicht immer ist das Datum der letzten Regel sicher bekannt, und ein Konzeptionstermin kann nur in Ausnahmefällen angegeben werden, so daß – gerade bei unregelmäßigem Zyklus – die Tragzeit rein rechnerisch nicht selten nur ungenau bestimmt werden kann. Im Zeitalter hochauflösender Ultraschallgeräte ist dieses Problem jedoch weitgehend in den Hintergrund gerückt.

- Ultraschall

Unbestritten wichtigste Methode in der Diagnostik der fetalen Retardierung ist die Ultraschallbiometrie. Sie ermöglicht vor allem im ersten und zweiten Trimenon über verläßlich reproduzierbare Messungen eine exakte Feststellung des Schwangerschaftsalters. Außerdem kann das fetale Wachstum im Verlauf der Schwangerschaft mit ausreichend hoher Genauigkeit verfolgt werden. Wichtigste Meßparameter sind die Scheitelsteißlänge, biparietaler und Thoraxquerdurchmesser sowie die Femurlänge. Weiter können zusätzliche prognostisch bedeutsame Faktoren wie Fruchtwassermenge und Reifegrad der Plazenta beurteilt und fetale Mißbildungen

frühzeitig erkannt werden [26,70,122,123].

- Dopplersonographie

Die Doppleruntersuchung ist kein Verfahren zur primären Diagnostik einer Wachstumsretardierung, sie bietet jedoch bei bekanntem Wachstumsrückstand wertvolle Zusatzinformationen und Entscheidungshilfen für den Kliniker. Mit der Untersuchung der fetalen, plazentaren und uterinen Hämodynamik kann der Geburtshelfer eine drohende intrauterine Asphyxie deutlich eher als mit anderen gebräuchlichen Untersuchungsmethoden erfassen. Die diagnostische Wertigkeit des Dopplers ist ebenso wie die klinische Bedeutung durch zahlreiche Untersuchungen belegt [105,117,123].

- Biophysikalische Methoden

Von überragender Bedeutung für die Beurteilung des fetalen Wohlbefindens steht nach wie vor die Kardiotokographie (CTG) zumindest gleichbedeutend neben der Ultraschalldiagnostik. Sowohl als Non-Streß-Test wie auch als Oxytozin-Belastungstest zeigt dieses Verfahren mit hoher Sensitivität bei allerdings geringer Spezifität (40-50 %) eine kindliche Gefährdung an und wird deshalb im klinischen Alltag regelhaft eingesetzt. In Kombination mit der Dopplersonographie lassen sich hochverlässliche Aussagen über den kindlichen Zustand machen [58,163,167]].

- Chordozentese

Die Aufarbeitung einer durch Nabelschnurpunktion gewonnenen kindlichen Blutprobe ermöglicht neben der Bestimmung zahlreicher anderer Parameter den direkten Nachweis einer fetalen Hypoxie [6,121,138]. Größere Bedeutung hat das Verfahren allerdings für den direkten Nachweis einer intrauterinen Infektion sowie zur Gewinnung fetaler Zellen im Rahmen einer Karyotypisierung gewonnen [63,87].

## **2.1.4. THERAPIE**

Nur in sehr begrenztem Maße kann die intrauterine Versorgung des Feten durch konservative Maßnahmen positiv beeinflusst werden.

Mit der frühzeitigen Behandlung mütterlicher Erkrankungen, dem Ausschalten exogener Faktoren wie psychosozialem Streß, der Vermeidung einer Fehl- oder Mangelernährung sowie dem Verzicht auf Nikotin, Alkohol und sonstige Drogen kann einer Mangelsituation prophylaktisch entgegengewirkt werden.

Fehlen derartige Kausalitäten, so bleibt als Ursache allein die endogen induzierte,

reduzierte uteroplazentare Perfusion – in deren Verbesserung liegt damit der einzige Ansatz zu einer kausalen Therapie. Alle Formen der plazentaren Minderdurchblutung werden durch eine Einschränkung der körperlichen Aktivität, d.h. Bettruhe, positiv beeinflusst, so daß diese die Grundlage jeder konservativen Therapie darstellt [103]. Die prophylaktische Gabe von Acetylsalicylsäure wurde unter der Vorstellung eines Ungleichgewichts im Prostaglandinstoffwechsel mit konsekutiver Mikrothrombosierung im uteroplazentaren Strombett eingeführt. Imperiale und Petrusis publizierten 1991 eine Metaanalyse aller bis dahin vorliegenden Ergebnisse. Die Inzidenz einer Wachstumsretardierung, die in der Kontrollgruppe bei 28 % lag, sank in der Therapiegruppe auf 12,5 % [89]. Neuere Multicenterstudien konnten jedoch aufzeigen, daß die prophylaktische Gabe von Acetylsalicylsäure kein Benefit für die Verhinderung oder therapeutische Beeinflussung einer fetalen Retardierung bringt und nur in einer kleinen Gruppe von Hochrisikopatienten sinnvoll einzusetzen ist [172]. Die Hämodilutionstherapie ist eine logische Konsequenz der weiter oben beschriebenen Plasmavolumenkontraktion als Ursache einer Retardierung. Ausgehend von pathologischen Fließeigenschaften des Blutes im Sinne einer gestörten Mikrozirkulation wurden verschiedene kolloidale Lösungen therapeutisch eingesetzt, um die uteroplazentare Perfusion zu verbessern. Verschiedene Untersuchungen zu Hämodilutionsbehandlungen konnten nachweisen, daß der Einsatz dieser Therapieform bei Wachstumsretardierung und gleichzeitig vorliegender Hämokonzentration effektiv und damit sinnvoll ist [48,60,73,74,75,168,173,174].

### **2.1.5. PROGNOSE**

Nach wie vor stellt die intrauterine Wachstumsretardierung – zusammen mit der Frühgeburtlichkeit – den Hauptrisikofaktor für die perinatale Morbidität und Mortalität dar [7,81].

In der früh-postpartalen Phase sind die Kinder vor allem durch eine verminderte Hypoxie-Asphyxie-Toleranz gefährdet. Azidose, Hypoglykämien, Polyzythämie sowie Elektrolytimbalancen finden sich im Vergleich zum normalgewichtigen Kollektiv deutlich häufiger und sind maßgeblich verantwortlich für Frühmorbidity- und mortalität [81,94].

In der Beurteilung der Langzeitprognose scheint sich in neuerer Zeit möglicherweise ein Wandel anzubahnen. Immer noch finden sich im Gros der entsprechenden Follow-up-Untersuchungen deutliche Hinweise auf das vermehrte Auftreten neurologischer

Entwicklungsstörungen. Das Spektrum reicht hier von leichten Erscheinungen wie Hyperaktivität oder Hyperexzitabilität über ausgeprägte psychomotorische Entwicklungsverzögerungen bis hin zu schweren neurologischen Krankheitsbildern. Dabei werden offensichtlich schwerwiegende Störungen mit zunehmendem Alter seltener beobachtet [Übersicht bei 7]. Neuere US-amerikanische Untersuchungen konnten nun anhand von Geschwisteruntersuchungen nachweisen, daß nur wachstumsretardierte Kinder mit zugleich erheblich reduziertem Kopfumfang Defizite in der intellektuellen und motorischen Entwicklung zu befürchten haben [177]. Abschließend muß die Frage nach der Wachstums- und Endlängenprognose der zu klein geborenen Kinder beleuchtet werden. Aktuelle epidemiologische Studien zeigen, daß sich über 85 % der Kinder mit dem vollendeten zweiten Lebensjahr innerhalb normaler Größengrenzen bewegen. Ein sogenanntes Aufholwachstum, das vor allem innerhalb der ersten 12 Lebensmonate stattfindet, sich gelegentlich aber auch bis weit ins zweite Lebensjahr hinein nachweisen läßt, führt zu einem Ausgleich des durch die intrauterine Wachstumsretardierung bedingten Längendefizits. Andererseits werden etwa 10 % der SGA-Kinder, die kein Aufholwachstum innerhalb der beiden ersten Lebensjahre zeigen, eine Endgröße innerhalb normaler Grenzen nicht erreichen können. Der Grund für das Ausbleiben des Aufholwachstums bei diesen Kindern ist nicht bekannt. Diskutiert wird u.a. eine subnormale endogene Wachstumshormonsekretion. Weiter lassen niedrige Serumkonzentrationen des Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) eine Störung der Wachstumshormon-IGF-1-Achse vermuten [2,3,20,98].

## **2.2. WACHSTUM**

### **2.2.1. NORMALES WACHSTUM**

Unter Wachstum im eigentlichen biologischen Sinne versteht man die Fähigkeit von Zellen, durch Assimilation aus aufgenommenen Rohstoffen das komplexe Gefüge der lebenden Masse zu bilden, zu vermehren und strukturgerecht einzubauen. Dabei wird die Wachstumsrate im wesentlichen durch genetische Faktoren, verschiedene Hormone und äußere Momente (Ernährung, funktionelle Ansprüche u.a.) bestimmt. Auch spielt das Lebensalter eine wesentliche Rolle. Prinzipiell kann dabei das Größenwachstum durch Zellvermehrung oder Zellvergrößerung bedingt sein, wobei das Wachstum des jugendlichen Körpers im wesentlichen auf einer Zunahme der Zellzahl beruht [19]. In der Pädiatrie steht als Kriterium für die körperlichen Entwicklung eines Kindes die

Körperlänge sehr im Vordergrund. Ihre exakte Bestimmung sowie die Zuordnung zu entsprechenden Normkollektiven (s.u.) ermöglicht die Feststellung des zeitgerechten wie des gestörten Wachstums.

### **2.2.2. WACHSTUMSHORMON**

Vor allem wegen seiner zentralen Bedeutung für die Regulation des Körperwachstums nimmt das Wachstumshormon (WH) eine Schlüsselposition in der aktuellen Forschung ein. Erstmals 1944 von Li und Evans aus bovinen Hypophysen extrahiert und 1957 von Li und Raben aus menschlichen Leichnamen isoliert konnte WH das kindliche Längenwachstum beschleunigen.

Beim menschlichen WH handelt es sich um ein aus 191 Aminosäuren bestehendes Proteohormon, das im Hypophysenvorderlappen gebildet und – von zahlreichen Regulationsmechanismen gesteuert – periodisch ausgeschüttet wird. Die hypothalamische Kontrolle erfolgt dabei durch einen Releasing- (GH-RH) und einen Inhibitionsfaktor (GH-IF bzw. Somatostatin), die ihrerseits dem Einfluß zahlreicher nervaler und humoraler Faktoren unterliegen. Die biologische Wirkung des WH wird im wesentlichen über den Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) vermittelt. Wichtige Stoffwechseleffekte sind die Stimulation von Proteinsynthese, Lipolyse und Gluconeogenese sowie die Vermittlung einer Insulinresistenz [Literatur bei 190].

Im Vordergrund des pädiatrischen Interesses steht die stimulierende Wirkung des WH auf das longitudinale Knochenwachstum, die diese Substanz auch als Medikament in der Therapie des Kleinwuchses interessant werden lassen. Dabei ist für das Wachstum nicht nur die ausreichende Sekretion von WH, sondern auch die zeitgerechte Ausschüttung adäquater Mengen anderer Hormone von essentieller Bedeutung. Genannt seien an dieser Stelle die Sexual- und Schilddrüsenhormone. Letztere beeinflussen das Wachstum nicht nur direkt, sondern auch über die Sekretion von WH, indem erhöhte Spiegel positiv auf GH-RH und negativ auf Somatostatin einwirken [55].

Letztlich hat die Entdeckung zahlreicher Rezeptoren, Wachstumsfaktoren und Bindungsproteine viel zur Aufklärung einzelner Wachstumsvorgänge beigetragen. Und im Rahmen der molekulargenetischen Entschlüsselung des WH-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 17 wurden bereits Mutationen nachgewiesen, die für einen Kleinwuchs verantwortlich sein können [56,131].

### **2.2.3. WACHSTUMSMESSUNGEN**

Zur Beurteilung des Wachstums müssen geeignete Parameter wie Größe, Gewicht und Kopfumfang bestimmt werden. Entsprechende Instrumente zur millimetergenauen Messung sind hierfür erforderlich. Die ermittelten Daten lassen sich durch das Auftragen in populationsspezifische Referenzkurven interpretieren. Sogenannte Perzentilenkurven ermöglichen die Beurteilung der gegen das chronologische Alter aufgetragenen Körperlänge im Vergleich zur Altersnorm. Dabei werden definitionsgemäß Kinder mit einer Körpergröße unterhalb von zwei Standardabweichungen als kleinwüchsig bezeichnet. Im klinischen Alltag entspricht diese untere Grenze in etwa der 3. Perzentile auf der Wachstumskurve: Lediglich 3 % aller Kinder des entsprechenden Alters sind gleich groß oder kleiner. Auf einfachstem Wege können so durch eine Längenmessung im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung Abweichungen von der Wachstumsnorm festgestellt werden. Geringfügig anspruchsvoller, jedoch genauso hilfreich ist die Ermittlung der Wachstumsgeschwindigkeit, für die ebenfalls entsprechende Perzentilenkurven vorliegen. Zieht man frühzeitig Konsequenzen aus einer verringerten Wachstumsgeschwindigkeit, so kann in Fällen, in denen eine Therapie möglich ist, der Kleinwuchs bereits vor seiner eigentlichen Manifestation verhindert werden.

### **2.2.4. WACHSTUMSNORMEN**

Die Feststellung einer Wachstumsstörung kann nur über die Einordnung erhobener Meßwerte in entsprechende populationsspezifische Normalverteilungskurven erfolgen. Entsprechende Reihenuntersuchungen finden sich in großer Zahl für unterschiedliche Regionen.

Beispielhaft beschrieben – weil dieser Arbeit zugrunde gelegt – sei die Longitudinalstudie von Reinken et al., die in ihrer letzten Fassung von 1992 detaillierte Normkurven für Größe, Gewicht und Wachstumsgeschwindigkeiten in perzentilographischer Form vorlegt. Eine repräsentative Anzahl gesunder Knaben und Mädchen wurden im Alter zwischen 1,5 und 18 Jahren regelmäßig untersucht und gemessen. Reinken findet für 18jährige Knaben eine mittlere Körperhöhe von  $179,9 \pm 6,4$  cm (Mädchen  $167,0 \pm 5,1$  cm). Die 3. Perzentile entspricht einer Körperlänge von 170,5 cm (Mädchen 156 cm), die 97. Perzentile einer Größe von 192,5 cm (Mädchen 179,0 cm) [147,148].

Zum Vergleich beschreibt Prader in der Züricher Wachstums- und Entwicklungsstudie für 20jährige Männer eine mittlere Körperhöhe von 178,0 cm (Frauen 164,4 cm) [142]. In Holland, Belgien, Frankreich und England liegen vergleichbare, longitudinale Wachstumsstudien vor [Literatur bei 16 und 148].

Für die Beurteilung eigener Messungen im Vergleich zu bereits abgeschlossenen Wachstumsstudien muß zusätzlich die sogenannte säkulare Akzeleration berücksichtigt werden. Diese durchschnittliche Entwicklungsbeschleunigung der Individuen einer Epoche gegenüber einer früheren Epoche äußert sich bereits vorgeburtlich, besonders auffallend aber während der nachgeburtlichen Entwicklung zahlreicher Merkmale. So kommt es im Verlauf u.a. zu einer zeitlichen Vorverlegung von Entwicklungsschüben, einer Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit sowie einer Zunahme von Körperhöhe und -gewicht [46]. Hermanussen gibt in einer 1995 veröffentlichten Untersuchung den mittleren Jahreszuwachs der Geburtsjahrgänge 1938 bis 1971 mit 0,183 cm an [79].

## 2.2.5. WACHSTUMSSTÖRUNGEN

Vereinfacht gesehen gibt es drei Arten von Wachstumsstörungen: den Klein- und den Hochwuchs sowie die Tempoanomalie (zum Beispiel bei Pubertätsstörungen). Eine abnorme Wachstumsgeschwindigkeit liegt allen Formen zugrunde. Dabei muß zwischen primären und sekundären (organischen) Störungen unterschieden werden.

**Tabelle 2-3:** Primäre Kleinwuchsformen (Auswahl)

### **Normvarianten des Wachstums**

- Konstitutioneller Kleinwuchs
- Familiärer Kleinwuchs

### **Endokriner Kleinwuchs**

- Wachstumshormonmangel
- Laron-Syndrom
- Neurosekretorische Dysfunktion
- Hypothyreose
- Cushing-Syndrom
- Pubertas praecox

### **Kleinwuchs im Rahmen von genetischen Störungen u. Syndromen**

- Trisomie 21
- Ulrich-Turner-Syndrom
- Noonan-Syndrom
- Prader-Labhart-Willi-Syndrom
- Silver-Russel-Syndrom
- Achondroplasie und Hypochondroplasie

Dies ist nicht allein aus propädeutischer Sicht, sondern gerade auch für die Diagnosefindung und ein gegebenenfalls erforderliches therapeutisches Vorgehen von Bedeutung! Einen orientierenden Überblick über die primären Kleinwuchsformen bietet Tabelle 2-3.

Ein sekundärer Kleinwuchs ist die Folge schwerer chronischer Erkrankungen. Zu nennen sind an erster Stelle Herzfehler und pulmonale Erkrankungen, aber auch renale und hepatische Störungen. Nicht unerwähnt bleiben darf aber auch der alimentäre Minderwuchs. Neben intestinalen Resorptionsstörungen liegt dieser Form des Kleinwuchses nicht selten eine psychologisch bedingte Störung der Nahrungsaufnahme zugrunde, wie man sie bei seelisch vernachlässigten Kindern oder in der Folge von Kindesmißhandlung findet (psychosozialer Kleinwuchs) [178]. Beispiele für einen sekundären Kleinwuchs zeigt die Tabelle 2-4:

**Tabelle 2-4:** Sekundäre Kleinwuchsformen (Auswahl)

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Renale Insuffizienz</li><li>• Zöliakie</li><li>• Hepatopathie</li><li>• Rheumatische Erkrankungen</li><li>• Kardiale Störungen</li><li>• Pulmonale Erkrankungen</li><li>• Psychosozialer Kleinwuchs</li></ul> |
|---|

Letztlich stellt eine unzureichende Wachstumsgeschwindigkeit immer ein ernstzunehmendes Symptom dar! Dies gilt es in seiner Ätiologie abzuklären, damit nicht der richtige Zeitpunkt für eine gegebenenfalls mögliche Therapie versäumt wird.

### **2.3. KNOCHENALTER UND ENDLÄNGENPROGNOSE**

Die Körperlänge ist als eine mit einfachsten Mitteln sicher bestimmbare Größe das wohl wichtigste Kriterium für die Beurteilung des Wachstums. Darüber hinaus jedoch spielen heute zusätzliche Parameter in der Diagnostik und in der Verlaufsbeurteilung einer Wachstumsstörung eine bedeutsame Rolle. Die Ermittlung des Knochenalters beispielsweise ist derzeit ein fester Bestandteil der Wachstumsdiagnostik. Und ohne die Festlegung einer Endlängenprognose ist eine sinnvolle Entscheidung für oder auch gegen eine theoretisch mögliche Therapie nicht mehr vorstellbar.



### 2.3.1. KNOCHENALTER

Zwischen Wachstum und Pubertätsentwicklung einerseits und dem Knochenalter andererseits findet sich eine enge Korrelation [141]. Alle diese Faktoren unterliegen genetisch determinierten Regulationsmechanismen, wie Studien an Zwillingen zeigen [114]. Die Beurteilung der Knochenreife dient insbesondere dazu, die Ausprägung einer Entwicklungsverzögerung oder -beschleunigung zu objektivieren. Standardisiert wird zur Ermittlung des Wertes eine Röntgenaufnahme der linken Hand und des linken Handgelenkes angefertigt. Die beiden gebräuchlichsten Methoden seien im folgenden kurz vorgestellt:

- Greulich und Pyle-Methode

Eine Röntgenaufnahme der Hand und des Handgelenks wird in ihrem Gesamterscheinungsbild beurteilt und einer Referenzaufnahme in einem Atlas zugeordnet. Die einzelnen Ossifikationszentren werden bei dieser Methode nicht individuell bewertet. Das Knochenalter entspricht dem Alter derjenigen Referenzaufnahme, der die zu beurteilende Aufnahme am nächsten kommt [62].

- Tanner-Whitehouse-Methode (TW2, RUS)

Die Tanner-Whitehouse-Methode beurteilt individuell 20 Knochen der Hand und des Handgelenks nach vorgegebenen Kriterien in Form unterschiedlicher Punktscores. Aus der Gesamtzahl der ermittelten Punkte ergibt sich das Knochenalter [183].

Andere Methoden zur Bestimmung des Knochenalters sind entwickelt worden, haben sich jedoch – wohl nicht zuletzt wegen der erhöhten Komplexität – nicht durchsetzen können. So wertet die FELS-Methode der Tanner-Whitehouse-Methode vergleichbare Punkte mit einem Computerprogramm aus [151]. Und Tanner selbst veröffentlichte 1994 eine automatisierte Methode, die unter Verwendung einer Videokamera mit einem Computerprogramm das digitalisierte Röntgenbild der linken Hand analysiert – auf diese Weise können systematische Fehler bei der Beurteilung der Röntgenbilder ausgeschlossen werden [179].

### 2.3.2. ENDLÄNGENPROGNOSE

Zunächst ist davon auszugehen, daß die Endlänge als genetisch determinierte Größe von den familiären Vorgaben abhängig ist und damit in direkter Beziehung zu der Größe beider Elternteile steht. Allgemein anerkannt ist hier die Zielgröße nach Tanner als mittlere Körperlänge der Eltern zuzüglich 6,5 cm bei Knaben bzw. abzüglich 6,5 cm bei

Mädchen. Diese Zielgröße nach Tanner kann auch als Zielgrößenbereich angegeben werden, indem man die zwei Standardabweichungen ( $\pm 8,5$  cm) der Methode berücksichtigt. Den säkularen Trend einbeziehend kann die Zielgröße auch als mittlere Größe der Eltern plus 10,2 cm bei Knaben bzw. minus 2,6 cm bei Mädchen benannt werden [180].

Es steht primär nicht zu erwarten, daß Kinder mit ihrer Endlänge den ihnen mitgegebenen Zielgrößenbereich – sei es nach oben oder nach unten – verlassen. (Dies bedeutet jedoch nicht, daß der Minderwuchs eines Kindes kleinwüchsiger Eltern als schicksalhaft hingenommen werden muß – möglicherweise haben diese eine aus heutiger Sicht behandlungsbedürftige Störung an ihre Kinder vererbt!) Um jedoch rechtzeitig eine relevante Störung diagnostizieren zu können, ist es erforderlich, für den Einzelfall eine Endlängenprognose zu erstellen:

- Methode nach Bayley und Pinneau

Diese wohl gebräuchlichste Methode beruht auf der Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle. Anhand von Tabellen kann man ablesen, wieviel Prozent einer Endlänge statistisch bei einem bestimmten Knochenalter erreicht sind. Weicht das Knochenalter um mehr als ein Jahr vom chronologischen Alter ab, so sind entsprechende Tabellen für das retardierte bzw. akzelerierte Knochenalter zu verwenden. Die Endlänge läßt sich auf diese Weise leicht mit der aktuellen Körperlänge berechnen [9].

- TW Mark II-Methode

1983 veröffentlichte Tanner als korrigierte Form seiner etablierten Endlängenprognose die TW Mark II-Methode, in der er jetzt auch klein- und großwüchsige Kinder berücksichtigte. Grundlage ist die Knochenalterbestimmung mit der TW2-Methode. In Kenntnis der aktuellen Größe und des chronologischen Alters kann anhand von komplexen Tabellen eine Endlängenprognose gestellt werden [181,183].

- Methode nach Roche-Wainer-Thissen

Insbesondere in den USA Verwendung findet die Methode nach Roche-Wainer-Thissen. Hier werden das Knochenalter nach Greulich und Pyle, Größe, Gewicht sowie die mittlere Körpergröße der Eltern mit unterschiedlicher Gewichtung berücksichtigt. Die einzelnen Koeffizienten sind altersabhängig in einer Tabelle zusammengefaßt [152].

Neben den genannten Hauptmethoden haben zahlreiche Autoren versucht, andere Wege

zur Bestimmung einer Endlänge zu finden. Beispielhaft genannt sei Limony, der mit einem starren mathematischen Modell (Endlänge =  $25,69 + (0,68 \times \text{Körperlänge}) - (1,94 \times \text{Alter zu Beginn des Wachstumsspurts}) + (0,43 \times \text{Länge des Vaters})$ ) ohne Berücksichtigung des Knochenalters für die von ihm untersuchten 39 gesunden Knaben gute Resultate erzielte [110]. Aber auch dieses Verfahren konnte sich letztlich nicht neben den oben beschriebenen etablieren.

Abschließend sei bemerkt, daß gesunde Kinder zumeist entlang der Perzentile wachsen, die auch ihrer Endlänge entsprechen wird. Dies eröffnet dem Praktiker die Möglichkeit, durch Auftragen der bekannten Größenwerte in eine Wachstumskurve die wahrscheinliche Endgröße zu ermitteln. In Kenntnis der Zielgröße nach Tanner kann so ohne großen Aufwand eine verlässliche Entscheidung darüber getroffen werden, ob ein adäquates Wachstum vorliegt oder eine weitere Diagnostik – wie die Bestimmung des Knochenalters – betrieben werden muß.

Der von der Norm abweichende Patient hingegen läßt sich nicht so ohne weiteres in ein vorgegebenes Schema einordnen bzw. einem vorgegebenen Wachstumskanal zuordnen. Hier sind frühzeitig Spezialuntersuchungen zur Differenzierung der vorliegenden Störung angezeigt.

#### **2.4. DIAGNOSTISCHES VORGEHEN**

Abschließend soll das diagnostische Vorgehen bei vermutetem WH-Mangel<sup>1</sup> dargestellt werden.

Am Anfang steht der Verdacht, der auf einer aktuellen Größenmessung bzw. deren Einordnung in eine entsprechende Normkurve beruht. Dabei wird eine Körperlänge unterhalb der 3. Perzentile als Kleinwuchs bezeichnet.

Zunächst wird zum Ausschluß einer Entwicklungsverzögerung das Knochenalter nach Greulich und Pyle bestimmt, wobei ein Rückstand von mehr als einem Jahr als wegweisend gilt. Es wird weiter die Endlängenprognose nach Bayley und Pinneau berechnet und mit dem Zielgrößenbereich nach Tanner verglichen (siehe 2.3.1. und 2.3.2.). Liegt die prognostizierte Endlänge unter dem Zielgrößenbereich, ist von einer wesentlichen Störung des Wachstums auszugehen.

Als Screeningmethode für einen WH-Mangel hat sich die Bestimmung der IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel bewährt, da diese nicht der pulsatilen Schwankung des WH unterliegen [15,71]. Bei erniedrigten Werten besteht der Verdacht auf einen WH-

Mangel, es sind Stimulationstests erforderlich. Neben der einfachen körperlichen Belastung („Treppensteigen“) haben sich u. a. Insulin und Arginin als Stimuli bewährt. Ein adäquater Anstieg des WH (> 10 ng/ml) in mindestens einem Test schließt einen klassischen WH-Mangel sicher aus. Zur Sicherung eines Hormonmangels muß eine mangelhafte Stimulierbarkeit in mindestens zwei Tests nachgewiesen werden [54,154,201].

Letztlich besteht noch die Möglichkeit einer neurosekretorischen Dysfunktion für WH. Diese kann durch ein sogenanntes Nachtprofil mit halbstündlichen Bestimmungen des endogenen WH-Spiegels (alternativ durch ein 24-Stunden-Profil) gesichert bzw. ausgeschlossen werden [153,157,162]. Zur Zeit wird empfohlen, eine derartige WH-Sekretionsanalyse immer dann durchzuführen, wenn nach unauffälligen Stimulationstests bei niedrigen Wachstumsfaktoren weiter der Verdacht auf einen WH-Mangel besteht.

<sup>1</sup> Grundvoraussetzung für den beschriebenen Ablauf ist ein unauffälliger internistischer Untersuchungsbefund sowie ein ansonsten regelrechter Hormonstatus

### 3. FRAGESTELLUNG

Die frühpostpartale Anpassung sowie die körperliche und intellektuelle Entwicklung intrauterin wachstumsretardierter Kinder ist Gegenstand vieler Arbeiten und Langzeituntersuchungen. Dies versteht sich – gerade in unserer leistungsorientierten und stark auf Äußerlichkeiten fixierten Gesellschaft – sowohl aus der Sorge der Eltern um die Zukunft ihres Kindes wie aus der Angst des Geburtshelfers vor einer etwaigen perinatalen Schädigung.

Die hier vorgestellte Untersuchung soll im einzelnen folgenden Fragen nachgehen:

- Stellt das Geschlecht – wie in der Literatur beschrieben – tatsächlich einen Risikofaktor für eine Wachstumsretardierung dar?
- Entspricht der Anteil der Kinder ohne Aufholwachstum den Angaben vergleichbarer Studien?
- Ist das Fetal outcome von Kindern mit einer ausgeprägten Wachstumsretardierung – wie in der Literatur beschrieben – auch unter Einsatz des aktuellen geburtsmedizinischen Standards reduziert?
- Finden sich bei der eingehenden Untersuchung der Körpermaße und –proportionen dieser Kinder Auffälligkeiten im Vergleich zu den in großen Reihenuntersuchungen ermittelten Normwerten?
- Welche Ursachen lassen sich ausmachen für den persistierenden Minderwuchs einzelner Kinder aus diesem Kollektiv?
- Ist zusätzlich zu den gültigen Vorsorgerichtlinien die prinzipielle Einrichtung einer speziellen Nachsorgeuntersuchung für SGA-Kinder sinnvoll?

Letztlich soll die vorliegende Arbeit Einstieg sein in eine vergleichende, für alle großen Hamburger Geburtskliniken geplante Nachuntersuchung der jeweils dort geborenen SGA-Kinder.

## 4. MATERIAL UND METHODEN

### 4.1. PATIENTENAUSWAHL

Anhand der Geburtenbücher der Frauenklinik Finkenau wurden alle Neugeborenen der Geburtenjahrgänge 1982 bis 1994 mit einer ausgeprägten Wachstumsretardierung ermittelt. Mit Hilfe der hier fixierten Basisdaten (Voraussichtlicher Entbindungstermin, Tag der Entbindung, Geschlecht und Geburtsgewicht) konnte jedes Kind tragzeitbezogen den aktuellen Perzentilenkurven nach Weller und Jorch zugeordnet werden. Aufgenommen wurden alle Kinder, die den folgenden Kriterien entsprechen konnten:

**Tabelle 4-1:** Kriterien für die Patientenauswahl

- Gewicht auf oder unter der 3. Perzentile (gewichts- und tragzeitbezogen)
- Lebendgeburt
- Kind nicht innerhalb der ersten 7 Tage verstorben

Die Eltern der auf diese Weise ermittelten SGA-Kinder wurden angeschrieben und um eine aktuelle Größe sowie ein aktuelles Gewicht gebeten. Ergab sich der Hinweis auf einen Wohnungswechsel, wurde – soweit eruiert – ein weiteres Anschreiben an die neue Adresse verschickt. In einem dritten Durchgang wurden Eltern, die bis zu diesem Zeitpunkt noch keine Angaben gemacht hatten, in einem persönlichen Telefongespräch um Übermittlung der erforderlichen Daten gebeten.

Mit Hilfe der Größe sowie dem Zeitpunkt der jeweiligen Messung wurden die Kinder, so entsprechende Daten vorlagen, den aktuellen Wachstumskurven in Perzentilen nach Brandt und Reinken zugeordnet.

Die Eltern aller Kinder mit einer Größe auf oder unter der 10. Perzentile wurden in einem persönlichen Telefongespräch zu einer Nachkontrolle ihres Kindes in die Frauenklinik Finkenau eingeladen. Kinder mit Auffälligkeiten in der Nachkontrolle wurden auf Wunsch der Eltern weiteren Spezialuntersuchungen zugeführt.

### 4.2. NACHKONTROLLE

Die detaillierte Nachkontrolle der Kinder ohne Aufholwachstum steht im Mittelpunkt dieser Arbeit. Anamneseerhebung wie auch die körperliche Untersuchung erfolgten

ausschließlich durch den Autor selbst.

Größe und Sitzhöhe wurden mit einer ultraschallgestützten Meßeinheit erhoben. Die übrigen Längen- und Umfangsmaße wurden mit einem einfachen Stock- bzw. Bandmaß ermittelt. Die Bestimmung der Hautfaltendicke erfolgte über ein GPM-Hautfalten-Meßgerät nach Tanner und Whitehouse. Das Hodenvolumen wurde mit Hilfe eines Orchidometers nach Prader gemessen. Einen orientierenden Überblick über die im Rahmen der Nachkontrolle erhobenen Daten gibt Tabelle 4-2:

**Tabelle 4-2:** Inhalt der Nachkontrolle

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Geburtshilfliche Anamnese (Geburtsverlauf, Geburtsmodus, APGAR, NApH)</li><li>• Eigene Anamnese (Genetische Störungen, Entwicklungsstörungen, Krankheiten)</li><li>• Angaben zu Körperlänge und Pubertätsverlauf der Eltern</li><li>• Körperliche Untersuchung (Haut, Schilddrüse, Cor, Pulmo, Abdomen, Dysmorphien)</li><li>• Ausführliche anthropometrische Messung</li><li>• Entwicklungs- und Reifezeichen (Pubertätsstadien nach Tanner, Hodenvolumen)</li><li>• Anlegen einer Wachstumskurve unter Berücksichtigung vorhandener Werte</li></ul> |
|---|

#### 4.3. FACHÄRZTLICHE NACHUNTERSUCHUNG

Kindern mit deutlichen Auffälligkeiten in der Nachkontrolle wurde eine fachärztliche Nachuntersuchung empfohlen und auf Wunsch der Eltern in einer speziell auf Wachstumsfragen ausgelegten Sprechstunde der Universitätskinderklinik Eppendorf, Hamburg, vermittelt. Die entsprechenden Kriterien sind der Tabelle 4-3 zu entnehmen.

**Tabelle 4-3:** Indikationen zur Nachuntersuchung

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Größe auf oder unter der 3. Perzentile</li><li>• Auffälliger Wachstumskurvenverlauf</li><li>• Verdacht auf bzw. nachgewiesene genetische Störung oder Syndrom</li></ul> |
|---|

Ausgenommen hiervon waren solche Patienten, die sich bereits wegen dieser Störung in fachärztlicher Behandlung befanden. Der Sinn der Nachuntersuchung lag vor allem darin, den an der Erhebung teilnehmenden Familien eine weitere Perspektive zu bieten und gegebenenfalls eine Behandlungsoption zu eröffnen.

Trotzdem sollen abschließend einige wesentliche Ergebnisse der Nachuntersuchung (siehe Tabelle 4-4) in dieser Arbeit Eingang finden.

**Tabelle 4-4:** Wesentliche Inhalte der Nachuntersuchung

- Knochenalter und Endlängenprognose
- Hormonanalysen (Wachstumshormon, IGF-1, IGFBP-3)
- Therapieverschlagn bzw. laufende Therapie

#### **4.4. VERGLEICHSKOLLEKTIVE**

Um den früh-postpartalen Zustand der eigenen SGA-Kinder zu werten und die eingangs beschriebenen Literatnraussagen zur Frühprognose zu überprüfen, wurden die hier relevanten geburtshilflichen Parameter (Geburtsmodus, Nabelarterien-pH-Wert und 5-Minuten-APGAR) mit einem Finkenau-Gesamtkollektiv der Jahre 1990 bis 1994 (FF-Kollektiv: n = 10390 Kinder) sowie der Hamburger Perinatalstatistik von 1994 (HH PN-Statistik 94: n = 18246 Kinder) verglichen. Ebenso diente die Frühgeburtlichkeit und Geminifrequenz in diesen Kollektiven zur Beurteilung der eigenen Ergebnisse.

#### **4.5. ENDLÄNGENPROGNOSE: METHODE & DEFINITIONEN**

Die anhand des Kurvenverlaufs zu vermutende Endgröße der einzelnen Kinder wurde mit der Zielgröße sowie der unteren Begrenzung des Zielgrößenbereichs nach Tanner verglichen. Fand eine Nachuntersuchung statt, so wurde das Knochenalter bestimmt und ggf. eine Endlängenprognose unter Berücksichtigung des Knochenalters gestellt.

Der folgende Abschnitt bietet eine Zusammenstellung der eingesetzten Methoden und Definitionen.

- Chronologisches Alter (CA)

$$CA = CA_1 - CA_2$$

CA<sub>1</sub> ist das Untersuchungsdatum, CA<sub>2</sub> das Geburtsdatum als Dezimalzahl; diese werden bei Eingabe des jeweiligen Datums in die Tabellenkalkulation automatisch errechnet.

Für die Berechnung innerhalb der Tabellenkalkulation wurde folgende Formel



verwendet:

$$CA = (((CA_1 - CA_2) / 365) \times 1000 + 0,5) / 1000$$

• Zielgröße nach Tanner

Die Zielgröße nach Tanner stellt ein Maß für das genetische Wachstumspotential dar und besitzt, da man sich an der Größe der Eltern orientieren kann, in der Wachstumsdiagnostik große praktische Bedeutung. Kinder großer Eltern sollten entsprechend größer als Kinder kleiner Eltern werden. Berücksichtigt man die zwei Standardabweichungen der Methode, so kann ein Zielgrößenbereich angegeben werden.

Knaben:	mittlere Körperlänge der Eltern + 6,5 cm ( $\pm$ 8,5 cm)
Mädchen:	mittlere Körperlänge der Eltern – 6,5 cm ( $\pm$ 8,5 cm)

• Knochenalterbestimmung

Zur Bestimmung des Knochenalters wurde jeweils eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt und von einem Facharzt begutachtet. Die Bestimmung des Knochenalters erfolgte nach der Methode von Greulich und Pyle. Eine Beschreibung dieser Methode ist dem Theorieteil zu entnehmen.

• Endlängenprognose

Die Berechnung einer Endlängenprognose erfolgte nach der Methode von Bayley und Pinneau. Dem aktuellen Knochenalter wurde aus einer entsprechenden Tabelle (Table IIA, B, E bzw. IIIA, B, E, F) eine prozentuale Endlängenangabe zugeordnet. Diese Berechnung ist ab einem Alter von 6 Jahren möglich, das chronologische Alter wird dabei nicht berücksichtigt. Die nachstehende Formel gibt die Berechnung wieder:

$$H / (K_{GP} / 100)$$

H steht für die aktuelle Körperhöhe.  $K_{GP}$  ist die auf das Knochenalter nach Greulich und Pyle bezogene prozentual prognostizierte Endlänge.

#### **4.6. DATENVERARBEITUNG UND STATISTIK**

Die gesamte Datenverarbeitung erfolgte auf einem IBM-PC kompatiblen Computer unter Windows 98<sup>®</sup>.

Die Verarbeitung der Primärdaten wurde über eine dBASE-Datenbank (dBASE für

Windows 5.0<sup>®</sup>) durchgeführt. Die weitere Datenaufbereitung sowie die Erstellung der jeweiligen Grafiken erfolgten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 97<sup>®</sup>, die statistische Auswertung mit dem Programm SPSS für Windows 8.0<sup>®</sup>. Zur reinen Textverarbeitung wurde Word 97<sup>®</sup> verwendet.

Es wurden folgende Lage- und Streuungsmaße berechnet:

- Arithmetisches Mittel ( $\bar{x}$ ),
- Standardabweichung (SD),
- Minimum,
- Maximum.

Für alle statistischen Untersuchungen wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ( $p < 0,05$ ) als signifikant und von 1 % ( $p < 0,01$ ) als hochsignifikant angesehen. Folgende Verfahren wurden zur Überprüfung von Unterschieden verwendet:

- Chi-Quadrat-Test nach Pearson mit Angabe des Chi-Quadrat ( $\chi^2$ ), der Freiheitsgrade (df) und der Irrtumswahrscheinlichkeit (p).
- Mann-Whitney-U-Test mit Angabe der Irrtumswahrscheinlichkeit (p) und der z-Verteilung.

## 5. ERGEBNISSE

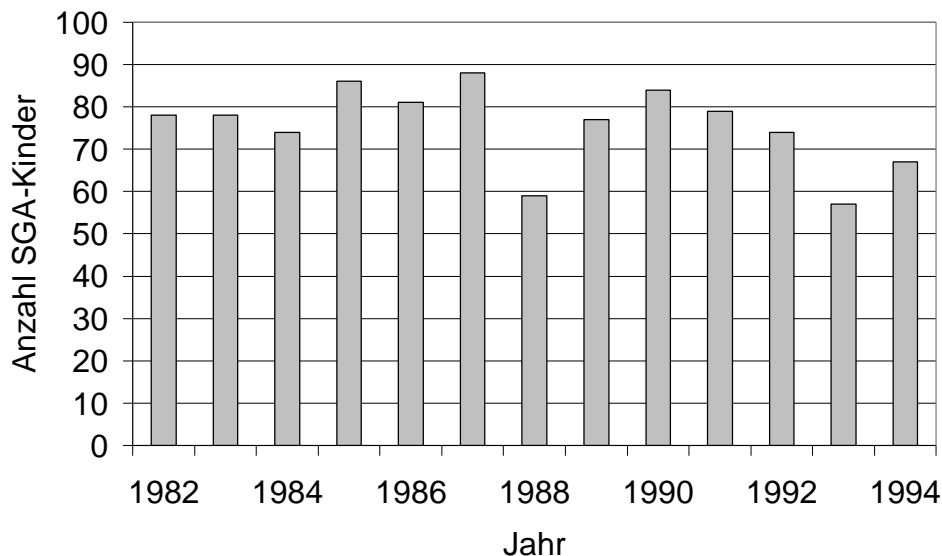
### 5.1. PRIMÄRDATEN

Von 1982 bis 1994 wurden in der Frauenklinik Finkenau 23071 Frauen entbunden. In 233 Fällen handelte es sich um Zwillingsschwangerschaften, so daß insgesamt 23304 Kinder geboren wurden. Das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Neugeborenen war mit 11988 bzw. 51,4 % zu 11316 bzw. 48,6 % leicht zugunsten der Knaben verschoben. 42 Knaben und 51 Mädchen verstarben peripartal.

#### 5.1.1. NEUGEBORENE MIT IUGR (≤3. PERZENTILE)

Im Beobachtungszeitraum finden sich insgesamt 982 Kinder mit einem Geburtsgewicht auf bzw. unter der 3. Perzentile – über den gesamten Zeitraum entspricht dies einem Prozentsatz von 4,2 % der lebendgeborenen Kinder und liegt damit über den erwarteten 3 %. Bewußt nicht miteinbezogen sind die bereits intrauterin verstorbenen Kinder, deren Geburtsgewicht im Rahmen der wechselnd stark ausgeprägten Autolyse regelhaft erniedrigt ist. Die absoluten Zahlen für die einzelnen Jahre zeigt die Abbildung 5-1.

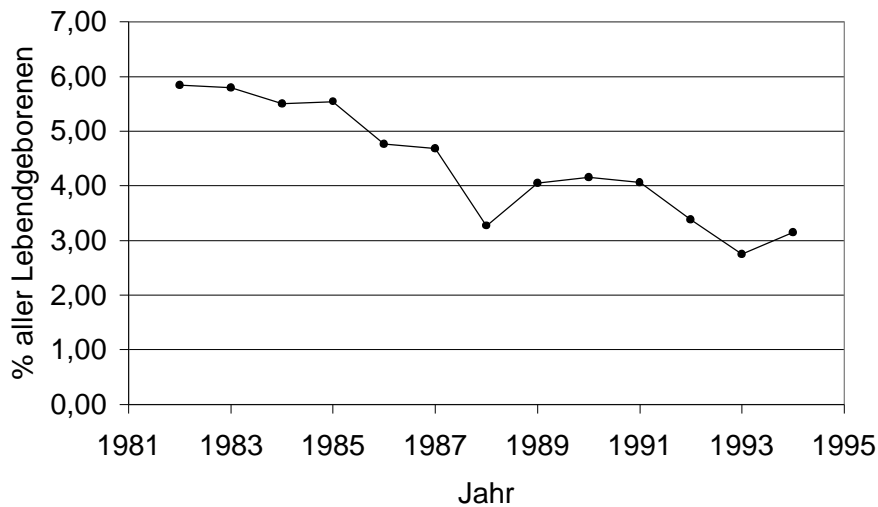
**Abbildung 5-1:** Anzahl der SGA-Kinder pro Jahr



Bei einer im Verlauf stark schwankenden Geburtenrate spiegeln die absoluten Zahlen ein verzerrtes Bild über die Entwicklung der prozentualen Beteiligung retardierter Neugeborener am Gesamtkollektiv wieder. Ein Blick auf die Abbildung 5-2 erlaubt den

verlässlichen Vergleich zwischen den einzelnen Jahren.

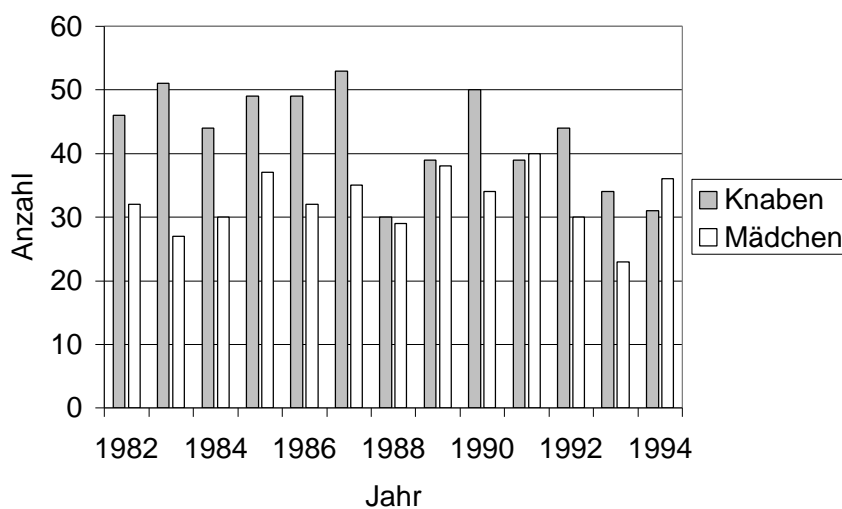
**Abbildung 5-2:** Prozentualer Anteil der SGA-Kinder (bezogen auf alle Lebendgeburten)



### 5.1.2. GESCHLECHTSVERTEILUNG

559 (56,9 %) männliche gegenüber 423 (43,1 %) weiblichen Neugeborenen dominieren trotz der leichten Ungleichheit im Gesamtkollektiv (siehe 5.1.) die retardierten Kinder. Noch klarer wird die Bedeutung des Geschlechts bei Betrachtung der jeweiligen prozentualen Beteiligungen: 4,7 % der lebendgeborenen Knaben waren retardiert – demgegenüber stehen lediglich 3,8 % der lebendgeborenen Mädchen. Die Abbildung 5-3 zeigt die Geschlechtsverteilung über den Beobachtungszeitraum.

**Abbildung 5-3:** Geschlechtsverteilung im Beobachtungszeitraum



Dagegen findet sich im Gesamtkollektiv wie auch in beiden Vergleichskollektiven ein relativ ausgeglichenes Verteilungsmuster. Das Übergewicht der Knaben ist hier mit Werten zwischen 51,4 % und 51,7 % deutlich schwächer ausgeprägt. Dieser Unterschied zum SGA-Kollektiv ist für alle Vergleichsgruppierungen hochsignifikant ( $p < 0,01$ ). Tabelle 5-1 stellt den Vergleich zwischen den einzelnen Kollektiven sowie die entsprechenden statistischen Größen übersichtlich dar:

**Tabelle 5-1:** Geschlechtsverteilung im Vergleich

a)	SGA-Neugeborene (n = 982)		Gesamtkollektiv (n = 23304)		
	n	%	n	%	
männlich	559	56,9	11988	51,4	$\chi^2 = 11,34$ df = 1 p = 0,001
weiblich	423	43,1	11316	48,6	

b)	SGA-Neugeborene (n = 982)		FF-Kollektiv (n = 10390)		
	n	%	n	%	
männlich	559	56,9	5354	51,5	$\chi^2 = 10,46$ df = 1 p = 0,001
weiblich	423	43,1	5036	48,5	

c)	SGA-Neugeborene (n = 982)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)		
	n	%	n	%	
männlich	559	56,9	9432	51,7	$\chi^2 = 9,76$ df = 1 p = 0,002
weiblich	423	43,1	8772	48,1	
andere	–	–	42	0,2	

### 5.1.3. GESTATIONSDALTER, GEMINI UND GEBURTSGEWICHT

Die männlichen Neugeborenen, darunter 46 Gemini, wurden zwischen der 31. und 43. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren. 53 Knaben waren mit weniger als 37 vollendeten SSW echte Frühgeburten. Das mittlere Geburtsgewicht betrug 2496 g. Das Gestationsalter der weiblichen Neugeborenen lag zwischen der 31. und 44. SSW. Es fanden sich 39 Gemini und 41 frühgeborene Mädchen, das mittlere Geburtsgewicht betrug 2350 g. Einen Überblick über Gestationsalter und Gewicht gibt die Tabelle 5-2:

**Tabelle 5-2:** SGA-Neugeborene im Überblick

	Knaben (n = 559)		Mädchen (n = 423)	
	Mittelwert ± SD	Bereich	Mittelwert ± SD	Bereich
Gestationsalter [SSW]:	39,9 ± 1,8	31 – 43	39,6 ± 1,8	31 – 44
Gewicht [g]:	2495,8 ± 363,7	860 – 2940	2350,2 ± 340,3	790 – 2770

Im Vergleich zum FF-Kollektiv ist der Anteil an Frühgeburten in der Gruppe der retardierten Kinder mit 9,7 % vs. 6,6 % deutlich erhöht – dieser Unterschied ist wiederum hochsignifikant ( $p = 0,001$ ). Dagegen entspricht die Frühgeburtsrate in der Hamburger Perinatalstatistik mit 9,2 % in etwa der im eigenen Kollektiv.

**Tabelle 5-3:** Frühgeburtsrate im Vergleich

a)	SGA-Neugeborene (n = 982)		FF-Kollektiv (n = 10390)		$\chi^2 = 12,10$
	n	[%]	n	[%]	
Frühgeburten	94	9,6	689	6,6	df = 1
					p = 0,001

b)	SGA-Neugeborene (n = 982)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)		$\chi^2 = 0,12$
	n	[%]	n	[%]	
Frühgeburten	94	9,6	1686	9,2	df = 1
					p = 0,727

Die Geminifrequenz ist im SGA-Kollektiv mit 8,7 % sowohl gegenüber dem FF-Kollektiv – hier 2,0 % – als auch der Hamburger Perinatalstatistik mit 3,4 % deutlich erhöht. Auch dieser Unterschied zu den Vergleichskollektiven ist hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 5-4:** Geminifrequenz im Vergleich

a)	SGA-Neugeborene (n = 982)		FF-Kollektiv (n = 10390)		$\chi^2 = 158,25$
	n	[%]	n	[%]	
Gemini	85	8,7	208	2,0	df = 1
					p < 0,001

b)	SGA-Neugeborene (n = 982)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)		$\chi^2 = 72,68$
	n	[%]	n	[%]	
Gemini	85	8,7	621	3,4	p < 0,001

## 5.2. AUFHOLWACHSTUM IM SGA-KOLLEKTIV

Von den 982 angeschriebenen bzw. angesprochenen Elternpaaren übermittelten letztlich 271 Größen- und Gewichtsangaben ihrer Kinder. Dies entspricht einem Datenrücklauf von 27,6 %.

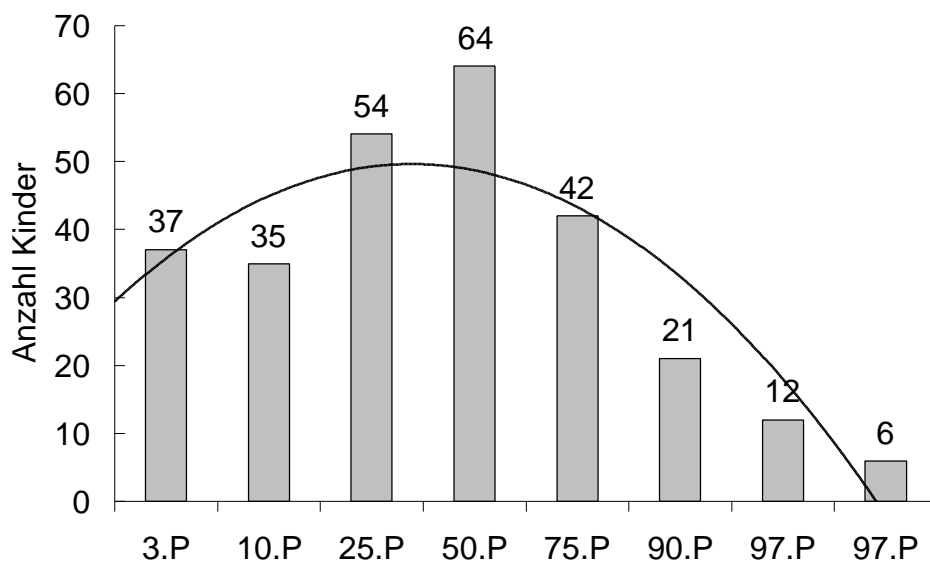
Zum Zeitpunkt der aktuellen Messung waren diese Kinder zwischen 2,0 und 15,7 Jahren alt. Tabelle 5-5 bietet eine zusammenfassende Auswertung des eingegangenen Zahlenmaterials:

**Tabelle 5-5:** Datenrücklauf: Alter, Größe, Gewicht

	Mittelwert	± SD	Bereich
Alter [J]	8,8	± 3,4	2,0 – 15,7
Größe [cm]	131,0	± 21,1	77,0 – 182,0
Gewicht [kg]	30,0	± 13,4	9,1 – 71,0

In Kenntnis des exakten Datums der jeweiligen Messung konnte das genaue Alter der Kinder errechnet und diese mit ihrer Größe den Wachstumskurven nach Brandt und Reinken zugeordnet werden. 37 Kinder (13,7 %) waren mit einer Größe auf bzw. unter der 3. Perzentile eindeutig so klein, daß man von einem fehlenden Aufholwachstum sprechen muß. Weitere 35 Kinder (12,9 %) lagen mit einer Größe auf bzw. unter der 10. Perzentile deutlich im unteren Normbereich. Immerhin 18 Kinder (6,6 %) fanden sich mit einer Größe über der 90. Perzentile deutlich über der Norm. Die Abbildung 5-4 zeigt die Gesamtverteilung der gemessenen Kinder auf die entsprechenden Perzentilenbereiche.

**Abbildung 5-4:** Größenordnung der SGA-Kinder nach Messung durch die Eltern



Eine über die Größenordnung gelegte Trendlinie gibt – wie erwartet – eine in den kleinen Bereich nach links verschobenen Normalverteilung wieder.

### **5.3. NACHKONTROLLE**

Alle Kinder mit einer Körpergröße auf oder unter der 10. Perzentile wurden zu einer Nachkontrolle eingeladen. Von den oben beschriebenen 72 Knaben und Mädchen stellten sich letztlich 58 (38 Knaben und 20 Mädchen) vor. Das entspricht einer Rückmeldung von 80,6 %. Die ausführliche Nachkontrolle dieser 38 Knaben und 20 Mädchen mit detaillierter anthropometrischer Messung stellt den Kern der Arbeit dar.

#### **5.3.1. FETAL OUTCOME**

Die geburtshilfliche Epikrise konnte mit Hilfe der zur Untersuchung anwesenden Eltern sowie – soweit vorhanden – anhand von Mutterpaß und Kinderheft recht genau nachvollzogen werden.

##### **• Geburtsmodus**

35 Kinder wurden spontan, drei Kinder durch Vakuumextraktion und ein Kind durch Forceps geboren. In 19 Fällen mußte ein Kaiserschnitt durchgeführt werden. Damit ist die Sectiorate mit 32,8 % gegenüber dem FF-Kollektiv (15,9 %) und der Hamburger Perinatalstatistik (18,0 %) verdoppelt. Der Anteil vaginaler Entbindungen ist



im SGA-Kollektiv dementsprechend vermindert. Im Chi-Quadrat-Test war dieser Unterschied zum FF-Kollektiv hochsignifikant ( $p = 0,002$ ), zur Hamburger Perinatastatistik immer noch signifikant ( $p = 0,013$ ).

**Tabelle 5-6:** Geburtsmodus im Vergleich

a)	SGA-Kinder (n = 58)		FF-Kollektiv (n = 10390)		
	n	[%]	n	[%]	
Spontanpartus	35	60,3	7606	73,2	$\chi^2 = 12,36$ $d = 2$ $p = 0,002$
VE/Forceps	4	6,9	1130	10,9	
Sectio	19	32,8	1654	15,9	

b)	SGA-Kinder (n = 58)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)		
	n	[%]	n	[%]	
Spontanpartus	35	60,3	13100	71,8	$\chi^2 = 8,62$ $d = 2$ $p = 0,013$
VE/Forceps	4	6,9	1858	10,2	
Sectio	19	32,8	3288	18,0	

#### • APGAR- und pH-Wert

Als entscheidende Marker für den frühpostpartalen Zustand der Kinder wurden der 5-Minuten-APGAR-Wert und der Nabelarterien-pH-Wert herangezogen.

52 Kinder bzw. 89,7 % wiesen nach 5 Minuten einen idealen APGAR-Wert von 9 oder 10 auf. Die übrigen 6 Kinder – 10,3 % – waren mit APGAR-Werten von 7-8 leicht deprimiert. Kein Kind aus dem eigenen Kollektiv hatte einen 5-Minuten-APGAR unter 7.

Damit ist die Gruppe mit suboptimalem 5-Minuten-APGAR gegenüber den Vergleichskollektiven geringfügig erhöht. Andererseits finden sich dort auch Kinder mit Werten unter 7, die im SGA-Kollektiv fehlen. Letztlich ist ein Unterschied zwischen dem eigenen und den Kontrollkollektiven zwar feststellbar, aber aufgrund der niedrigen Zahlen nicht signifikant. Tabelle 5-7 gibt einen Überblick über entsprechenden Werte.

**Tabelle 5-7: APGAR-Werte im Vergleich**

a)	SGA-Kollektiv (n = 58)		FF-Kollektiv (n = 10345 LG <sup>1</sup> )		
	n	%	n	%	
5 min-APGAR					
9-10	52	89,7	9526	92,0	
7-8	6	10,3	728	7,0	
< 7	–	–	91	0,9	Z = - 0,657
ohne Angaben	–	–	7	0,1	p = 0,511

<sup>1</sup> Lebendgeborene

b)	SGA-Kollektiv (n = 58)		HH PN-Statistik (n = 18153 LG <sup>1</sup> )		
	n	%	n	%	
5 min-APGAR					
9-10	52	89,7	16758	92,3	
7-8	6	10,3	1144	6,3	
< 7	–	–	209	1,2	Z = - 0,796
ohne Angaben	–	–	42	0,2	p = 0,426

<sup>1</sup> Lebendgeborene

Die pH-Werte der kontrollierten SGA-Kinder sind zuungunsten der optimalen Werte (> 7,29) in den erniedrigten Bereich verschoben. Immerhin zwei Kinder wurden mit einer fortgeschrittenen Azidose (pH 7,00-7,09) geboren, und 10 weitere wiesen eine leichte bis mittelgradige Azidose (pH 7,10-7,19) auf. Lediglich in 16 Fällen ergab die postpartale Blutgasanalyse einen optimalen pH-Wert über 7,29.

Damit zeigen die SGA-Neugeborenen – wie schon beim 5-Minuten APGAR – niedrigere Ausgangswerte als die Kinder in den Vergleichskollektiven. Immerhin 12 SGA-Kinder bzw. 25,6 % liegen mit ihrem pH im azidotischen Bereich (pH < 7,20 nach Saling). Im FF-Kollektiv sind dies lediglich 15,6 %, in der Hamburger Perinatalstatistik 14,6 %. Und dementsprechend kleiner ist im eigenen Kollektiv die Gruppe mit einem optimalem pH-Wert  $\geq 7,30$ . Hier stehen 34,0 % vs. 35,1 % im FF-Kollektiv vs. 42,1 % in der Hamburger Perinatalstatistik. Allerdings sind die Unterschiede auch hier nicht signifikant. Die vollständigen Daten im Vergleich bietet die Tabelle 5-8.

**Tabelle 5-8:** pH-Werte im Vergleich

pH-Wert	SGA-Kinder (n = 58)		FF-Kollektiv (n = 10352 LG <sup>1</sup> )	
	n	%	n	%
< 7,00	–	–	17	0,2
7,00-7,09	2	4,3 <sup>2</sup>	178	1,7
7,10-7,19	10	21,3 <sup>2</sup>	1422	13,7
7,20-7,29	19	40,4 <sup>2</sup>	4803	46,4
> 7,29	16	34,0 <sup>2</sup>	3630	35,1
Ohne Angaben	11	–	302	2,9

Z = - 1,028

p = 0,304

<sup>1</sup> Lebendgeborene <sup>2</sup> bezogen auf pH-Messung

pH-Wert	SGA-Kinder (n = 58)		HH PN-Statistik 94 (n = 18153 LG <sup>1</sup> )	
	n	%	n	%
< 7,00	–	–	50	0,3
7,00-7,09	2	4,3 <sup>2</sup>	282	1,6
7,10-7,19	10	21,3 <sup>2</sup>	2303	12,7
7,20-7,29	19	40,4 <sup>2</sup>	7276	40,1
> 7,29	16	34,0 <sup>2</sup>	7649	42,1
Ohne Angaben	11	–	593	3,3

Z = - 1,829

p = 0,067

<sup>1</sup> Lebendgeborene <sup>2</sup> bezogen auf pH-Messung

### 5.3.2. ALTER UND PUBERTÄTSSTADIUM

Zum Zeitpunkt der Vorstellung waren die 38 Knaben zwischen 4,2 und 15,7 (im Mittel  $9,2 \pm 3,1$ ) Jahre alt. 14 von ihnen hatten ein Hodenvolumen von 3 ml und mehr als Zeichen des Pubertätsbeginns.

Die Mädchen wurden im Alter zwischen 3,6 und 15,1 (im Mittel  $9,5 \pm 3,0$ ) Jahren vorgestellt. Bei lediglich einem Mädchen war eine stattgehabte Menarche zu dokumentieren. Ein weiteres Mädchen unter wachstumsfördernder Therapie erhielt ein GnRH-Analogon zur Aussetzung der Pubertät.

### 5.3.3. SYNDROME

Bei drei Knaben und einem Mädchen war zum Zeitpunkt der Nachkontrolle ein

Syndrom bekannt. Dabei handelte es sich in allen 4 Fällen um das seltene Silver-Russel-Syndrom. Alle Kinder dieser Untergruppe zeigten die wesentlichen Symptome Kleinwuchs, kraniofaziale Dysmorphie und Hemihypertrophie, so daß die Diagnose gut nachzuvollziehen war. Tabelle 5-9 zeigt die vorliegenden Befunde im Überblick:

**Tabelle 5-9:** SGA-Kinder mit Silver-Russel-Syndrom

Fall	Alter	Genus	Symptome	Andere Störungen	Therapie
M.F.	12,0	w	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kraniofaziale Dysmorphie</li> <li>• Hemihypertrophie links</li> <li>• Klinodaktylie</li> </ul>	nicht vorhanden	Saizen (18 IE/qm pro Woche) GnRH
P.S.	10,1	m	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kraniofaziale Dysmorphie</li> <li>• Hemihypertrophie rechts</li> <li>• Klinodaktylie</li> </ul>	nicht vorhanden	unerwünscht
R.T.	6,2	m	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kraniofaziale Dysmorphie</li> <li>• Hemihypertrophie rechts</li> <li>• Mikrorchie (&lt; 1 ml)</li> <li>• Syndaktylie Digg. II/III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cholelithiasis</li> <li>• Hypospadie</li> </ul>	im Zentrum kontrolliert
D.T.	5,4	m	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kraniofaziale Dysmorphie</li> <li>• Hemihypertrophie rechts</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• WH-Mangel</li> </ul>	Zomacton (14 IE/qm pro Woche)

Das Mädchen M.F. wird bei normalem Wachstumshormonspiegel seit September 1991 mit WH sowie seit Januar 1998 zusätzlich mit einem GnRH-Analogen behandelt. Unter dieser Therapie kam es bei deutlich gesteigerter Wachstumsgeschwindigkeit zu einem Rückgang der Unterlänge von 5,7 auf 3,7 Standardabweichungen (< 3. Perzentile).

Der Knabe D.T. wird bei gleichzeitig vorliegendem Wachstumshormonmangel seit Februar 97 mit WH behandelt. Hier kam es ebenfalls zu einer deutlichen Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit sowie einem Rückgang der Unterlänge von 3,3 auf 2,8 Standardabweichungen (< 3. Perzentile).

Der Knabe R.T. zeigte bei der Nachkontrolle zusätzliche Auffälligkeiten (Mikrorchie, Syndaktylien u.a.). Nach Aussagen der begleitenden Mutter steht er unter Kontrolle eines entsprechenden Zentrums, eine spezielle Behandlung des Minderwuchses wird zur Zeit nicht durchgeführt. Anhand der vorgelegten Daten und der eigenen Messung konnte ein Wachstum deutlich unterhalb der 3. Perzentile konstatiert werden.

Der Knabe P.S. war nach Diagnosestellung in einem Zentrum einer weiteren Therapie entzogen worden. Die vorliegenden Daten und eigenen Messungen ergaben ein Wachstum knapp unterhalb der 3. Perzentile.

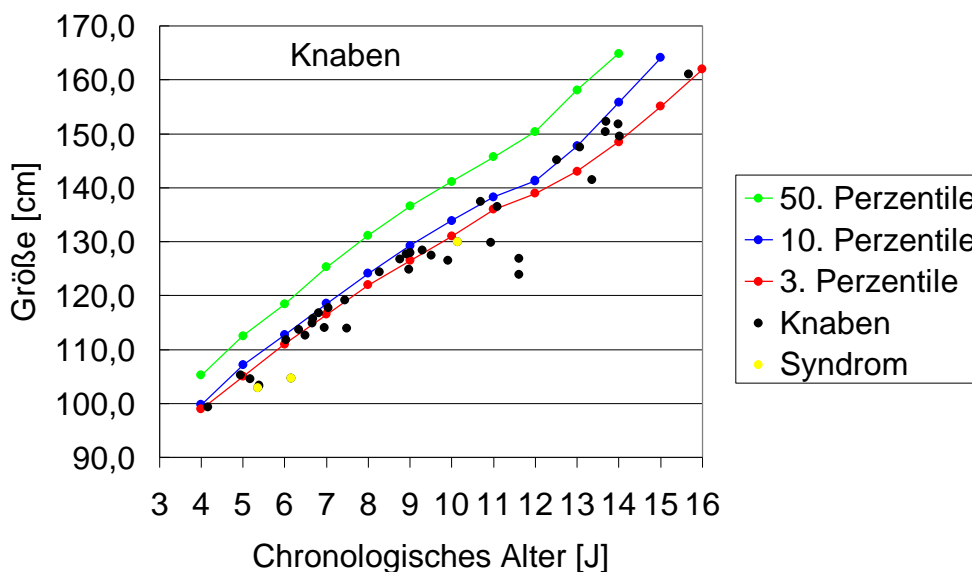
### 5.3.4. ANTHROPOMETRISCHE MESSUNGEN

Die Ergebnisse der einzelnen Messungen lassen sich am besten graphisch neben den entsprechenden Normkurven darstellen. Die Werte der einzelnen Parameter sind geschlechtsspezifisch aufgetragen, wobei – mit Ausnahme der Kurven für die Größe – Kinder mit einer Größe über der 3. Perzentile als schwarzer Punkt, Kinder mit einer Größe auf oder unter der 3. Perzentile als roter Punkt dargestellt sind. Kinder mit Syndrom erscheinen als gelber Punkt. Grüne Punkte repräsentieren zur Orientierung die in den genannten Reihenuntersuchungen [46,147,148] ermittelte 50. Perzentile bzw. den Mittelwert für die jeweilige Altersstufe. Blaue Punkte zeigen die 10. oder 5. Perzentile bzw. eine Standardabweichung (siehe Legende). Im Idealfall sind die Punkte zur Kurve verbunden. Bei stärkeren Schwankungen wurde eine Kurvenglättung vorgenommen.

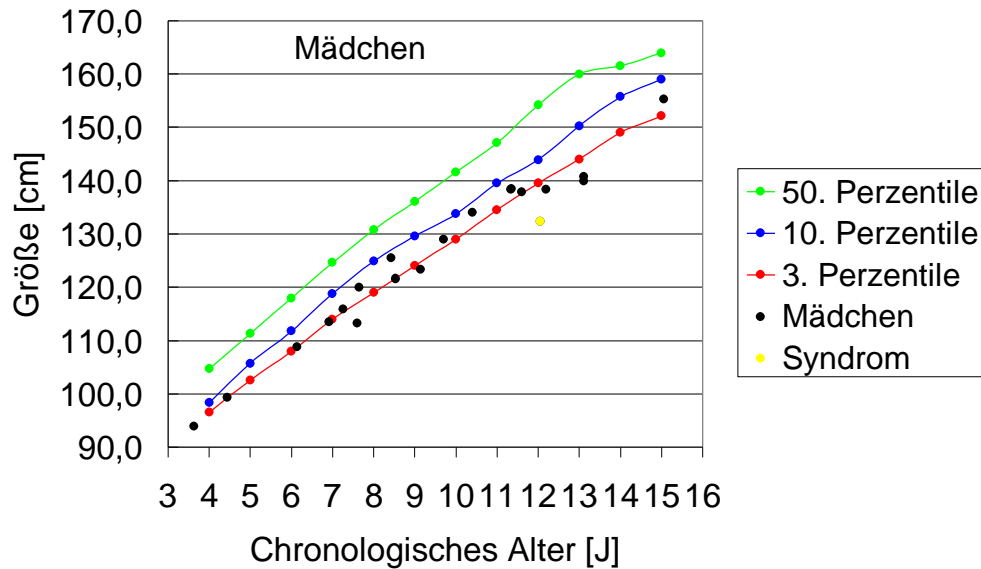
#### • Größe

25 Knaben zeigen eine Größe auf oder unter der 10. Perzentile, die 13 übrigen finden sich auf oder unter der 3. Perzentile wieder. Die letzteren sind ohne Kenntnis des Knochenalters zunächst als kleinwüchsig einzustufen und damit kontrollbedürftig. Mit in diese Gruppe fallen – wie erwartet – die gelb dargestellten „Silver-Russel-Kinder“. 12 Mädchen liegen mit ihrer Größe auf oder unter der 10. Perzentile, die restlichen 8 – darunter das Kind mit dem bekannten Syndrom – auf oder unter der 3. Perzentile. Für sie gilt das für die Knaben Gesagte in selber Weise.

**Abbildung 5-5:** Größe der SGA-Knaben (n = 38)



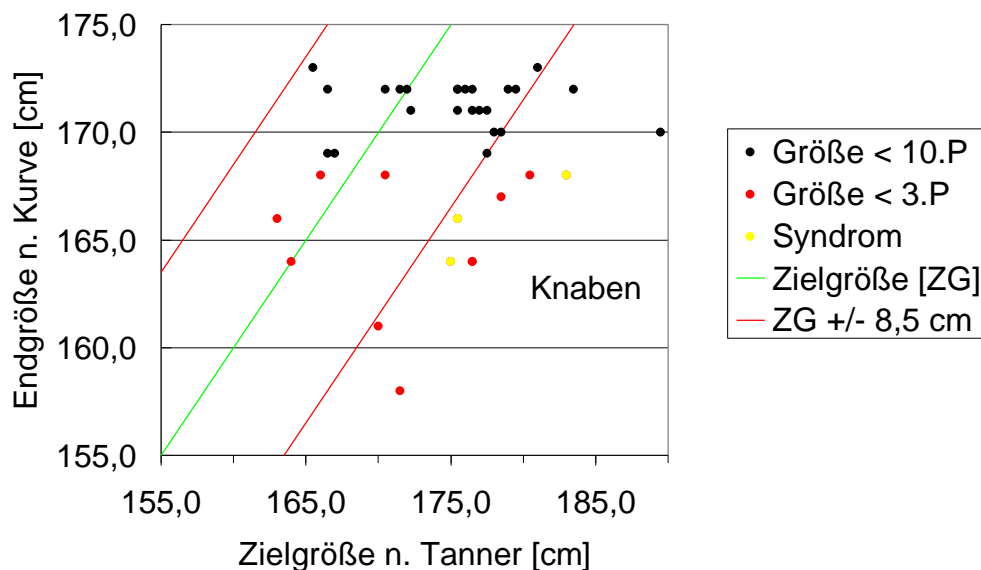
**Abbildung 5-6:** Größe der SGA-Mädchen (n = 20)



**• Verlauf der Wachstumskurven und Endgröße**

Für alle 13 Knaben mit einer Größe auf bzw. unter der 3. Perzentile liegt die anhand der angelegten Wachstumskurve zu vermutende Endgröße im Bereich der 3. Perzentile. Zusätzlich findet sich für 8 Knaben dieser Untergruppe ein auffälliger Kurvenverlauf mit einer im Vergleich zur aktuellen Größe noch zunehmenden Abweichung der Endgröße von der Norm. Alle Knaben mit einer Größe auf bzw. unter der 10. Perzentile erreichen eine Endgröße ebenfalls in diesem Bereich; lediglich ein Vertreter dieser Gruppe fällt durch eine von der Norm abweichende Kurve auf.

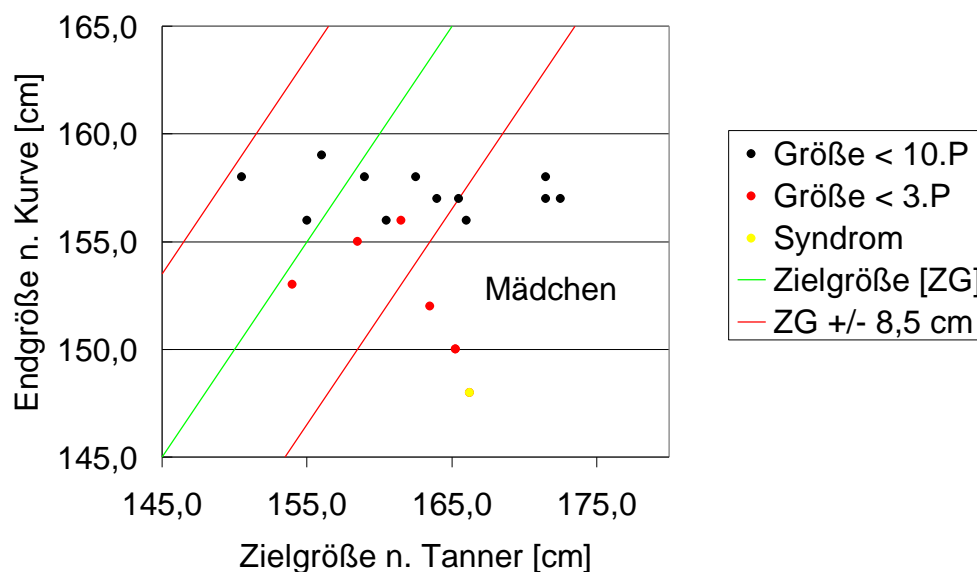
**Abbildung 5-7:** Vermutliche Endgröße bezogen auf die Zielgröße (n = 37 Knaben)



Die Abbildung 5-7 bringt die zu vermutende Endgröße im wichtigen Vergleich zur jeweiligen Zielgröße nach Tanner, die für 37 Knaben ermittelt werden konnte. Es zeigt sich, daß immerhin 11 Knaben den ihnen zustehenden Zielgrößenbereich nicht erreichen können! Hier finden sich neben den drei „Silver-Russel-Knaben“ 6 weitere Jungen aus der kleineren Untergruppe wieder. Aber auch zwei der größeren Knaben erfüllen trotz einer Endgröße deutlich oberhalb der 3. Perzentile letztlich nicht ihr genetisches Potential. Die übrigen 26 Knaben liegen mit der Endgröße in ihrem Zielgrößenbereich.

Alle 8 Mädchen mit einer aktuellen Größe auf bzw. unter der 3. Perzentile werden vermutlich auch im Bereich der 3. Perzentile verbleiben. Bei 4 dieser Mädchen kommt ein nicht normaler Wachstumskurvenverlauf hinzu, so daß eine Endgröße deutlich unter der 3. Perzentile zu vermuten ist. Drei der größeren Mädchen scheinen – bei pathologischem Kurvenverlauf – ebenfalls nur eine Endgröße unter der 3. Perzentile erreichen zu können. Die verbleibenden 9 Kinder halten eine Größe im Bereich der 10. Perzentile, wobei auch hier zwei Wachstumskurven von der Norm abweichen.

**Abbildung 5-8:** Vermutliche Endgröße bezogen auf die Zielgröße (n = 19 Mädchen)



Die Darstellung der auf die Zielgröße bezogenen vermutlichen Endgröße zeigt auch bei den Mädchen 8 Kinder, die unter ihrem Zielgrößenbereich bleiben werden. Dabei handelt es sich im einzelnen um das „Silver-Russel-Mädchen“, drei Mädchen aus der kleineren sowie 4 aus der größeren Gruppe. Die übrigen 11 wachsen in ihren Zielgrößenbereich.

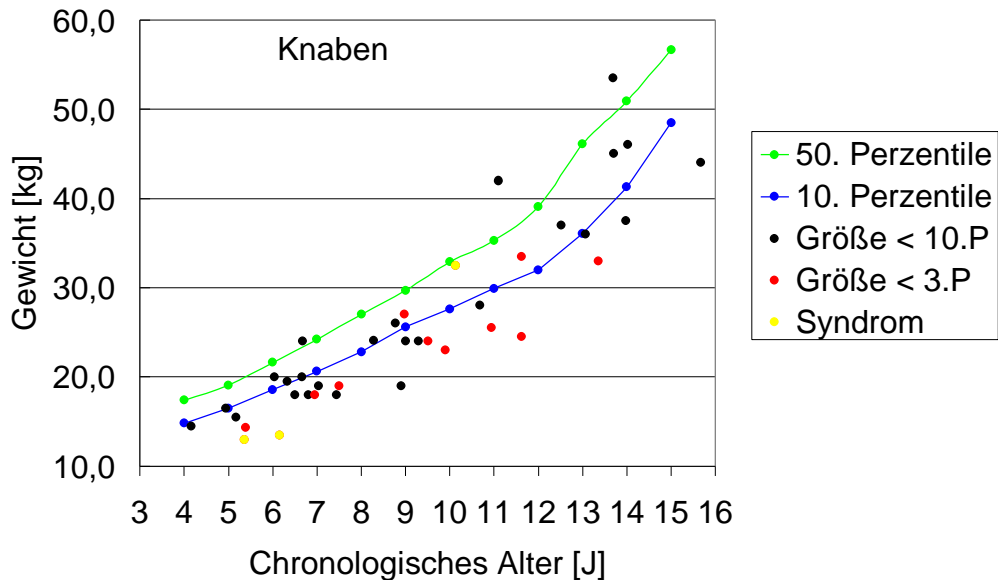
## • Gewicht

Das Gewicht der meisten Knaben findet sich bei einer deutlichen Tendenz nach unten verteilt um die 10. Perzentile; dabei liegt das Gewicht der kleinen Kinder erwartungsgemäß etwas niedriger, ohne daß eine feste Regelmäßigkeit erkennbar wäre. Drei Ausreißer oberhalb der 50. Perzentile sprechen am ehesten für eine Hyperalimentation. Hingewiesen sei auf den Knaben P.S. aus dem Kollektiv der „Silver-Russel-Kinder“, der mit seinem Gewicht nahe der 50. Perzentile deutlich vom Erwartungswert abweicht.

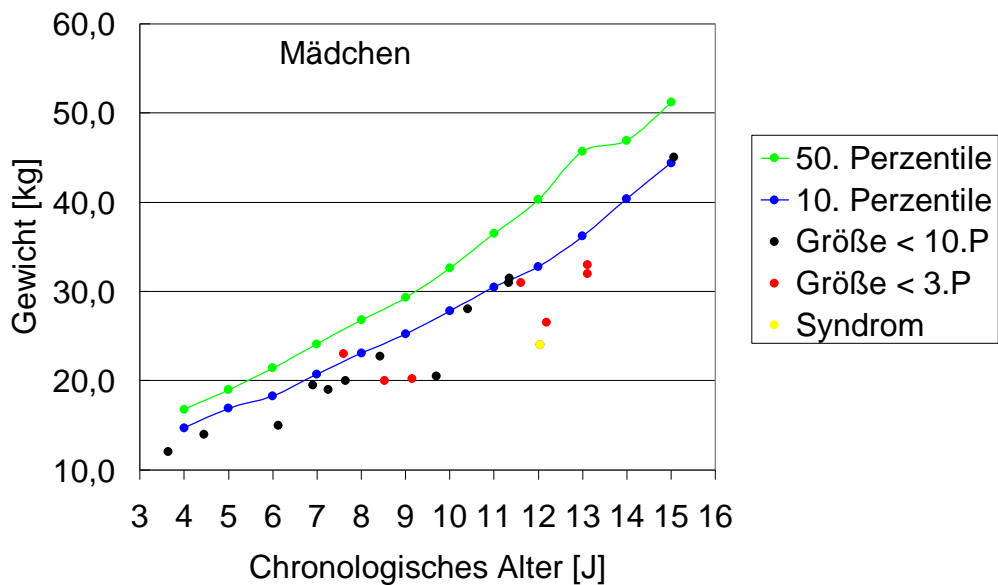
Lediglich ein Mädchen zeigt ein Gewicht knapp oberhalb, drei weitere Mädchen liegen unmittelbar auf der 10. Perzentile. Die übrigen finden sich mit ihrem Wert unterhalb dieser Grenze wieder, wobei – wie bei den Knaben – den kleineren Mädchen das vergleichsweise niedrigere Gewicht zukommt.



**Abbildung 5-9:** Gewicht der SGA-Knaben (n = 38)



**Abbildung 5-10:** Gewicht der SGA-Mädchen (n = 20)



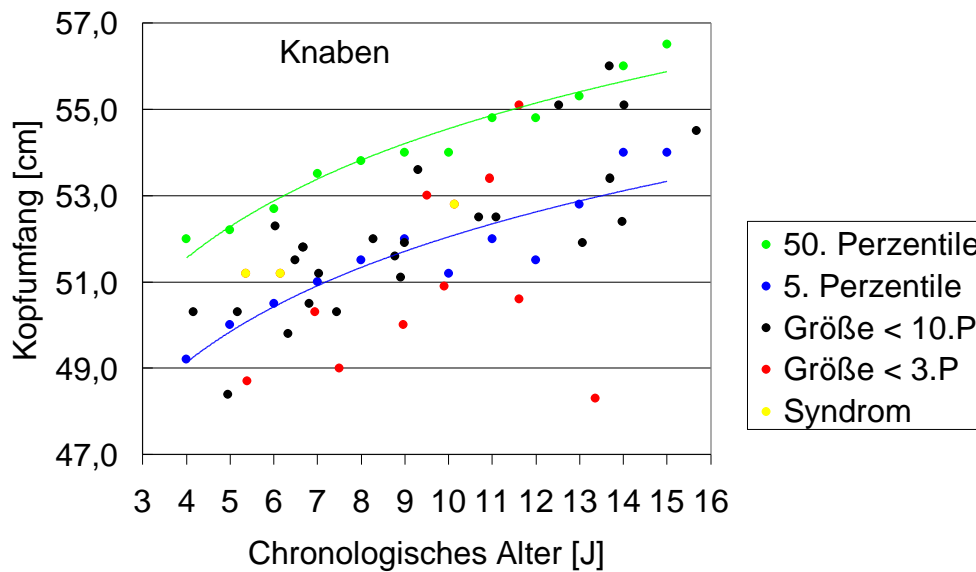
• **Kopfumfang**

Der Kopfumfang der Knaben bewegt sich breit gestreut um die 5. Perzentile. Ausreißer nach oben und nach unten gibt es sowohl in der Gruppe der größeren wie der kleineren Kinder. Auch hier lassen sich keine Regelmäßigkeiten ableiten. Die Knaben mit einem Silver Russel-Syndrom finden sich im oberen Bereich wieder – dies ist bei der typisch hydrozephalen Kopfform dieser Kinder keine Überraschung.

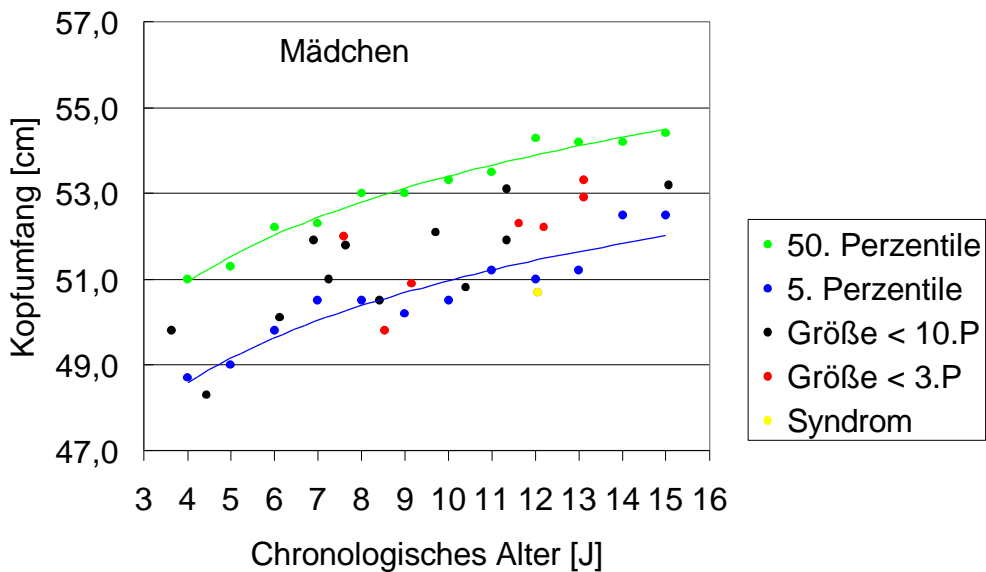
Die Werte der Mädchen liegen überwiegend oberhalb der 5. Perzentile. Dabei erscheinen die Meßergebnisse der kleineren Mädchen vergleichsweise hoch.

Überraschend klein dagegen ist der Kopfumfang des Mädchens mit Silver-Russel-Syndrom.

**Abbildung 5-11:** Kopfumfang der SGA-Knaben (n = 38)



**Abbildung 5-12:** Kopfumfang der SGA-Mädchen (n = 20)



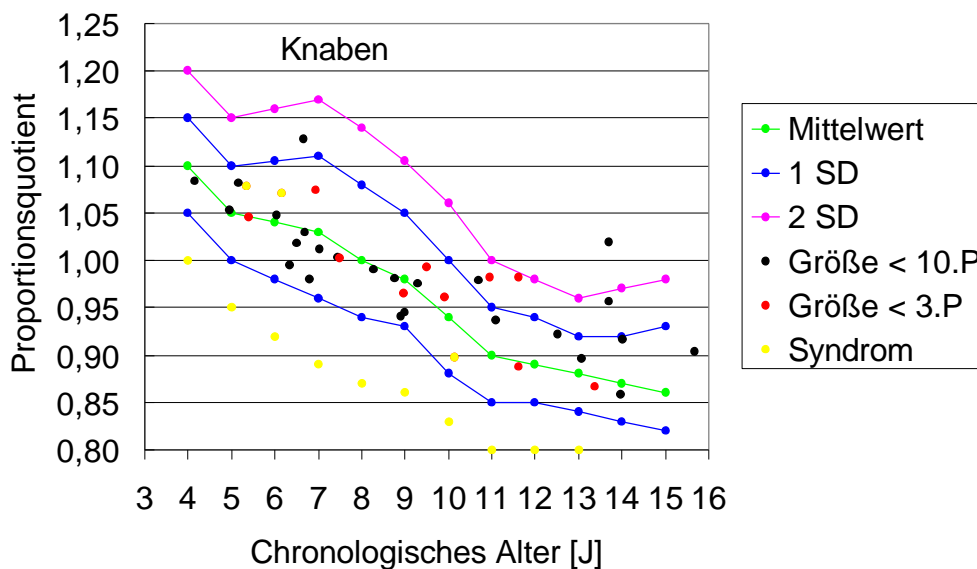
• **Proportionsquotient**

Die graphische Darstellung des Proportionsquotienten (Oberes Körpersegment / Unteres Körpersegment) zeigt 32 Knaben im Bereich einer Standardabweichung. Darunter finden sich auch die Kinder mit einem Silver-Russel-Syndrom. Lediglich drei Knaben aus der Gruppe der größeren sowie zwei der kleineren Kinder liegen mit ihrem Wert

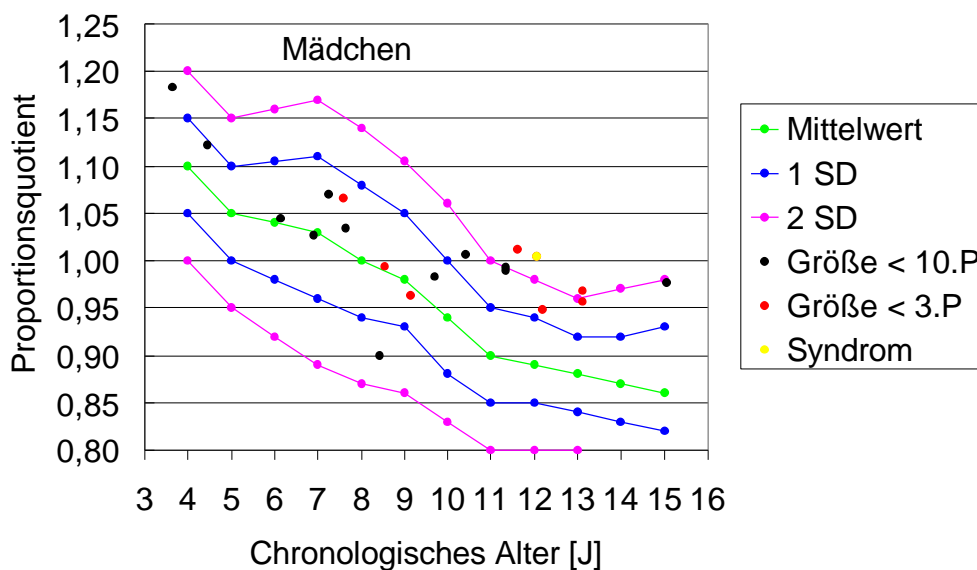
oberhalb einer Standardabweichung. Ein weiterer Knabe aus der größeren Gruppe kommt mit einem Proportionsquotienten jenseits zweier Standardabweichungen deutlich außerhalb der Norm zu liegen.

Auffälliger gestaltet sich das Bild bei den Mädchen – lediglich 9 von ihnen zeigen Werte innerhalb einer Standardabweichung. 8 Mädchen (6 aus der größeren, zwei aus der kleineren Gruppe) finden sich im Bereich zweier Standardabweichungen. Und drei der kleineren Mädchen – darunter das Kind mit dem Silver-Russel-Syndrom – liegen mit hohen Werten oberhalb der zweiten Standardabweichung.

**Abbildung 5-13:** Proportionsquotient der SGA-Knaben (n = 38)



**Abbildung 5-14:** Proportionsquotient der SGA-Mädchen (n = 20)

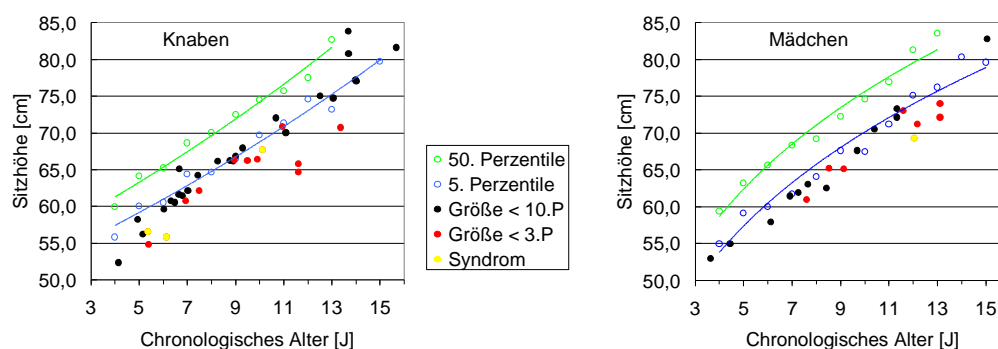


## • Oberkörper (Sitzhöhe, Taillen- und Hüftumfang)

Etwa  $\frac{3}{4}$  aller Knaben zeigen eine Sitzhöhe im Bereich der 5. Perzentile. In der Abweichung nach oben liegt lediglich ein Knabe aus der größeren Gruppe mit einem Wert auf der 50. Perzentile deutlich über dem erwarteten Bereich. Immerhin 8 Knaben – darunter zwei der „Silver-Russel-Kinder“ – unterschreiten mit einer Sitzhöhe weit unter der 5. Perzentile deutlich den Erwartungswert.

Mit 6 Mädchen im unmittelbaren sowie 6 Mädchen im erweiterten Bereich der 5. Perzentile bietet sich ein zu den Knaben identisches Bild. Ein Mädchen im Bereich der 50. Perzentile sowie 7 Mädchen deutlich unter der 5. Perzentile vervollständigen diesen Eindruck.

**Abbildung 5-15:** Sitzhöhe der SGA-Knaben (n = 38) und -Mädchen (n = 20)



Die graphische Darstellung des Taillenumfangs bietet bei den Knaben das erwartete bunte Bild für einen stark von Ernährungsgewohnheiten abhängigen Parameter.

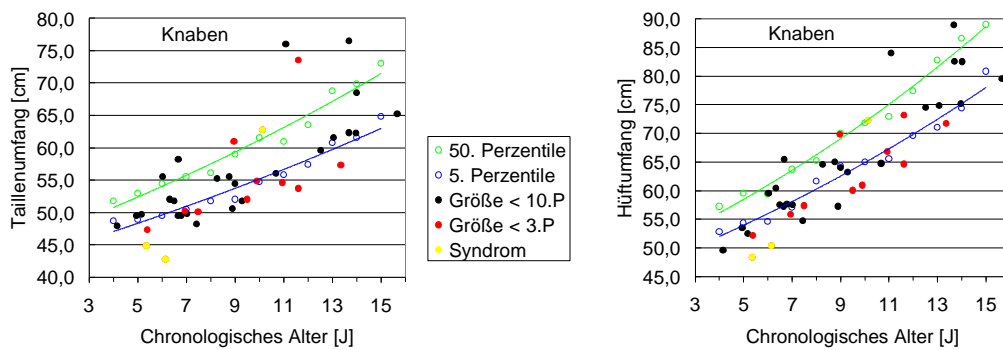
Zwar verteilt sich das Gros um die 5. Perzentile; vor allem in der Abweichung nach oben jedoch finden sich erstaunlich viele Knaben aus beiden Untergruppen. Besonders hervorzuheben sind hier drei Kinder, deren Taillenumfang trotz der geringen Körpergröße um die 95. Perzentile zu liegen kommt. Auffällig niedrige Werte erzielen lediglich zwei der „Silver-Russel-Knaben“. Der dritte Junge mit diesem Syndrom zeigt – wie bereits beim Gewicht – einen hohen Wert noch über der 50. Perzentile.

Deutlich harmonischer präsentiert sich das Bild bei den Mädchen. Die weitaus meisten Werte liegen im Bereich der 5. Perzentile. Auch sind die Abweichungen nach oben (drei Mädchen im Bereich der 50. Perzentile) und unten (das „Silver-Russel-Mädchen“) weniger ausgeprägt.

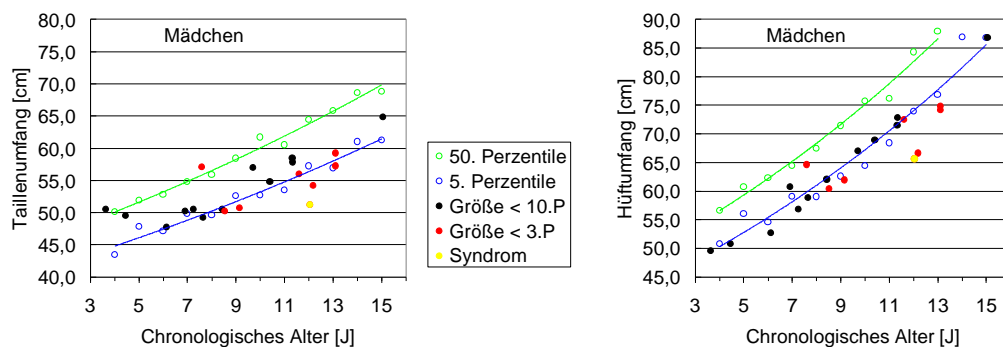
Für den Hüftumfang findet sich bei Knaben wie Mädchen eine mit dem Taillenumfang gut vergleichbare Verteilung – die Gegenüberstellung der beiden Parameter bieten die

beiden folgenden Abbildungen.

**Abbildung 5-16:** Taillen- und Hüftumfang der SGA-Knaben (n = 38)



**Abbildung 5-17:** Taillen- und Hüftumfang der SGA-Mädchen (n = 20)

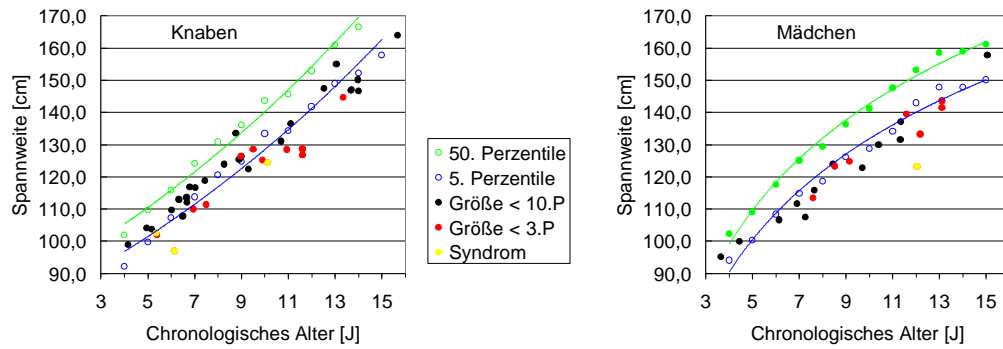


• **Obere Extremität (Spannweite, Oberarmumfang und Handlänge)**

Mit relativer Bandbreite liegen die Spannweiten der Knaben um die 5. Perzentile verteilt. Ein Ausreißer knapp oberhalb der 50. sowie drei Angehörige der kleineren Untergruppe – darunter einer der drei „Silver-Russel-Knaben“ – deutlich unterhalb der 5. Perzentile stören das relativ harmonische Bild nicht wesentlich.

Für die Mädchen lassen sich vergleichsweise niedrige Werte ermitteln. Drei Kindern mit einer Spannweite über der 5. Perzentile stehen immerhin 5 – darunter auch das „Silver-Russel-Mädchen“ – mit Meßgrößen deutlich darunter gegenüber. Die übrigen 12 zeigen eine Spannweite auf oder knapp unterhalb der 5. Perzentile.

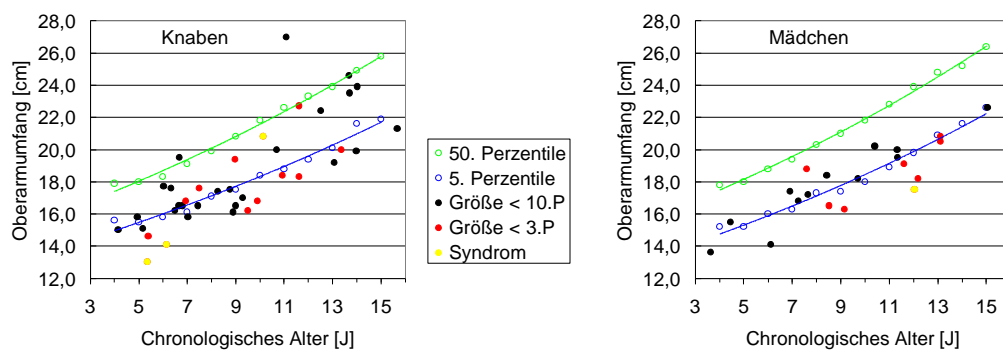
**Abbildung 5-18:** Spannweiten der SGA-Knaben (n = 38) und -Mädchen (n = 20)



Mit breiter Streuung finden sich Werte für den Oberarmumfang der Knaben im gesamten Perzentilenbereich wieder. Dabei macht der Anteil im unteren Drittel des Bildes erwartungsgemäß den Hauptpart aus; hier liegen etwa  $\frac{3}{4}$  aller Knaben im Einzugsbereich der 5. Perzentile. In der Abweichung nach oben fällt ein Knabe aus der größeren Untergruppe mit einem Oberarmumfang weit jenseits der 95. Perzentile auf. Drei weitere Knaben (zwei aus der größeren, einer aus der kleineren Untergruppe) liegen mit ihrem Wert auf bzw. unmittelbar neben der 50. Perzentile. Erwartungsgemäß deutlich nach unten weichen zwei der Knaben mit Silver-Russel-Syndrom weit unter die 5. Perzentile ab. Und hingewiesen sei auf den dritten „Silver-Russel-Knaben“ P.S. mit einem recht hohen Wert nahe der 50. Perzentile.

13 Mädchen im erweiterten Einzugsbereich der 5. Perzentile stehen 5 Kinder mit doch deutlich erniedrigten Werten gegenüber. Hier findet sich auch – wie erwartet – das „Silver-Russel-Mädchen“ wieder. Die Abweichung nach oben fällt im Vergleich zu den Knaben viel unspektakulärer aus – lediglich zwei Mädchen mit einem Oberarmumfang zwischen 5. und 50. Perzentile sind hier zu erwähnen.

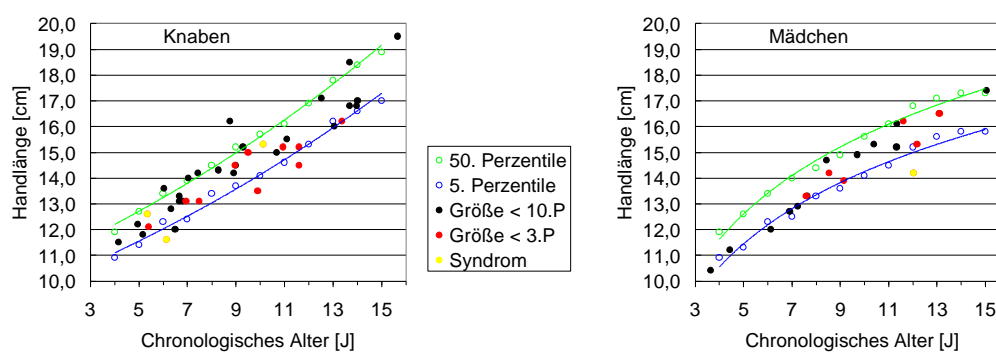
**Abbildung 5-19:** Oberarmumfang der SGA-Knaben (n = 38) und -Mädchen (n = 20)



Die Handlängen der Knaben bewegen sich ganz überwiegend in dem Feld zwischen der 5. und 50. Perzentile. Lediglich ein Knabe mit einem Wert auf der 95. Perzentile fällt deutlich aus der sonst harmonischen Verteilung heraus. Die Abweichungen nach unten (zwei Knaben aus der kleineren Gruppe, ein „Silver-Russel-Kind“) sind weniger auffällig.

Bei den Mädchen bietet sich ein nahezu identisches Bild – bis auf das „Silver-Russel-Mädchen“ mit einer Handlänge deutlich unter der 5. Perzentile liegen alle Werte in dem Bereich zwischen der 5. und 50. Perzentile.

**Abbildung 5-20:** Handlänge der SGA-Knaben (n = 38) und -Mädchen (n = 20)

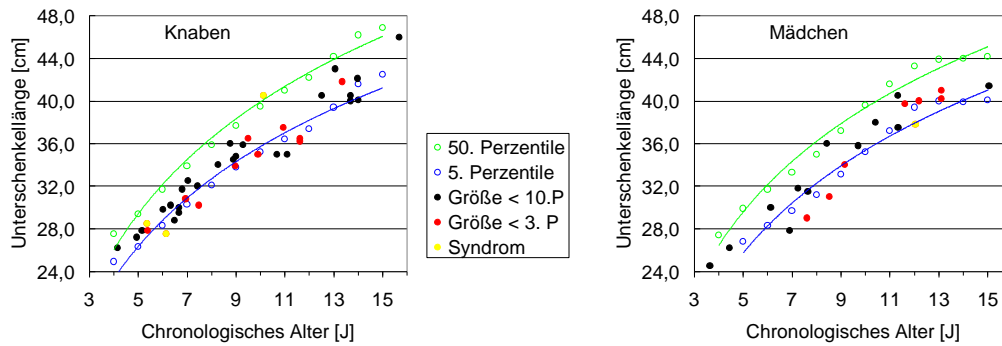


• **Untere Extremität (Unterschenkellänge, Wadenumfang und Fußlänge)**

Als Ausdruck einer relativ ausgewogenen Verteilung der für die Knaben gemessenen Unterschenkellänge findet man die meisten Werte in engerer Umgebung der 5. Perzentile. Nach oben ab weichen drei Knaben aus der größeren Gruppe mit Längen knapp unterhalb der 50. Perzentile. Erneut auffällig wird der „Silver-Russel-Knabe“ P.S., dessen Unterschenkellänge auf der 50. Perzentile zu liegen kommt. Nach unten existieren bei den Knaben keine nennenswerten Abweichungen.

Für die Mädchen ergibt sich eine deutlich breitere Streuung. Drei Mädchen aus der größeren Gruppe fallen mit Längen knapp unter der 50. Perzentile auf. Drei weitere Kinder (eins aus der größeren, zwei aus der kleineren Untergruppe) zeigen Werte deutlich unter der 5. Perzentile. Die übrigen 14 Mädchen liegen mit Tendenz nach oben im Bereich der 5. Perzentile.

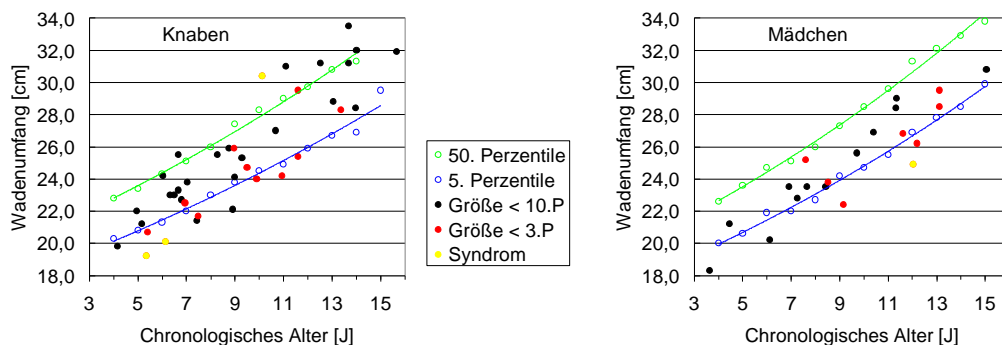
**Abbildung 5-21:** Unterschenkellänge der SGA-Knaben (n = 38) u. -Mädchen (n = 20)



Über die ganze Graphik verteilt bieten die Meßergebnisse für den Wadenumfang der Knaben ein sehr unruhiges Bild. Drei Knaben aus der großen Untergruppe liegen – zum Teil deutlich – über der 50. Perzentile und sollen daher gesondert erwähnt sein. Und erneut unerwartet hoch zeigt der „Silver-Russel-Knabe“ P.S. ebenfalls einen Wadenumfang weit jenseits der 50. Perzentile. Ähnliche Abweichungen finden sich auch nach unten – hier bewegen sich neben einem weiteren Knaben die beiden verbliebenen „Silver-Russel-Kinder“ in dem für sie typischen Bereich deutlich unter der 5. Perzentile.

Die Mädchen zeige eine vergleichbare Verteilung, wobei die Ausreißer nach oben fehlen. Dementsprechend liegt das Gros im Feld zwischen der 5. und 50. Perzentile. Immerhin 4 Mädchen (zwei Kinder der größeren, ein Kind der kleineren Gruppe sowie das „Silver-Russel-Mädchen“) haben einen Wadenumfang deutlich unter der 5. Perzentile.

**Abbildung 5-22:** Wadenumfang der SGA-Knaben (n = 38) und -Mädchen (n = 20)



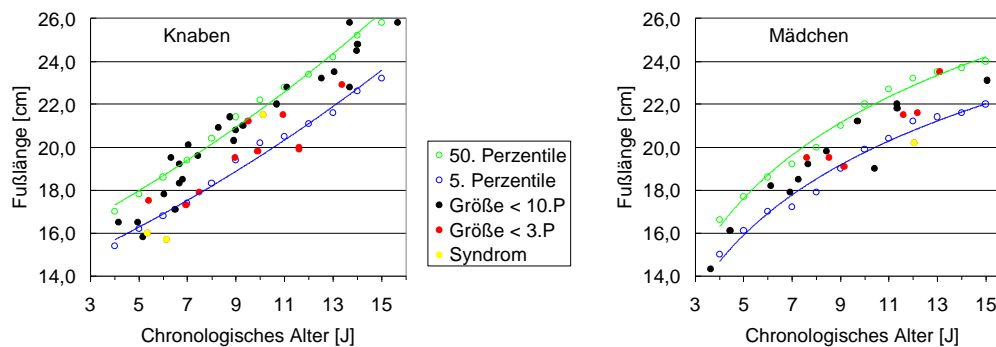
Auch die Fußlänge bietet dem Betrachter sowohl für die männlichen wie auch die weiblichen Probanden eine ausgesprochen heterogene Verteilung.



Der Hauptanteil der Knaben liegt mit seiner Fußlänge breit gestreut im Bereich zwischen der 5. und 50. Perzentile. 5 Kinder aus der größeren Untergruppe bieten eine Fußlänge jenseits der 50. Perzentile. Weiterhin auffällig hoch befindet sich auch hier der „Silver-Russel-Knabe“ P.S mit seiner Fußlänge eben unter der 50. Perzentile. In der Abweichung nach unten kommen 5 Knaben (ein Kind der größeren, zwei der kleineren Gruppe sowie die beiden übrigen Silver-Russel-Knaben) unterhalb der 5. Perzentile zu liegen.

Eine vergleichbare Verteilung für die Mädchen – wie beim Wadenumfang fehlen allerdings die Ausreißer nach oben – zeigt zwei Kinder, darunter auch das „Silver-Russel-Mädchen“, unter der 5. Perzentile. Die übrigen 18 kommen zwischen 5. und 50. Perzentile zur Darstellung.

**Abbildung 5-23:** Fußlänge der SGA-Knaben (n = 38) und -Mädchen (n = 20)



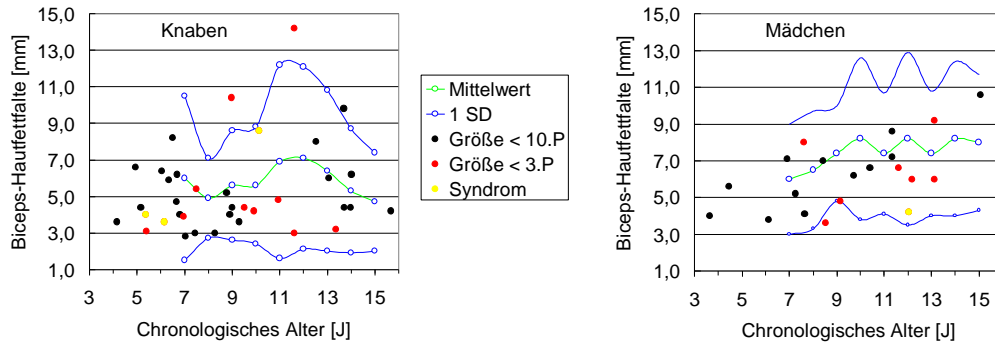
#### • Hautfaltenmessung

Die Messung der Hautfettfalten jeder Lokalisation ergab für beide Geschlechter eine breite Streuung – dementsprechend inhomogen präsentiert sich auch die jeweilige graphische Darstellung.

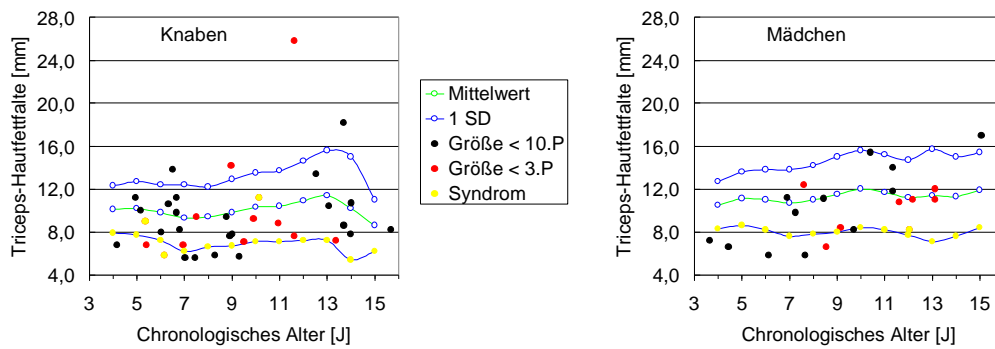
Dabei findet sich für die Biceps-, Triceps- und Subscapularfettfalte das Gros der untersuchten Kinder im Rahmen einer Standardabweichung wieder. Lediglich für die Suprailiacalfettfalte liegen die gemessenen Werte – sowohl für die Knaben wie auch für die Mädchen – nahezu ausschließlich oberhalb einer Standardabweichung.

Die entsprechenden Werte und Verteilungsmuster sind den Abbildungen 5-24 bis 27 zu entnehmen.

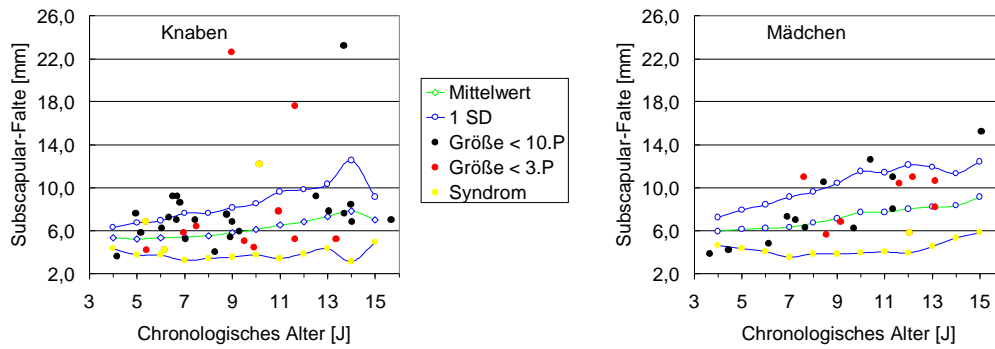
**Abbildung 5-24:** Biceps-Hautfettfalte der SGA-Knaben (n = 36) u. -Mädchen (n = 20)



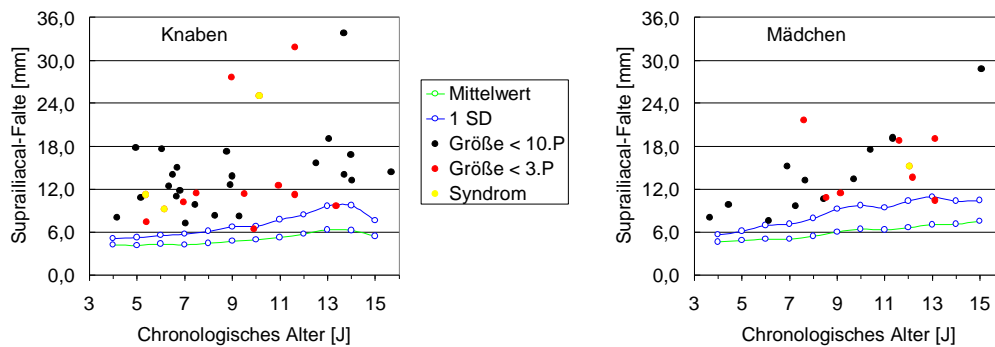
**Abbildung 5-25:** Triceps-Hautfettfalte der SGA-Knaben (n = 36) u. -Mädchen (n = 20)



**Abbildung 5-26:** Subscapular-Falte der SGA-Knaben (n = 36) u. -Mädchen (n = 20)



**Abbildung 5-27:** Suprailiacal-Falte der SGA-Knaben (n = 36) u. -Mädchen (n = 20)



#### 5.4. NACHUNTERSUCHUNG

14 Knaben und 13 Mädchen (44,8 % aller untersuchten Kinder) erfüllten zum Abschluß der Nachkontrolle ein oder mehrere der unter 4.3. genannten Zulassungskriterien zur fachpädiatrischen Nachuntersuchung. Die jeweils vorliegenden Einschlußgründe sind der Tabelle 5-10 zu entnehmen.

**Tabelle 5-10:** Vorliegende Einschlußkriterien für die Zulassung zur Nachuntersuchung

	Knaben [n = 14]		Mädchen [n = 13]	
	< 3. Perzentile	< 10. Perzentile	< 3. Perzentile	< 10. Perzentile
Gesamt:	13	1	8	5
mit path. Kurve:	8	1	4	5
mit Syndrom:	3		1	

Primär ausgenommen von der Zuweisung in das entsprechende Zentrum waren zwei Knaben und ein Mädchen, die bereits wegen eines Silver-Russel-Syndroms behandelt wurden. Zwei dieser Kinder erhielten zum Zeitpunkt der Nachkontrolle Wachstumshormon. Die Eltern weiterer 5 Knaben und 6 Mädchen lehnten eine zusätzliche spezielle Untersuchung ab.

Auf diese Weise konnten 7 Knaben und 6 Mädchen in der kinderärztlichen Poliklinik der Universität Hamburg fachärztlich nachuntersucht werden.

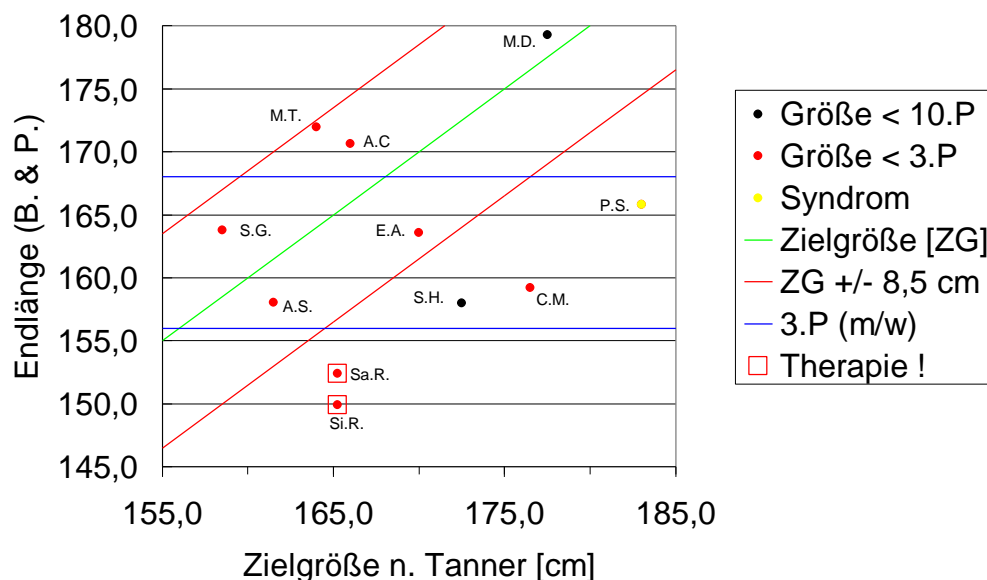
##### 5.4.1. KNOCHENALTER UND ENDLÄNGENPROGNOSE

Von allen 13 nachuntersuchten Kindern konnte eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt und anschließend das Knochenalter bestimmt werden. Eine deutliche Retardierung um mehr als zwei Jahre ( $-2,4$  und  $-2$  Jahre) fand sich für zwei Knaben. Zwei Mädchen zeigten mit  $-1,7$  und  $-1,4$  Jahren ebenfalls eine, wenn auch leichtere Retardierung. Die übrigen Kinder wiesen Normalwerte zwischen  $+0,5$  und  $-0,9$  Jahren, bezogen auf das jeweilige chronologische Alter, auf.

Für 12 Kinder konnte anhand der entsprechenden Tabellen (siehe 4.5.) eine Endlängenprognose erstellt werden. Eine graphische Darstellung der ermittelten Werte

– bezogen auf die jeweilige Zielgröße als Maßstab für das genetische Potential – ist der Abbildung 5-28 zu entnehmen. Dabei konnte dem Mädchen B.B. wegen fehlender Angaben über die Größe der Eltern keine Zielgröße zugeordnet werden.

**Abbildung 5-28:** Endlängenprognose nach Bailey u. Pinneau (n = 11)



6 Kinder finden sich mit ihrer Endgröße im Zielbereich wieder und erlangen damit eine zu erwartende Körperlänge.

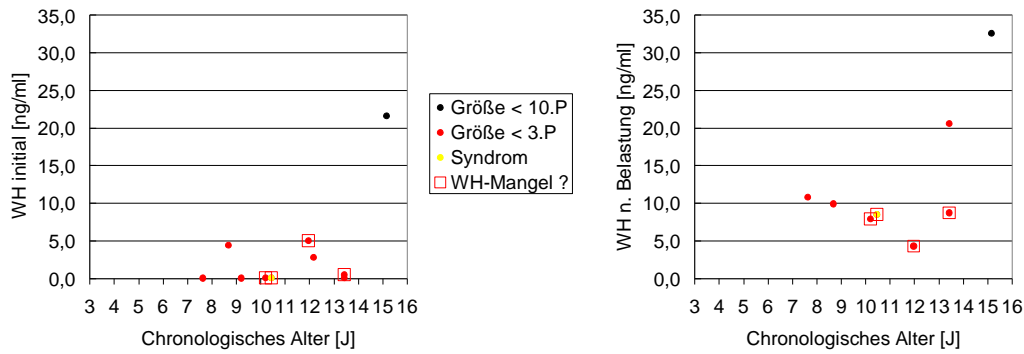
5 Kinder erreichen zum Ende ihres Längenwachstums den jeweiligen Zielbereich nicht und werden damit hinter ihrem genetischen Potential zurückbleiben. Weiter liegt die Endlängenprognose für das Mädchen B.B. mit 154,6 cm deutlich unter der 3. Perzentile. Für das jüngste der fachärztlich untersuchten Kinder (E.M., m, 5 ½ Jahre) war aus methodischen Gründen keine Endlängenprognose zu ermitteln. Hier ist angesichts der vorliegenden Wachstumskurve bei altersentsprechendem Knochenalter von einer Endgröße unter der 3. Perzentile auszugehen.

#### 5.4.2. HORMONANALYSEN

Zum Ausschluß einer endokrinologischen Genese des Minderwuchses wurden bei 12 Kindern Hormonanalysen durchgeführt. Für den 5 ½ jährigen Knaben E.M. wurde auf die laborchemische Diagnostik verzichtet, da sich hieraus – zumindest aktuell – keine therapeutischen Konsequenzen ergeben hätten.

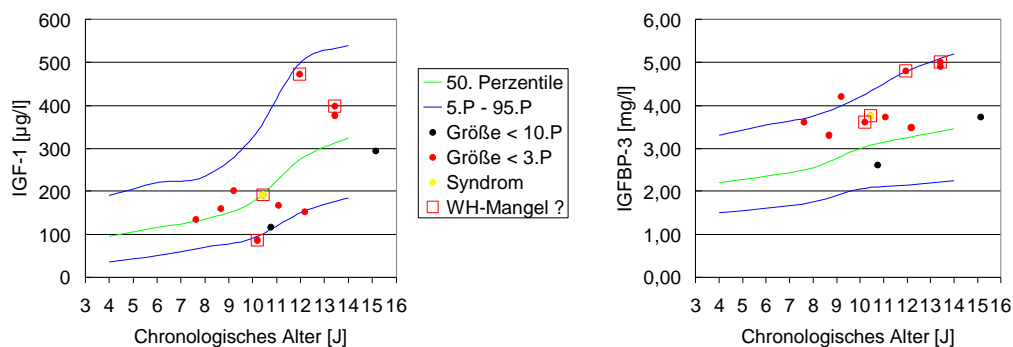
Die Abbildungen 5-29 und 30 geben den Wachstumshormonspiegel vor und nach Belastung sowie die Werte für IGF-1 und IGFBP-3 wieder.

**Abbildung 5-29: WH-Spiegel vor (n = 10) und nach Belastung (n = 8)**



Die isolierte Betrachtung des WH läßt dabei für 4 Kinder einen Hormonmangel zumindest möglich erscheinen. Die völlig unauffälligen Werte für die übrigen Wachstumsfaktoren schließen einen derartigen Mangel jedoch nahezu aus.

**Abbildung 5-30: IGF-3 und IGFBP-3-Spiegel (n = 12)**



Es kann daher nach Vorliegen aller Befunde als unwahrscheinlich angesehen werden, daß dem Minderwuchs der untersuchten Kinder ein Wachstumshormonmangel zugrunde liegt.

### 5.4.3. DIAGNOSE UND THERAPIE

Für zwei Knaben wurde bei deutlich retardiertem Knochenalter das Vorliegen einer nicht therapiebedürftigen konstitutionellen Entwicklungsverzögerung festgestellt.

Ein weiterer Knabe kam mit einem bereits seit langem bekannten „Silver-Russel-Syndrom“ zur Vorstellung. Auch in seinem Fall wurde keine Therapie eingeleitet, obwohl eine Endlänge unter der 3. Perzentile zu erwarten ist.

Für alle anderen Kinder ergaben sich – außer der bekannten intrauterinen Dystrophie sowie einer unterschiedlich stark ausgeprägten familiären Komponente – keine weiteren

Ursachen für den Minderwuchs, so daß jeweils die Diagnose „Primordialer Minderwuchs“ gestellt werden konnte. Zwei dieser Kinder sollen einer probatorischen Wachstumshormontherapie unterzogen werden, die Kostenübernahme ist bei der Krankenkasse beantragt. Den Eltern eines weiteren Mädchens wurde ebenfalls eine Wachstumshormontherapie empfohlen.

Alle anderen Kinder sind zur Zeit lediglich für weitere Kontrollen vorgesehen, obwohl auch in dieser Gruppe drei Knaben mit einer Endlängenprognose unter der 3. Perzentile zumindest ein wesentliches Kriterium für eine Therapie erfüllen.

Eine abschließende Zusammenstellung aller nachuntersuchten Kinder gibt Tabelle 5-11.

**Tabelle 5-11:** Zusammenstellung der nachuntersuchten Kinder (n = 13)

Name	Genus	Alter	Diagnose	Endlänge <sup>1</sup>	ZB <sup>3</sup>	Perzentile	Therapie
M.D.	m	15,2	KEV	179,3	ja	< 50.P	Nein
M.T.	m	10,2	KEV	172,0	ja	< 10.P	Nein
P.S.	m	10,5	Silver-Russel	165,8	nein	< 3.P	?
E.A.	m	11,1	Primordialer MW	163,6	ja	< 3.P	?
A.C.	m	9,2	Primordialer MW	170,6	ja	< 10.P	Nein
C.M.	m	7,6	Primordialer MW	159,2	nein	< 3.P	?
E.M.	m	5,6	Primordialer MW	167,0 <sup>2</sup>	nein	< 3.P	?
Si.R.	w	13,4	Primordialer MW	149,9	nein	< 3.P	WH
Sa.R.	w	13,4	Primordialer MW	152,4	nein	< 3.P	WH
B.B.	w	12,2	Primordialer MW	154,6	?	< 3.P	WH
S.G.	w	12,0	Primordialer MW	163,8	ja	< 25.P	Nein
S.H.	w	10,8	Primordialer MW	158,0	nein	< 10.P	Nein
A.S.	w	8,7	Primordialer MW	158,0	ja	< 10.P	Nein

<sup>1</sup> nach Bayley & Pinneau außer <sup>2</sup> nach Kurvenverlauf

<sup>3</sup> Zielbereich erreicht?

### 6.1. PRIMÄRDATEN

Mit 4,2 % liegt der Anteil der Kinder mit einem Geburtsgewicht auf bzw. unter der 3. Perzentile im eigenen Kollektiv deutlich über dem Erwartungswert (per definitionem 3 %), zumal dieses Ergebnis bereits um die Zahl der intrauterin verstorbenen Kinder bereinigt ist.

Der Vergleich mit anderen aktuellen Studien fällt schwer, da diese in aller Regel bereits bei einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile von einer Wachstumsretardierung sprechen. Ausgehend von diesem Wert fanden Villar et al. 1979 eine Inzidenz von 3-10 % für wachstumsretardierte Neugeborene in Industrieländern [187]. Für Schweden gaben Enstrom und Mitarbeiter 1981 eine Inzidenz von 1,5-3 % an [43]. Und auch in einer japanischen Studie lag die IUGR-Rate mit 3,7 % relativ niedrig [135].

Der vergleichsweise hohe Anteil von SGA-Kindern im eigenen Kollektiv ist mit großer Sicherheit auf das Risikoprofil der von uns betreuten Schwangeren zurückzuführen. Dabei macht sich bemerkbar, daß die Frauenklinik Finkenau bereits Ende der siebziger Jahre als eine der ersten geburtshilflichen Abteilungen im Großraum Hamburg eine – auch räumlich – enge Kooperation mit Neonatologen realisiert hatte. In dem Maße, in dem auch andere Entbindungskliniken ihr Angebot erweiterten, sinkt die Rate an wachstumsretardierten Kindern in Richtung der zu erwartenden 3 % (siehe Abbildung 5-2).

#### 6.1.1. GESCHLECHTSVERTEILUNG

Die Geschlechtsverteilung im SGA-Kollektiv ist eindeutig zugunsten der männlichen Neugeborenen verschoben. Dies wird auch bei der vergleichenden Betrachtung der Verteilung in den übrigen Kollektiven deutlich. Während der Anteil der Knaben sowohl im Gesamtkollektiv wie auch in beiden Vergleichskollektiven sehr konstant bei 51,5 % (51,4-51,7 %) liegt, beträgt er bei den SGA-Neugeborenen 56,9 %. Der Unterschied zwischen SGA- und jeweiliger Vergleichsgruppe ist hochsignifikant ( $p < 0,01$ ). Bezieht man die Anzahl der retardiert geborenen Kinder auf das eigene Geschlecht, so liegen 4,7 % der lebendgeborenen Knaben, aber nur 3,8 % der lebendgeborenen Mädchen mit ihrem Gewicht auf oder unter der 3. Perzentile. Einen vollständigen Überblick über die Verteilung im einzelnen gibt die Tabelle 6-1.

**Tabelle 6-1:** Geschlechtsverteilung im Gesamtvergleich

	SGA-Neugeborene (n = 982)		Gesamtkollektiv (n = 23304)		FF-Kollektiv (n = 10390)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
männlich	559	56,9	11988	51,4	5354	51,5	9432	51,7
weiblich	423	43,1	11316	48,6	5036	48,5	8772	48,1
andere	–	–	–	–	–	–	42	0,2

Insofern stellt nach unserer Untersuchung das männliche Geschlecht einen Risikofaktor für eine intrauterine Wachstumsretardierung dar!

Dies stimmt durchaus nicht mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien überein. Zwar beschreibt Curzen 1980 den im Vergleich zu einer Kontrollgruppe – nicht signifikant – höheren Anteil männlicher Neugeborener in seinem SGA-Kollektiv [33].

Prospektiv angelegte Untersuchungen aus den USA jedoch finden einen signifikant höheren Anteil weiblicher Neugeborener in der Gruppe der retardierten Kinder. So veröffentlichten Strauss und Dietz 1998 die Zahlen einer großen Erhebung mit 45.823 Neugeborenen (Gestationsalter  $\geq 37$  SSW). Hier lag der Anteil an Mädchen im SGA-Kollektiv bei 59 % vs. 49 % im Normalkollektiv ( $p < 0,001$ ). Die gleichen Autoren analysierten im Rahmen einer anderen Studie 818 Frühgeborene (Gestationsalter  $< 36$  SSW) und fanden 55 % weiblicher Neugeborener in der Gruppe der symmetrisch retardierten bzw. 59 % Mädchen bei den asymmetrisch retardierten Neugeborenen vs. 50 % im Normalkollektiv [176,177].

Sowohl in der eigenen wie auch in den zitierten Untersuchungen scheint das Geschlecht eine Rolle bei der Entstehung der Wachstumsretardierung zu spielen. Jedoch bleiben die durchweg klaren Ergebnisse einzelner Studien in der zusammenfassenden Betrachtung widersprüchlich. Daher kann trotz deutlicher eigener Zahlen keine abschließende Aussage über eine mögliche Geschlechtspräferenz gemacht werden.

### 6.1.2. GESTATIONSDALTER UND GEMINI

#### • Frühgeburtslichkeit

Mit 9,6 % Frühgeborenen (Tragzeit  $< 37$  vollendete SSW) ist der Anteil vorzeitig beendeter Schwangerschaften signifikant ( $p = 0,001$ ) größer als im Kontrollkollektiv aus der eigenen Klinik – hier liegt die Rate bei 6,6 %. Die Hamburger Perinatalstatistik wiederum zeigt einen zum SGA-Kollektiv vergleichbaren Wert von 9,2 %.



**Tabelle 6-2:** Frühgeburtlichkeit im Gesamtvergleich

	SGA-Neugeborene (n = 982)		FF-Kollektiv (n = 10390)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Frühgeburten	94	9,6	689	6,6	1686	9,2

In der Literatur wird die generelle Frühgeburtlichkeit mit 5,8 % angegeben und entspricht damit in etwa dem Wert im FF-Kollektiv [42]. Die erhöhte Rate an Frühgeburten in Kollektiven mit SGA-Kindern ist bekannt. Zwar beschreibt Hohenauer noch 1972 in seiner ersten großen Arbeit über die „Pränatale Dystrophie“, daß 95 % der dystrophen Kinder ein Gestationsalter von mehr als 36 Wochen aufweisen [81]. Neuere Veröffentlichungen mit dort zum Teil signifikant erhöhten Raten frühgeborener Kinder bestätigen jedoch die eigenen Zahlen [7,22,49,168]. Dabei ist die enge Assoziation zwischen Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Retardierung über die Schnittstelle der uteroplazentaren Insuffizienz als einem Hauptrisikofaktor für vorzeitige Wehentätigkeit und Zervixveränderung leicht zu verstehen [67]

Der vergleichsweise hohe Anteil von Frühgeburten in der Hamburger Perinatalstatistik läßt sich durch die Konzentration von Risikograviditäten aus dem Hamburger Umland in die großen städtischen Perinatalzentren erklären.

#### • Geminifrequenz

Signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger als in den Vergleichskollektiven finden sich im untersuchten Patientengut Zwillinge. Mit 8,7 % vs. 2,0 % im FF- und 3,4 % im Hamburger Gesamtkollektiv spiegelt sich eindrücklich die Bedeutung der Mehrlingsgravidität für ein erniedrigtes Geburtsgewicht wieder.

**Tabelle 6-3:** Geminifrequenz im Gesamtvergleich

	SGA-Neugeborene (n = 982)		FF-Kollektiv (n = 10390)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Gemini	85	8,7	208	2,0	621	3,4

Diese Zahlen verwundern nicht, da in der Literatur von vergleichbaren Relationen ausgegangen wird. Bereits Hohenauer weist auf die ab der 32. Woche zunehmende Verzögerung der intrauterinen Wachstumsrate bei Zwillingsschwangerschaften hin.

Besondere Erwähnung findet dabei die häufig ungleiche Versorgung monochorioter Zwillinge mit daraus resultierendem unterschiedlichem Dystrophierungsgrad [81]. Umgekehrt wird in der aktuellen Literatur die globale Häufigkeit der intrauterinen Wachstumsretardierung bei Mehrlingen mit 60-70 % angegeben [57]!

## **6.2. AUFHOLWACHSTUM IM SGA-KOLLEKTIV**

Bei einem Datenrücklauf von 27,6 % konnten aktuelle Größen- und Gewichtsangaben von insgesamt 271 der 982 Kinder des SGA-Kollektivs ausgewertet werden. Zum Zeitpunkt der Messung waren diese Kinder mindestens zwei Jahre alt. Besonders interessiert waren wir hier an der Beantwortung der Frage, inwieweit die bei Geburt (zu) kleinen Kinder diesen Wachstumsrückstand aufholen konnten.

Nahezu wie erwartet ergibt die graphische Darstellung der aktuellen Größen eine in den kleinen Bereich nach links verschobene Normalverteilungskurve (siehe Abb. 5-4). 37 Kinder bzw. 13,7 % liegen dabei mit ihrer Größe eben auf oder unter der 3. Perzentile und erfüllen so das Kriterium für einen Kleinwuchs. Die übrigen 85,3 % haben – über alle Perzentilenbereiche verteilt – ihren Wachstumsrückstand aufgeholt.

Dieses Phänomen – ganz allgemein als Aufholwachstum bezeichnet – findet im Verlauf der ersten beiden Lebensjahre statt. Untersuchungen mit SGA-Neugeborenen haben bei diesen Kindern erhöhte Serumkonzentrationen für Wachstumshormon (WH) und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) nachgewiesen. Diese „Hormonüberproduktion“ kann möglicherweise den durch eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit gekennzeichneten Wachstumsschub erklären [20].

Ältere Untersuchungen aus den 70er-Jahren fanden für Kinder mit einem in der Größenordnung von zwei Standardabweichungen persistierendem Längendefizit Zahlen zwischen 10 und 35 %. Diese große Variationsbreite läßt sich aus heutiger Sicht leicht mit den schlecht gewählten Ein- bzw. Ausschlußkriterien für die jeweiligen Studien erklären [Übersicht bei 34]. Nach aktuellen Arbeiten ist ein Ausbleiben des Aufholwachstums in etwa 8-13 % der Fälle zu erwarten. Diese Kinder erreichen bei einer normalen Wachstumsrate eine Endgröße zwischen 1,7 und 2 SD unterhalb des Mittelwerts [3,4,26,98,108,109]. Diese Zahlen korrelieren sehr gut mit den von uns beschriebenen 13,7 %!

Der Grund für das Ausbleiben des Aufholwachstums ist nicht bekannt. Eine Erklärung könnte eine subnormale endogene WH-Sekretion sein, wie sie von de Waal et al. für

eine Subpopulation von SGA-Kindern nachgewiesen wurde [36]. Andere Autoren sehen eine Störung im Bereich der WH-IGF-1-Achse als Hauptgrund und konnten erniedrigte IGF-1-Spiegel nachweisen [35].

Auf der Suche nach einer Therapie des unzureichenden bzw. ausbleibenden Aufholwachstums wurden in den vergangenen Jahren etliche Studien mit SGA-Kindern durchgeführt [20,25,28,34,37,38,39,40,91]. Sie alle konnten für die Behandlung mit WH – wie bereits für andere Erkrankungen mit Minderwuchs und normalen WH-Spiegeln (Ullrich-Turner-Syndrom, Niereninsuffizienz) – auch in diesem Kollektiv einen dosisabhängigen wachstumsfördernden Effekt beweisen. Dabei ist im Falle der SGA-Kinder eine höhere Dosierung von 0,1-0,2, möglicherweise auch 0,3 IU/kg/Tag erforderlich, um ein entsprechendes Aufholwachstum zu induzieren.

Der fördernde Effekt auf das Wachstum ist im Verlauf des ersten Behandlungsjahres am ausgeprägtesten. Dieses Phänomen einer nachlassenden Wirkung tritt auch in anderen mit WH behandelten Kollektiven regelmäßig auf; der zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch nicht bekannt.

Offensichtlich führt eine „Hochdosis-WH-Therapie“ bei einigen Kindern zusätzlich zu einer Beschleunigung der Knochenreifung. Allerdings ist der Längenzugewinn für diese Kinder deutlich ausgeprägter als die Beschleunigung der Knochenreifung, so daß in der Addition auch für diese Untergruppe ein Behandlungserfolg resultiert [38,40].

Natürlich sind die Wirkungen der Therapie nicht auf das Längenwachstum beschränkt. So greift WH in den Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel ein. Es finden sich Berichte über Hyperinsulinismus und daraus resultierende Insulinresistenz [108]. Nach derzeitigem Kenntnisstand existieren jedoch keine ausgeprägteren unerwünschten Wirkungen, so daß die WH-Therapie – mit Ausnahme vielleicht der Induktion einer Glucoseintoleranz – als sicher gilt [20,27,34,38,40,91].

### **6.3. NACHKONTROLLE**

58 von 72 Kindern mit einer aktuellen Größe auf oder unter der 10. Perzentile stellten sich im Rahmen der angebotenen Nachkontrolle vor. Der recht gute Rücklauf in diesem Teilkollektiv – immerhin 80,6 % – bestätigt aus unserer Sicht den eingangs geäußerten Eindruck, daß in mit einem „Mindewuchs“ konfrontierten Familien ein gewisser Leidensdruck existiert.

### 6.3.1. FETAL OUTCOME

Aus dem bisher gesagten geht hervor, daß viele der in einer gemeinsamen SGA-Gruppe zusammengefaßten Kinder neben der Dystrophie weitere Risikofaktoren aufweisen. Genannt seien nur einmal Unreife, Mehrlingsschwangerschaft, Plazentainsuffizienz, und Gestose – die Liste läßt sich beliebig erweitern. Die Diskussion der kindlichen Zustandsparameter muß berücksichtigen, daß sich jeder einzelne dieser Faktoren auf die untersuchten Parameter Geburtsmodus, APGAR- und pH-Wert auswirkt.

#### • Geburtsmodus

Neben 35 Spontangeburt und 4 vaginal-operativen Entbindungen liegt die Sectiorate mit 19 Kaiserschnitten in etwa doppelt so hoch wie in den Vergleichs-Kollektiven. Der Unterschied zum FF-Kollektiv ist hochsignifikant ( $p = 0,002$ ) und zur Hamburger Perinatalstatistik immer noch signifikant ( $p = 0,013$ ).

**Tabelle 6-4:** Geburtsmodus im Gesamtvergleich

	SGA-Kinder (n = 58)		FF-Kollektiv (n = 10390)		HH PN-Statistik 94 (n = 18246)	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Spontanpartus	35	60,3	7606	73,2	13100	71,8
VE/Forceps	4	6,9	1130	10,9	1858	10,2
Sectio	19	32,8	1654	15,9	3288	18,0

Dabei entspricht die hohe Sectiorate im untersuchten Kollektiv den Vorstellungen einer risikoadaptierten, defensiven Geburtshilfe. Naturgemäß muß der Anteil vaginaler Entbindungen mit zunehmendem Risikoprofil der Schwangerschaft sinken, um Kind und Mutter nicht zu gefährden.

Die intrauterine Wachstumsretardierung für sich allein stellt dabei keine Indikation zur primären Sectio dar. Nach Dudenhausen sollte bei reifem Kind und unauffälligem CTG-Muster die zügige vaginale Entbindung angestrebt werden. Bei zusätzlichen Risiken aber wie Lageanomalien oder Unreife empfiehlt er den Kaiserschnitt [42]. So wird auch in der aktuellen Besprechung anderer Risikofaktoren – seien es nun Mehrlingsschwangerschaften [Übersicht bei 169], seien es Frühgeburten [Übersicht bei 68] – bei zusätzlichem Bestehen einer Dystrophie zur Schnittentbindung geraten.

Insofern wird in SGA-Kollektiven auch weiterhin mit einer deutlich erhöhten Sectiorate

zu rechnen sein.

• **APGAR- und pH-Wert**

Mit 89,7 % ist der Anteil SGA-Kinder mit einem optimalen APGAR-Wert gegenüber beiden Vergleichskollektiven – hier mit 92,0 % bzw. 92,3 % – vermindert. Allerdings ist der Unterschied zu beiden Kontrollgruppen nicht signifikant. Einen Gesamtüberblick gibt noch einmal die Tabelle 6-5.

**Tabelle 6-5:** APGAR-Werte im Gesamtvergleich

5 min-APGAR	SGA-Kinder (n = 58)		FF-Kollektiv (n = 10352 LG <sup>1</sup> )		HH PN-Statistik 94 (n = 18153 LG <sup>1</sup> )	
	n	%	n	%	n	%
9-10	52	89,7	9526	92,0	16758	92,3
7-8	6	10,3	728	7,0	1144	6,3
< 7	–	–	91	0,9	209	1,2
ohne Angaben	–	–	7	0,1	42	0,2

<sup>1</sup> Lebendgeborene

Für die Verteilung der pH-Werte präsentiert sich ein ähnliches Bild. Analog zum 5-Minuten-APGAR finden sich deutlich mehr SGA-Neugeborene im Bereich der leicht- bzw. mittelgradigen (pH 7,19-7,10 nach Saling) sowie der fortgeschrittenen Azidose (pH 7,09-7,00 nach Saling) als in den Vergleichskollektiven. Aber auch hier ist der Unterschied zwischen den Kollektiven nicht signifikant.

**Tabelle 6-6:** pH-Werte im Gesamtvergleich

pH-Wert	SGA-Kinder (n = 58)		FF-Kollektiv (n = 10352 LG <sup>1</sup> )		HH PN-Statistik 94 (n = 18153 LG <sup>1</sup> )	
	n	%	n	%	n	%
< 7,00	–	–	17	0,2	50	0,3
7,00-7,09	2	4,3 <sup>2</sup>	178	1,7	282	1,6
7,10-7,19	10	21,3 <sup>2</sup>	1422	13,7	2303	12,7
7,20-7,29	19	40,4 <sup>2</sup>	4803	46,4	7276	40,1
> 7,29	16	34,0 <sup>2</sup>	3630	35,1	7649	42,1
ohne Angaben	11	–	302	2,9	593	3,3

<sup>1</sup> Lebendgeborene    <sup>2</sup> bezogen auf pH-Messung

Hohenauer beschreibt bereits 1972 die postpartale Azidose als typischen Befund bei

pränataler Dystrophie. Er interpretiert sie als eine Folge der bereits intrauterin bestehenden, chronischen metabolischen Azidose [81]. Aber auch aktuelle Untersuchungen berichten über die erhöhte Asphyxierate bei Neugeborenen mit IUGR [7].

Weiter gibt es viele Arbeiten, die – im Vergleich zu normgewichtigen Neugeborenen – über einen deutlich erhöhten Prozentsatz deprimierter SGA-Kinder berichten. So finden Strauss und Dietz mehr als doppelt soviel Neugeborene mit einem 5-Minuten-APGAR-Wert  $< 7$  in der IUGR-Gruppe als im Kontrollkollektiv [177]. Und Kramer et al. beschreiben ebenfalls einen signifikant ( $p < 0,001$ ) höheren Prozentsatz von SGA-Neugeborenen mit niedrigem 5-Minuten-APGAR [102].

In diesem Zusammenhang ist in den letzten Jahren erneut der Unterschied zwischen symmetrischer und asymmetrischer Retardierung (siehe 2.1.1.) diskutiert worden. Mehrere Arbeitsgruppen konnten für die asymmetrische Retardierung eine höhere neonatale Morbidität nachweisen [185,188]. Andererseits gibt es Studien, die in Hinblick auf das Fetal outcome keine Unterschiede zwischen den IUGR-Untergruppen fanden [136]. So ist diese Frage zur Zeit nicht abschließend beantwortet.

Die eigenen Zahlen entsprechen vor diesem wissenschaftlichen Hintergrund dem Erwartungswert. Obwohl nicht signifikant spiegeln auch sie die Anfälligkeit der retardierten Kinder im Geburtsstreß wieder. Möglicherweise ist für diese Kollektiv aufgrund fehlender Fähigkeiten zur Kompensation die Grenze des geburtsmedizinisch Machbaren erreicht.

(Abschließend sei an dieser Stelle zumindest darauf hingewiesen, daß sowohl der pH- als auch der APGAR-Wert in ihrer Bedeutung für die Spätmorbidität zunehmend in Frage gestellt werden [92].)

### **6.3.2. SYNDROME**

4 der 58 nachkontrollierten Kindern – das entspricht 6,9 % – wiesen ein Syndrom auf. Da nach Literaturangaben 10-15 % aller Wachstumsretardierungen durch Chromosomenstörungen und verschiedene Syndrome bedingt sind, erscheint diese Zahl eher niedrig [29,41,149].

Überraschend ist auch, daß es sich in allen 4 Fällen um das seltene Silver-Russel-Syndrom handelt. Dieser Symptomenkomplex ist – in wechselnder Ausprägung – v.a. durch die Stigmata kraniofaziale Dymorphie und Hemihypertrophie gekennzeichnet. Weiterhin typisch für dieses Syndrom sind eine pränatale Dystrophie und eine

lebenslängliche Längen-und Gewichtsreduktion, so daß sein prinzipielles Auftreten in diesem Kollektiv nicht überrascht. Bezüglich der zu erwartenden intellektuellen Entwicklung besteht eine ausgesprochen gute Prognose [5,182] Gelegentlich ist das Silver-Russel-Syndrom mit einem Wachstumshormonmangel assoziiert – in diesen Fällen besteht eine Indikation für die substituierende Behandlung. Aber auch bei ausreichender eigener Wachstumshormoninkretion hat die Therapie mit WH in supraphysiologischer Dosierung einen positiven Einfluß auf die Endlänge gezeigt [20,34,107]. Für beide Möglichkeiten findet sich ein Beispiel im eigenen

Untersuchungsgut:

- Das Mädchen M.F. wird bei adäquaten eigenen Hormonspiegeln seit September 1991 mit WH behandelt; die aktuelle Dosierung zum Zeitpunkt der Nachkontrolle betrug 18 I.E./qm/Woche. Unter diesem Regime kam es bei deutlich gesteigerter Wachstumsgeschwindigkeit zu einem Rückgang der Unterlänge von 5,7 auf zwischenzeitlich 3,7 SD. Bei beginnender ovarieller Hormonproduktion ist seit Januar 1998 zusätzlich die Applikation eines GnRH-Analogons erforderlich, damit nicht ein pubertätsbedingter Schluß der Epiphysenfugen eine weiter Wachstumstherapie unmöglich macht.
- Der Knabe D.T. wird bei nachweisbarem Wachstumshormonmangel (im Sinne einer neurosekretorischen Dysfunktion) seit Februar 1997 mit WH behandelt; die aktuelle Dosierung zum Zeitpunkt der Nachkontrolle betrug 14 I.E./qm/Woche. Auch hier findet sich eine deutliche Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit mit einem Rückgang der Unterlänge von 3,3 auf 2,8 SD.

Warum im Rahmen der Nachkontrolle letztlich nur 4 Kinder mit einer genetischen Auffälligkeit zur Vorstellung kamen, kann im Rahmen der abschließenden Diskussion lediglich vermutet werden. Denn im Eingangskollektiv – 982 Neugeborene mit schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung – ist nach oben genannter Literatur von etwa 100 Kindern mit einem Syndrom auszugehen. Allerdings dürften sich diese Kinder mit einem schwerwiegenderen genetischen Defekt wegen der regelhaft damit verbundenen gesundheitlichen Beeinträchtigung in intensiver ärztlicher Überwachung befinden. Unter diesem Gesichtspunkt ist möglicherweise die Bereitschaft der stets mitbetroffenen Eltern gering, sich im Rahmen einer solchen Nachuntersuchung zu engagieren.

### 6.3.3. ANTHROPOMETRISCHE MESSUNGEN

#### • Größe

Die graphische Darstellung der für die Knaben und Mädchen gemessenen Größen (Abb. 5-5 und 6) zeigt eine – in Kenntnis der vorausgegangenen Elternmessung – vorhersehbare Verteilung.

Es soll daher vor allem auf die Bedeutung der Größenmessung im (kinder-)ärztlichen Alltag eingegangen werden. Eine sorgfältige Interpretation der ermittelten Werte in drei Schritten kann wesentliche Informationen vermitteln:

- Erster Schritt ist die vergleichende Einordnung in entsprechende Normkurven, die in großer Zahl für verschiedene Regionen Europas vorliegen [Übersicht bei 16 und 148]; in Deutschland gebräuchlich sind die Perzentilenkurven nach Reinken et al. [147,148]. Diese einfache Maßnahme ermöglicht auf einen Blick die Einstufung des gemessenen Kindes in die drei möglichen Kategorien: Auffällig groß – normal – auffällig klein!
- Zweiter Schritt ist das Anlegen einer individuellen Wachstumskurve. Die Beobachtung einiger weniger Werte im Verlauf, wie sie im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen üblich ist, ermöglicht eine verlässliche Aussage darüber, ob das Kind einen normalen Wachstumsverlauf zeigt. Dabei ist davon auszugehen, daß das gesunde Kind mit einer typischen Kurve entlang seiner Perzentile wächst („Chart-Methode“ nach Wilson [194]). Auf diese Weise ist zusätzlich – zumindest bei normalem Kurvenverlauf – eine recht gute Schätzung der zu erwartenden Endgröße möglich.
- Abschließend kann nun mit Hilfe der Zielgröße bzw. des Zielgrößenbereichs nach Tanner (siehe 2.3.2. und 4.5.) das „genetische Potential“ des Kindes eingeschätzt und die erwartete Endgröße in einen sinnvollen Kontext gestellt werden [180].

Auf diese Weise macht eine regelmäßige Größenmessung die Beantwortung folgender Fragen möglich:

1. Ist das untersuchte Kind normal gewachsen bzw. auffällig groß oder klein?
2. Wächst das Kind entlang einer normalen, nachvollziehbaren Perzentilenkurve, die eine grobe Einschätzung der Endgröße ermöglicht?
3. Entspricht die erwartete Endgröße dem genetischen Potential des Kindes?

Die volle Ausschöpfung des Potentials einer leicht und reproduzierbar durchführbaren, nicht invasiven Untersuchung ermöglicht es so dem niergelassenen Arzt, die kleine Zahl wirklich auffälliger Kinder herauszufiltern und nur für diese weitere Untersuchungen – im Sinne der Nachuntersuchung dieser Arbeit – einzuleiten.



### • **Verlauf der Wachstumskurven und Endgröße**

Einen Versuch, die nach Kurvenverlauf geschätzte Endgröße dem „genetischen Potential“ zuzuordnen, machen die Abbildungen 5-7 und 8.

Man erkennt, daß 6 Kinder mit einer eher unauffälligen Größe im Bereich der 10. Perzentile nicht in ihren Zielbereich wachsen, während 7 auffällig kleine Kinder mit ihrer Wachstumskurve den genetischen Vorgaben gehorchen. Ein Teil der normalen Meßergebnisse wird so kontroll-, vielleicht sogar behandlungsbedürftig, während sich einige suspekte Werte im Kontext von selbst erklären.

Diese Art der kombinierten graphischen Darstellung von geschätzter Endgröße und Zielgröße, wie sie heute für keine Standarduntersuchung üblich ist, eröffnet dem Betrachter eine weitere Dimension in der Interpretation auffälliger wie auch primär „normaler“ Werte. Schnell und einfach durchführbar ließe sie sich durchaus in die entsprechenden Vorsorgeuntersuchungen integrieren. In diesem Zusammenhang könnten überflüssige, möglicherweise belastende Untersuchungen vermieden und erforderliche Maßnahmen frühzeitig ergriffen werden.

### • **Gewicht**

Die Abbildungen 5-9 und 10 zeigen die für das Körpergewicht gemessenen Daten. Es entspricht dem Erwartungswert, daß sich die meisten der kleinen bzw. sehr kleinen Kinder mit ihrem Gewicht im unteren Kurvenbereich wiederfinden. Ausreißer nach oben, wie sie gerade bei den untersuchten Knaben auftreten, sind sicher kein Hinweis auf eine spezifische Störung. Vielmehr kennzeichnen sie das Gewicht als einen multifaktoriell beeinflussten Parameter. An erster Stelle sind hier die Ernährungsgewohnheiten zu nennen, im weiteren Faktoren, die diese modulieren wie das sozioökonomische Umfeld. Sinnvoller wäre es möglicherweise, das Gewicht nicht isoliert, sondern im Verhältnis zur dazugehörigen Größe auszudrücken. Eine Möglichkeit bietet der Body Mass Index (Gewicht [kg] / Körpergröße [m]<sup>2</sup>), für den wie für andere anthropometrische Größen auch Perzentilenkurven vorliegen [32,111,159].

Daß einzelne Parameter im Hinblick auf die Erkennung eines Syndroms durchaus auch in die Irre führen können, zeigt das Gewicht am Beispiel des „Silver-Russel-Knaben“ P.S. – der findet sich im Bereich der 50. Perzentile wieder, obwohl diese Kinder typischerweise untergewichtig sind [5,182].

## • **Kopfumfang**

Die breite Streuung der Werte für den Kopfumfang (siehe Abb. 5-11 und 12) spricht für das individuelle Wachstum dieses Parameters – dies spiegelt sich auch beim Blick auf die Referenztabelle in der vergleichsweise großen Standardabweichung vom jeweiligen Mittelwert wider.

Strauss und Dietz fanden für SGA-Kinder mit einem Geburts-Kopfumfang  $\leq 31$  cm im Alter von 7 Jahren einen signifikant niedrigeren IQ ( $p < 0,001$ ) als für die AGA-Kinder der Kontrollgruppe. Genauso wiesen SGA-Kinder mit einer Kopfumfangsdifferenz  $\geq 3$  cm – bezogen auf dieselbe Kontrollgruppe – im Alter von 7 Jahren einen signifikanten mentalen und motorischen Entwicklungsrückstand ( $p < 0,02$ ) auf. Dagegen konnte für SGA-Neugeborene mit moderater Kopfumfangsdifferenz für IQ und Entwicklung kein Unterschied zur Kontrolle nachgewiesen werden [177]. Vergleichbare Ergebnisse wurden von Berg bereits 1989 veröffentlicht [10]. Dabei beziehen beide Arbeiten ihre Ergebnisse nur auf den Kopfumfang zum Zeitpunkt der Geburt – eine Aussage über das weitere Kopfwachstum wird nicht getroffen. Dennoch steht mit dem Kopfumfang möglicherweise ein Instrument für die Abgrenzung eines Hochrisiko-SGA-Kollektivs zur Verfügung.

Im Rahmen einer Nachuntersuchung von SGA-Kindern konnte Fledelius u.a. für den Kopfumfang ein bis ins Erwachsenenalter persistierendes Größendefizit zeigen [45]. Auch ist eine enge Korrelation zwischen Kopfumfang und Größe des Gehirns seit langem bewiesen [44,112].

Inwieweit allerdings ein kleiner Kopfumfang für ein gleichermaßen kleines Kind ein ungünstiges Merkmal im Hinblick auf die neurologisch-mentale und motorische Entwicklung oder lediglich das Zeichen für ein proportioniertes Wachstum darstellt, kann anhand der vorliegenden Arbeit nicht entschieden werden.

Als Marker für Syndrome mit kranialer Dysmorphie wird auch der Kopfumfang nur im Rahmen des Gesamtbildes dienlich sein. So weisen die drei „Silver-Russel-Knaben“ im eigenen Kollektiv einen vergleichsweise hohen Kopfumfang als Zeichen der typisch hydrozephalen Form auf [5,182]. Dafür zeigt das kleine „Silver-Russel-Mädchen“ ein proportioniertes Kopfwachstum mit niedrigem Umfang.

## • **Proportionsquotient**

Der Proportionsquotient (nach Stahnke, 1976) beschreibt das Verhältnis von Ober- zu Unterkörper als Quotient aus dem oberen und unteren Körpersegment. Werden die

entsprechenden Normalverteilungskurven in ein Koordinatensystem aufgetragen, können der jeweiligen Wachstumsstörung mögliche Ursachen zugeordnet werden. So gehen der WH-Mangel wie auch die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung mit einem Quotienten im normalen Bereich einher. Im Rahmen von Speicherkrankheiten und Dysplasien liegt der Wert typischerweise niedrig, während er bei Vorliegen eines Turner-Syndroms oder einer Hypothyreose deutlich erhöht sein kann. Auf diese Weise vermag der Proportionsquotient die Weichen für das weitere diagnostische Vorgehen zu stellen.

41 der untersuchten Kinder mit Werten innerhalb einer sowie 13 Kinder innerhalb zweier Standardabweichungen „bestätigen“ die vorliegenden Normalverteilungskurven (siehe Abb. 5-13 und 14). Schwierigkeiten allerdings bereitet die Einordnung der 4 Kinder mit einem Proportionsquotienten oberhalb zweier Standardabweichungen. Als einzige Besonderheit findet sich in dieser Gruppe das „Silver-Russel-Mädchen“ – dabei gilt die Dysproportion nicht als typisches Kennzeichen dieses Syndroms [5,182]. Die beiden anderen Mädchen sowie der Knabe zeigten in der Nachkontrolle keinen Hinweis auf eine den Kleinwuchs bedingende Störung – allerdings spricht im Fall des Knaben (A.M.) auch eine im Verhältnis zur Körpergröße überdurchschnittliche Sitzhöhe für ein dysproportioniertes Wachstum. Für beide Mädchen (Sa.R. und S.G.) konnte im Rahmen der Nachuntersuchung eine Schilddrüsenstoffwechselstörung sowie ein Turner-Syndrom ausgeschlossen werden.

Insofern muß angesichts der eigenen Daten auch für den Proportionsquotienten gelten, daß der auffällige Wert nur in der Zusammenschau aller Ergebnisse eine wegweisende Aussage machen kann.

#### • **Oberkörper (Sitzhöhe, Tailen- und Hüftumfang)**

Nahezu alle für die Sitzhöhe gemessenen Ergebnisse liegen direkt an bzw. unter der 5. Perzentile, wobei die kleineren Kinder systematisch auch niedrigere Werte aufweisen (siehe Abb. 5-15). Dies kann als Zeichen für eine enge Korrelation zur Körpergröße gewertet werden.

In der Literatur wird die Sitzhöhe bzw. das Verhältnis zwischen Sitzhöhe und Größe (SH/H-Ratio) zur Beurteilung der Körperproportionen herangezogen [52]. Inwieweit diesbezüglich Vorteile gegenüber dem oben beschriebenen Proportionsquotienten bestehen, ist fraglich – entsprechende Angaben hierzu fehlen. Allerdings geht mit der Sitzhöhe nur eine abhängige Variable in die SH/H-Ratio ein, so daß letztere unter

Umständen ein weniger sensibler Marker für ein dysproportioniertes Wachstum ist als der Quotient aus oberem und unterem Segment. Für diese Vermutung spricht auch die – im Vergleich zum Proportionsquotienten – deutlich geringere Streuung der gemessenen Sitzhöhen.

Tailen- und Hüftumfang der untersuchten Kinder korrelieren bei beiden Geschlechtern gut mit dem Gewicht (siehe Abb. 5-9, 10, 16 und 17). Diese Übereinstimmung ist auf das klassische Fettverteilungsmuster zurückzuführen. Gerade Taille und Hüfte stellen typische Speicherregionen dar und repräsentieren so das Ausmaß des Fettanteils am Körpergewicht.

Für die Beurteilung der körperlichen Entwicklung haben beide Parameter wenig Bedeutung erlangt – das Gewicht vermittelt hier eine vergleichbare Information, so daß ihm wegen der einfachen und gut reproduzierbaren Meßbarkeit der Vorzug gegeben wird. Als Maßstab für die Körperfettverteilung allerdings haben Tailen- und Hüftumfang bzw. deren Quotient („waist/hip ratio“) durchaus in die Literatur Einzug gehalten. Verschiedentlich wird den Körperumfangsgrößen eine der Hautfaltenmessung vergleichbare Aussagekraft für die Bewertung der Fettverteilung zugesprochen. Deren Rolle als Marker für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darf heute als gesichert gelten [47,128,129,130].

#### • **Obere Extremität (Spannweite, Oberarmumfang und Handlänge)**

Die enge Beziehung zwischen Körpergröße und Länge einzelner Knochen (humerus, radius, ulna, tibia) ist mehrfach in großen Reihenuntersuchungen nachgewiesen worden. Entsprechend kann mit dem Wachstumsverlauf des einzelnen Parameters eine Aussage über das gesamte Wachstum gemacht werden. In diesem Zusammenhang muß auch die Spannweite genannt werden, wobei die hier gemessenen Werte direkt mit der aktuellen Körpergröße vergleichbar sind [eigene Erfahrung]. Die Vorhersagekraft der genannten Meßgrößen ist hoch – nach Literaturangaben besteht zwischen Spannweite und Größe eine lineare Korrelation mit einem Koeffizienten zwischen 0,96 und 0,99 [30,145,200]. Dementsprechend bieten die eigenen Meßergebnisse (siehe Abb. 5-18) ein relativ homogenes Bild. Ob stärkere Abweichungen vom Erwartungswert als Zeichen eines dysproportionierten Wachstums zu werten sind, kann anhand der vorliegenden Zahlen nicht entschieden werden. Eher liegen hier jedoch individuelle Normdifferenzen ohne Krankheitswert vor. So steht der Spannweite als „Ersatzparameter“ zumindest in der Beurteilung der körperlichen Entwicklung eine untergeordnete Bedeutung zu. Während

die Körpergröße leicht und gut reproduzierbar gemessen werden kann, ist für die exakte Ermittlung der Spannweite eine hohe Compliance und damit ein vergleichsweise hoher Aufwand erforderlich.

Die ausgesprochen inhomogene Verteilung der für den Oberarmumfang gemessenen Werte (siehe Abb. 5-19) läßt bereits am eigenen Kollektiv vermuten, daß diese Größe von weiteren, wachstumsunabhängigen Faktoren beeinflusst ist. Zum einen ist hier die Stärke des Unterhautfettgewebes zu nennen, das – vor allem ernährungsabhängig – sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Eine nicht unwesentliche Rolle spielt aber auch der Trainingszustand, der zu Unterschieden im Oberarmrelief führen kann.

Der Oberarmumfang wird daher zur Einschätzung der Zusammensetzung des Körpers im Hinblick auf das Fett- und Muskelgewebe herangezogen [156,164]. Außerdem gilt er als guter Marker für eine Mangelernährung. Viele Studien über die Ernährungssituation in Ländern mit einer diesbezüglichen Problematik nutzen diese leicht meßbare Größe zur Feststellung des Ausmaßes einer Malnutrition. Stellvertretend sei eine Arbeit von Kumar et al. genannt, die an 3747 indischen Kindern den Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und Oberarmumfang nachweisen konnten [104]. Abschließend soll noch die enge Beziehung zwischen Oberarmumfang und Geburtsgewicht erwähnt werden. So eignet sich dieser Parameter als Screeninginstrument für SGA-Neugeborene, wenn die Möglichkeiten zur exakten Gewichtsfeststellung fehlen [13,171].

Für die Beurteilung des longitudinalen Wachstums hat der Oberarmumfang keine Bedeutung erlangt.

Die Bewertung der Hand ist die entscheidende Voraussetzung für das Erstellen einer Endlängenprognose (siehe 2.3.2.). Allerdings geht hier nicht die Handlänge in die Berechnung ein, sondern der anhand eines Röntgenbildes ermittelte Reifegrad des Handskeletts [9,152,181,183].

Die Messung der Handlänge gehört der Vollständigkeit halber zur anthropometrischen Untersuchung – die Aussagekraft der Meßergebnisse ist jedoch begrenzt. Zwar finden sich durchaus Arbeiten, die eine Korrelation zwischen Handlänge und Körpergröße nachweisen [1,165]. Die graphische Darstellung der eigenen Ergebnisse (siehe Abb. 5-20) zeigt jedoch die breite Streuung, die mit Blick auf die Normwerttabellen typisch für diesen Parameter ist. So kann auch einer größeren Abweichung vom Erwartungswert keine wegweisende Aussagekraft zugesprochen werden.

### • **Untere Extremität (Unterschenkellänge, Wadenumfang und Fußlänge)**

Die enge Korrelation zwischen Tibiallänge und Körpergröße wird bereits im vorherigen Abschnitt erwähnt. So bietet auch die Messung der Unterschenkellänge ein probates Mittel, um eine Aussage über Wachstum und Körpergröße zu treffen. Dabei scheint der Vorhersagegewert der Unterschenkellänge höher als der für die Spannweite zu sein [69,78]. Eine große Anzahl von Veröffentlichungen über die Methode heben die Bedeutung der Unterschenkellängenmessung für die Beurteilung des Wachstums hervor. Dabei wird immer wieder auf das „saisonale“ Wachstum hingewiesen, so daß für die Bewertung der Wachstumsgeschwindigkeit genügend große Intervalle zwischen den einzelnen Messungen eingehalten werden müssen [51,78,196].

Die im eigenen Kollektiv gemessenen Unterschenkellängen zeigen eine für diesen eng mit der Körpergröße assoziierten Parameter unerwartet deutliche Streuung (siehe Abb. 5-21). Da alle Werte am stehenden Probanden mit einem einfachen Stockmaß vorgenommen wurden, muß im nachhinein von einem relativ großen Meßfehler ausgegangen werden. Der Blick in die Literatur bestätigt diesen Verdacht. So scheint für eine genaue Messung in erster Linie der Einsatz eines „Knemometers“ erforderlich zu sein.. Weiter sind die Resultate in erheblichem Maße von der Position des Beines abhängig, an dem die Messung vorgenommen wird. Und offensichtlich spielt auch die physische Aktivität des Probanden vor der Messung eine gewisse Rolle, so daß ein vergleichsweise hoher Aufwand betrieben werden muß, um exakte und reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten [80,166].

Für den Wadenumfang gilt prinzipiell das für den Oberarmumfang Gesagte. Dementsprechend weit verstreut liegen auch hier die gemessenen Werte (siehe Abb. 5-22). Eine wegweisende diagnostische Bedeutung kann daher von dieser Meßgröße nicht erwartet werden. Selbst Extremwerte werden eher auf Ernährungs- bzw. Trainingsgewohnheiten als auf eine substantielle Störung zurückzuführen sein. In der Literatur spielt der Wadenumfang nur als Marker für SGA-Neugeborene eine Rolle. Analog zum Oberarmumfang gilt er als leicht meßbares Screeninginstrument, wenn eine genaue Gewichtsermittlung nicht möglich ist [13,133].

Auch die Fußlänge nimmt als auxologische Größe eine untergeordnete Position ein. Zwar kann auch für diesen Parameter eine sehr enge Beziehung zur Körpergröße nachgewiesen werden – Cheng et al. beschreiben sogar einen Korrelationskoeffizienten zwischen 0,96 und 0,98 [30,31,165]. Zu groß jedoch ist die Normbreite, als daß selbst

deutliche Abweichungen – isoliert betrachtet – einen Hinweis auf eine Störung gäben. So liegen die Ergebnisse der eigenen Fußlängenmessung erwartungsgemäß großzügig verteilt (siehe Abb. 5-23).

#### • **Hautfaltenmessung**

Die Messung der Hautfettfaldendicken hat sich als universell einsetzbare Methode zur Einschätzung der Körpergewebezusammensetzung etabliert. Zwar existieren für die Bestimmung der Fett- und auch der Muskelmasse genauere Methoden – jedoch macht sie der für ihren Einsatz erforderliche hohe Aufwand für die Alltagsroutine unbrauchbar [53,146,156].

Die Bestimmung des Gesamtkörperfetts dient in erster Linie einer exakten Beurteilung der Ernährungssituation. In unserem Umfeld wird die Hautfaltenmessung deshalb vor allem zur Quantifizierung einer Hyperalimentation herangezogen. Dabei korreliert die Triceps-Hautfettfalte besonders gut mit dem Ausmaß des Übergewichts sowie – in zweiter Linie – mit dem Atherosklerose-Index und dem systolischen Blutdruck. Zum HDL-Serumspiegel konnte eine reziproke Beziehung nachgewiesen werden [95,164,191].

Für die Beurteilung der longitudinalen Entwicklung hat die Hautfaltenmessung keine wesentliche Bedeutung erlangt, zumal die Normbereiche eine große Schwankungsbreite aufweisen [147]. Man darf jedoch durchaus von einem Einfluß des Wachstumshormons auf die Fettverteilung ausgehen, da bei Kindern mit Hormonmangel unter Substitution eine Abnahme der Hautfaltendicke nachgewiesen werden konnte. Jedoch ist dieser Effekt sehr variabel ausgeprägt so daß sich keine klinische Relevanz aus dieser Beobachtung ergibt [197].

Die im eigenen Kollektiv gemessenen Werte (siehe Abb. 6-24 bis 27) finden sich für die Biceps-, Triceps- und Subscapular-Hautfettfalten ganz überwiegend in den Grenzen einer Standardabweichung wieder und folgen damit den Literaturvorgaben. Einzelne darüber hinausgehende Abweichungen sind am ehesten als Zeichen einer Hyperalimentation zu werten – entsprechende Parallelen zeigen die Kurven für das Körpergewicht. Eine eben auffallende Häufung von schmalen Triceps-Hautfettfalten im Alter zwischen 4 und 9 Jahren läßt sich ohne weiteres nicht erklären. Vielleicht muß der Normbereich für diese Altersstufen aktualisiert werden.

Auffällig sind die Meßresultate für die Suprailiacal-Fettfalten – nahezu alle Ergebnisse liegen oberhalb einer Standardabweichung. Das Vorliegen eines systematischen Fehlers

kann hier retrospektiv nicht ausgeschlossen werden. Möglicherweise aber sind auch die aus den 70er Jahren stammenden deutschen Referenzkurven [147] korrekturbedürftig.

#### **6.4. NACHUNTERSUCHUNG**

Nahezu die Hälfte aller nachkontrollierten Kinder erfüllt die Voraussetzungen zur Vorstellung in einer Spezialsprechstunde für Wachstumsfragen (siehe Tab. 4-3). Bereits dies allein beantwortet die Frage nach einer langfristigen Kontrollbedürftigkeit von SGA-Kindern. Dabei sind die Kriterien für eine Nachuntersuchung mit Sicherheit nicht zu eng gefaßt, wenn man bedenkt, daß diese Kinder zumindest nach dem Verlauf der vorliegenden Kurven einer Endgröße unter der 3. Perzentile entgegenwachsen und damit das Kriterium für einen Minderwuchs [persönliche Auskunft des MDK Hamburg] erfüllen!

Eine so ungünstige Wachstumsprognose aber muß aus heutiger Sicht eine weitere Diagnostik nach sich ziehen – zum einen, um die Verdachtsdiagnose „Minderwuchs“ zu bestätigen bzw. auszuschließen, zum anderen, um ggf. den Zeitpunkt für einen therapeutischen Ansatz nicht zu verpassen.

Grundeinstieg in eine intensivierete Diagnostik ist der ausführliche internistische Status sowie die Überprüfung der wichtigsten hormonellen Regelkreise. Hier ergaben sich für alle vorgestellten Kinder Normalbefunde.

##### **6.4.1. KNOCHENALTER UND ENDLÄNGENPROGNOSE**

Die Bestimmung des Knochenalters dient in erster Linie dazu, die Verdachtsdiagnose „Minderwuchs“ von der Entwicklungsverzögerung mit guter Prognose abzugrenzen. Dabei kann der Schweregrad der Störung durch Erstellen einer Endlängenprognose quantifiziert werden (zur Methodik siehe 2.3. und 2.4.). Gelingt der Nachweis einer klassischen konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät (KEV), erübrigt sich in der Regel die weitere Diagnostik. Mit einer Endlängenprognose in der Größenordnung des Zielbereichs können Eltern und Patient beruhigt werden – eine Therapie ist nicht erforderlich (siehe auch 6.4.3.).

Eine deutliche Retardierung des Knochenalters von mehr als zwei Jahren konnte im eigenen Kollektiv bei zwei Knaben festgestellt werden. Weitere zwei Mädchen wiesen mit –1,7 und –1,4 Jahren ebenfalls eine verzögerte Knochenreifung auf. Die übrigen



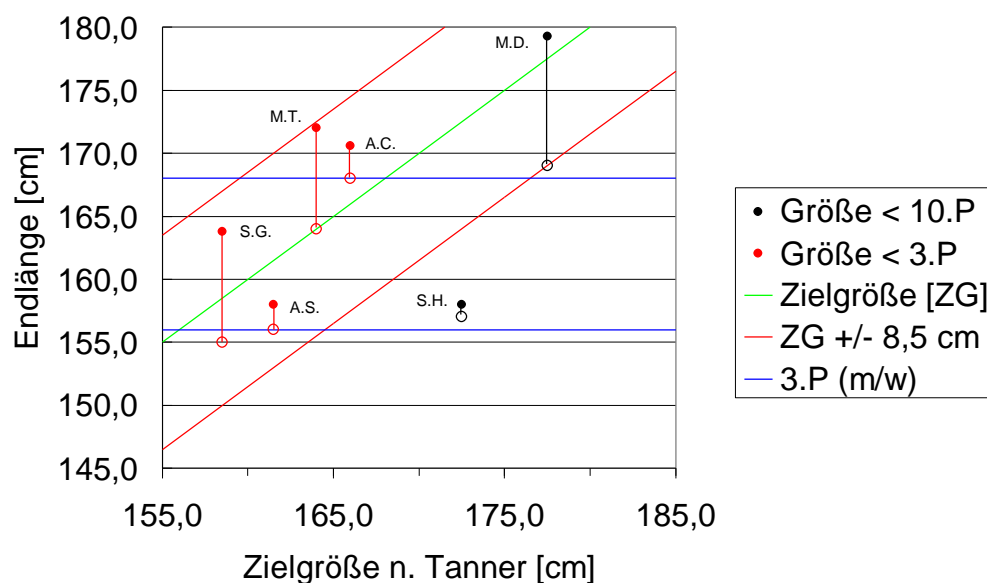
Kinder lagen mit einem Knochenalter zwischen +0,5 und -0,9 Jahren – bezogen auf das jeweilige chronologische Alter – im Normalbereich.

Nach Literaturangaben ist der konstitutionelle Kleinwuchs so häufig anzutreffen, daß er nicht als Erkrankung, sondern als „Normvariante“ des Wachstums mit normaler Endlänge angesehen werden muß [143]. Bierich gibt die Prävalenz mit 2,5 % an, wobei beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sein sollen [11]. Horner stellte bei einer Untersuchung von 263 kleinwüchsigen Kindern in über 50 % der Fälle eine Entwicklungsverzögerung als Ursache fest [86].

Dies stimmt mit den eigenen Ergebnissen insofern überein, als daß für 6 Kinder eine Endlänge in einem akzeptablen Größenbereich ( $\gg$  3. Perzentile) prognostiziert werden kann. Damit wird deutlich, daß ein Großteil der häufig unter ihrer kleinen Statur leidenden Kinder mit einer nicht belastenden Methode beruhigt werden kann. Das allein rechtfertigt die Untersuchung, zumal für diese Kinder tatsächlich Verhaltensprobleme nachgewiesen werden konnten [61].

Die Abbildung 6-1 demonstriert noch einmal die Bedeutung einer mit Hilfe des Knochenalters erstellten Endlängenprognose gerade für Kinder mit letztlich normaler Größenerwartung. Aufgetragen gegen die Zielgröße wird die Endlängenprognose nach Bailey und Pinneau (Punkt) mit der geschätzten Endlänge nach Kurvenverlauf (Kreis) verglichen – die jeweiligen Wertepaare sind durch eine Linie verbunden:

**Abbildung 6-1:** Endlänge nach Bailey & Pinneau vs. Endlänge nach Kurve (n = 6)



#### **6.4.2. HORMONANALYSEN**

In Anlehnung an die unter 2.4. ausführlich beschriebene Vorgehensweise wurden 12 der nachuntersuchten Kinder auf einen WH-Mangel überprüft. Dabei sprach die Zusammenfassung der serologischen Einzelergebnisse in keinem Fall für das Vorliegen einer hormonellen Insuffizienz.

Interessanterweise zeigten 4 Kinder bei unauffälligen Werten in den Screeningtests (IGF-3 und IGFBP-3) einen unzureichenden Hormonanstieg in einem der Stimulationstests. Dies ist am ehesten auf die pulsatilen Schwankungen der Hormonausschüttung (siehe 2.2.2.) zurückzuführen und bestätigt die in der Literatur vertretene These, daß nur die mangelhafte Stimulierbarkeit in mindestens zwei Tests den Hormonmangel sichert. Gleichzeitig sprechen diese Ergebnisse für Aussagekraft und Effizienz der Suchtests, deren Parameter nicht den tageszeitlichen Schwankungen des WH unterliegen [15,54,71,154,201]. Die Bestimmung der IGF-3- und IGFBP-3-Spiegel ist daher auch nach den vorliegenden Ergebnissen die für die „Alltagsroutine“ zu empfehlende Methode. Belastungstests sollten – nicht zuletzt aus Gründen der Kosteneinsparung – speziellen Fragestellungen vorbehalten bleiben. Bei Verdacht auf eine neurosekretorische Dysfunktion bietet sich die Durchführung eines sogenannten Nachtprofils mit halbstündlicher Bestimmung des endogenen Hormonspiegels an [153,157,162].

#### **6.4.3. DIAGNOSE UND THERAPIE**

Für zwei Kinder (M.D. und M.T. – siehe Tabelle 5-11 und Abb. 6-1) kann bei deutlich retardiertem Knochenalter (> 2 Jahre) und guter Endlängenprognose die Diagnose einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) im Rahmen einer Verzögerung von Wachstum und Pubertät als gesichert angesehen werden.

Theoretisch stehen für die KEV – neben der favorisierten „Nichtbehandlung“ – mit Testosteron [96,119,150,193], Oxandrolon [90,93,118,184] und WH [12,97,113,127] drei medikamentöse Therapieansätze zur Verfügung. Allerdings bleiben die erzielten Ergebnisse enttäuschend. Zwar wird die Wachstumsgeschwindigkeit und damit auch die Körperlänge für den Moment verbessert. Die Endlänge aber, die ja das entscheidende Kriterium für einen Behandlungserfolg darstellt, kann in keiner der zitierten Untersuchungen wesentlich beeinflusst werden. Daher stellt sich auch die Frage nach dem Sinn einer Behandlung, zumal Kinder mit KEV ihre Zielgröße auch ohne Therapie

erreichen. Als einzige Indikation bleibt letztlich der psychosoziale Leidensdruck aufgrund der verzögerten sexuellen Entwicklung und des verspäteten Wachstumsspurtes.

Für die beiden KEV-Kinder im eigenen Kollektiv sind keine wachstumsfördernde Maßnahmen geplant.

Das bereits seit Jahren bekannte Silver-Russel-Syndrom des Knaben P.S. erklärt seine mangelhafte Größenentwicklung ausreichend, da hier – wie unter 6.3.2. beschrieben – der Minderwuchs zum typischen Bild gehört.

Eine Therapie ist derzeit trotz der schlechten Endlängenprognose (siehe Tab. 5-9 und Abb. 5-28) nicht vorgesehen. Man konnte allerdings auch für das Silver-Russel-Syndrom ohne WH-Mangel ein positives Ansprechen auf die Gabe von WH nachweisen, so daß zumindest eine Therapieoption zur Verfügung steht [Literatur siehe unter 6.3.2.].

Für 4 Knaben und 6 Mädchen wurde weder in der ausführlichen Nachkontrolle noch im Rahmen der pädiatrischen Nachuntersuchung ein Hinweis auf eine den Kleinwuchs erklärende Störung gefunden. Daher konnte für diese Kinder nur die Ausschlußdiagnose „Primordialer Minderwuchs“ gestellt werden.

Hauptkriterium für die Zuordnung zum Begriff „Primordialer Minderwuchs“ ist ein bereits intrauterin bzw. bei Geburt vorhandener Kleinwuchs, der im Rahmen der weiteren Entwicklung persistiert. Ätiologisch handelt es sich um eine uneinheitliche Gruppe. Kinder mit familiärem bzw. genetisch determiniertem Kleinwuchs finden sich neben sporadischen Fällen mit oft ungeklärt bleibender Ursache [178].

Insofern überrascht die Häufung dieser Diagnose keineswegs, da ja genau diese Punkte – intrauteriner Kleinwuchs ohne Aufholwachstum – Einschlusskriterien für die weitere Untersuchung waren. Bei den Kindern mit retardiertem Knochenalter (siehe 6.4.1.) spielt sicherlich eine leichte Entwicklungsverzögerung eine zusätzliche Rolle. Dabei ist das Zusammentreffen von konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und familiärem Minderwuchs ein bekannt häufiges Ereignis.

Ein Knabe und drei Mädchen (siehe Tabelle 5-11 und Abb. 5-28) liegen mit einer Endlängenprognose im Bereich bzw. sogar über der 10. Perzentile in einem durchaus akzeptablen Größenbereich. Eine in das physiologische Wachstum eingreifende Therapie ist sicher nicht erforderlich und auch nicht vorgesehen. Für zwei Mädchen ist die Kostenübernahme für eine WH-Therapie beantragt, einem weiteren Mädchen wurde die Behandlung empfohlen. Drei Knaben mit einer geschätzten Endlänge unter der

3. Perzentile sind bislang nur für weitere Kontrollen vorgesehen.

Wie bereits ausführlich diskutiert stellt der Einsatz von WH auch für den Kleinwuchs ohne Hormonmangel eine potente Therapieoption dar [Literatur siehe unter 6.2.]. Zwar ist die WH-Therapie in Deutschland bis heute nur für die Diagnosen WH-Mangel, Ullrich-Turner-Syndrom und Niereninsuffizienz zugelassen [persönliche Auskunft des MDK Hamburg]. In Frankreich aber gilt der persistierende Kleinwuchs nach intrauteriner Wachstumsretardierung bereits als Indikation für den Einsatz von WH [34]. Es mehren sich die Zeichen, daß sich die Kostenträger auch in Deutschland und im übrigen Europa dieser Entscheidung anschließen. Denn die zur Zeit vorliegenden Studien zeigen deutlich positive Effekte für die Behandlung der intrauterinen Wachstumsstörung (SGA) mit supraphysiologischen Dosen des rekombinanten humanen Wachstumshormons (rhWH).

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen 1982 und 1994 kamen in der Frauenklinik Finkenau 982 Neugeborene mit einer schweren Wachstumsretardierung (Geburtsgewicht  $\leq$  3. Perzentile) zur Welt. Für 271 von ihnen konnten aktuelle Größen- und Gewichtsangaben ermittelt werden. Kinder mit mangelhaftem Aufholwachstum ( $\leq$  10. Perzentile) wurden zu einer Nachkontrolle, in Einzelfällen zusätzlich zu einer pädiatrischen Nachuntersuchung eingeladen. Die Aufbereitung der ermittelten Daten führt zu folgenden Ergebnissen:

- Die Geschlechtsverteilung in der eigenen Untersuchung ist eindeutig und statistisch signifikant zugunsten der männlichen Neugeborenen verschoben. Groß angelegte amerikanische Studien legen gegenteilige Ergebnisse vor. Eine sichere Einordnung des Geschlechts als Risikofaktor ist daher nicht möglich.
- Der Anteil der SGA-Kinder ohne (ausreichendes) Aufholwachstum liegt mit 13,7 % exakt im Bereich der in den internationalen Studien genannten Zahlen.
- Das Fetal outcome der untersuchten Kinder ist im Vergleich zur Kontrolle – wie auch in den zitierten Studien – reduziert. Die Sectiorate ist fast doppelt so hoch wie in den Vergleichsgruppen. Möglicherweise ist für dieses Kollektiv aufgrund der fehlenden Möglichkeiten zur Kompensation die Grenze des geburtsmedizinisch Machbaren erreicht.
- Die anthropometrische Durchuntersuchung bietet keine sich wiederholenden bzw. auffälligen Muster. Wichtigster Parameter für die Beurteilung des Wachstums bleibt die Körpergröße. Von großer Bedeutung ist der in der Routine zu wenig geübte Blick auf das genetische Potential. Eine graphische Lösung für den Vergleich zwischen geschätzter Endlänge und Zielgröße wird angeboten. Weiter wird eine Methode zur vollständigen Beurteilung der Längenmessungen unter Berücksichtigung der Zielgröße entwickelt und für die kinderärztliche Vorsorge vorgeschlagen.
- Eine definitive, den Kleinwuchs erklärende Diagnose kann nur für 13 nachuntersuchte und zwei weitere Silver-Russel-Kinder gestellt werden. Es darf aber vermutet werden, daß eine genetisch determinierte Anlage, gegebenenfalls in Kombination mit einer Entwicklungsverzögerung, die häufigste Ursache für den persistierenden Minderwuchs darstellt. Klassische Syndrome spielen eine untergeordnete Rolle.
- SGA-Kinder bedürfen einer sorgfältigen Überwachung. Eine spezielle Einrichtung ist jedoch bei exakter Interpretation der im Rahmen der kinderärztlichen Vorsorge erhobenen Befunde nicht erforderlich.

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel-Malek AK, Ahmed AM, el-Sharkawi SA, el-Hamid NA (1990) Prediction of stature from hand measurements. *Forensic Sci Int* 46:181-187
2. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J (1998) Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 49:7-13
3. Albertsson-Wikland K, Karlberg J (1994) Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 399:64-70
4. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S (1993): Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 82:438-481
5. Angehrn V, Zachmann M, Prader A (1979) Silver-Russel syndrome. Observations in 20 patients. *Helv Paediatr Acta* 34:297-308
6. Arduini D, Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Romanini C (1996) Fetal pH value determined by cordocentesis: an independent predictor of the development of antepartum fetal heart rate decelerations in growth retarded fetuses with absent end-diastolic velocity in umbilical artery. *J Perinat Med* 24:601-607
7. Axt R, Jensen A, Schmidt W, Berger R (1998) Die intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) – Zur Rolle der Insulin-like Growth Factors in der Regulation fetalen Wachstums. *Geburtsh u Frauenheilk* 58:529-542
8. Bakketeig LS, Bjerkedal T, Hoffmann HJ (1986) Small-for-gestational age births in successive pregnancy outcomes: results from a longitudinal study of births in Norway. *Early Hum Dev* 14:187-200
9. Bayley N, Pinneau SR (1952) Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 40:423-441
10. Berg AT (1989) Indices of fetal growth-retardation, perinatal hypoxia-related factors and childhood neurological morbidity. *Early Hum Dev* 19:271-283
11. Bierich JR (1975) Entwicklungsverzögerung. *Mtschr Kinderheilk* 123:301-306
12. Bierich JR (1992) Constitutional delay of growth and adolescence. *Clin Endocrinol Metab* 63:709-716
13. Biswas AB, Sengupta B, Manna A, Mondal NC, Palodhi PK, Sarkar S (1994) Comparative usefulness of arm, thigh and calf circumference for screening low birth weight infants. *J Trop Pediatr* 40:312-313
14. Bonnar J, Redman CW, Sheppard BL (1975) Treatment of fetal growth retardation in utero with heparin and dipyridamole. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* 5:123-134

15. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB (1993) Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1610-1616
16. Brandt I, Reinken L (1988) Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren: Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn – Dortmund. *Klin Pädiatr* 200:451-456
17. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB (1977) Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. *Br J Obstet Gynaecol* 84:656-663
18. Buchan PC (1982) Pre-eclampsia – A hyperviscosity syndrome. *Am J Obstet Gynaec* 142:111-112
19. Bucher O (1980) Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Hans Huber, Bern Stuttgart Wien, 10. Aufl., S.78-79
20. Butenandt O, Lang G (1997) Recombinant human growth hormone in short children born small for gestational age. German Study Group. *J Pediatr Endocrinol Metab* 10:275-282
21. Butler NR, Goldstein H, Ross EM (1972) Cigarette smoking in pregnancy: Its influence on birth weight and perinatal mortality. *Brit Med J* 2:127-130
22. Callan NA, Witter FR (1990) Intrauterine growth retardation: characteristics, risk factors and gestational age. *Int J Gynaecol Obstet* 33:215-220
23. Campbell S (1974) The assessment of fetal development by diagnostic ultrasound. *Perinatol* 1:507
24. Campbell S (1976) Fetal growth: In: Beard RW, Nathanielsz PW (eds) *Fetal physiology and medicine*. Saunders, London
25. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, Vanderschueren-Lodeweycks M (1994) Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. *J Clin Endocrinol Metab* 78:1454-1460
26. Chatelain P (2000) Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul* 34:33-36
27. Chaussain JL, Carel JC (1998) Growth hormone treatment of children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Arch Pediatr Suppl* 4:345S-347S
28. Chaussain JL, Colle M, Landier F (1994) Effects of growth hormone therapy in prepubertal children with short stature secondary to intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Suppl* 399:74-76
29. Chen ATL, Sergovich FR, McKim JS, Barr ML, Gruber D (1970) Chromosome studies in full term, low birth weight, mentally retarded patients. *J Pediatr* 76:393

30. Cheng JC, Leung SS, Chiu BS, Tse PW, Lee CW, Chan AK, Xia G, Leung AK, Xu YY (1998) Can we predict body height from segmental bone length measurements? a Study of 3,647 Children. *J Pediatr Orthop* 18:387-393
31. Cheng JC, Leung SS, Leung AK, Guo X, Sher A, Mak AF (1997) Change of foot size with weightbearing. A study of 2829 children 3 to 18 years of age. *Clin Orthop* 34:123-131
32. Cole TJ, Freeman JV, Preece MA (1995) Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 73:25-29
33. Curzen P, Lloyd UE, Thomas DJ, Preston DT (1980) Some epidemiological aspects of dysmaturity. *Biol Res in Pregnancy* 1:72
34. Czernichow P (1999) Growth Hormone Treatment of Short Children Born Small for Gestational Age. In: Hindmarsh PC (ed): *Current Indications for Growth Hormone Therapy*. Endocr Dev, Vol. 1. Karger, Basel, S. 87-93
35. Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B (1990) Functional hypersomatotropism in small for gestational age (SGA) new-born infants. *J Clin Endocrinol Metab* 68:232-234
36. De Waal WJ, Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Kelzer-Schrama SMPF, Drop SLS (1994) Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol* 41:621-630
37. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Lofstrom A, Butenandt O, Chausain JL (1996) Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl* 417:27-31
38. de Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, Albertsson-Wikland K, Jonsson B, Lofstrom A, Chausain JL (1997) Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and metanalysis of height gain over 4 years. *Acta Paediatr Suppl* 423:207-212
39. de Zegher F, Du Caju MV, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M, Vanweser K, Malvaux P, Rosenfeld RG (1999) Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1558-1561
40. de Zegher F, Maes M, Gargosky SE, Heinrichs C, Du Caju MV, Thiry G, De Schepper J, Craen M, Breysen L, Lofstrom A, Jonsson P, Bourguignon JP, Malvaux P, Rosenfeld RG (1996) High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1887-1892
41. Drillien CM (1970) The small for date infant. Etiology and prognosis. *Ped Clin N Amer* 17:9
42. Dudenhausen JW (1992) *Geburtsleitung bei Mangel- und Frühgeburten*. Gynäkologie 25:150-153



43. Enstrom L, Kahlberg P, Olsson T (1981) Intrauterine growth retardation. *Forlossningsjournal* 2:19-26
44. Epstein HT, Epstein EB (1978) The relationship between brain weight and head circumference from birth to age 18 years. *Am J Phys Anthropol* 48:471-473
45. Fledelius HC (1982) Inhibited growth and development as permanent features of low birth weight. A longitudinal study of eye size, height, head circumference, interpupillary distance and exophthalmometry, as measured at age of 10 and 18 years. *Acta Paediatr Scand* 71:645-650
46. Flügel B, Greil H, Sommer K (1986) *Anthropologischer Atlas*. Tribüne, Berlin
47. Freudenheim JL, Darrow SL (1991) Accuracy of self-measurement of body fat distribution by waist, hip, and thigh circumferences. *Nutr Cancer* 15:179-186
48. Gallery ED, Delprado W, Gyory AZ (1981) Antihypertensive effect of plasma volume expansion in pregnancy-associated hypertension. *Aust N Z J Med* 11:20-24
49. Gardosi JO, Mongelli JM, Mul T (1995) Intrauterine growth retardation. *Clin Obstet Gynaecol* 9:445-463
50. Garn SM, Ridella SA, Petzold AS, Falkner F (1981) Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes. *Semin Perinatol* 5:155-162
51. Gelande L, Karlberg J, Albertsson-Wikland K (1994) Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children. *Acta Paediatr* 83:1249-1254
52. Gerver WJ, De Bruin R (1995) Relationship between height, sitting height and subischial leg length in Dutch children: presentation of normal values. *Acta Paediatr* 84:532-535
53. Gerver WJ, De Bruin R (1996) Body composition in children based on anthropometric data. A presentation of normal values. *Eur J Pediatr* 155:870-876
54. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F (1996) Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3323-3327
55. Giustina A, Wehrenberg WB (1995) Review: Influence of thyroid hormones on the regulation of growth hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 133:646-653
56. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, Rundle AC, Wells JA, Carlsson LM (1995) Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med* 333:1093-1098
57. Goeschen K (1979) Prognostische und therapeutische Konsequenzen bei der Überwachung von Mehrlingen. *Geburtshilfe Frauenheilk* 39:447-456
58. Goeschen K (1996) Effizienzbewertung des antenatalen CTG. *Gynäkologe* 29:562-564

59. Goodlin RC, Quaife MA, Smith JJ (1983) Hypovolemic pregnant Women and their Risk Determinants. *Int J Gynaecol Obstet* 21:45-50
60. Goodlin RC (1986) Expanded toxemia syndrome or gestosis. *Am J Obstet Gynecol* 154:1227-1233
61. Gordon M, Crouthamel C, Post EM, Richman RA (1982) Psychosocial aspects of constitutional short stature: Social competence, behavior problems, self-esteem, and family functioning. *J Pediatr* 101:477-480
62. Greulich WW, Pyle SI (1959) Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2<sup>nd</sup> edn. Stanford University Press
63. Grose C, Itani O, Weiner CP (1989) Prenatal diagnosis of fetal infection: advances from amniocentesis to cordocentesis – congenital toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, varicella virus, parvovirus and human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 8:459-468
64. Gruenwald P (1963) Chronic fetal distress and placental insufficiency. *Biol Neonate* 5:215-265
65. Gruenwald P (1975) The Placenta and its maternal supply time. Effects of insufficiency on the fetus. MTP, Lancaster
66. Gumpel SM (1972) Clinical and social status of patients with congenital rubella. *Arch Dis Childh* 47:330
67. Halberstadt E (1987) Frühgeburt: Einleitung zum Thema. In: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H (Hrsg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Band 6. Urban und Schwarzenberg, München, 2. Aufl., S. 3-10
68. Halberstadt E (1987) Geburtsleitung bei Frühgeburten. In: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H (Hrsg.): *Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe*, Band 6. Urban und Schwarzenberg, München, 2. Aufl., S. 249-269
69. Han TS, Lean ME (1996) Lower leg length as an index of stature in adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20:21-27
70. Hansmann M (1976) Ultraschallbiometrie im II. und III. Trimester der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 9:133-135
71. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y, Araki K, Tanaka T, Saisyo S, Yokoya S et al. (1994) Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 131:27-32
72. Heilmann L, Siekmann U, Schmid-Schönbein H, Ludwig H (1981) Hemoconcentration and pre-eclampsia. *Arch Gynecol* 231:7
73. Heilmann L, Siekmann U (1983) Die hypervolämische Hämodilution bei der Präeklampsie. *Infusionstherapie* 10:311
74. Heilmann L (1988) Intrauterine Ischemia. *Clinical Hemorheology* 8:341-350

75. Heilmann L (1989) Klinische Ergebnisse nach Hämodilution mit Hydroxyäthylstärke in der Schwangerschaft. *Z Geburtsh u Perinat* 193:219-225
76. Heilmann L, Hojnacki B, Herrle B, von Tempelhoff C, Kriechbaum A (1993) Das Hämoglobin – ein geburtshilflicher Risikofaktor. *Z Gebh U Frauenhk* 53:235-239
77. Hemminki E, Rimpela U (1991) Iron supplementation, maternal packed cell volume, and fetal growth. *Arch Dis Child* 66:422-425
78. Hermanussen M, Burmeister J (1989) Standards for the predictive accuracy of short term body height and lower leg length measurements on half annual growth rates. *Arch Dis Child* 64:259-263
79. Hermanussen M, Burmeister J, Jäschke G, van Wieringen H (1995) Die säkulare Veränderung der Körperhöhe in Mitteleuropa und Italien. *Monatsschr Kinderheilkd* 143:855-862
80. Hermanussen M, Geiger-Benoit K, Burmeister J, Sippell WG (1988) Knemometry in childhood: accuracy and standardization of a new technique of lower leg length measurement. *Ann Hum Biol* 15:1-15
81. Hohenauer L (1972) Pränatale Dystrophie. *Klin Päd* 184:433-448
82. Hohenauer L, Födisch HJ, Kramer E (1972) Der infektiös bedingte Icterus gravis neonatorum. *Päd Prax* 11:27
83. Hohenauer L (1980) Intrauterine Wachstumskurven für den Deutschen Sprachraum. *Z Geburtsh u Perinat* 184:167-179
84. Holländer HJ (1984) Fetale Wachstumsretardierung. In: Holländer HJ (Hrsg) *Die Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft*. Urban und Schwarzenberg, München, 3. Aufl., S. 116-120
85. Holmqvist P, Ingemarsson E, Ingemarsson I ((1986) Intrauterine growth retardation and gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:633-638
86. Horner JM, Thorsson AV, Hintz RL (1978) Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis. *Pediatrics* 62:529-534
87. Hoskins IA (1991) Cordocentesis in isoimmunization and fetal physiologic measurement, infection, and karyotyping. *Curr Opin Obstet Gynecol* 3:266-271
88. Huismann A, Aarnoudse JG (1986) Increase 2nd Trimester Hemoglobin Concentration in Pregnancies later complicated by Hypertension and Growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:605-608
89. Imperiale TF, Petrus AF (1991) A meta-analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *Jama* 266:260-264
90. Jackson ST, Rallison ML, Buntin WH, Johnson SB, Flynn RR (1973) Use of oxandrolone for growth stimulation in children. *Am J Dis Child* 126:481-484

91. Job JC, Chaussain JL, Job B, Ducret JP, Maes M, Olivier M, Ponte C, Rochiccioli P, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Chatelain P (1996) Follow-up of three years of treatment with growth hormone and of one post-treatment year, in children with severe growth retardation of intrauterine onset. *Pediatr Res* 39:354-359
92. Jorch G, Schulte FJ (1998) Die Folgen der perinatalen Asphyxie. *Gynäkologe* 31:690-696
93. Joss EE, Schmidt HA, Zuppinger KA (1989) Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height. *J Clin Endocrinol Metab* 69:1109-1115
94. Kainer F (1994) Intrauterine Mangelentwicklung. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG (Hrsg) *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. De Gruyter, Berlin, New York, 1.Aufl., S. 160-162
95. Kanda A, Watanabe Y, Kawaguchi T (1997) Estimation of obesity in schoolchildren by measuring skinfold thickness. *Public Health* 111:29-32
96. Kaplan JG, Moshang T Jr, Bernstien R, Parks JS, Bonngiovanni AM (1973) Constitutional delay of growth and development: effects of treatment with androgens. *J Pediatr* 82:38-44
97. Kaplowitz PB (1995) Effect of growth hormone therapy on final height versus predicted height in twelve- to sixteen-year-old boys without growth hormone deficiency. *J Pediatr* 126:478-480
98. Karlberg J, Albertsson-Wikland K (1995) Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 38:733-739
99. Katz AJ, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD (1980) Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney International* 18:192-206
100. Knottnerus JA, Delgado LR, Berendes HW, Esser GGM, Smits F (1990) Haematologic parameters and pregnancy outcome. *J Clin Epidemiol* 43:461-466
101. Koller O, Sandvei R, Sagen N (1980) High Hemoglobin Levels During Pregnancy and Fetal Risk. *Int J Gynecol Obstet* 18:53-56
102. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH (1990) Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 86:707-713
103. Kubli F (1968) Die chronische Plazentainsuffizienz. *Gynäkologe* 1:53-60
104. Kumar R, Aggarwal AK, Iyengar SD (1996) Nutritional status of children: validity of mid-upper arm circumference for screening undernutrition. *Indian Pediatr* 33:189-196
105. Kurjak A, Kupesic S, Zudenigo D (1994) Doppler ultrasound in all three trimesters of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 6:472-478

106. Lang GD, Lowe GDO, Walker JJ et al. (1984) Blood rheology in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: effect of blood pressure reduction with labetalol. *Brit J Obstet Gynecol* 91:438-443
107. Laron Z, Butenandt O (1991) Optimum use of growth hormone in children. *Drugs* 42:1-8
108. Léger J, Levy Marchal C, Bloch J, Pinet A, Chevenne D, Porquet D, Collin D, Czernichow P (1997) Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: Regional cohort study. *BMJ* 315:341-347
109. Léger J, Noel M, Limal JM, Czernichow P (1996) Growth factors and intrauterine growth retardations. II. Serum GH, IGF and IGFBP3 levels in children with intrauterine growth retardation as compared with normal controls: Prospective study from birth to 2 years of age. *Pediatr Res* 40:101-107
110. Limony Y, Zadik Z, Pic AK, Leibermann E (1993) Improved method for predicting adult height of pubertal boys using a mathematical model. *Horm Res* 40:117-122
111. Lindgren G, Strandell A, Cole T, Healy M, Tanner J (1995) Swedish population reference standards for height, weight and body mass index attained at 6 to 16 years (girls) or 19 years (boys). *Acta Paediatr* 84:1019-1028
112. Lindley AA, Benson JE, Grimes C, Cole TM 3<sup>rd</sup>, Herman AA (1999) The relationship in neonates between clinically measured head circumference and brain volume estimated from head CT-scans. *Early Hum Dev* 56: 17-29
113. Loche S, Cambiaso P, Carta D, Marini R, Borelli P, Cappa M (1994) Final height after growth hormone therapy in non-growth-hormone-deficient children with short stature. *J Pediatr* 125:196-200
114. Loesch DZ, Hopper JL, Rogucka E, Huggins RM (1995) Timing and genetic rapport between growth in skeletal maturity and height around puberty: similarities and differences between girls and boys. *Am J Hum Genet* 56:753-759
115. Lubchenco LO, Hansmann C, Dressler M, Boyd E (1963) Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 32:793-800
116. Lubchenco LO, Hansmann C, Boyd E (1966) Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 37:403-408
117. Marsál K (1991) Doppler ultrasound examination as a clinical diagnostic test in obstetrics. *J Perinat Med* 1:299-306
118. Marti-Henneberg C, Niirinen AK, Rappaport R (1975) Oxandrolone treatment of constitutional short stature in boys during adolescence: Effect on linear growth, bone age, pubic hair and testicular development. *J Pediatr* 86:783-788

119. Martin MM, Martin ALA, Mossmann KL (1986) Testosterone treatment of constitutional delay in growth and development: effect of dose on predicted versus definitive height. *Acta Endocrinol (Suppl)* 279:147-152
120. Meinel K, Issel EP, Watzek H (1991) Intrauterine Retardierung. In: Meinel K, Issel EP, Watzek K (Hrsg) *Geburtshilfliche und Gynäkologische Ultraschalldiagnostik*. Thieme, Stuttgart, S 79-81
121. Meizner I, Glezerman M (1992) Cordocentesis in the evaluation of the growth-retarded fetus. *Clin Obstet Gynecol* 35:126-137
122. Meyberg GC, Sohn C (1995) Biometrie im 2. Und 3. Trimenon der Schwangerschaft. In: Sohn C, Holzgreve W (Hrsg) *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme, Stuttgart, S 355-367
123. Meyberg GC, Sohn C (1995) Störungen des fetalen Wachstums. In: Sohn C, Holzgreve W (Hrsg) *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Thieme, Stuttgart, S 491-499
124. Meyer MB, Tonascia JA (1977) Maternal smoking, pregnancy complications and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 128:494-502
125. Meyer MB (1978) How does maternal smoking affect birth weight and maternal weight gain? Evidence from the Ontario Perinatal Mortality Study. *Am J Obstet Gynecol* 131:888-893
126. Miller HC, Hassanein K, Hensleigh P (1976) Fetal growth retardation in relation to maternal smoking and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynec* 1:55-60
127. Moore WV, Moore KC, Gifford R, Hollowell JG, Donaldson DL (1992) Long-term treatment of children with short stature and normal growth hormone secretion. *J Pediatr* 120:702-708
128. Mueller WH, Kaplowitz HJ (1994) The precision of anthropometric assessment of body fat distribution in children. *Ann Hum Biol* 21:267-274
129. Mueller WH, Marbella H, Harrist RB, Kaplowitz HJ, Grunbaum JA, Labarthe DR (1989) Body circumferences as alternatives to skinfold measures of body fat distribution in children. *Ann Hum Biol* 16:495-506
130. Mueller WH, Wear ML, Hanis CL, Emerson JB, Barton SA, Hewett-Emmett D, Schull WJ (1991) Which measure of body fat distribution is best for epidemiologic research? *Am J Epidemiol* 133:858-869
131. Mullis PE, Argente J, Amselem S, Pfäffle R, van der Burgt I (1995) Genetics and molecular biology in short stature. *Acta Paediatr (Suppl)* 411:75-80
132. Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF (1986) Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet* 1:992-995

133. Neela J, Raman L, Balakrishna N, Rao KV (1991) Usefulness of calf circumference as a measure for screening low birth weight infants. *Indian Pediatr* 28:881-884
134. Newnham JP, Patterson L, James J, Reid SE (1990) Measurements of fetal growth and Doppler flow velocity. *Early Hum Dev* 24:23-36
135. Nishida H (1984) Fetal growth curve of Japanese. *Acta Neonat Jpn* 20:90-94
136. O`Callaghan MJ, Harvey JM, Tudehope DI, Gray PH (1997) Aetiology and classification of small for gestational age infants. *J Paediatr Child Health* 33:213-218
137. Osmers R, Kulenkampff D, Völksen M, Ulbrich R, Kuhn W (1990) Die subkutane Fettgewebssmessung als sonographischer Parameter zur Detektion fetaler Wachstumsretardierung bzw. fetaler Hypertrophien in der Gravidität. *Z Geburtsh u Perinat* 194:110-114
138. Ostlund E, Bang P, Hagenas L, Fried G (1997) Insulin-like growth factor I in fetal serum obtained by cordocentesis is correlated with intrauterine growth retardation. *Hum Reprod* 12:840-844
139. Ounsted M, Moar V, Scott WA (1981) Perinatal morbidity in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev* 5:367-375
140. Ounsted M, Moar V, Scott WA (1985) Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol* 92:226-232
141. Prader A (1975) Delayed adolescence. *Clin Endocrinol Metab* 4:143-155
142. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C (1989) Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. *Helv Paediat Acta (Suppl)* 52:1-125
143. Ranke MB, Schwaderer ML, Bierich JR (1982) Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung: eine einfache Normvariante des Wachstums. *Klin Pädiatr* 194:289-294
144. Redman CW (1985) Maternal plasma volume and disorders of pregnancy. *Brit Med J* 288:295
145. Reeves SL, Varakamin C, Henry CJ (1996) The relationship between arm-span measurement and height with special reference to gender and ethnicity. *Eur J Clin Nutr* 50:398-400
146. Reilly JJ, Wilson J, Durnin JV (1995) Determination of body composition from skinfold thickness: a valuation study. *Arch Dis Child* 73:305-310
147. Reinken L, Stooley H, Droese W, van Oost G (1980) Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder. II. Größe, Gewicht, Hautfettfalten von Kindern im Alter von 1.5 bis 16 Jahren. *Klin Pädiatr* 192:25-33

148. Reinken L, van Oost G (1992) Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren. Körperlänge/-höhe, Körpergewicht und Wachstumsgeschwindigkeit. *Klin Pädiatr* 204:129-133
149. Reismann LE (1970) Chromosomal Abnormalities and intrauterine Growth Retardation. *Ped Clin N Amer* 17:101
150. Richman RA, Kirsch LR (1988) Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development. *N Engl J Med* 319:1563-1567
151. Roche AF, Chumlea WC, Thissen D (1988) Assessing the skeletal maturity of the hand-wrist: FELS method. Charles C. Thomas, Springfield
152. Roche AF, Wainer H, Thissen D (1975) The RWT method for the prediction of adult stature. *Pediatrics* 56:1026-1033
153. Rochiccioli P, Dechaux E, Tauber MT, Pienkowski C, Tiberge M (1990) Growth hormone treatment in patients with neurosecretory dysfunction. *Horm Res* 33:97-101
154. Rochiccioli P, Pienkowski C, Tauber MT, Ubaldi F, Enjaume C (1991) Association of pharmacological tests and study of 24-hour growth hormone secretion in the investigation of growth retardation in children: analysis of 257 cases. *Horm Res* 35:70-75
155. Roemer VM., Kieback DG, Bühler K, Köhling U (1991) Gestationsalter und Geburtsgewicht. 3. Mitteilung: Ponderal-Index, fetaler Säure-Basen-Haushalt und Hypotrophie. *Z Geburtsh u Perinat* 195:239-249
156. Rolland-Cachera MF, Brambilla P, Manzoni P, Akrou M, Sironi S, Del Maschio A, Chiumello G (1997) Body composition assessed on the basis of arm circumference and triceps skinfold thickness: a new index validated in children by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 65:1709-1713
157. Rose SR, Municchi G (1999) Six-hour and four-hour nocturnal sampling for growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12:167-173
158. Rosett HL (1976) Effects of maternal drinking on child development: an introductory review. *Ann N Y Acad Sci* 273:115-117
159. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR (1998) Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age. *J Pediatr* 132:211-222
160. Sagen N, Haran K (1982) Hemoconcentration in severe pre-eclampsia. *Brit J Obstet Gynaecol* 89:802-804
161. Sagen N, Nilsen ST, Kim HC, Bergsjö P, Koller O (1984) Maternal Hemoglobin Concentration is closely related to Birth Weight in normal Pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63:245-248
162. Saggese G, Cesaretti G, Carlotti C, Cioni C, Bracaloni C (1993) The evaluation of 24-hour spontaneous GH secretion in short children: relationship between mean concentration and pulsatile parameters. *J Pediatr Endocrinol* 6:143-152



163. Saling E (1995) Intensivüberwachung des Feten sub partu – Bedeutung und Fehleinschätzung. *Geburtshilfe Frauenheilk* 55:628-633
164. Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohmann TG (1999) Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 70:1090-1095
165. Saxena SK (1984) A study of correlations and estimation of stature from hand length, hand breadth and sole length. *Anthropol Anz* 42:271-276
166. Schentag CT, Dean HJ, Winter Js (1989) The effect of leg position on knemometric measurements of lower leg length. *Hum Biol* 61:263-269
167. Schneider H (1996) Kritische Evaluation des CTG. *Gynäkologe* 29:3-11
168. Schneider KT (1991) IUGR – Probleme der Diagnostik. *Zentralbl Gynäkol* 113:467-474
169. Schröder W (1998) Leitung der Mehrlingsgeburt. *Gynäkologe* 31:267-274
170. Scott JM, Jordan JM (1972) Placental insufficiency and the small-for dates baby. *Am J Obstet Gynecol* 113:823
171. Sharma JN, Sharma BS, Gupta ML, Saxena S, Sharma U (1986) Mid-arm circumference at birth as a predictor of low birth weight babies and early neonatal mortality. *Indian Pediatr* 23:915-919
172. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M (1993) Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 329:1213-1218
173. Siekmann U, Heilmann L, Oggolter-Siekmann H (1983) Hypervolämische Hämodilution und intrauterine Wachstumsretardierung: Rheologische und klinische Ergebnisse. *Arch Gynec* 235:579-580
174. Siekmann U, Heilmann L, Klosa W, Quaas L, Schillinger H (1986) Simultaneous investigations of maternal cardiac output and fetal blood flow during hypervolemic hemodilution in pre-eclampsia: preliminary observations. *J Perinat Med* 14:59-65
175. Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH (1993) Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 168:547-555
176. Strauss RS, Dietz WH (1997) Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. *J Pediatr* 130:95-102
177. Strauss RS, Dietz WH (1998) Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 133:67-72

178. Swoboda W (1984) Störungen des Wachstums und der Entwicklung. In: Betke K, Künzer W (Hrsg) Lehrbuch der Kinderheilkunde. Georg Thieme, Stuttgart New York 5. neubearb. Aufl., S.11.1-15
179. Tanner JM, Gibbons RD (1994) Automatic bone age measurement using computerized image analysis. *J Pediatr Endocrinol* 7:141-145
180. Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH (1970) Standards for children's heights at ages 2-9 years allowing for height of parents. *Arch Dis Child* 45:755-762
181. Tanner JM, Landt KW, Cameron N, Carter BS, Patel J (1983) Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. *Arch Dis Child* 58:767-776
182. Tanner JM, Lejarraga H, Cameron N (1975) The natural history of the Silver-Russel syndrome: a longitudinal study of thirty-nine cases. *Pediatr Res* 9:611-623
183. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall WA, Healy MJR, Goldstein H (1975) Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). Academic Press, London
184. Tse W, Buyukgebiz A, Hindmarsh PC, Stanhope R, Preece MA, Brook CGD (1990) Long-term outcome of oxandrolone treatment in boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr* 117:588-591
185. Vik T, Markestad T, Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Jacobsen G, Hoffman HJ, Bakketeig LS (1997) Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 165:76-81
186. Villar J, Belizan JM (1982) The timing factors in pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynec Survey* 37:499-506
187. Villar J, Belizan JM, Spalding J (1982) Postnatal growth of intrauterine growth retarded infants. *Early Hum Dev* 6:265-271
188. Villar J, de Onis M, Kestler E, Bolanos F, Cerezo R, Bernedes H (1990) The differential neonatal morbidity of the intrauterine growth retardation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 163:151-157
189. Vintzileos AM, Lodeiro JG, Feinstein SJ, Cambell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ (1986) Value of fetal Ponderal-Index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol* 67:584-587
190. Von Werder K, Scriba PC (1987) Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler W (Hrsg) Klinische Pathophysiology. Thieme, Stuttgart New York, 6. Aufl., S. 288-320
191. Welborn TA, Knuiman MW, Vu HT (2000) Body mass index and alternative indices of obesity in relation to height, triceps skinfold and subsequent mortality: the busselton health study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24:108-115

192. Weller U, Jorch G (1993) Aktuelle Perzentilenkurven für Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang von Neugeborenen ab der 25. SSW. *Monatsschr Kinderheilkd* 141:665-669
193. Wilson DM, Kei J, Hintz RL, Rosenfeld RG (1988) Effects of testosterone therapy for pubertal delay. *AM J Dis Child* 142:96-99
194. Wilson DM, Kraemer HC, Ritter PL, Hammer LD (1987) Growth curves and adult height estimation for adolescents. *Am J Dis Child* 141:565-570
195. Winick M (1973) Fehlernährung und das Nervensystem bei Tieren und Menschen. In: Saling E (Hrsg) *Perinatale Medizin IV*. Georg Thieme, Stuttgart, S 295
196. Wit JM, van Kalsbeek EJ, van Wijk-Hoek JM, Leppink GJ (1987) Assessment of the usefulness of weekly knemometric measurements in growth studies. *Acta Paediatr Scand* 76:974-980
197. Wit JM, van't Hof MA, Van den Brande JL (1988) The effect of human growth hormone therapy on skinfold thickness in growth hormone-deficient children. *Eur J Pediatr* 147:588-592
198. Wolfe HM, Gross TL, Sokol RJ (1987) Recurrent small for gestational age birth perinatal risks and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 157:288-293
199. Wulf KH (1981) Das Plazentainsuffizienzsyndrom. Ein klinisches Konzept. *Z Geburtsh Perinat* 185:2
200. Yun DJ, Yun DK, Chang YY, Lim SW, Lee MK, Kim SY (1995) Correlations among height, leg length and arm span in growing Korean children. *Ann Hum Biol* 22:443-458
201. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A (1990) Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 71:932-936



# DANKSAGUNG

## Ich danke

- meinen Eltern  
.....für ihre Liebe, mit der sie mich mein ganzes Leben begleitet haben und es noch heute tun. Ihnen verdanke ich alles, was ich habe und bin!
- Petra, Lisa und Nick  
.....für ihre Geduld mit dem unpromovierten Ehemann und Vater, der neben allen Diensten, Fortbildungen und Vorträgen auch noch – „spätberufen“ – seine Doktorarbeit schreiben durfte.
- Herrn Professor R. P. Willig  
.....für die Überlassung des Themas sowie die geduldige und freundliche Betreuung bei der Durchführung meiner Arbeit. Er war stets ansprechbar und mit Rat und Tat viel schneller zur Stelle als sein Doktorand an der Arbeit. Er ist ein Doktor-**Vater**, wie man ihn sich besser nicht wünschen kann.
- Herrn Professor P. Schmidt-Rhode  
.....für die freundliche Kooperation und seine Genehmigung, die Daten aus der Frauenklinik Finkenau für die Doktorarbeit zu verwenden.
- Herrn Professor K. Ullrich  
.....für die Möglichkeit, in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin die wissenschaftliche Arbeit zu erstellen.
- Herrn Professor E. Richter  
.....für einen kurzen, aber lehrreichen Vortrag über Endlängenprognosen sowie die Bereitstellung der entsprechenden Tabellen.
- und natürlich meinem „kleinen“ Bruder Stefan  
.....für manch' nützlichen Rat sowie seinen herausragenden Einsatz als Deutschlands bester pdf.-Konvertierer.



# LEBENS LAUF

## Persönliche Daten:

Name, Wohnort ..... Peter Christoph Biel, Rübenkamp 78, 22307 Hamburg  
Geburtstag, -ort ..... 21.04.1964, Bochum  
Eltern ..... Dr. med. Eva-Maria Biel-Diwo und Dr. med. Karljosef Biel  
Familienstand ..... verheiratet mit Petra Biel, eine Tochter, ein Sohn

## Schulbildung:

1970 – 1974 ..... Katholische Grundschule Wilhelmsplatz, Herford  
1974 – 1983 ..... Friedrichs-Gymnasium Herford

## Wehrdienst:

1983 – 1984 ..... Fernmelder in der Marine

## Studium:

10/1984 – 03/1985.... Studium der Physik und Chemie, Universität Bielefeld  
04/1985 – 09/1985.... Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität, Gießen  
10/1985 – 11/1991.... Medizinstudium an der Universität Hamburg

## Facharztprüfung:

02/1998 ..... Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

## Berufstätigkeit:

03/1992 – 09/1993.... Arzt im Praktikum, Frauenklinik Finkenau, Hamburg  
10/1993 – 07/1998.... Assistenzarzt an der Frauenklinik Finkenau, Hamburg  
08/1998 – heute ..... Oberarzt an der Frauenklinik Finkenau, Hamburg

Hamburg, 26. Juni 2000



Peter Biel





# ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, 26. Juni 2000

A handwritten signature in black ink, reading "P. Biel". The letters are cursive and fluidly connected.

Peter Biel