

**Aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld, Gilead  
Chefarzt: Prof. Dr. med. Johannes Otte  
und  
aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Egbert Herting**

---

**Longitudinalentwicklung „small for gestational age“-geborener Kinder der  
Region Ostwestfalen-Lippe von 1995 bis 2000**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Matthias Axer  
aus Wolfsburg

Lübeck 2013

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Johannes Otte

2. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Bohlmann

Tag der mündlichen Prüfung:

19.02.2014

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 19.02.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# **Gliederung**

## **Abbildungsverzeichnis**

## **Tabellenverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>1</b>
1.1	„Small for gestational age“- Definition .....	1
1.2	Ursachen der SGA-Geburt.....	3
1.3	Folgen der SGA-Geburt.....	4
1.4	Epidemiologie der SGA-Geburten.....	5
1.5	Prävention der SGA-Geburten.....	6
1.6	Therapiemöglichkeiten für SGA-Geborene.....	6
1.7	Zielsetzung dieser Arbeit und Fragestellung .....	7
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>9</b>
2.1	Beschreibung des Studiendesigns.....	9
2.2	Auswahl des Studienkollektivs.....	9
2.3	Beschreibung der Instrumente .....	11
2.4	Statistische Auswertung.....	13
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
3.1	Auswertung des untersuchten Gesamtkollektivs .....	14
3.1.1	Auswertung des Gesamtkollektivs bezogen auf die jeweilige Geburtsklinik .....	15
3.2	Auswertung der Geburtsmaße des Studienkollektivs .....	16
3.3	Ursachenanalyse der SGA-Geburten .....	19
3.3.1	Maternale Ursachen .....	19
3.3.1.1	Substanzmissbrauch .....	19
3.3.1.2	Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen.....	20
3.3.1.3	Chronische Erkrankungen .....	20
3.3.1.4	Infektionen.....	21
3.3.2	Fetale Ursachen.....	22
3.3.3	Plazentare Ursachen.....	22
3.4	Analyse des postnatalen Wachstums .....	22
3.4.1	Zusammenhang zwischen Größe der Eltern und Aufholwachstum .....	24
3.5	Exemplarische Darstellung des Wachstums unter Somatropin-Therapie.....	26
3.5.1	Auxiologische Daten vor Therapiebeginn .....	26
3.5.2	Wachstum unter der Therapie .....	27

<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>31</b>
4.1	Analyse des Gesamtkollektivs .....	33
4.2	Auswertung des Studienkollektivs.....	37
4.3	Ursachenanalyse der SGA-Geburten.....	39
4.4	Analyse des postnatalen Wachstums .....	43
4.5	Exemplarische Darstellung des Wachstums unter Somatropintherapie .....	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>51</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>I</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Jährliche Inzidenzen der SGA-Geburten im Zeitraum 1995-2000 nach Art der Wachstumsretardierung: SGAG=Körpergewicht < 3. Perzentile, SGAL=Körperlänge < 3. Perzentile, SGAGL=Körpergewicht < 3. Perzentile und Körperlänge < 3. Perzentile nach Voigt et al. (57) .....	15
<b>Abbildung 2:</b> Häufigkeitsverteilung der genetischen Zielgrößen nach Tanner (60) getrennt für Mädchen mit Aufholwachstum (AW) oder ohne AW mit Angabe der durchschnittlichen Erwachsenenkörperlänge für Frauen nach Reinken und van Oost (59) 24	24
<b>Abbildung 3:</b> Häufigkeitsverteilung der genetischen Zielgrößen nach Tanner (60) getrennt für Jungen mit Aufholwachstum (AW) oder ohne AW mit Angabe der durchschnittlichen Erwachsenenkörperlänge für Männer nach Reinken und van Oost (59).....	25
<b>Abbildung 4:</b> Durchschnittliche Standardabweichung der Körperlängen vom Mittelwert nach Reinken und van Oost (59) nach Therapiejahren; Angabe n bezieht sich auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten.....	27
<b>Abbildung 5:</b> Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeiten in den ersten sieben Therapiejahren; Angabe n bezieht sich auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten .....	28
<b>Abbildung 6:</b> Entwicklung der Körperlängen-SDS ausgedrückt als Differenz zum Vorjahr; Angabe n bezieht auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten.....	29
<b>Abbildung 7:</b> Entwicklung der Körpergewichtszunahme pro Therapiejahr; Angabe n bezieht auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten .....	30
<b>Abbildung 8:</b> Design des verwendeten Fragebogens .....	II
<b>Abbildung 9:</b> Design des verwendeten Fragebogens (Teil 2) .....	III

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Merkmale symmetrischer und asymmetrischer Wachstumsretardierung, frei nach Wollmann (2) .....	2
<b>Tabelle 2:</b> Charakteristika der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 1995 bis 2000 .....	10
<b>Tabelle 3:</b> Jährliche Inzidenzen der SGA-Geburten im Zeitraum 1995-2000 (Prozente in Klammern beziehen sich auf alle Geburten des entsprechenden Jahres) .....	14
<b>Tabelle 4:</b> Anteile der Mehrlingsschwangerschaften nach Geburtsklinik .....	16
<b>Tabelle 5:</b> Aufteilung der durchschnittlichen Geburtsmaße für Mädchen und Jungen nach Schwangerschaftsdauer; KL: Körperlänge, KG: Körpergewicht, KU: Kopfumfang, PI: Ponderal-Index, SSW: Schwangerschaftswoche; .....	17
<b>Tabelle 6:</b> Aufteilung der SGA-Geburten nach Art der Wachstumsretardierung und Geschlecht .....	18
<b>Tabelle 7:</b> Geschlechtsspezifische Verteilung der Geburtsmaße von SGA-Geborenen nach Nikotinkonsum der Mütter; KL: Körperlänge, KG: Körpergewicht, SSW: Schwangerschaftsdauer in Schwangerschaftswochen, >10cig/d: regelmäßiger Nikotinkonsum der Mütter von 10 oder mehr Zigaretten pro Tag .....	20
<b>Tabelle 8:</b> Häufigkeitsverteilung der angegebenen Erkrankungen der Mütter während der Schwangerschaft .....	21
<b>Tabelle 9:</b> Aufteilung der Art der Wachstumsretardierung in Bezug auf Aufholwachstum für Mädchen; AW= Aufholwachstum; *: bei 3 Kindern war Bestimmung des AW nicht möglich, daher Abweichung zur Gesamtsumme n=232 .....	23
<b>Tabelle 10:</b> Aufteilung nach Art der Wachstumsretardierung in Bezug auf Aufholwachstum für Jungen; AW= Aufholwachstum *: bei 6 Kindern war Bestimmung des AW nicht möglich, daher Abweichung zur Gesamtsumme n=204 .....	23
<b>Tabelle 11:</b> Vergleich der vorliegenden Daten (OWL) mit Albertsson-Wikland und Karlberg (17) differenziert nach der Art der Wachstumsretardierung; KG=Körpergewicht, KL= Körperlänge .....	34
<b>Tabelle 12:</b> Risikofaktoren für eine SGA-Geburt nach Lee et al.(1) .....	I
<b>Tabelle 13:</b> Auflistung aller SGA-Geburten nach Art der Wachstumsretardierung .....	IV
<b>Tabelle 14:</b> Auflistung aller ermittelten Adressen und Rückläufern (* nicht ermittelbar) ..	V

## **1 Einleitung und Fragestellung**

### **1.1 „Small for gestational age“- Definition**

Anhand auxiologischer Daten bezogen auf das Gestationsalter kann man zwischen hypotrophen („small für gestational age“, SGA), eutrophen („appropriate for gestational age“, AGA) und hypertrophen („large for gestational age“, LGA) Neugeborenen unterscheiden. Der Begriff „small for gestational age“ heißt übersetzt „klein für das Geburtsalter“. Dies bedeutet, dass das Neugeborene mit seinem Geburtsgewicht oder seiner Geburtslänge oder beidem unter einem für sein Geburtsalter definierten Grenzwert liegt. In der Literatur finden sich als Grenzwerte die 10. Perzentile, 5. Perzentile, 3. Perzentile oder -2 Standardabweichungen („standard deviation score“, SDS) unter dem Mittelwert (1, 2). Diese Grenzwerte beziehen sich auf populationsspezifische Standardperzentilen. Aktuell wird der Grenzwert meistens als -2 SDS unter dem Mittelwert definiert. Dies entspricht etwa der 2,3. Perzentile (1).

Die Wachstumsretardierung SGA-geborener Kinder wird in eine symmetrische und eine asymmetrische eingeteilt (2). Dabei sind der Zeitpunkt des Eintretens und die Art der Ursache von entscheidender Bedeutung. Die symmetrischen Wachstumsretardierungen nehmen einen Anteil von ca. 25% ein. Sie entstehen vorrangig in dem ersten und zweiten Schwangerschaftstrimenon und betreffen gleichermaßen eine Retardierung in Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang bei normalem Gewichtsindex (beispielsweise dem Ponderal-Index). Sie sind meist auf einer intrinsischen Ursache begründet, wozu genetische und chromosomale Defekte wie auch toxische Faktoren zählen. Durch das Einwirken intrinsischer Ursachen in der frühen Schwangerschaft wird bereits die Zellteilung gestört und es resultiert eine verminderte Zellzahl des Feten bei normaler Zellgröße (3).

Die asymmetrischen Wachstumsretardierungen machen einen Anteil von ca. 75% aus. Hierbei ist vorrangig das Körpergewicht des Neugeborenen reduziert, während Körperlänge und Kopfumfang annähernd normal sind. Demnach ist der Gewichtsindex bei der asymmetrischen Retardierung meist reduziert. Als Ursachen gelten in der Regel extrinsische Faktoren. Während im dritten Trimenon der Substrat- und Sauerstoffbedarf des Feten ansteigt, kann zum Beispiel durch eine Funktionseinschränkung der Plazenta

## 1. Einleitung und Fragestellung

dieser Bedarf nicht mehr gedeckt werden. Weitere extrinsische Faktoren können sowohl chronische Hypoxämien oder Anämien der Mutter, als auch Infektionen oder auch Rauchen und Drogenabusus der Mutter sein. Nach Pollack und Divon besteht das Wachstum ab der 32. Schwangerschaftswoche vorrangig durch eine Zellhypertrophie nach weitgehend abgeschlossener Zellhyperplasie (3). Durch die Einflussnahme extrinsischer Faktoren erst in der späteren Schwangerschaft ist die Zellzahl normal, jedoch das Zellvolumen reduziert (2).

Auch in Bezug auf das Aufholwachstum in den ersten zwei Lebensjahren unterscheiden sich die beiden Formen der Wachstumsretardierung: symmetrisch wachstumsretardierte SGA-Kinder zeigen seltener Aufholwachstum als asymmetrisch wachstumsretardierte (2).

Die Einteilung in symmetrische und asymmetrische Retardierung stellen jedoch zwei Extreme eines kontinuierlichen Übergangs von Wachstumsretardierungen dar, welche aber für das Verständnis der Ursachen und Folgen der SGA-Geburten hilfreich sind. Etwas vereinfacht kann festgehalten werden: je symmetrischer ein SGA-geborenes Kind wachstumsretardiert ist, desto früher muss die Ursache eingetreten sein, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit für eine intrinsische Ursache und desto geringer die Wahrscheinlichkeit für spontanes Aufholwachstum in den ersten zwei Lebensjahren.

Eine Gegenüberstellung von symmetrischer und asymmetrischer Wachstumsretardierung zeigt Tabelle 1, frei nach Wollmann (2).

	<b>symmetrisch</b>	<b>asymmetrisch</b>
<b>Inzidenz</b>	25%	75%
<b>Pathogenese</b>	Intrinsisch	extrinsisch
<b>Zeitpunkt</b>	<28 Woche	>28 Woche
<b>Zellzahl</b>	vermindert	normal
<b>Zellgröße</b>	normal	vermindert
<b>Kopfumfang</b>	vermindert	normal
<b>Fehlbildungen</b>	gehäuft	selten
<b>Gewichtindex</b>	normal	reduziert
<b>Aufholwachstum</b>	selten	häufig

**Tabelle 1:** Merkmale symmetrischer und asymmetrischer Wachstumsretardierung, frei nach Wollmann (2)



## 1.2 Ursachen der SGA-Geburt

Die Ursachen einer SGA-Geburt können in drei Kategorien unterteilt werden: maternale, fetale und plazentare Ursachen. Die häufigste maternale Ursache ist Nikotinkonsum während der Schwangerschaft. Dieser stellt damit nicht nur die häufigste, sondern auch eine vermeidbare Ursache von SGA-Geburten dar (4-6). Rauchen während der Schwangerschaft führt zu strukturellen Störungen der Plazenta, welche zu einem schlechteren Sauerstoff und Substratangebot für den Feten führen (7). Zu den weiteren maternalen Risikofaktoren, die eine SGA-Geburt begünstigen, werden Alkohol- und Drogenabusus, Mangelernährung und chronische Erkrankungen der Mutter gezählt (8). Der Alkoholkonsum der Schwangeren hat im ersten Trimenon, dem Zeitraum der Organogenese, den größten Einfluss auf Organfehlbildungen und damit auch auf das Wachstum. Weitere Auswirkungen sind Entwicklungsstörungen des zentralen Nervensystems und mentale Retardierung (9)

Als fetale Ursachen gelten genetische Defekte und Chromosomenaberrationen des Kindes wie Trisomien (z. B. Down-Syndrom) und Monosomien, (z.B. Ullrich-Turner-Syndrom). In jüngerer Literatur werden sowohl partielle, uniparenterale Disomien (z.B. des langen Arms des Chromosom 7) als auch Mutationen der Gene der GH-IGF-1-Achse, teilweise kontrovers, als Risikofaktoren für SGA-Geburten und postnatal fehlendes Aufholwachstum diskutiert (10-13). Ebenso zählen pränatale Infektionen des Kindes (vorrangig Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex) sowie kongenitale Malformationen, wie Herzvitien als fetale Risikofaktoren für das Auftreten einer SGA-Geburt.

Die plazentaren Ursachen lassen sich mit dem Begriff „Plazentainsuffizienz“ zusammenfassen. Diese Plazentainsuffizienz kann beispielsweise durch einen Plazentainfarkt oder eine abnorme Insertion (Plazenta praevia, Plazenta velamentosa) bedingt sein. Eine komplette Auflistung, welche Faktoren mit einer erhöhten Inzidenz von SGA-Syndromen assoziiert sind, liefert Tabelle 12 im Anhang, frei nach Lee et al. (1).

Nur etwa der Hälfte der SGA-Geburten lässt sich eine eindeutige Ursache zuordnen. Kann keine klare Ursache benannt werden, spricht man von einem idiopathischen Auftreten (2).

### 1.3 Folgen der SGA-Geburt

Circa 90% der SGA-Geborenen zeigen binnen der ersten zwei Lebensjahre ein Aufholwachstum, ungefähr 80% sogar schon während des ersten halben Jahres nach Geburt. Davon erfolgt der Hauptteil des Aufholwachstums bereits in den ersten zwei Lebensmonaten (14). Circa zehn Prozent der Kinder liegen auch während der gesamten Kindheit zwei Standardabweichungen unter dem Mittelwert populationsspezifischer Wachstumskurven. SGA-Geborene haben ein fünf bis siebenfach höheres Risiko, an Kleinwuchs im Erwachsenenalter zu leiden beziehungsweise nicht ihre genetische Zielgröße, errechnet aus den Körpergrößen der Eltern, zu erreichen (15-17).

Wachstumsretardierte Feten haben ein erhöhtes Abortrisiko und ein erhöhtes Risiko für perinatale Komplikationen. Dazu zählen Geburtsasphyxie, fetale Azidose und perinatale Depression, die in niedrigeren APGAR-Werten deutlich werden (2, 3, 18). Es wurden unter SGA-Geborenen im Schulalter erhöhte Raten an Lernschwierigkeiten, Konzentrationsstörungen und schulischen Problemen beobachtet (19, 20). In anderen Untersuchungen wurde dieser Zusammenhang hingegen kontrovers diskutiert (21-24).

Die Arbeitsgruppe um David Barker stellte die sogenannte „Barker-Hypothese“ auf (25). Diese besagt, dass es einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko am Metabolischen Syndrom zu erkranken und einem erniedrigten Geburtsgewicht gibt. Das Metabolische Syndrom besteht aus stammbetonter Adipositas, einer Dyslipoproteinämie mit erhöhten Triglyceriden, erhöhtem Gesamt-Cholesterin und erniedrigtem HDL-Cholesterin, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus Typ-2 (26). Als Ursache für diesen Zusammenhang wird das Konzept der fetalen Programmierung gesehen. Dieses postuliert, dass eine Mangelversorgung des Feten im Uterus in kritischen Phasen der Zellteilung und Zelldifferenzierung zu einer permanenten Fehlregulierung des (Glucose-) Stoffwechsels und der Blutdruckregulation führt. Diese Veränderungen führen bereits in der Kindheit zu einer messbaren peripheren Insulinresistenz. Sie können weiter leicht erhöhte Blutdruckwerte zur Folge haben und resultieren letztlich in einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung auf Grundlage eines Metabolischen Syndroms (27-30).

## 1.4 Epidemiologie der SGA-Geburten

Benutzt man als Grenzwerte zur SGA-Definition die 3., 5. oder 10. Perzentile, liegt es auf der Hand, dass auch die Anteile der SGA-Geborenen etwa zwischen drei und zehn Prozent liegen müssen. Jedoch liegen die Anteile etwas höher als die jeweils verwendete Grenzwertperzentile. Der Grund hierfür ist, dass alle SGA-Geburten die Summe derer darstellen, die jeweils nur mit einem Körpermerkmal, Körperlänge oder Körpergewicht oder eben beidem unter dem definierten Grenzwert liegen (31). Legt man eine durchschnittliche Geburtenzahl von circa 780.000 Geburten pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland im Zeitraum 1995 bis 2000 zugrunde (32), bedeutet dies eine Inzidenz von circa 24.000 bis 30.000 SGA-Geburten pro Jahr. Albertsson-Wikland und Karlberg haben in einer großen Studie an 3650 Schülern des Abschlussjahrgangs 1992 in Göteborg in der schwedischen Kohorte die Inzidenzen von SGA-Geburten ermittelt (17). Sie benutzten als Grenzwert zur SGA-Definition minus zwei SDS unter dem Mittelwert (dies entspricht etwa der 2,3. Perzentile). In dieser Untersuchung lagen 2,4% der Kinder mit der Geburtslänge unter dem Grenzwert, 1,6% waren leichter als der definierte Grenzwert und 1,5% lagen sowohl mit ihrer Körperlänge als auch mit ihrem Körpergewicht zur Geburt unter dem Normbereich. Addiert ergibt das eine Inzidenz für SGA-Geburten von 5,4% für die schwedische Kohorte.

Diese Daten aus einer der größten bisher untersuchten Kollektive dienen der vorliegenden Untersuchung als Vergleichswerte.

In Entwicklungsländern liegt der Anteil der SGA-Geburten mit 10-40% teilweise deutlich höher als in den Industrieländern. Der Grund dafür dürfte am ehesten in der Mangelernährung und in schlechterer medizinischer Versorgung in diesen Ländern zu finden sein (33).

## 1.5 Prävention der SGA-Geburten

Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben, ist circa die Hälfte aller SGA-Geburten durch toxische Einflüsse bedingt. Daraus resultiert, dass die absolute Nikotin-, Alkohol- und Drogenkarenz der Mutter als wichtigste Präventionsmaßnahme anzusehen ist. Ferner sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter der Impfstatus regelmäßig kontrolliert werden, um die infektiösen Effekte zu vermeiden. Zusätzlich gilt es, den Kontakt mit Krankheitserregern aus dem TORCH-Komplex (Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex) zu vermeiden. Ferner besteht für seronegative Mütter die Möglichkeit der passiven Immunisierung bei Kontakt mit dem Rötelnvirus.

Chronische Erkrankungen der Mutter, wie z.B. (schwangerschaftsassozierte) Hypertonie, sollten bestmöglich therapiert werden.

Bei Verdacht auf eine Plazentainsuffizienz kann sich eine strenge Bettruhe günstig auf die Sauerstoff- und Substratversorgung des Feten auswirken beziehungsweise die weitere Verschlechterung der Versorgung des Feten verhindern. In Einzelfällen kann auch eine niedrig dosierte Therapie mit Acetyl-Salicylsäure erwogen werden (34).

## 1.6 Therapiemöglichkeiten für SGA-Geborene

Seit Juli 2003 ist die Therapie SGA-Geborener, die in ihren ersten 4 Lebensjahren kein spontanes Aufholwachstum zeigen, mit Somatropin, dem rekombinanten humanen Wachstumshormon, zugelassen.

Zulassungskriterien zur Therapie sind:

- Das Kind muss älter als 4 Jahre sein.
- Die Wachstumsrate im letzten Jahr vor Therapiebeginn muss kleiner als 0 SD sein  
Das heißt, das Kind zeigt keine Tendenz, noch spätes, spontanes Aufholwachstum zu zeigen.
- Die aktuelle Körperlänge des Kindes muss  $-2,5$  SD unter dem Mittelwert liegen.
- Die aktuelle Körperlänge muss  $-1$  SDS unter der elternbezogenen Zielgrößen-SDS liegen. Damit werden Kinder ausgeschlossen, die durch ihre genetischen Faktoren klein sind, aber dennoch in ihrem genetischen Normbereich liegen.

Die Dosis von Somatotropin beträgt in der Regel 0,035 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag. Als Applikationsart steht derzeit lediglich die subkutane Injektion zur Verfügung. Seitdem die Therapiemöglichkeit mit Somatotropin besteht, wurden dessen Wirkungen und Erfolge in zahlreichen Studien untersucht (35-40).

In klinischen Studien wurde auch eine erhöhte Dosis von 0,067mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag getestet. Die Ergebnisse zeigen durchgehend eine dosisabhängige Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit (35, 40-49). Die in den Gruppen mit erhöhter Somatotropindosis erreichten Erwachsenenkörperlängen unterschieden sich allerdings nicht signifikant, so dass für Deutschland die Zieldosis auf 0,035mg festgelegt wurde (35, 37).

Insgesamt ist die Substitutionstherapie mit Wachstumshormon nebenwirkungsarm. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Somatotropin sind in Einzelfällen das Auftreten eines Pseudotumor cerebri mit einer erhöhten Inzidenz an Kopfschmerzen, einem erhöhten Hirndruck, von peripheren Oedemen, der Epiphysiolysis capitis femoris, einer leichten Blutdruckerhöhung und einer laborchemisch nachweisbar reduzierten Insulinsensitivität unter der Therapie mit Somatotropin. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass sich der Blutdruck und die Insulinsensitivität nach Beenden der Therapie zügig auf Werte vergleichbar vor der Therapie normalisieren (50-56).

### **1.7 Zielsetzung dieser Arbeit und Fragestellung**

Ziele dieser Untersuchung:

- Ermittlung der Inzidenzen von symmetrischer und asymmetrischer Wachstumsretardierung bei SGA-Geburten im Raum Ostwestfalen-Lippe der Jahrgänge 1995 bis 2000 und der Vergleich dieser Inzidenzen mit Literaturdaten anderer Studien
- Ermittlung möglicher Ursachen für die SGA-Geburten in dieser Region
- Bestimmung der Gruppe SGA-geborener Kinder mit spontanem Aufholwachstum und Ermittlung des Zeitpunktes dieses Aufholwachstums

## 1. Einleitung und Fragestellung

- Analyse der möglichen Ursachen für fehlendes Aufholwachstum bei SGA-geborenen Kindern
- Vergleich der genetischen Zielgröße der SGA-Geborenen mit der eutroph geborener Kinder
- Beschreibung des Wachstumsverhaltens ehemaliger SGA-Kinder unter Somatotrophintherapie

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Beschreibung des Studiendesigns**

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine retrospektive Befragung der Eltern im Zeitraum 1995 bis 2000 geborener Kinder. Eingeschlossen wurden alle Kinder, die im oben genannten Zeitraum im Einzugsgebiet der endokrinologischen Ambulanz des Kinderzentrums des evangelischen Krankenhauses Bielefeld, Gilead, in Ostwestfalen-Lippe geboren wurden.

Zwischen Dezember 2004 und Januar 2007 wurden Fragebögen versandt, nachdem anhand des Geburtenregisters der Ärztekammer Westfalen-Lippe die Geburtsnummern SGA-geborener Kinder ermittelt worden sind. Anhand der Geburtsnummern konnten in enger Kooperation mit den im Einzugsgebiet liegenden Geburtskliniken die Namen der Kinder dechiffriert werden. Im Anschluss wurden die Adressen der Familien durch Zuhilfenahme klinikinterner Patientenerfassung und Adresssuche im Internet ermittelt.

Nach Rücksendung der Fragebögen wurden diese in einer Patientendatenbank ausgewertet und statistisch analysiert. Anhand dieser Analyse konnten einige Kinder ermittelt werden, die für eine Wachstumshormontherapie infrage kamen und nach der Untersuchung in der endokrinologischen Ambulanz bei gegebener Indikation dieser zugeführt werden konnten.

### **2.2 Auswahl des Studienkollektivs**

Aus dem Geburtenregister der Ärztekammer Westfalen-Lippe wurden die Geburtsnummern der Kinder ermittelt, die unter dem definierten Grenzwert für SGA zur Geburt lagen. Der Datensatz für das Klinikum Rosenhöhe in dem Jahr 1999 konnte nicht übermittelt werden. Die Einsicht der Geburtenbücher der kooperierenden Kliniken führte zu den Namen der Kinder und der Mütter.

Untersucht wurden die Geburtenjahrgänge 1995 bis 2000 folgender Kliniken:

St. Elisabeth Hospital Gütersloh; Städt. Klinikum Gütersloh; Privatklinik Dr. Hartog; Privatklinik Dr. Kramer/Dörken; Städtische Kliniken Bielefeld (Klinikum Rosenhöhe; Klinikum Mitte); Franziskus Hospital, Bielefeld; Evangelisches Johannes Krankenhaus Bielefeld; Evangelisches Krankenhaus Rheda-Wiedenbrück; Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Gilead.

In Tabelle 2 sind die Charakteristika der jeweiligen Klinik in dem Zeitraum der Untersuchung aufgelistet.

Klinik	Träger	Bettenzahl insgesamt	Geburten pro Jahr (ca.)	Besonderheiten	Versorgungsstufe
Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Gilead	Krankenanstalten Gilead gGmbH	1700	1400	ALK der Wilhelmsuniversität in Münster	Maximalversorgung
Städtische Kliniken Bielefeld – Klinikum Mitte	Stadt Bielefeld	676	1050	ALK der Wilhelmsuniversität in Münster	Maximalversorgung
Privatklinik Dr. Kramer/Dörken	Dr. Dörken	10	250		Spezialklinik
St. Elisabeth Hospital Gütersloh	Katholische Gemeinde St. Pankatius Gütersloh	406	1100		Regelversorgung
Städtisches Klinikum Gütersloh	Stadt Gütersloh	430	800		Regelversorgung
Evangelisches Krankenhaus Rheda-Wiedenbrück	Evangelische Kirche	54	600		Regelversorgung
Evangelisches Johannes Krankenhaus Bielefeld	Evangelisches Johanneswerk e.V.	585	600		Regelversorgung
Franziskus Hospital, Bielefeld	Katholische Hospitalvereinigung Ostwestfalen gem. GmbH	371	850	ALK der Medizinischen Hochschule Hannover	Regelversorgung
Städtische Kliniken Bielefeld – Klinikum Rosenhöhe	Stadt Bielefeld	334	750	ALK der Wilhelmsuniversität in Münster	Maximalversorgung
Privatklinik Dr. Hartog	Dr. Friedrich Hartog	14	260		Spezialklinik

**Tabelle 2:** Charakteristika der teilnehmenden Kliniken im Zeitraum 1995 bis 2000

Für den zweiten Teil der Auswertung wurden zehn SGA-geborene Kinder während der Therapie mit Wachstumshormon, Somatropin, in der endokrinologischen Ambulanz der



Kinderklinik des evangelischen Krankenhauses Bielefeld, Gilead, begleitet. Auswahlkriterien für diese zehn Kinder waren:

- die SGA-Diagnose mit Ausschluss einer Hormonstörung
- Geburtszeitraum 1995 bis 2000
- Ausschluss einer chronischen Erkrankung
- Therapiedauer im Dezember 2012 mindestens 3,5 Jahre

Die dort regelmäßig erhobenen audiologischen Daten wurden halbjährig ausgewertet und eventuelle Komplikationen sowie Dosissteigerungen erfasst.

### **2.3 Beschreibung der Instrumente**

Im folgenden Kapitel wird das Erhebungsinstrument zur Datengenerierung beschrieben und die verwendete SGA-Definition erläutert.

#### *2.3.1 Datengenerierung*

Zwischen Dezember 2004 und Januar 2007 wurde an die betroffenen Eltern der in den Jahrgängen 1995 bis 2000 SGA-geborenen Kinder ein Fragebogen verschickt. Der Fragebogen beinhaltete drei Themenkomplexe:

- 1 Auxiologische Daten des Kindes und der Eltern
- 2 Schwangerschafts- und Geburtsanamnese
- 3 Auxiologische Daten der Vorsorgeuntersuchungen des Kindes U6-U8 und weitere Angaben

Im ersten Teil wurden zur Berechnung der genetischen Zielgröße die aktuellen Körperlängen der Mutter und des Vaters und die aktuelle Körperlänge und das Körpergewicht des Kindes erfragt.

Im zweiten Teil, der Schwangerschafts- und Geburtsanamnese, wurden eventuelle Komplikationen in der Schwangerschaft erfragt. Dazu gehörten zum Beispiel chronische Erkrankungen der Mutter wie Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, Anämien, chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Ebenso wurde nach eventuellen Infektionen während der Schwangerschaft sowie Medikamenteneinnahme und Alkohol- und Nikotinkonsum, jeweils mit Angabe der täglich konsumierten Menge, gefragt. Ferner wurden die Mütter aufgefordert, nicht aufgeführte Komplikationen oder Besonderheiten, wie vorzeitige Blutungen oder Wehen, anzugeben.

Der dritte Teil des Fragebogens erfasste die Entwicklung und das Wachstum des Kindes im Kleinkindalter. Dazu wurden Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang und sonstige Bemerkungen zu den Vorsorgeuntersuchungen U6 bis U8 des Kindes mit Angabe des genauen Datums der Untersuchung erhoben. Das Designbeispiel des Fragebogens befindet sich im Anhang unter Abbildung 8 und Abbildung 9.

### 2.3.2 SGA-Definition

Zur Definition für SGA benutzten wir die weit gebräuchlichen Geburtsperzentilen nach Voigt et al., welche auf einer Analyse des Geburtenjahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland beruhen (57). Diese Perzentilen stimmen weitgehend mit den Daten von Weller und Jorch für die Region Ostwestfalen-Lippe überein, sind jedoch aktueller und umfassen ein größeres Geburtenkollektiv (58). Ferner sind die Perzentilen von Voigt et al. deutschlandweit verbreitet und sind besser für den überregionalen Vergleich geeignet.

SGA wurde wie folgt definiert:

- Körperlänge  $\leq$  3. Perzentile nach Voigt et al. (57), definiert als  $SGA_L$
- Körpergewicht  $\leq$  3. Perzentile nach Voigt et al. (57), definiert als  $SGA_G$
- Körperlänge und Körpergewicht  $\leq$  3. Perzentile nach Voigt et al. (57),

definiert als  $SGA_{GL}$

## 2.4 Statistische Auswertung

Bei der Auswertung der rückläufigen Fragebögen wurde das Wachstum des Kindes zu den Zeitpunkten der Vorsorgeuntersuchungen U6, U7 und U8, also mit circa einem Jahr, zwei Jahren und vier Jahren und aktuell zum Zeitpunkt der Befragung ausgewertet.

Aufholwachstum wurde als Körperlänge größer -2,5 SDS unter dem Mittelwert nach Reinken und van Oost definiert (59). Hierfür wurde die Software von Novo Nordisk®, NordiPaq™-Professional Version 2.0, verwendet.

Ferner wurde die elternabhängige genetische Zielgröße nach Tanner mit folgender Formel bestimmt (60):

$$\text{genetische Zielgröße [cm]} = \frac{KL_{\text{Mutter}} + KL_{\text{Vater}}}{2} \pm 6,5^*$$

KL: Körperlänge [cm]    \*: Jungen +6,5; Mädchen -6,5

Den Ponderal-Index zur Bestimmung der Körperproportionen wurde nach der Formel

$$PI = \frac{\text{Körpergewicht[g]} \times 100}{(\text{Körperlänge[cm]})^3} \text{ errechnet.}$$

Darüber hinaus erfolgt eine deskriptive Auswertung des vorliegenden Datenmaterials hinsichtlich der Häufigkeitsverteilungen ausgewählter Merkmale.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft© Excel 2010.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Auswertung des untersuchten Gesamtkollektivs

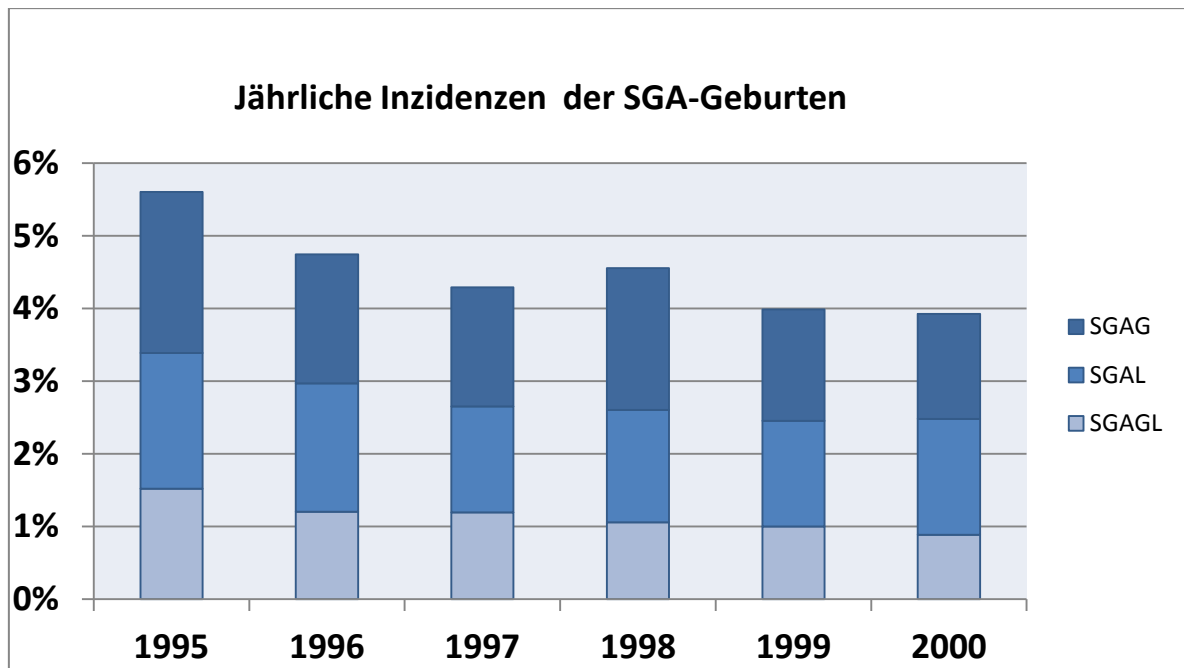
In dem Zeitraum Januar 1995 bis Dezember 2000 sind in den zehn ausgewählten Kliniken 44.086 Kinder zur Welt gekommen. Von diesen Kindern erfüllten 2.024 (4,59%) die Kriterien für eine SGA-Geburt.

Von allen 2.024 Kindern lagen 790 (1,79%) Kinder nur mit ihrem Körpergewicht unter dem definierten Grenzwert für SGA ( $\leq 3$ . Perzentile, siehe 2.3.2 SGA-Definition) und wurden als  $SGA_G$  definiert. 722 (1,64%) Kinder lagen nur mit ihrer Körperlänge unter dem Grenzwert und wurden als  $SGA_L$  definiert. Ferner lagen 512 (1,16%) Kinder sowohl mit ihrem Körpergewicht als auch mit ihrer Körperlänge unter dem Grenzwert, definiert als  $SGA_{GL}$ . Demnach waren insgesamt 4,59% aller geborenen Kinder SGA-Geborene.

In den Jahren 1995 bis 2000 gab es einen kontinuierlichen Rückgang der jährlichen Inzidenzen von SGA-Geburten von 5,61% in 1995 auf 3,93% im Jahre 2000 (siehe Tabelle 3). Im Jahr 1998 ist die jährliche Inzidenz der SGA-Geburten entgegen des allgemeinen Trends im Vergleich zum Vorjahr ein wenig angestiegen. Der Rückgang der jährlichen Inzidenz betrug demnach -1,68% in 6 Jahren. Abbildung 1 veranschaulicht diese Ergebnisse.

Retardierung	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Summe
$SGA_G$	159 (2,22%)	130 (1,78%)	132 (1,64%)	148 (1,96%)	115 (1,53%)	106 (1,44%)	<b>790 (1,79%)</b>
$SGA_L$	134 (1,87%)	129 (1,76%)	117 (1,46%)	117 (1,55%)	109 (1,45%)	117 (1,59%)	<b>722 (1,64%)</b>
$SGA_{GL}$	109 (1,52%)	88 (1,20%)	96 (1,19%)	80 (1,06%)	75 (1,00%)	65 (0,89%)	<b>512 (1,16%)</b>
$\Sigma$	402 (5,61%)	347 (4,75%)	345 (4,29%)	345 (4,56%)	299 (3,99%)	288 (3,93%)	<b>2024 (4,59%)</b>

**Tabelle 3:** Jährliche Inzidenzen der SGA-Geburten im Zeitraum 1995-2000 (Prozente in Klammern beziehen sich auf alle Geburten des entsprechenden Jahres)



**Abbildung 1:** Jährliche Inzidenzen der SGA-Geburten im Zeitraum 1995-2000 nach Art der Wachstumsretardierung: SGAG=Körpergewicht < 3. Perzentile, SGAL=Körperlänge < 3. Perzentile, SGAGL=Körpergewicht < 3. Perzentile und Körperlänge < 3. Perzentile nach Voigt et al. (57)

Von den 2.024 SGA-Kindern entstammten 244 (12,06%) einer Mehrlingsschwangerschaft. Darunter waren 56 Zwillingspaare, bei denen beide Kinder die SGA-Kriterien erfüllten und ebenso 2 Drillingsgeburten. Folglich stammten 126 SGA-Geborene (51,6% aller Mehrlinge) einer Mehrlingsschwangerschaft, in der das andere Zwillingsgeschwister kein SGA, also „appropriate for gestational age“ (AGA) war.

53 Kinder dieser 2.024 Geburten sind perinatal verstorben (entweder Totgeburt oder postnatal verstorben). Dies entspricht einer perinatalen Mortalität von 2,61%.

### 3.1.1 Auswertung des Gesamtkollektivs bezogen auf die jeweilige Geburtsklinik

Die Inzidenz der SGA-Geburten pro Jahr variierten von 0% bis 8,36% in den unterschiedlichen Kliniken. In den untersuchten sechs Jahren hatte durchschnittlich die Privatklinik Dr. Hartog mit 2,47% die niedrigste und das Evangelische Krankenhaus Bielefeld, Gilead, mit 6,37% die höchste Inzidenz an SGA-Geburten. Eine detaillierte

Auflistung der absoluten und relativen Zahlen der SGA-Geburten und deren Verteilung auf die einzelnen Krankenhäuser und Jahre beinhaltet Tabelle 13 im Anhang, Kapitel 7.

Die Anteile von Mehrlingen unter den SGA-Geborenen variierten zwischen 22,8% und 2,3%. Das Evangelische Krankenhaus Bielefeld, Gilead, hat mit 6,37% die höchste Rate an SGA-Geburten und mit 22,8% auch die höchste Rate an SGA-Geburten, die einer Mehrlingsschwangerschaft entstammen. Im Kontrast dazu steht zum Beispiel die Privatklinik Dr. Kramer, welche mit 2,83% eine deutlich geringe SGA-Rate aufweist. Von diesen SGA-Kindern entstammt lediglich ein Kind (2,30%) einer Mehrlingsschwangerschaft. Tabelle 4 beinhaltet die Anteile an SGA-Geburten einer Mehrlingsschwangerschaft mit der Angabe, wie viele Zwillingspaare beide die SGA-Definition erfüllten, und die durchschnittliche SGA-Inzidenz der jeweiligen Klinik.

Klinik	SGA gesamt	Mehrlinge	Zwillingspaare	Drillinge
Ev. Krankenhaus BI, Gilead	465 (6,37%)	106 (22,80%)	25 (2,40%)	2 (0,30%)
Städt. Klinikum Bielefeld Mitte	305 (5,15%)	34 (11,10%)	10 (0,98%)	
Privatklinik Dr. Kramer	44 (2,83%)	1 (2,30%)	0 (0,00%)	
St. Elisabeth Hospital GT	243 (3,76%)	21 (8,60%)	3 (0,30%)	
Städt. Klinikum Gütersloh	255 (5,21%)	31 (12,20%)	7 (0,69%)	
Ev. Krhs. Rheda-Wiedenbrück	129 (3,46%)	7 (5,43%)	0 (0,00%)	
Ev. Johannes Krhs. Bielefeld	128 (3,33%)	15 (11,70%)	3 (0,29%)	
Franziskus Hospital BI	236 (4,70%)	14 (5,90%)	5 (0,49%)	
Städt. Klinikum Bielefeld Rosenhöhe	181 (4,76%)	8 (4,40%)	0 (0,00%)	
Privatklinik Dr. Hartog BI	38 (2,47%)	7 (18,42%)	3 (0,30%)	
<b>Summe</b>	<b>2024 (4,59%)</b>	<b>244 (12,10%)</b>	<b>56 (5,53%)</b>	<b>2 (0,30%)</b>

**Tabelle 4:** Anteile der Mehrlingsschwangerschaften nach Geburtsklinik

### 3.2 Auswertung der Geburtsmaße des Studienkollektivs

Von den 2.024 SGA-Geborenen in dem Zeitraum 1995 bis 2000 konnten 879 (43,4%) aktuelle Adressen der Eltern ermittelt werden. Von diesen kamen 436 vollständig oder teilweise beantwortete Fragebögen zurück. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 49,5%. Demnach konnten 21,5% der 2.024 SGA-Geborenen in diesem Zeitraum retrospektiv bezüglich ihres Wachstums in der Auswertung berücksichtigt werden. Die unvollständig ausgefüllten Fragebögen wurden lediglich auf die vorhandenen Daten hin ausgewertet und konnten bei fehlenden Angaben nicht ausgewertet werden. Tabelle 14 im Anhang, listet die Anzahlen der ermittelten Adressen und Rückläufer auf.

Die deskriptive Auswertung der vorliegenden Daten ergab folgende Ergebnisse:

Unter den 436 SGA-Kindern mit beantwortetem Fragebogen waren 232 (53,2%) Mädchen und 204 (46,8%) Jungen. Die mittlere Schwangerschaftsdauer betrug 38,8 Schwangerschaftswochen (SSW) bei Mädchen und 38,4 SSW bei Jungen.

Die Frühgeburtenrate ( $\leq 36$ . Schwangerschaftswoche) lag bei den Mädchen bei 11,6%, bei den Jungen bei 17,7% und insgesamt bei 14,4%. Die mittlere Körperlänge bei Geburt betrug 46,8 cm bei den Jungen und 46,7cm bei den Mädchen; das mittlere Körpergewicht betrug bei den Jungen 2.426 Gramm und 2.518 Gramm bei den Mädchen. Der berechnete Ponderal-Index, welcher ein Ausdruck der Relation des Körpergewichts zur Körperlänge ist, lag zur Geburt bei den Jungen bei 2,37 und bei den Mädchen bei 2,47. Der mittlere Kopfumfang bei der Geburt betrug bei den Mädchen 32,9cm und bei den Jungen 33cm. Tabelle 5 beinhaltet die Analyse der Geburtsmaße aller SGA-Geborenen nach Schwangerschaftsdauer.

SSW	Jungen					Mädchen				
	KL [cm]	KG [g]	KU[cm]	PI	Anzahl	KL [cm]	KG [g]	KU[cm]	PI	Anzahl
27	30,5	670	23,5	2,83	3	-	-	-	-	0
28	-	-	-	-	0	-	-	-	-	0
29	-	-	-	-	0	-	-	-	-	0
30	33,0	795	26,0	2,21	1	32,0	860	24,0	2,62	1
31	-	-	-	-	0	36,0	1485	30,5	3,18	1
32	36,0	1230	27,5	2,64	1	37,0	925	27,0	1,83	1
33	34,8	1447	28,8	3,50	3	38,5	1188	28,9	2,08	2
34	42,2	1687	30,4	2,20	5	39,5	1540	30,5	2,49	2
35	40,7	1667	30,5	2,46	7	40,7	1753	29,6	2,59	6
36	43,8	1993	31,9	2,39	16	42,9	1799	31,0	2,33	14
37	46,2	2087	32,3	2,13	15	45,0	2024	32,2	2,25	25
38	46,4	2372	32,8	2,39	32	46,6	2443	32,8	2,44	32
39	47,7	2598	33,5	2,41	38	47,5	2641	33,2	2,50	48
40	49,1	2744	33,9	2,34	58	48,1	2808	33,7	2,54	69
41	50,1	2820	34,3	2,27	22	48,8	2874	33,9	2,49	27
42	48,0	3060	36,0	2,74	2	48,0	3223	35,1	2,91	4
Summe	46,9	2432	33,0	2,37	203	46,7	2518	32,9	2,47	232

**Tabelle 5:** Aufteilung der durchschnittlichen Geburtsmaße für Mädchen und Jungen nach Schwangerschaftsdauer; KL: Körperlänge, KG: Körpergewicht, KU: Kopfumfang, PI: Ponderal-Index, SSW: Schwangerschaftswoche;

Unter den Jungen lagen 29,9% gleichermaßen mit Körperlänge und Körpergewicht unter der dritten Perzentile und wiesen somit eine symmetrische Wachstumsretardierung auf, während es bei den Mädchen lediglich 18,1% waren. Nur mit dem Körpergewicht unter dem SGA-Grenzwert,  $SGA_G$ , lagen 37,93% der Mädchen und 47,55% der Jungen. Eine deutliche Differenz fand sich auch im Vergleich der  $SGA_L$ -geborenen Mädchen und Jungen, welche nur mit der Körperlänge unter dem SGA-Grenzwert lagen. Hier betrug der  $SGA_L$ -Anteil unter den Mädchen 43,97% und 22,55% unter den Jungen. Tabelle 6 zeigt die geschlechtsspezifische Aufteilung nach Art der Wachstumsretardierung.

Retardierung	Mädchen	Jungen
$SGA_G$	88 (37,93%)	97 (47,55%)
$SGA_L$	102 (43,97%)	46 (22,55%)
$SGA_{GL}$	42 (18,10%)	61 (29,90%)
Summe	232 (100,00%)	204 (100,00%)

**Tabelle 6:** Aufteilung der SGA-Geburten nach Art der Wachstumsretardierung und Geschlecht

Als weiterer Ausdruck der unterschiedlichen Körperproportionen symmetrisch und asymmetrisch wachstumsretardierter SGA-Geborener lieferte auch der berechnete Ponderal-Index (PI) zur Geburt unterschiedliche Ergebnisse. Mädchen, die zur Geburt als  $SGA_G$  definiert worden sind, hatten einen gemittelten PI von 2,09. Diejenigen, die  $SGA_L$  definiert worden sind, hatten einen PI von 2,81 und  $SGA_{GL}$ -Mädchen einen von 2,45. Bei den Jungen lagen die PI-Werte zur Geburt für  $SGA_G$  bei 2,12, für  $SGA_L$  bei 2,86 und für  $SGA_{GL}$  bei 2,39.

14 Eltern haben keine Angaben zu einer möglichen Geburt per Kaiserschnitt gemacht. Demnach wurden insgesamt 422 Kinder bei der Auswertung dieses Merkmals berücksichtigt. Von diesen 422 Kindern wurden 70 Jungen und 69 Mädchen per Sectio caesarea geboren. Diese Verteilung entspricht einer Inzidenz von 30,4% für Mädchen und 35,9% für Jungen. Die Schwangerschaftsdauer der Kinder, die per Kaiserschnitt geboren wurden, war bei den Jungen um 1,8 SSW (37,2 SSW versus 39,0 SSW) und bei den Mädchen um 1,5 SSW (37,7 SSW versus 39,2SSW) kürzer. Folglich wichen auch die



Geburtsmaße der Kinder mit Kaiserschnitt von denen ohne Kaiserschnitt ab: die Jungen mit Zustand nach Kaiserschnitt waren 2,6cm kürzer (45,1cm versus 47,7cm) und 432g leichter (2.136g versus 2.568g); die Mädchen mit Zustand nach Kaiserschnitt waren 2,3cm kürzer (45,1cm versus 47,4cm) und 315g leichter (2.296g versus 2.611g).

### **3.3 Ursachenanalyse der SGA-Geburten**

Im folgenden Kapitel wird auf die Analyse der möglichen Ursachen für SGA-Geburten eingegangen. Diese werden unterteilt in maternale, fetale und plazentare Ursachen.

#### *3.3.1 Maternale Ursachen*

Die maternalen Ursachen werden im Folgenden noch einmal getrennt nach Substanzmissbrauch, schwangerschaftsassozierten und anderen chronischen Erkrankungen sowie Infektionen aufgeführt.

##### **3.3.1.1 Substanzmissbrauch**

Von den 420 Müttern, die Angaben zum Nikotinkonsum gemacht haben, gaben 73 Mütter an, während der Schwangerschaft geraucht zu haben. Dies entspricht einem Anteil von 17,4%. Dabei variierte die Höhe des Nikotinkonsums von einer Zigarette pro Tag bis zu 30 Zigaretten pro Tag. Es lässt sich daraus ein Mittelwert von 8 Zigaretten pro Tag berechnen. Betrachtet man die auxiologischen Daten der SGA-Kinder stark rauchender Mütter, definiert als zehn oder mehr Zigaretten pro Tag nach Meyer et al. (4), ergeben sich deutliche Auffälligkeiten im Vergleich mit denen nicht rauchender Mütter. Die Schwangerschaftsdauer bei Jungen stark rauchender Mütter war um 0,88 SSW länger als die nicht rauchender Mütter (39,17 SSW versus 38,29 SSW). Dennoch waren die Jungen stark rauchender Mütter mit einer Körperlänge zur Geburt von durchschnittlich 45,83cm, 1,04cm kürzer als die Jungen nichtrauchender Mütter mit 46,87cm. Ebenso waren die Jungen stark rauchender Mütter zur Geburt 38g leichter (2.418g versus 2.380g). Eine ähnliche Tendenz zeigt sich auch bei den Mädchen. Die durchschnittlichen Schwangerschaftsdauern waren mit 38,79 SSW und 38,70 SSW bei stark rauchenden Müttern und nichtrauchenden Müttern vergleichbar. Die Mädchen stark rauchender Mütter waren jedoch mit 45,83cm Körperlänge zur Geburt 0,82cm kürzer als die Mädchen nichtrauchender Mütter mit 46,65cm. Die Differenz der Geburtsgewichte betrug sogar

124g zwischen Mädchen stark rauchender Mütter (2.406g) verglichen mit Mädchen nicht rauchender Mütter (2.529g). Diese Vergleiche werden in Tabelle 7 zusammengefasst.

	Mädchen		Jungen	
	Nichtraucher	≥10 cig/d	Nichtraucher	≥10 cig/d
SSW	38,70	38,79	38,29	39,17
KL [cm]	46,65	45,83	46,87	45,83
KG [g]	2530	2406	2418	2381

**Tabelle 7:** Geschlechtsspezifische Verteilung der Geburtsmaße von SGA-Geborenen nach Nikotinkonsum der Mütter; KL: Körperlänge, KG: Körpergewicht, SSW: Schwangerschaftsdauer in Schwangerschaftswochen, >10cig/d: regelmäßiger Nikotinkonsum der Mütter von 10 oder mehr Zigaretten pro Tag

Sieben (1,6%) Mütter gaben an, während der Schwangerschaft Alkohol getrunken zu haben, fünf davon täglich mit einem umgerechneten Konsum reinen Alkohols von 15 bis 80g pro Tag.

### 3.3.1.2 Schwangerschaftsassozierte Erkrankungen

17 Mütter (3,90%) hatten während der Schwangerschaft einen arteriellen Hypertonus. Von diesen 17 Müttern haben fünf keine Medikamentenbehandlung angegeben. Elf Mütter (2,52%) erkrankten an Präeklampsie und acht Mütter (1,83%) hatten ein HELLP-Syndrom (Syndrom mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten und Thrombozytopenie). Drei Mütter (0,69%) hatten einen Diabetes mellitus. Fünf Mütter (1,15%) gaben eine Amnioninfektion an.

### 3.3.1.3 Chronische Erkrankungen

Acht Mütter (1,83%) litten unter chronischem Asthma bronchiale, sechs (1,38%) hatten eine Anämie. Bei zwei Müttern (0,46%) wurde eine Niereninsuffizienz festgestellt, drei (0,69%) litten unter Neurodermitis. Sieben Mütter hatten eine Hypothyreose, von denen eine Mutter keine Medikamenteneinnahme angab. Vier Mütter gaben einen Zustand nach

Hyperthyreose an, von denen sich eine Mutter während der Schwangerschaft einer Thyreoidektomie unterziehen lassen musste. Jeweils eine Mutter litt unter rheumatoider Arthritis und Lupus erythematoses.

### 3.3.1.4 Infektionen

Vier (0,92%) Mütter hatten während der Schwangerschaft einen Harnwegsinfekt. Eine Zwillingsmutter, bei welcher beide Kinder als SGA definiert wurden, litt unter den Folgen einer Poliomyelitis. Jeweils eine Mutter hatte während der Schwangerschaft eine Hepatitis-C-Infektion und eine Cytomegalievirus-Infektion.

In Tabelle 8 befindet sich eine detaillierte Auflistung der angegebenen Erkrankungen der Mütter während der Schwangerschaft.

Erkrankung der Mutter	Häufigkeit	Bemerkung
Hypertonie	17 (3,90%)	5 untherapiert
Grippaler Infekt	15 (3,44%)	
Präeklampsie	11 (2,52%)	10 ohne Therapieangabe
akute Gastroenteritis	9 (2,06%)	1 stationär therapiert
HELLP-Syndrom	8 (1,83%)	6 ohne Präeklampsie
Asthma bronchiale	8 (1,83%)	
Hypothyreose	7 (1,61%)	1 nicht therapiert
vaginale Pilzinfektion	7 (1,61%)	
Anämie	6 (1,38%)	1 Thalassämie
Harnwegsinfekt	4 (0,92%)	
Colitis ulcerosa	3 (0,69%)	
Neurodermitis	3 (0,69%)	
Diabetes mellitus	3 (0,69%)	
Urolithiasis	3 (0,69%)	1 Ureterstein
Hyperthyreose	3 (0,69%)	1 M. Basedow
Niereninsuffizienz	2 (0,46%)	
Depression	2 (0,46%)	1 therapiert mit Doxepin
Schilddrüsenkarzinom	1 (0,23%)	
Rheumatoide Arthritis	1 (0,23%)	
Hepatitis C	1 (0,23%)	
CMV-Infektion	1 (0,23%)	
Poliomyelitis	1 (0,23%)	Zwillingsmutter
Lupus erythematoses	1 (0,23%)	
Schwangerschaftsdermatitis	1 (0,23%)	
Hydramnion	1 (0,23%)	
Akute Urtikaria	1 (0,23%)	
Uterusmyome	1 (0,23%)	

**Tabelle 8:** Häufigkeitsverteilung der angegebenen Erkrankungen der Mütter während der Schwangerschaft

Zusätzlich gaben 32 (7,34%) Mütter vorzeitige Wehen und 23 (5,28%) vorzeitige Blutungen an. Eine Mutter hatte bereits eine Geburt eines wachstumsretardierten Kindes, eine andere Mutter hatte schon zwei Aborte und zwei extrauterine Graviditäten. Eine Mutter gab an, dass bei ihr während der Schwangerschaft eine Amniozentese durchgeführt wurde. Eine Mutter musste sich vor der Schwangerschaft einer Konisation unterziehen lassen. Bei sechs Müttern (1,38%) wurde ein Oligohydramnion festgestellt und eine Mutter (0,23%) hatte ein Polyhydramnion.

#### *3.3.2 Fetale Ursachen*

Zu den fetalen Ursachen einer SGA-Geburt konnten in der vorliegenden Untersuchung nur wenige Daten ermittelt werden. Es wurde lediglich bei zwei Kindern postnatal ein Morbus Down (Trisomie 21) diagnostiziert.

#### *3.3.3 Plazentare Ursachen*

Bei 30 Müttern (6,88%) wurde während der Schwangerschaft eine Plazentainsuffizienz diagnostiziert. Zu den genauen Ursachen der jeweiligen Plazentainsuffizienz wurden keine Angaben gemacht.

### **3.4 Analyse des postnatalen Wachstums**

Zum Zeitpunkt der Befragung lagen von den 427 Kindern mit auswertbaren Daten 34 (7,96%) Kinder mit ihrer Körperlänge mehr als -2,5 SDS unter der Norm und ließen damit Aufholwachstum vermissen. 393 (92,04%) Kinder (53,44% Mädchen und 46,56% Jungen) lagen über diesem Grenzwert und haben damit Aufholwachstum gezeigt.

Bis zum Alter von etwa einem Jahr (Zeitpunkt der U6) hatten bereits 89,47% der Kinder Aufholwachstum gezeigt; ihre Körperlänge lag damit über -2,5 SDS. Dieser Anteil blieb mit 88,01% zur U7 und 90,73% zur U8 über das Alter von zwei bis vier Jahren weitestgehend konstant. Lediglich ca. 1,31% der Kinder wuchsen demnach nach Ihrem vierten Lebensjahr in den Normbereich.

Unter den Jungen, die bis zum Zeitpunkt der Befragung Aufholwachstum gezeigt hatten, sind 27,32% mit einer symmetrischen Wachstumsretardierung, definiert als  $SGA_{GL}$ , zur Welt gekommen und 49,18% lagen nur mit ihrem Körpergewicht unter der 3. Perzentile ( $SGA_G$ ). Im Kontrast dazu waren 60% der Jungen ( $n=9$ ), die zu unserer Befragung *kein* Aufholwachstum gezeigt hatten, zur Geburt symmetrisch wachstumsretardiert ( $SGA_{GL}$ ) und 26,67% waren lediglich zu leicht geboren. Damit war der Anteil symmetrisch wachstumsretardierter Jungen ( $SGA_{GL}$ ) mit 60,00% unter denen *ohne* Aufholwachstum mehr als doppelt so groß als bei den Jungen *mit* Aufholwachstum mit 27,32%.

Bei den Mädchen fällt dieser Unterschied nicht ganz so deutlich aus: 16,67% der Mädchen *mit* Aufholwachstum hatten eine symmetrische Retardierung ( $SGA_{GL}$ ) und 26,32% ( $n= 5$ ) der Mädchen *ohne* Aufholwachstum hatten eine symmetrische Retardierung.

Eine genaue Gegenüberstellung von Art der Wachstumsretardierung bei Geburt und später gezeigtes Aufholwachstum zeigen Tabelle 9 und Tabelle 10.

Retardierung	Mädchen		
	gesamt	mit AW	ohne AW
$SGA_G$	88 (37,93%)	82 (39,05%)	6 (31,58%)
$SGA_L$	102 (43,97%)	93 (44,29%)	8 (42,11%)
$SGA_{GL}$	42 ( <b>18,10%</b> )	35 ( <b>16,67%</b> )	5 ( <b>26,32%</b> )
Summe	232 (100,00%)	210* (100,00%)	19* (100,00%)

**Tabelle 9:** Aufteilung der Art der Wachstumsretardierung in Bezug auf Aufholwachstum für Mädchen; AW= Aufholwachstum;

\*: bei 3 Kindern war Bestimmung des AW nicht möglich, daher Abweichung zur Gesamtsumme  $n=232$

Retardierung	Jungen		
	gesamt	mit AW	ohne AW
$SGA_G$	97 (47,55%)	90 (49,18%)	4 (26,67%)
$SGA_L$	46 (22,55%)	43 (23,50%)	2 (13,33%)
$SGA_{GL}$	61 ( <b>29,90%</b> )	50 ( <b>27,32%</b> )	9 ( <b>60,00%</b> )
Summe	204 (100,00%)	183* (100,00%)	15* (100,00%)

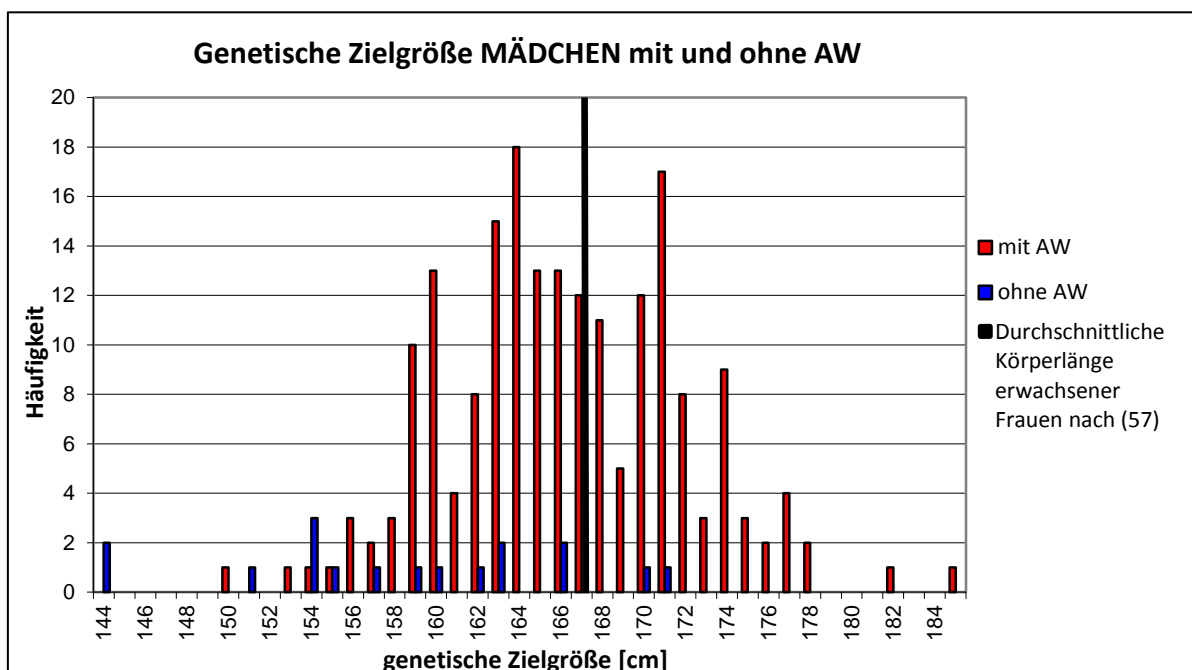
**Tabelle 10:** Aufteilung nach Art der Wachstumsretardierung in Bezug auf Aufholwachstum für Jungen; AW= Aufholwachstum

\*: bei 6 Kindern war Bestimmung des AW nicht möglich, daher Abweichung zur Gesamtsumme  $n=204$

### 3.4.1 Zusammenhang zwischen Größe der Eltern und Aufholwachstum

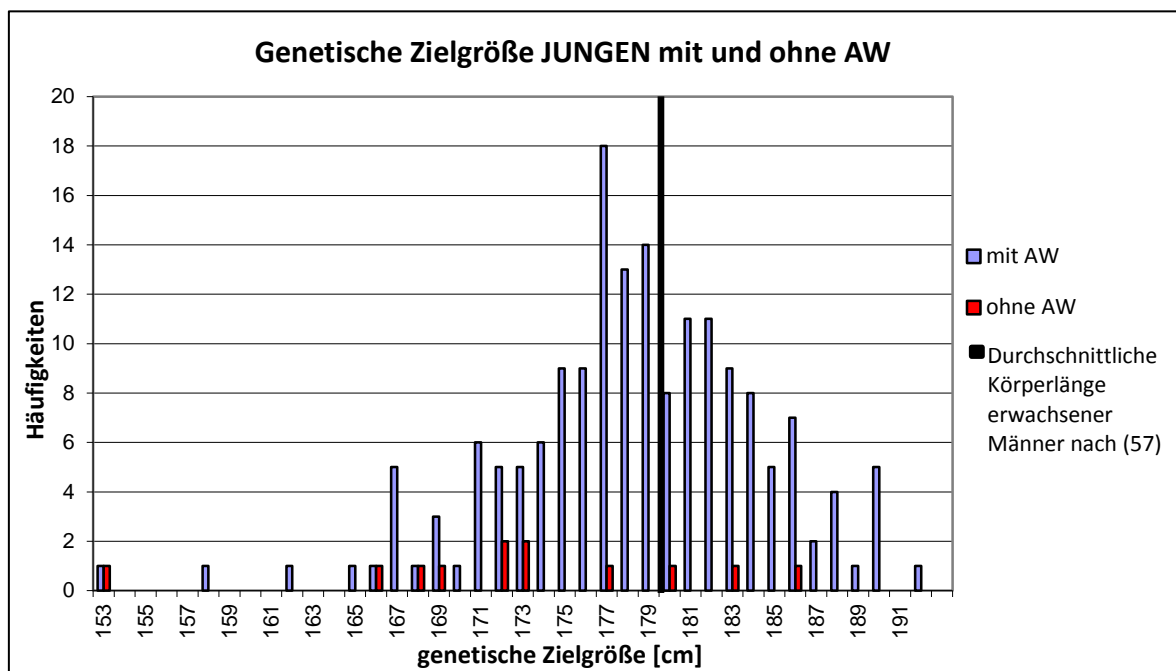
Die Körperlängen der Eltern SGA-geborener Kinder, die Aufholwachstum vermissen lassen, weichen deutlich von denen mit Aufholwachstum ab. Die Mütter SGA-geborener Mädchen ohne Aufholwachstum haben durchschnittlich eine um -5,3cm kürzere Körperlänge verglichen mit Müttern von SGA-geborenen Mädchen mit Aufholwachstum (159,9cm versus 165,2cm). Noch deutlicher ist die Abweichung der mittleren Körperhöhe der Väter von -9,6cm (169,8cm versus 179,4cm). Die gleiche Tendenz ist auch bei den Jungen festzustellen. Hier beträgt die Abweichung der Körperlängen der Mütter von Kindern ohne Aufholwachstum -4,2cm (161,2cm versus 165,4cm) und die Abweichung der Körperlängen der Väter -7,3cm (170,8cm versus 178,1cm).

Dementsprechend variieren auch die elternabhängigen genetischen Zielgrößen errechnet nach Tanner (60). Mit 158,2cm liegt der Mittelwert der genetischen Zielgröße der Mädchen ohne Aufholwachstum 7,8cm unter der Zielgröße der Mädchen mit Aufholwachstum und damit -1,73 SDS unter der Norm nach Reinken und van Oost (59). Abbildung 2 beinhaltet die Häufigkeitsverteilung der genetischen Zielgrößen für Mädchen jeweils getrennt für Kinder mit und ohne Aufholwachstum.



**Abbildung 2:** Häufigkeitsverteilung der genetischen Zielgrößen nach Tanner (60) getrennt für Mädchen mit Aufholwachstum (AW) oder ohne AW mit Angabe der durchschnittlichen Erwachsenenkörperlänge für Frauen nach Reinken und van Oost (59)

Bei den Jungen beträgt der Unterschied der genetischen Zielgrößen von Jungen ohne Aufholwachstum (172,4 cm) -5,7cm zu Jungen mit Aufholwachstum (178,1 cm). Die genetische Zielgröße der Jungen ohne Aufholwachstum weicht damit -1,18 SDS von der Norm nach Reinken und van Oost (59) ab. Abbildung 3 zeigt die Häufigkeitsverteilung der genetischen Zielgrößen für Jungen differenziert nach gezeigtem Aufholwachstum in Relation zur durchschnittlichen Körperlänge erwachsener Männer nach Reinken und van Oost (59).



**Abbildung 3:** Häufigkeitsverteilung der genetischen Zielgrößen nach Tanner (60) getrennt für Jungen mit Aufholwachstum (AW) oder ohne AW mit Angabe der durchschnittlichen Erwachsenenkörperlänge für Männer nach Reinken und van Oost (59)

Die Grafiken verdeutlichen, dass es sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen *ohne* Aufholwachstum eine Linksverschiebung der Verteilung in Richtung niedrigerer genetischer Zielgrößen gibt.

### **3.5 Exemplarische Darstellung des Wachstums unter Somatropin-Therapie**

Um die Notwendigkeit einer frühzeitigen Erkennung eines SGA-Kindes und die Auswirkungen einer möglichen anschließenden Therapie mit dem Wachstumshormon, Somatropin, zu untersuchen, werden im folgenden Kapitel zehn ausgewählte Kinder vorgestellt. Diese Kinder wurden im Zeitraum Mai 2004 bis Dezember 2012 in der endokrinologischen Ambulanz der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld, Gilead, therapiert. Sie sind im Untersuchungszeitraum 1995 bis 2000 geboren und entstammten damit der untersuchten Kohorte.

#### *3.5.1 Auxiologische Daten vor Therapiebeginn*

Die zehn ausgewählten Kinder erfüllten zur Geburt die Kriterien der SGA-Definition (vergleiche Kapitel 2.2 und 2.3.2). Darunter wiesen vier Kinder eine symmetrische Wachstumsretardierung auf, während zwei Kinder mit Ihrem Körpergewicht und drei Kinder mit ihrer Körperlänge unter dem Grenzwert für SGA-Geburten lagen. Sie erfüllten zum Zeitpunkt des Therapiebeginns die Zulassungskriterien für die Therapie mit Wachstumshormonen (vergleiche Kapitel 1.4). Ein Wachstumshormonmangel sowie andere hormonelle Störungen oder chronische Erkrankungen wurden vor der Therapie ausgeschlossen.

Die vier Mädchen und sechs Jungen lagen zu Therapiebeginn im Alter zwischen 4,67 und 11,75 Jahren. Das mittlere Alter betrug 7,74 Jahre. Bei zwei Jungen wurde die Therapie nach 6,25 beziehungsweise 6,5 Jahren bereits beendet. Die acht weiteren Kinder befinden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im Dezember 2012 noch in Therapie.

Die genetische Zielgröße errechnet nach Tanner (60) betrug 158,8cm bei den Mädchen und 172,1cm bei den Jungen. Damit wichen die genetischen Zielgrößen um durchschnittlich -1,38 Standardabweichungen („standard deviation score“, SDS) von dem Mittelwert der Norm nach Reinken und van Oost (59) ab.

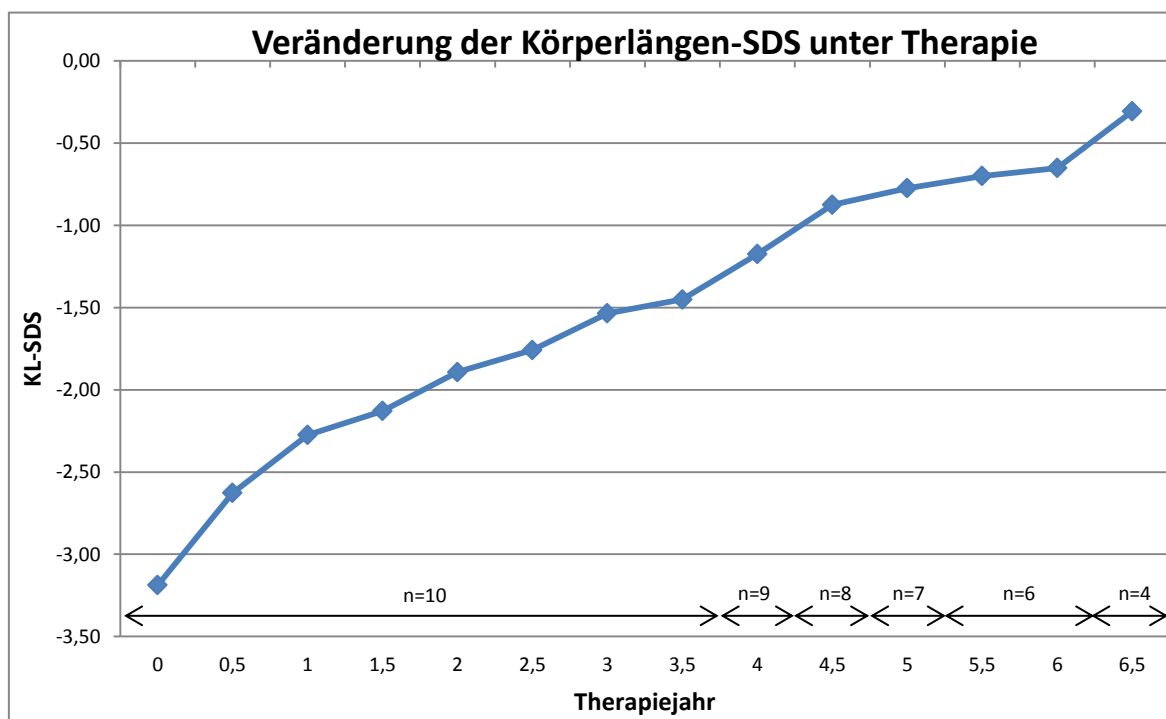


Die mittlere Körperlängen-Standardabweichung betrug zu Therapiebeginn -3,19 SDS mit einem Minimum von -4,43 SDS und einem Maximum von -2,69 SDS, errechnet nach Reinken und van Oost (59).

### 3.5.2 Wachstum unter der Therapie

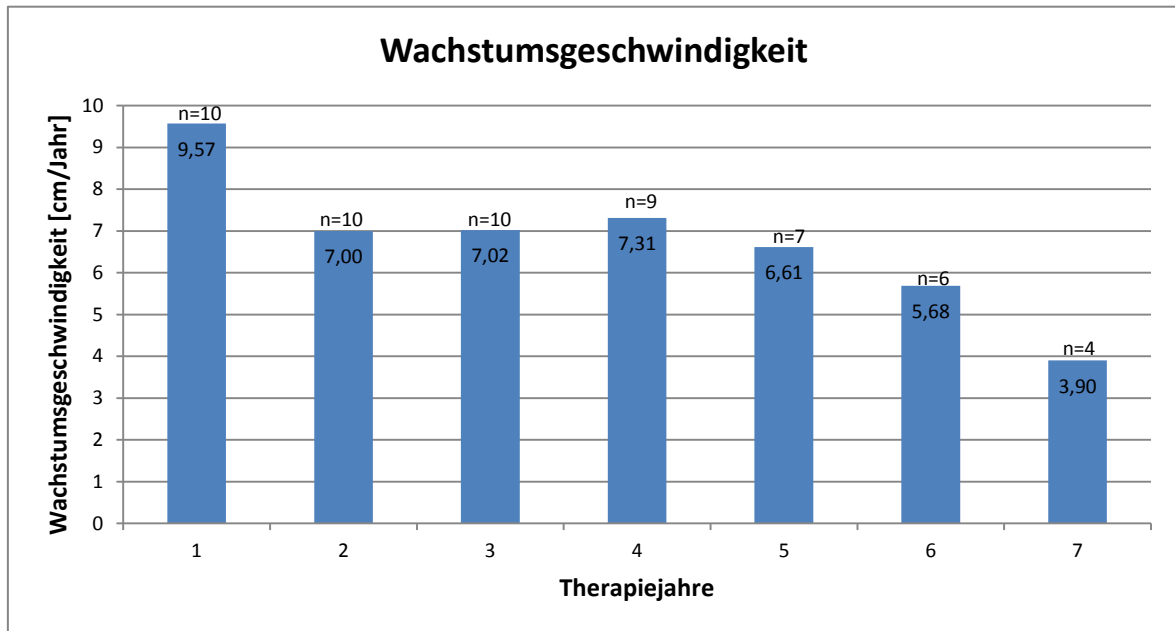
Alle Kinder erhielten eine Therapie mit Somatotropin (Genotropin® oder Norditropin®) in der Dosis von 0,035 mg/kg Körpergewicht an sechs bis sieben Tagen pro Woche verabreicht als subkutane Injektion.

Die durchschnittliche Therapiedauer zum Zeitpunkt der Untersuchung im Dezember 2012 betrug 6,1 Jahre. Die mittlere Körperlängen-SDS betrug -1,06 unter dem Mittelwert der Norm nach Reinken und van Oost (59). Verglichen mit der durchschnittlichen Körperlängen-SDS zu Beginn der Therapie von -3,19 SDS bedeutet dies einen Körperlängenzuwachs von +2,13 SDS. Die Entwicklung der Körperlängenabweichung von der Norm als SDS unter der Norm nach (59) veranschaulicht Abbildung 4.



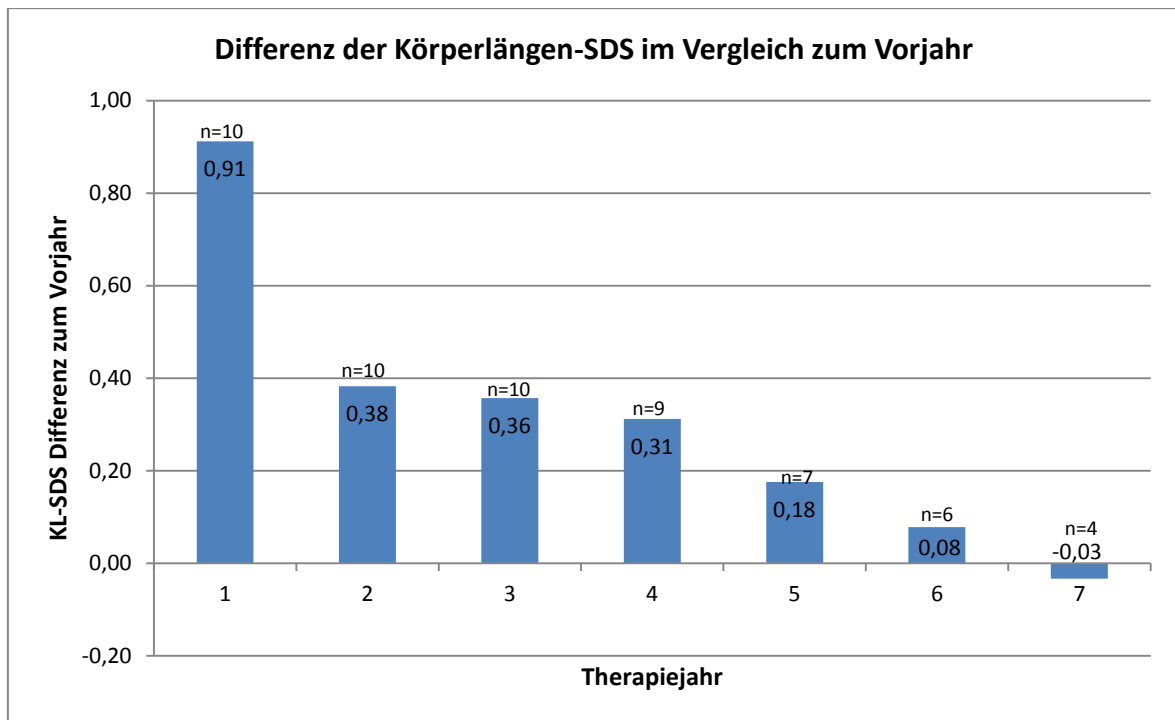
**Abbildung 4:** Durchschnittliche Standardabweichung der Körperlängen vom Mittelwert nach Reinken und van Oost (59) nach Therapiejahren; Angabe n bezieht sich auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten

Die höchste durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit konnte im ersten Jahr der Therapie verzeichnet werden und betrug +9,57cm pro Jahr. In den folgenden Jahren fiel die Wachstumsgeschwindigkeit bis auf +3,9cm pro Jahr im siebten Therapiejahr ab. Diese Entwicklung veranschaulicht Abbildung 5.



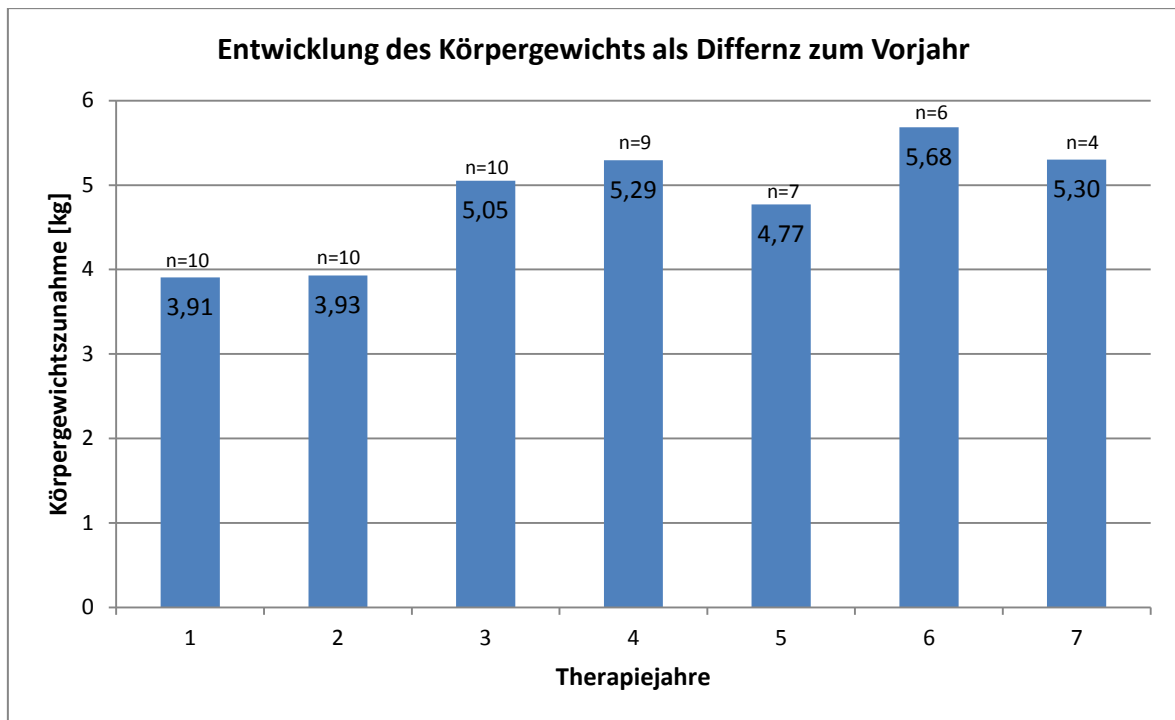
**Abbildung 5:** Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeiten in den ersten sieben Therapiejahren; Angabe n bezieht sich auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten

Betrachtet man die Entwicklung der aktuellen KL-SDS im Vergleich zum Vorjahr lässt sich die gleiche Entwicklung erkennen. Nach dem ersten Therapiejahr lag die KL-SDS durchschnittlich +0,91 SDS über dem Ausgangswert. Diese Differenz war im ersten Jahr am größten. Im zweiten bis vierten Therapiejahr fiel die Differenz zum Vorjahr auf Werte zwischen +0,38 bis +0,31. Im siebten Therapiejahr fiel der Wert sogar unter 0 SDS (-0,03 SDS). Die folgende Abbildung 6 stellt diese Entwicklung bildlich dar.



**Abbildung 6:** Entwicklung der Körperlängen-SDS ausgedrückt als Differenz zum Vorjahr; Angabe n bezieht auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten

Betrachtet man nun die Entwicklung der durchschnittlichen Körpergewichtszunahme pro Therapiejahr kann dieser Trend jedoch nicht festgestellt werden. Mit steigender Therapiedauer steigt auch die jährliche Körpergewichtszunahme unter der Therapie an. So haben die zehn therapierten Kinder im ersten Jahr der Therapie durchschnittlich 3,91kg zugenommen. Die Werte für die Gewichtszunahme steigen kontinuierlich mit einem Maximum im sechsten Therapiejahr auf 5,68kg pro Jahr an. Die Abbildung 7 veranschaulicht diese Entwicklung.



**Abbildung 7:** Entwicklung der Körpergewichtszunahme pro Therapiejahr; Angabe n bezieht auf die Anzahl der ausgewerteten Patienten

Bei keinem der zehn Kinder wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen festgestellt. Bei einem Mädchen wurde nach 6,5 Therapiejahren ein 2/6 Systolikum ohne pathologische Bedeutung festgestellt. In regelmäßigen Abständen wurden IGF-1 und IGFBP-3 bestimmt und lagen durchgehend innerhalb der Norm.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Geburtenjahrgänge 1995 bis 2000 retrospektiv auf „small for gestational age“ (SGA)-Geburten im Raum Ostwestfalen-Lippe untersucht. Ziel dieser Untersuchung war es, zum einen die Inzidenz für SGA-Geburten in dieser Region zu ermitteln, um sie regional wie international vergleichen zu können und zum anderen auch die Verteilung der unterschiedlichen Formen der Wachstumsretardierungen zu ermitteln. Ferner sollten mögliche Ursachen für SGA-Geburten in dieser Region aufgedeckt werden und das postnatale Wachstum der SGA-Kinder im Säuglings- und Kleinkindalter dargestellt und auf vorhandenes Aufholwachstum analysiert werden. Für Kinder, die bis zum Alter von vier Jahren noch außerhalb ihres familiären Zielbereiches für die Körpergröße liegen, besteht seit 2003 die Möglichkeit, sie bei gegebener Indikation einer Wachstumshormonbehandlung zu unterziehen. Ziel dieser Behandlung ist es, die psychischen und vor allem physischen Probleme des persistierenden Kleinwuchses zu minimieren. Diese Kinder galt es ebenso herauszufinden und einer endokrinologischen Untersuchung und eventuell einer Therapie zuzuführen.

Zu diesen Zwecken wurde das Geburtenregister der Ärztekammer Westfalen-Lippe der Jahrgänge 1995 bis 2000 in zehn Krankenhäusern der Region auf SGA-Geburten hin analysiert.

Die erste Herausforderung bestand bereits bei der Festlegung des Grenzwertes für SGA-Geburten. So finden sich in der Literatur, wie bereits in Kapitel 1.1 aufgeführt, unterschiedliche Definitionen für SGA. Eine SGA-Geburt liegt vor, wenn die Körperlänge oder das Körpergewicht oder beides zum Zeitpunkt der Geburt unter einem definierten Grenzwert liegen. Dieser Grenzwert variiert je nach Literatur von der 10. Perzentile über die 5. Perzentile bis zu kleiner als -2 Standardabweichung (SDS) (entspricht etwa der 2,3. Perzentile) unter dem Mittelwert der Normwerte für die entsprechende Schwangerschaftswoche (1, 17, 61, 62).

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Grenzwert als 3. Perzentile (etwa Mittelwert -1,88 SDS) nach Voigt et al. (57) gesetzt. Der Grund für die Auswahl dieses Grenzwertes

ist, dass diese Perzentilen deutschlandweit am häufigsten in Verwendung sind und somit erst ein überregionaler Vergleich möglich wird. Diese Daten beruhen auf einer Analyse des Geburtenjahrgangs 1992 von Voigt et al. in 14 teilnehmenden Bundesländern mit 563.480 Geburten (57). Setzt man den Grenzwert zu hoch an, werden zu viele Kinder, die einfach nur konstitutionell bedingt kleiner sind, fälschlicherweise als SGA definiert, obwohl ihr fetales Wachstum innerhalb des durch die genetischen Voraussetzungen bedingten Rahmens erfolgt ist. Ist die Grenze hingegen zu niedrig, läuft man Gefahr, einige SGA-Geburten nicht zu erfassen, obwohl diese Feten ihr Wachstumspotential intrauterin nicht ausschöpfen konnten. Ferner ist es auch von entscheidender Bedeutung, diesen Grenzwert an die richtigen, populationsspezifischen Normwerte anzusetzen. So zeigen Caliebe et al. in einem Vergleich vom schwedischen und US-amerikanischen Wachstumsstandards, dass die US-amerikanischen Wachstumsperzentilen den Anteil an  $SGA_L$  überschätzen und den Anteil an  $SGA_G$  unterschätzen, wenn man diese auf die schwedische Kohorte anwendet (63). Aus dieser Untersuchung wird einmal mehr deutlich, dass die intrauterinen Wachstumsperzentilen der Population und der ethnischen Abstammung der Eltern angepasst sein müssen. Ferner müssen die Wachstumsperzentilen auf einer möglichst aktuellen Untersuchung beruhen. Davon ausgehend, dass die Körperlänge Erwachsener pro Generation zwei bis vier Zentimeter zunimmt, wird deutlich, dass sich dies auch auf das intrauterine Wachstum auswirken kann (37). Gardosi et al. entwickelten aus einer Regressionsanalyse an 38.114 Einlingsschwangerschaften ein Modell für individualisierte Wachstumsperzentilen, welche mittels einer Software für jede Schwangerschaft errechnet werden (64). Zusätzlich zu den Einflussfaktoren Geschlecht des Kindes und Schwangerschaftsdauer auf die Geburtsgröße werden hierbei noch die Faktoren mütterliche Körperlänge und Körpergewicht zu Beginn der Schwangerschaft, die ethnische Abstammung sowie die Anzahl der vorrausgegangenen Schwangerschaften miteinbezogen. Gardosi hat unter Verwendung seiner Publikation eine Computersoftware entwickelt, welche unter folgendem Link veröffentlicht ist (65). Mit dieser kann eine individualisierte Wachstumsperzentile berechnet werden. Allerdings ist diese aktuell nur für Großbritannien, Australien, Neuseeland, Schweden, USA und Irland verfügbar.

Des Weiteren ist auch das genaue Ermitteln der Geburtslänge und des Geburtsgewichtes von entscheidender Bedeutung, welches sich im klinischen Alltag nicht immer als einfach darstellt. Wollmann beschrieb durch ungenaues Messen einen Unterschied der

Dokumentation der Körperlänge von Neugeborenen von bis zu  $\pm 5,5$  cm vom ersten bis zum dritten Tag 3 der Geburt (2). In dieser Untersuchung zeigte sich unter den Hebammen ein deutlicher Trend, die Körperlänge zu „normalisieren“. Ebenso wichtig ist die genaue Bestimmung des Gestationsalters: Bereits 1985 zeigten Campbell et al., dass sich das Alter des Feten mit einer Genauigkeit von  $\pm$  fünf Tagen durch Sonographie feststellen lassen kann (66), während hingegen das Berechnen des Geburtstermins nach der Naegele-Regel (erster Tag der letzten Periodenblutung – drei Monate + ein Jahr + sieben Tage) ungenauer ist (67).

### 4.1 Analyse des Gesamtkollektivs

In dem untersuchten Zeitraum 1995 bis 2000 wurden in der Region Ostwestfalen-Lippe 44.086 Kinder geboren, von denen 2.024 Kinder die hier angesetzte Definition einer „Small for gestational age“ (SGA)-Geburt erfüllten. Das bedeutet eine Inzidenz von SGA-Geburten von 4,59%. Der Anteil an symmetrisch wachstumsretardierten SGA-Geburten, hier definiert als  $SGA_{GL}$ , lag bei 1,16% und damit in etwa bei 25% aller SGA-Geburten. Dies stimmt mit der Beobachtung von Wollmann überein, dass etwa ein Viertel der SGA-Geburten eine symmetrische Wachstumsretardierung aufweisen (68).

In der Untersuchung von Albertsson-Wikland und Karlberg wurde der Schulabschlussjahrgang 1992 in Göteborg unter anderem auf die auxiologischen Daten zur Geburt ausgewertet (17). Albertsson-Wikland und Karlberg ermittelten hier eine Inzidenz von SGA-Geburten von 5,50%. Verglichen mit der vorliegenden Untersuchung bedeutet dies eine +0,91% höhere Inzidenz an SGA-Geburten in dem schwedischen Kollektiv. In Tabelle 11 ist ein Vergleich der Daten dieser Studie aus dem Raum Ostwestfalen-Lippe mit den Daten von Albertsson-Wikland und Karlberg aufgeführt (17).

SGA-Definition	OWL	in %	SGA-Definition	Albertsson-Wikland	in %
KG < 3. Perz. nach (57)	790	1,79%	KG < -2 SDS nach (69)	57	1,60%
KL < 3. Perz. nach (57)	722	1,64%	KL < -2 SDS nach (69)	87	2,40%
KG u KL < 3. Perz. nach (57)	512	1,16%	KG u KL < -2 SDS n. (69)	54	1,50%
Summe aller SGA	2024	<b>4,59%</b>	Summe aller SGA	198	<b>5,50%</b>
Summe aller Geburten	44086			3650	

**Tabelle 11:** Vergleich der vorliegenden Daten (OWL) mit Albertsson-Wikland und Karlberg (17) differenziert nach der Art der Wachstumsretardierung; KG=Körpergewicht, KL= Körperlänge

Die geringere Inzidenz an SGA-Geburten kann darauf zurückgeführt werden, dass Albertsson-Wikland und Karlberg eine geringfügig andere Definition für SGA benutzen. Sie benutzen -2 SDS unter Mittelwert ( $\approx$  2,3. Perzentile) als Grenzwert, während in der vorliegenden Untersuchung die 3. Perzentile den Grenzwert darstellte. Außerdem verwendeten Albertsson-Wikland und Karlberg Wachstumsperzentilen, die populationsspezifisch besser zu der schwedischen Kohorte passten (69). Ferner wurden hier die Geburtenjahrgänge 1973 bis 1975 untersucht. Das untersuchte Kollektiv von Albertsson-Wikland und Karlberg ist demnach etwa eine Generation früher geboren. Der bereits oben erwähnte Körperlängenunterschied Erwachsener zwischen zwei Generationen, die stetige Verbesserung der medizinischen Versorgung und die optimierte Ernährung Schwangerer kann hier als mögliche Ursache für diese unterschiedlichen Inzidenzen angenommen werden.

Selbst in der vorliegenden Untersuchung wurde in dem überschaubaren Zeitraum von sechs Jahren ein nahezu konstanter Rückgang der Inzidenz an SGA-Geburten von 5,61% im Jahr 1995 bis 3,39% im Jahr 2000 festgestellt (vergleiche Tabelle 3 und Abbildung 1 im Kapitel 3.1). Ein solch deutlicher Rückgang der Inzidenzen binnen sechs Jahren ist unerwartet. Sicherlich haben sich auch binnen dieser sechs Jahre die Erkenntnisse zu den Bedürfnissen einer Schwangeren und damit die medizinische Versorgung der Schwangeren durchgehend verbessert. Ferner ist die allgemeine Tendenz zu einer hyperkalorischen Ernährung in der Deutschen Gesellschaft bekannt und könnte zu einer ebenso hyperkalorischen Ernährung des Feten führen, welche die Rate an Wachstumsretardierung zur Geburt verringern könnte. Das Körpergewicht der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft stellt, nach dem Rauchen, den zweitgrößten Prädiktor für das Geburtsgewicht des Feten und damit auch für das Auftreten von SGA-Geburten dar (8, 70,



71). La Merrill et al. stellten sogar fest, dass das Rauchen während der Schwangerschaft bei Schwangeren mit erhöhtem Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft kaum die Rate an SGA-Geburten erhöht, während das Rauchen die Rate an SGA-Geburten bei normal- und untergewichtigen Schwangeren deutlich erhöht (71). Ebenso kann ein gesundheitsbewussteres Verhalten der Schwangeren, vorrangig das Beenden des Rauchens während der Schwangerschaft, für den Rückgang der SGA-Inzidenzen verantwortlich sein. Die „Centers of disease control and prevention“ in den USA geben in ihrer Untersuchung von 2001 einen Rückgang der Prävalenz für Rauchen in der Schwangerschaft von 17,8% im Jahr 1991 auf 12,9% im Jahr 1998 an (72). Ebenso wurde in Schweden und Dänemark ein Rückgang der Prävalenz für Rauchen in der Schwangerschaft beobachtet (73). Dies unterstützt die Hypothese einer allgemeinen Tendenz zu gesundheitsbewussterem Verhalten von Schwangeren.

Dass jedoch diese weichen Faktoren einen solch drastischen Rückgang der Inzidenzen allein bewirken können, bleibt unbewiesen und unwahrscheinlich und bedarf weiterer Untersuchungen.

In der vorliegenden Untersuchung stammten 244 SGA-Kinder einer Mehrlingsschwangerschaft. Dies entspricht einer Mehrlingsgeburtenrate unter SGA-Geborenen von 12,06%. Die allgemeine Rate an Zwillingsgeburten betrug nach der Geschäftsstelle Qualitätssicherung in Nordrhein-Westfalen 1,65% im Jahre 2001 (74). Das bedeutet, dass unter den SGA-Geborenen der Anteil an Zwillingen 6,7-fach höher ist als in der Gesamtheit aller Geburten. Pollack und Divon beschreiben ein 10-fach höheres Risiko für intrauterine Wachstumsretardierung bei multiplen Gestationen (3). Mögliche Gründe hierfür könnten die Verteilung des von der Plazenta bereitgestellten Substrat- und Sauerstoffangebots auf zwei oder mehr Feten sein. Dadurch entsteht für den jeweiligen Feten ein gewisser Substratmangel, welcher eine Wachstumsretardierung und damit eine SGA-Geburt begünstigen kann. Blickstein merkt jedoch an, dass Einlingsgeburten nicht mit Mehrlingsgeburten verglichen werden können (75). So stellt eine Zwillingschwangerschaft für die Schwangere eine größere Herausforderung dar als eine Einlingsschwangerschaft. Die Ernährung muss auf eine größere Gewichtszunahme bereits zum Schwangerschaftsbeginn ausgelegt sein. Trotzdem zeigen Zwillinge häufig ein gegenüber Einlingen reduziertes Körpergewicht und eine reduzierte Körperlänge, welche jedoch bei Zwillingen nicht zwangsläufig eine pathologische Wachstumsretardierung bedeuten muss. Blickstein erinnert daran, dass Wachstumskurven von Einlingen nicht

unbedenklich für Mehrlinge angewandt werden dürfen, da für sie andere Wachstumsparameter gelten (75). Ferner wurden in der vorliegenden Untersuchung aus Ostwestfalen-Lippe von 244 Mehrlingen 126, also über die Hälfte der Mehrlinge, als SGA definiert, während das Zwillingsgeschwister nicht SGA, also AGA definiert wurde. Eine mögliche Ursache wäre das seltene feto-fetale Transfusionssyndrom (FFT). Bei diesem Syndrom eineiiger, monozygoter, monochorialer Zwillinge mit einer gemeinsamen Plazenta können arterio-venöse Gefäßanastomosen entstehen. Durch diese Gefäßanastomosen von einem Kind zum anderen kann es zu einer Übertransfusion des einen Kindes (Akzeptor) zulasten des anderen Kindes (Donor) kommen. Eine Folge von dieser ungleichen Blutverteilung ist, dass ein Kind eher hypertroph geboren wird, während das Geschwisterkind wachstumsretardiert ist. Das feto-fetale Transfusionssyndrom tritt jedoch nur bei zehn bis 15% aller monozygoten, monochorialen Schwangerschaften auf und ist daher zu selten, um die 50% an SGA-Geburten mit AGA-Geschwistern der Zwillingsschwangerschaften zu erklären (76). Jedoch ist auch eine höhere Dunkelziffer subklinisch verlaufender FFT-Syndrome denkbar, worüber es jedoch bisher keine Daten gibt. Hier wären weiterführende Untersuchungen wünschenswert.

In dieser Untersuchung sind 53 SGA-geborene Kinder perinatal verstorben. Dies entspricht einer perinatalen Mortalität von 2,61%. Die Mortalität ist damit mehr als 5-fach höher als die perinatale Mortalität aller Geburten in Nordrhein-Westfalen, die im Jahr 2002 mit 0,5% angegeben wird (74). In einer retrospektiven Studie aller Einlingsgeburten der USA der Jahre 1995 bis 1999 ermittelten Kristensen et al. ebenfalls eine erhöhte neonatale Mortalität mit einer odds-ratio (OR) von 3,2 (77). In einer in Bezug auf die untersuchte Geburtskollektivgröße vergleichbaren Studie aus den Niederlanden wird die perinatale Mortalität SGA-Geborener mit 2,46% angegeben und ist damit auf demselben Niveau, wie in der vorliegenden Untersuchung aus Ostwestfalen-Lippe (78).

Die Analyse der SGA-Inzidenzen der einzelnen Kliniken zeigt die Tendenz, dass kleinere Geburtskliniken, wie die Privatklinik Dr. Hartog in Bielefeld, mit 2,47% eine deutlich niedrigere Rate an SGA-Geburten aufweist als die Kliniken der Maximalversorgung, wie etwa das Evangelische Krankenhaus Bielefeld, Gilead, mit 6,37%. Dies zeigt, dass in Kliniken, in denen ein höheres Versorgungsniveau vorherrscht und somit mit mehr Risikoschwangerschaften zu rechnen ist, auch die Rate an SGA-Geburten ansteigt. Es ist denkbar, dass Schwangere, bei denen es zu einer schwangerschaftsassozierten Komplikation, wie zum Beispiel Präeklampsie oder HELLP-Syndrom gekommen ist, eher

ein Zentrum der Maximalversorgung zur Geburt aufsuchen als eine kleinere Geburtsklinik, in der keine permanente Verfügbarkeit eines Neonatologen zur Erstversorgung des Kindes gewährleistet werden kann. Schwangerschaftsassozierte Komplikationen, wie Präeklampsie mit arteriellem Hypertonus, sind mehrfach in der Literatur als Risikofaktoren für SGA-Geburten beschrieben worden (3, 68, 79).

Unterstrichen wird die Hypothese, dass mehr Risikoschwangere in Krankenhäusern der Maximalversorgung entbinden, durch die höhere Inzidenz an SGA-Kindern aus Mehrlingsschwangerschaft in Krankenhäusern der Maximalversorgung. Wie bereits oben ausgeführt, ist eine Zwillings- oder gar Drillingschwangerschaft ein eigenständiger Risikofaktor für das Auftreten einer SGA-Geburt. Demnach ist die positive Korrelation in maximalversorgenden Kliniken von höheren Raten an Zwillingsgeburten und höheren Raten an SGA-Geburten verständlich. Ferner ist die höhere Rate an SGA-Kindern einer Zwillingsgeburt lediglich eine logische Konsequenz.

### **4.2 Auswertung des Studienkollektivs**

Zur genauen Analyse der Ursachen, die zu SGA-Geburten führen können und zur Auswertung des Wachstums im Alter von einem bis vier Jahren wurden an 879 Eltern SGA-geborener Kinder Fragebögen versandt. Dieser Fragebogen beinhaltete 3 Themenkomplexe: Auxiologische Daten des Kindes und der Eltern, Schwangerschafts- und Geburtsanamnese und Daten der Vorsorgeuntersuchungen des Kindes U6 bis U8. Mit einer Rücklaufquote von über 50% war es möglich, insgesamt 436 Fragebögen in der Analyse auszuwerten.

Die Frühgeburtenrate lag in der vorliegenden Untersuchung bei insgesamt 14,4%. Die geschlechtsspezifische Betrachtung zeigt einen Anteil von 11,6% frühgeborener Mädchen und 17,7% frühgeborener Jungen. Damit ist die Frühgeburtenrate gegenüber den Angaben der allgemeinen Statistik der Geschäftsstelle für Qualitätssicherung in Nordrhein-Westfalen für alle Geburten in 2002 mit 9,6% leicht erhöht. Eine Frühgeburt wird zu den Risikofaktoren für SGA-Geburten gezählt. Dies kann ebenso im vorliegenden Kollektiv angenommen werden. Jedoch ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu betrachten. Wachstumsperzentilen für gesunde Frühgeborene sind schwer zu erstellen, da

Frühgeburten immer einen unnatürlichen Geburtszeitpunkt darstellen. Es scheint daher wahrscheinlich, dass die Rate an wachstumsretardierten Frühgeborenen in Bezug auf Mortalität und Langzeitmorbidity mit den derzeit verwendeten SGA-Definitionen unterschätzt wird (31).

Die Anteile symmetrisch wachstumsretardierter SGA-Kinder, die sowohl mit Körperlänge als auch mit Körpergewicht unter dem definierten SGA-Grenzwert liegen, betragen in der vorliegenden Untersuchung bei den Jungen 29,9% aller SGA-Geborenen und 18,1% bei den Mädchen. Wie auch beim Gesamtkollektiv passt dies zu den Beobachtungen Wollmanns, der etwa ein Viertel der SGA-Kinder als symmetrisch wachstumsretardiert beschreibt (12). Als weiterer Ausdruck der symmetrischen oder asymmetrischen Retardierung wurde hier zusätzlich der Ponderal-Index (PI) berechnet. Dieser setzt das Körpergewicht in Bezug zur Körperlänge, vergleichbar mit dem Body-Mass-Index. Beim Ponderal-Index wird das Körpergewicht nicht auf die Körperoberfläche (Körpergröße<sup>2</sup>) bezogen, sondern auf ein fiktives Volumen (Körpergröße<sup>3</sup>). Damit eignet sich der Ponderal-Index besser zum Vergleich der Körperproportionen bei Neugeborenen und Kleinkindern mit extremen Körpermaßen (80). Bei symmetrisch wachstumsretardierten Mädchen (SGA<sub>GL</sub>) lag der PI bei 2,45. Mädchen, die lediglich mit ihrer Körperlänge unter dem Grenzwert für SGA lagen (SGA<sub>L</sub>) lag der PI mit 2,81 auch dementsprechend höher. Dieser Wert unterstreicht zusätzlich die zugunsten des Körpergewichts veränderte Körperproportion. Entsprechend lag der PI bei SGA<sub>G</sub>-Mädchen bei 2,09. Der PI bei den Jungen lag bei 2,39 für SGA<sub>GL</sub>, bei 2,12 für SGA<sub>G</sub> und bei 2,86 für SGA<sub>L</sub>. Diese Abweichungen des PI für die einzelnen Unterkategorien von SGA sind nicht überraschend, sondern lediglich ein anderer Ausdruck dafür, dass die asymmetrisch wachstumsretardierten Kinder, die entweder mit dem Körpergewicht oder der Körperlänge unter einem Grenzwert liegen, veränderte Körperproportionen haben, wenn der jeweils andere Parameter im Normbereich liegt.

Per Sectio caesarea wurden 30,4% der Mädchen und 35,9% der Jungen geboren. Laut der Geschäftsstelle Qualitätssicherung in Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2002 entspricht dies in etwa dem gleichen Anteil an Kaiserschnitten bei den SGA-Geburten wie auch bei allen anderen Geburten (74). Dort wird der Anteil an Kaiserschnitten für Einlinge mit 25,0% und für Mehrlinge mit 74,3% angegeben. In dieser Untersuchung fehlt die

Unterscheidung bezüglich Kaiserschnitts für Einlinge und Mehrlinge. Dennoch lässt sich keine große Häufung von Kaiserschnitttraten unter den SGA-Geburten feststellen. Die Kinder, die mit Kaiserschnitt geboren wurden, haben im Durchschnitt eine um 1,8 SSW bei Jungen und um 1,5 SSW bei den Mädchen kürzere Schwangerschaftsdauer als die Kinder, die ohne Kaiserschnitt geboren wurden. Demnach weichen auch ihre durchschnittlichen Geburtsmaße ab. Sie sind leichter und kürzer. Diese Abweichungen sind jedoch der verkürzten Schwangerschaftsdauer entsprechend. Eine Unterscheidung in dieser Untersuchung zwischen primärer, geplanter Sectio caesarea oder sekundärer, ungeplanter Sectio caesarea ist nicht erfolgt und damit nicht auswertbar. Ein möglicher Erklärungsversuch wäre, dass unter den SGA-Geburten eine höhere Rate an ungeplanten, sekundären Kaiserschnitten vorhanden ist, bei denen die Indikation aufgrund von Komplikationen wie zum Beispiel pathologischer Veränderungen der Kardiotokographie gestellt worden ist. Dies könnte ein Hinweis auf die erhöhte perinatale Morbidität sein, welche auch Dijxhoorn et al. beschreiben (18). Jedoch kann dies mit den vorliegenden Daten nicht geklärt werden und bleibt Spekulation.

### 4.3 Ursachenanalyse der SGA-Geburten

In Untersuchungen zum Nikotinkonsum von Schwangeren wurde gezeigt, dass eine lineare Beziehung zwischen der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten der Mutter und dem Ausmaß der Wachstumsretardierung besteht (4, 81). Das Gewichtsdefizit Neugeborener stark rauchender Mütter lag bis zu 450 Gramm unter dem nicht rauchender Mütter (82). Nach McDonald et al. ist das Risiko für rauchende Schwangere mit einem Zigarettenkonsum von 20 Zigaretten pro Tag ein Kind mit einem Geburtsgewicht unter der 5. Perzentile zu gebären, dreifach höher als für nichtrauchende Schwangere (83). Demnach hat das Zigarettenrauchen einer der größten Einflussfaktoren auf das Geburtsgewicht des Neugeborenen.

In der vorliegenden Untersuchung lag der Anteil rauchender Schwangerer unter den SGA-Schwangerschaften bei 17,5%. Der durchschnittliche Konsum wurde auf 8 Zigaretten pro Tag errechnet. Die „Centers of disease control and prevention“ in den USA geben die

Prävalenz rauchender Schwangerer mit 13,9% in 1995 bis 12,9% in 1998 an (72). Cnattingius beschreibt in den USA einen Rückgang der Prävalenz von 20% in 1989 auf 12% im Jahr 2000 (73). In Schweden ging die Prävalenz von 20% in 1993 auf 13% rauchender Schwangerer in 2000 zurück (73). Behrens et al. ermittelten eine Prävalenz rauchender Schwangerer in Niedersachsen im Jahr 1985 von 23,5% (84). Verglichen mit diesen Literaturdaten scheint die in dieser Untersuchung ermittelte Prävalenz an rauchenden Schwangeren von SGA-Geburten von 17,5% nicht erhöht zu sein und in dem Rahmen der Prävalenzen für alle Schwangeren zu liegen. Koch et al. ermittelten in den Jahren 1992 bis 2002 einen Anteil rauchender Schwangerer unter SGA-Geborenen von 17,6% in Thüringen (85). Mit diesen Daten decken sich die vorliegenden Ergebnisse und scheinen daher repräsentativ zu sein.

Auffallend in der vorliegenden Untersuchung ist jedoch, dass die Geburtsmaße der SGA-Kinder stark rauchender Schwangerer (mehr als zehn Zigaretten täglich) trotz vergleichbarer Schwangerschaftsdauer von den Geburtsmaßen aller SGA-Kinder abweichen. So sind die Mädchen durchschnittlich 0,8 cm kürzer und 124 g leichter. Ebenso sind die Jungen stark rauchender Mütter 1,04 cm kürzer und 38 g leichter, wenngleich deren Schwangerschaftsdauer 0,88 SSW länger war. Obwohl dies ein Vergleich unter allen SGA-Geborenen ist, die wachstumsretardiert zur Welt gekommen sind, fallen die Kinder stark rauchender Mütter durch ihre im besonderem Maße reduzierten Geburtsmaße auf. Dies bestätigt die dosisabhängige Beziehung zwischen dem Nikotinkonsum in der Schwangerschaft und dem Geburtsmaß des Kindes (6).

Nach Patra et al. besteht ebenso eine dosisabhängige Beziehung zwischen regelmäßigem Alkoholkonsum und SGA-Geburten (86). Demnach sei ein Alkoholkonsum von mehr zehn Gramm reinen Alkohols täglich mit einer erhöhten Inzidenz an SGA-Geburten assoziiert. In der vorliegenden Untersuchung gaben lediglich sieben Mütter einen regelmäßigen Alkoholkonsum während der Schwangerschaft an. Das entspricht einem Anteil von 1,6% und muss daher in dieser Untersuchung als seltene Ursache angesehen werden. Es bleibt unklar, ob der tatsächliche Anteil Schwangerer mit Alkoholkonsum größer ist, weil diese mit dem Wissen, dem ungeborenen Kind möglicherweise damit Schaden zugefügt haben zu können, dies nicht zugeben wollten.

3,9% der Mütter berichteten, während der Schwangerschaft eine arterielle Hypertonie gehabt zu haben. Es wurde nicht erhoben, ob diese arterielle Hypertonie schwangerschaftsassoziiert war oder nicht. Hypertonie und Präeklampsie sind schon lange als maternale Faktoren bekannt, die das Geburtsgewicht des Kindes negativ beeinflussen und damit mit einer erhöhten Rate an SGA-Geburten einhergehen (87-89). Die allgemeine Rate an schwangerschaftsassoziierten, arteriellen Hypertonien beträgt 6% bis 8% (90). Demnach ist in dieser Untersuchung die Rate an schwangerschaftsassoziiierter Hypertonie nicht erhöht. Die Häufigkeit einer Präeklampsie wird von der Geschäftsstelle Qualitätssicherung in Nordrhein-Westfalen, dort als Gestose bezeichnet, mit 1,69% im Jahr 2002 angegeben (74). In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Rate von 2,52% an Präeklampsie ermittelt und ist daher erhöht. Auffallend ist ebenfalls, dass unter den SGA-Schwangeren in dieser Untersuchung ein Anteil von 1,83% an HELLP-Syndrom (Syndrom mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten und Thrombozytopenie) angegeben wurde, der von den in der Literatur angegebenen Anteilen von 0,5% bis 0,9% um den Faktor zwei bis drei abweicht (91).

Der Einfluss von mütterlichem Diabetes mellitus, entweder vorbestehender Diabetes oder Gestationsdiabetes, auf das Geburtsgewicht des Kindes wird unterschiedlich diskutiert. Während manche Autoren Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine SGA-Geburt aufführen (1), beschreiben die meisten Autoren eher ein erhöhtes Geburtsgewicht von Kindern diabeteserkrankter Mütter, was im Gegensatz zu erhöhten SGA-Inzidenzen steht (92). Der Grund für die Tendenz zu erhöhtem Geburtsgewicht und eher makrosomen Kindern liegt in dem erhöhtem mütterlichen Blutglukosespiegel und damit dem erhöhtem Substratangebot für den Feten. In der vorliegenden Untersuchung gaben drei Mütter (0,69%) an, während der Schwangerschaft einen Diabetes mellitus gehabt zu haben. Dieser Wert liegt damit deutlich unter dem von der Geschäftsstelle Qualitätssicherung in Nordrhein-Westfalen erhobenen Wert von 1,69% und weist darauf hin, dass Diabetes mellitus Erkrankungen der Schwangeren eher nicht mit einer erhöhten Inzidenz an SGA-Geburten einher geht (74).

Als chronische Erkrankungen der Schwangeren, die nach Lee et al. (1) mit einer erhöhten SGA-Inzidenz assoziiert sind, konnten in der vorliegenden Untersuchung bei acht Müttern (1,83%) ein chronisches Asthma bronchiale und bei sechs Müttern (1,38%) eine

chronische Anämie ermittelt werden. Ferner hatten zwei Schwangere eine Niereninsuffizienz und eine Mutter litt unter dem zu den Kollagenosen zählenden Lupus erythematoses. Die Anteile der Schwangeren, die eine das SGA-Risiko bekanntlich beeinflussenden chronischen Erkrankung aufwiesen, wichen nicht von den allgemeinen Prävalenzen für die deutsche Bevölkerung ab und geben damit keinen expliziten Hinweis auf eine Häufung dieser Erkrankungen unter Müttern mit SGA-Kindern (26). Ebenso können den beiden Einzelfällen von Infektionen während der Schwangerschaft, jeweils eine Schwangere mit Hepatitis C und eine mit Cytomegalievirusinfektion keine allgemeine Bedeutung für die Häufigkeit an SGA-Geburten beigemessen werden.

Als weiterer Ausdruck der erhöhten Komplikationsrate bei SGA-Schwangerschaften gaben 32 Mütter (7,34%) vorzeitige Wehen und 23 Mütter (5,28%) vorzeitige Blutungen an. Auf welcher Ursache diese Komplikationen beruhen und in welchem direkten Zusammenhang diese mit der SGA-Geburt stehen, konnte nicht beurteilt werden und kann daher nicht weiter interpretiert werden. Eine Mutter berichtete, bereits zuvor eine „Mangelgeburt“ gehabt zu haben. Nach Lee et al. erhöht eine vorangegangene SGA-Geburt das Risiko, in der folgenden Schwangerschaft ebenfalls ein SGA-Kind zur Welt zu bringen (1). In einer Studie von Salihu et al. wurde ein vierfach erhöhtes Risiko für eine SGA-Geburt bei bereits stattgehabter SGA-Geburt angegeben (93). Zusätzlich ermittelten Salihu et al. für Mütter nach einer SGA-Geburt eine erhöhte Mortalität des Neonaten und ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie und Placentaabruption in der folgenden Schwangerschaft (93).

Zu den fetalen Ursachen zählen unter anderem auch chromosomale Aberrationen. Es wurde bei zwei Kindern (0,46%) postnatal die Diagnose Morbus Down, Trisomie 21, gestellt. Neben den craniofazialen Anomalien und geistiger Entwicklungsstörung beim Morbus Down zählt auch die intrauterine Wachstumsretardierung zu den Symptomen des Syndroms. Saenger und Reiter beleuchten noch weitere genetische Anomalien, die teilweise mit einer erhöhten Inzidenz an SGA-Geburten einhergehen (12). Dazu zählen diverse Mutationen der Gene der Wachstumshormon-Achse, wie das Wachstumshormon, der Wachstumshormonrezeptor, insulin like growth factor (IGF), IGF-Rezeptor, insulin like growth factor binding proteine und komplette oder partielle uniparenterale Disomien (94). Beispielsweise wurde in etwa sieben Prozent der Kinder mit Silver-Russel-Syndrom, welches auch mit einer starken intrauterinen Wachstumsretardierung einhergeht, eine



maternale, partielle, uniparenterale Disomie des langen Arms des Chromosom 7 festgestellt (11). Inwiefern die hier untersuchten SGA-Kinder von diesen oder ähnlichen genetischen Auffälligkeiten betroffen sind, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung und kann daher nicht abschließend geklärt werden.

Bei 30 Müttern (6,88%) wurde in der Schwangerschaft eine Plazentainsuffizienz diagnostiziert. Die Ursachen, die zu einer Plazentainsuffizienz führen können, sind vielseitig und reichen von einer abnormen Insertion der Plazenta bis zu strukturellen Störungen wie die Plazenta bilobata oder das Vorhandensein lediglich einer Nabelschnurarterie. Der Anteil der Schwangeren mit Plazentainsuffizienz mit fast sieben Prozent scheint recht hoch zu sein. Die Geschäftsstelle Qualitätssicherung in Nordrhein-Westfalen gibt die Rate an diagnostizierten Plazentainsuffizienzen mit 1,23% an (74). Damit wäre die Rate an Plazentainsuffizienz unter den SGA-Geburten etwa fünffach höher. In der vorliegenden Untersuchung scheint die Plazentainsuffizienz ein Hauptfaktor für die Entstehung des SGA-Syndroms zu sein.

Andere Faktoren, die nach Wollmann die Entstehung einer SGA-Geburt begünstigen könnten (2), wie die Anzahl vorausgegangener Schwangerschaften, Körpergewicht der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft und Gewichtsentwicklung der Schwangeren, mütterliches Alter, ethnische Abstammung und sozioökonomische Status der Eltern, wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht erfasst und können daher nicht weiter beurteilt werden.

### **4.4 Analyse des postnatalen Wachstums**

Ein Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das postnatale Wachstum zu analysieren. Dazu wurden in dem versendeten Fragebogen die auxiologischen Daten der SGA-Geborenen zu den Vorsorgeuntersuchungen U6 bis U8 erfragt und auf mögliches Aufholwachstum ausgewertet. Angelehnt an die Zulassungsbestimmungen für die Wachstumshormontherapie von SGA-Kindern (vergleiche Kapitel 1.6) wurde hier Aufholwachstum als Körperlänge größer als -2,5 SDS unter dem Durchschnitt gewertet.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatten im Alter von 4 bis 12 Jahren 92,04% der Kinder bereits Aufholwachstum gezeigt und lagen mit ihrer Körperlänge über dem oben genannten Grenzwert. Demnach ließen 7,96% der Kinder Aufholwachstum vermissen. Bereits zum Zeitpunkt der U6, also im Alter von circa einem Jahr, hatten bereits 89,47% der Kinder Aufholwachstum gezeigt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von Karlberg und Albertsson-Wikland an dem Abschlussjahrgang von 1992 im Göteborg (95). Diese Studie hat ebenfalls ergeben, dass bis zum Alter von zwei Jahren, je nach Art der Wachstumsretardierung, 86,6% bis 90,1% aller SGA-Kinder in den Normbereich für die Körperlänge hineingewachsen sind (17, 31). Davon zeigen 76% der Kinder das Aufholwachstum bereits in den ersten zwei Lebensmonaten (96). Sogenanntes spätes Aufholwachstum, nach dem zweiten Lebensjahr, wird noch in ein bis fünf Prozent der Fälle beobachtet. Das bedeutet, dass für SGA-Geborene, die bis zum Ende des zweiten Lebensjahres noch kein Aufholwachstum gezeigt haben, eine geringe Chance besteht, ohne Therapie ihren genetischen Zielbereich für die Körperlänge zu erreichen. Die Anteile der Kinder mit Aufholwachstum blieben in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls über das Alter von 2 Jahren (zur U7) bis zum Alter von 4 Jahren (zur U8) mit 88,07% und 90,73% stabil. Demnach zeigten lediglich 1,3% der Kinder nach dem 4. Lebensjahr Aufholwachstum mit einer Körperlänge größer  $-2,5$  SDS. Die beobachteten Schwankungen zwischen der U6 und der U8 sind darauf zurückzuführen, dass den Daten nicht immer das genaue Alter des Kindes zuzuordnen war. In solchen Fällen wurde zur U6 ein Alter von einem Jahr angenommen, auch wenn das Kind unter Umständen diese Untersuchung bereits ein bis zwei Monate vor oder nach seinem ersten Geburtstag absolviert haben könnte.

Wie auch in der Studie von Karlberg und Albertsson-Wikland festgestellt, hat die Art der Wachstumsretardierung zur Geburt auch einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, spontanes Aufholwachstum mit Normalisierung der Körperlänge im Erwachsenenalter zu zeigen (95). So ermittelten Karlberg und Albertsson-Wikland, dass 13,4% der Kinder, die zur Geburt mit ihrer Körperlänge unter dem SGA-Grenzwert lagen ( $SGA_L$ ), im Alter von zwei Jahren kein Aufholwachstum gezeigt hatten (95). In der Gruppe der SGA-Kinder, die zu leicht waren ( $SGA_G$ ), betraf dies lediglich 9,9%. Diese Tendenz setzte sich bis zum Erwachsenenalter fort (95). Ein ähnliches Ergebnis lässt sich auch in der vorliegenden Untersuchung feststellen. Der Anteil der symmetrisch wachstumsretardierter SGA- Jungen,

definiert als  $SGA_{GL}$ , betrug unter denen ohne Aufholwachstum zum Zeitpunkt der Untersuchung 60%, während es insgesamt nur 29,9% waren. Unter den Mädchen gab es eine ähnliche Tendenz, wenn auch nicht so ausgeprägt: der Anteil an  $SGA_{GL}$ -Mädchen betrug 26,32% unter den ohne Aufholwachstum und 18,10% insgesamt. Die symmetrische Wachstumsretardierung, welche nach Wollmann ihren Ursprung in der früheren Schwangerschaft hat und gleichsam eine Reduktion der Körperlänge und der Körpergewichts bedeutet (vergleiche Kapitel 1.1), scheint eine ernstere Wachstumsretardierung mit erhöhtem Risiko für fehlendes Aufholwachstum zu sein (2). Ebenso vergleichbar mit den Ergebnissen von Karlberg und Albertsson-Wikland sind die Anteile der Kinder, die zur Geburt lediglich zu leicht waren ( $SGA_G$ ) unter den Mädchen und Jungen in der Gruppe ohne Aufholwachstum geringer als die Anteile derer insgesamt (95). Das bedeutet, dass die  $SGA_G$ -Kinder das geringste Risiko haben, kein spontanes Aufholwachstum zu zeigen.

Vergleicht man die Körperlängen der Eltern beider Gruppen, mit und ohne Aufholwachstum, miteinander, ergeben sich auch hier deutliche Unterschiede. Die Mütter der Mädchen ohne Aufholwachstum waren im Durchschnitt 5,3cm und die Väter 9,65cm kleiner. Demnach ergab sich für die Mädchen ohne Aufholwachstum auch eine kleinere elternabhängige genetische Zielgröße nach Tanner (60). Diese wich um -7,8cm ab. Vergleichbare Ergebnisse erzielten die Jungen. Die Väter der Jungen ohne Aufholwachstum waren durchschnittlich 7,3cm und die Mütter 4,2cm kürzer. Demnach lag auch die genetische Zielgröße der Jungen ohne Aufholwachstum 5,7cm unter der Zielgröße der Jungen mit Aufholwachstum. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass die Kinder, die bis zum Alter von vier Jahren und darüber hinaus kein Aufholwachstum gezeigt haben, auch einen genetischen Faktor für eine kleinere Körperlänge haben.

Leger et al. haben Prädiktoren für Aufholwachstum unter SGA-Geborenen untersucht (16). 31% der Variabilität der Erwachsenenkörperlänge konnte durch die drei Faktoren mütterliche Körperlänge, väterliche Körperlänge und Körperlänge des Kindes zur Geburt erklärt werden. Dies unterstreicht die Beobachtung in der vorliegenden Untersuchung, dass die elterlichen Körperlängen maßgeblich Einfluss auf das Längenwachstum von SGA-Kindern nehmen. Für Kinder, deren Eltern deutlich von dem populationsspezifischen Durchschnitt abweichen, muss dann diese Körperlänge unter dem Grenzwert für Aufholwachstum jedoch keinen pathologischen Zustand bedeuten. Sie befinden sich, wenn

auch nicht in dem Normbereich für ihre Population, dann jedoch in ihrem an den Elterngrößen errechneten persönlichen Normbereich. Aus diesem Grund gehört zu den Zulassungskriterien für eine mögliche Wachstumshormontherapie die Bedingung, dass die aktuelle Körperlänge des Kindes  $-1$  SDS (standard deviation score) unter der an den Elterngrößen errechneten Zielgrößen-SDS liegt. Das bedeutet, dass das Kind für eine mögliche Therapie auch unterhalb seines genetischen Normbereichs liegen muss.

In der vorliegenden Untersuchung liegen die genetischen Zielgrößen lediglich zweier Mädchen ohne Aufholwachstum über der durchschnittlichen Körpergröße für Frauen nach Reinken und van Oost (59). Demgegenüber liegen 15 Zielgrößen darunter. Bei den Jungen liegen nur drei Zielgrößen derer ohne Aufholwachstum über der durchschnittlichen Körpergröße nach Reinken und van Oost und neun darunter (59). Sowohl bei den Mädchen als auch bei den Jungen verteilen sich die genetischen Zielgrößen der Kinder mit Aufholwachstum annähernd nach einer Gauß'schen Normalverteilung um die durchschnittliche Körperlänge Erwachsener nach Reinken und van Oost (59). Dies zeigt deutlich, dass nicht die Gesamtheit der SGA-Kinder genetisch kleiner ist als die Norm, sondern dass dies in gewisser Weise lediglich auf die SGA-Kinder ohne Aufholwachstum zutrifft. Die genetischen Voraussetzungen scheinen demnach einen großen Einfluss darauf zu haben, ob ein SGA-Kind spontanes Aufholwachstum zeigt oder nicht. SGA-Kinder kleinerer Eltern zeigen seltener Aufholwachstum als SGA-Kinder normalgroßer Eltern.

### **4.5 Exemplarische Darstellung des Wachstums unter Somatotrofintherapie**

In Kapitel 3.5 wurden zehn ausgewählte Kinder auf ihr Wachstumsverhalten unter Somatotrofintherapie untersucht. Diese Kinder wurden ebenfalls in dem untersuchten Zeitraum 1995 bis 2000 geboren und stammen aus der untersuchten Region Ostwestfalen-Lippe. Die vier Mädchen und sechs Jungen sind als SGA zur Geburt definiert worden. Nach den hier verwendeten Definitionen wurden fünf Kinder  $SGA_{GL}$  definiert, zwei als  $SGA_G$  und drei Kinder  $SGA_L$ . Sie haben bis zum Alter von mindestens vier Jahren kein Aufholwachstum gezeigt und lagen zu Therapiebeginn durchschnittlich  $-3,19$  SDS unter dem Mittelwert der Norm nach Reinken und van Oost (59). Wie bereits in Kapitel 4.4 herausgearbeitet, zeigt sich auch bei diesen Kindern eine Abweichung der

elternabhängigen genetischen Zielgröße nach Tanner um -1,38 SDS von der Norm (60). Ebenso ist bei diesen Kindern, die bisher kein Aufholwachstum gezeigt hatten, erkennbar, dass auch sie von ihrer genetischen Veranlagung eine deutlich nach unten von der Norm abweichende Erwachsenenkörperlänge zu erwarten haben. Dennoch erfüllten sie zum Therapiebeginn alle Zulassungskriterien für die Therapie mit Somatropin. Dementsprechend wichen ihre Körperlängen um mindestens -1 SDS von der Zielgrößen-SDS ab. Das heißt, sie lagen auch außerhalb ihres an den Elterngrößen errechneten „persönlichen Normbereiches“. Ferner wurden vor der Therapie ein Wachstumshormonmangel, chronische Erkrankungen, die mit Minderwuchs einhergehen könnten sowie andere hormonelle Störungen ausgeschlossen.

Zu Beginn der Therapie lag das mittlere Alter bei 7,74 Jahren. Das jüngste Kind war 4,67 Jahren alt und das älteste 11,75 Jahre. Wie bereits in Kapitel 4.4 angesprochen, zeigen SGA-Kinder ein spontanes Aufholwachstum zu 95% bis zu einem Alter von zwei Jahren. Weniger als 5% der SGA-Kinder zeigen noch nach dem Alter von zwei Jahren spontanes Aufholwachstum (95). Ranke et al. konnten zeigen, dass nach der täglichen Dosis von Somatropin das Alter zu Beginn der Therapie der stärkste Prädiktor für das Wachstum unter Somatropintherapie ist (97). Weitere Studien bestätigten das Alter als entscheidendem Prädiktor für das Wachstum unter Somatropintherapie (44, 48, 98, 99). Das bedeutet, dass die größten Erfolge einer Wachstumshormontherapie erzielt werden, wenn die Kinder jünger sind. In Deutschland heißt es damit, die Therapie möglichst nah an dem zugelassenen Alter von vier Jahren zu beginnen. Das in dieser Untersuchung vorliegende Durchschnittsalter von 7,74 Jahren ist demnach nicht optimal, auch wenn die Kinder für einen guten Größenzuwachs noch weit genug von der Pubertät entfernt sind.

In Deutschland ist die Therapie mit Somatropin für SGA-Kinder mit einer Dosis von 35µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag zugelassen. Während die zugelassene Dosis in den USA 70µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag beträgt (vergleiche Tabelle 1 nach Chernausek aus (100)) haben diverse Studien bei doppelter Dosis eine größere Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit, zumindest in den ersten 2 Therapiejahren, belegt (35, 40, 46, 52). Ob dieser schnellere Größenzuwachs zu Beginn der Therapie letztendlich auch einen positiven Einfluss auf die Erwachsenengröße hat, wird kontrovers diskutiert (35, 37, 38, 101).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Dezember 2012 hatten lediglich zwei Kinder die Therapie bereits beendet. Die acht weiteren Kinder befanden sich zu diesem Zeitpunkt noch in Therapie. In den durchschnittlich 6,1 absolvierten Therapiejahren zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten die zehn Kinder +2,13 Körperlängen-SDS dazugewonnen. Die größte Wachstumsgeschwindigkeit konnte mit 9,57cm pro Jahr im ersten Therapiejahr festgestellt werden. In diesem ersten Therapiejahr konnten die Kinder durchschnittlich +0,91 Körperlängen-SDS dazugewinnen. In den folgenden drei Therapiejahren fiel die Wachstumsgeschwindigkeit auf Werte zwischen 7,00 und 7,31 Zentimeter pro Jahr und es konnten nur 0,38 bis 0,31 Körperlängen-SDS dazugewonnen werden. Diese Tendenz der größten Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr deckt sich mit den Beobachtungen von Boguszewski et al. (40). Dort wurde in der Studiengruppe, die umgerechnet ebenfalls 33µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag erhalten hatte, im ersten Therapiejahr ein Körperlängenzuwachs von +1,08 SDS, gefolgt von +0,45 SDS im zweiten Jahr und +0,18 SDS im dritten Jahr beobachtet. Ähnliche Untersuchungen, wenn auch mit teilweise leicht abweichenden Dosisregimen, belegen ebenfalls den größten Körperlängenzuwachs im ersten Therapiejahr (44-46, 49, 102).

In der vorliegenden Untersuchung hatten die Kinder bis zum fünften Therapiejahr einen kontinuierlichen Größengewinn mit Zuwachs der Körperlängen-SDS im Vergleich zum Vorjahr. Im sechsten Jahr tendierte dieser Zuwachs gegen null und nahm im siebten Therapiejahr sogar einen leicht negativen Wert an. Es muss jedoch angemerkt werden, dass ab dem vierten Therapiejahr die Anzahl der beobachteten Kinder abnahm. Daher werden im sechsten Therapiejahr nur noch sechs Kinder und im siebten Therapiejahr nur noch vier Kinder beobachtet. Dennoch scheint in der vorliegenden Untersuchung mit Dauer der Therapie der Größengewinn stetig abzunehmen und nach fünf Jahren sogar gegen null zu tendieren. Diese Entwicklung wirft natürlich die Frage nach dem Nutzen der Therapie über das fünfte Therapiejahr hinaus auf. Fjellestad-Paulsen et al. konnten einen deutlichen Rückgang der Wachstumsgeschwindigkeit nach Beendigung der Somatropintherapie feststellen (103). Dieser Rückgang führte dazu, dass ein nicht unerheblicher Anteil des Körperlängenzuwachses nach Absetzen der Therapie wieder eingebüßt wurde. Der Körperlängen-SDS ist in der Studie von Fjellestad-Paulsen et al. unter der Therapie um +2,0 SDS gestiegen und 5 Jahre nach der Therapie um -0,9 SDS gefallen (103). Je jünger die Kinder zum Therapieende waren, umso ausgeprägter war dieser Verlust. Daher

empfehlen die Autoren, die Therapie möglichst bis zum Eintritt in die Pubertät fortzusetzen, da frühes Beenden der Therapie deren Erfolg gefährdet.

Eine denkbare Alternative beschreiben auch de Zegher et al. (44). In dieser Studie wurde die kontinuierliche Gabe von 33µg/kg/Tag oder 67µg/kg/Tag über sechs Jahre mit einer diskontinuierlichen Gabe verglichen. Bei der diskontinuierlichen Gabe wurde in den ersten zwei Therapiejahren die tägliche Dosis je nach Therapieerfolg auf 33µg/kg/Tag bis auf 100µg/kg/Tag eingestellt und danach eine ein- bis zweijährige Pause eingelegt. Wenn das Therapieziel noch nicht erreicht war, konnten noch weitere Therapiejahre mit individualisierten Dosen Somatropin folgen. Letztendlich hatten die Kinder der diskontinuierlichen Therapie auf sechs Jahre gemittelt ebenso eine durchschnittliche Dosis von 32µg/kg/Tag und vergleichbar gute Therapieerfolge. Der Nutzen lag jedoch darin, dass bis zu 48% der subkutanen Injektionen eingespart werden konnten, was für das Kind eine Erleichterung bedeuten kann und sicher auch die Patientencompliance erhöht. Leider sind solche individualisierten Therapieregime in Deutschland nicht zugelassen und lediglich auf klinische Studien beschränkt.

Die Entwicklung des Körpergewichts der Kinder unter Somatropintherapie in der vorliegenden Untersuchung zeigte einen von der Körperlänge abweichenden Verlauf. Während der Körperlängenzuwachs pro Therapiejahr mit Dauer der Therapie, wie oben beschrieben, rückläufig war, zeigte sich bei dem Körpergewicht ein nahezu kontinuierlicher Anstieg der Körpergewichtszunahme pro Jahr. So nahmen die Kinder im ersten Therapiejahr durchschnittlich 3,91kg zu. Im zweiten Jahr stieg das Körpergewicht um 3,93kg und im dritten Jahr bereits um 5,05kg. Hokken-Koelega et al. haben neben anderen Parametern auch die Körperkonstitution während der Somatropintherapie untersucht (104). Sie stellten fest, dass sich in drei Therapiejahren die vorher reduzierte Knochendichte normalisierte und die Muskelmasse (gemessen an der Magermasse, „lean-body-mass“) zunahm. Die Fettmasse hingegen nimmt im ersten Therapiejahr ab, normalisiert sich dann jedoch im Laufe der folgenden zwei Therapiejahre. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum in der vorliegenden Untersuchung trotz des größten Längenwachstums das Körpergewicht im ersten Therapiejahr am geringsten zunahm. Somit könnte es eine Erklärung sein, dass im ersten Therapiejahr eher eine Umverteilung

der Weichteilmassen mit Reduktion der Fettmasse und Gewinn an Muskelmasse stattfindet und erst in den Folgejahren gleichsam ein Aufbau von Muskelmasse und Fettmasse erfolgt.

Während der Therapie mit Somatropin wurde bei keinem Kind eine unerwünschte Arzneimittelwirkung diagnostiziert. Lediglich bei einem Mädchen wurde ein neu aufgetretenes Herzgeräusch festgestellt, welches sich aber in weiteren kardialen Untersuchungen als akzessorisches Herzgeräusch ohne pathologische Bedeutung herausstellte. Darendeliler et al. (55) analysierten die KIGS-Datenbank (Pfizer International Growth Database), die größte Datenbank für Kinder unter Wachstumshormontherapie, auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Somatropin. Eine seltene Nebenwirkung von Somatropin können Kopfschmerzen sein. Die Inzidenz von Kopfschmerzen wurde in der Untersuchung von Darendeliler et al. mit 793 Jahren von 100.000 Therapiejahren angegeben (55). Ebenso ermittelten sie eine Inzidenz von intrakraniell Hypertonus von 27,7 Jahren von 100.000 Therapiejahren (55). Ein erhöhtes Risiko hatten dabei Kinder, die aufgrund einer intrakraniellen Erkrankung, wie einem Kraniopharyngeom oder intrakraniell Tumor, einen Wachstumshormonmangel hatten und daher mit Somatropin substituiert werden mussten. Die dritte seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung für Somatropin ist die Epiphysiolysis capitis femoris. Sie wird von Darendeliler et al. mit einer Inzidenz von 73,4 Jahren von 100.000 Therapiejahren angegeben (55). Diese Nebenwirkung war häufiger bei Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom oder intrakraniellen Tumoren. Bei SGA-Kindern wurde diese Nebenwirkung bisher nicht beobachtet (55). Als weitere Nebenwirkungen von Somatropin gelten erhöhte Nüchtern-Glukosespiegel und eine Reduktion der Insulinsensitivität während der Therapie (50, 105). Jedoch sind diese Veränderungen nach Beenden der Therapie wieder rückläufig und nehmen wieder die Ausgangswerte vor Therapie an (50, 56). Cutfield et al. empfehlen daher nur bei Risikofaktoren wie einer positiven Familienanamnese für Diabetes mellitus oder Übergewicht eine Routinekontrolle der Glukosetoleranz während der Therapie (50). Ferner kann die Somatropintherapie zu einer Reduktion des bei SGA-Kindern beobachteten erhöhten Blutdrucks führen (56). Diese Auswirkung hält über den Therapiezeitraum hinaus an.



## **5 Zusammenfassung**

Es wurde eine retrospektive Analyse des Wachstumsverhaltens „small for gestational age“-geborener Kinder (SGA) in der Region Ostwestfalen-Lippe durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum umfasste die Geburtenjahrgänge 1995 bis 2000. Dazu wurden die Geburtsdaten von zehn Kliniken, die in dem Einzugsbereich der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld, Gilead, liegen, auf das Auftreten von SGA-Geburten analysiert. In den zehn untersuchten Kliniken kamen in dem Zeitraum 44.086 Kinder zur Welt, von denen 2.024 die Kriterien einer SGA-Geburt erfüllten. Dies entspricht einer Inzidenz an SGA-Geburten von 4,59%. Die Inzidenz sank im Untersuchungszeitraum von 5,61% (1995) auf 3,93% (2000).

Von den 2.024 SGA-geborenen Kindern konnten 879 aktuelle Adressen der Eltern ausfindig gemacht werden. Im Zeitraum zwischen Dezember 2004 und Januar 2007 wurde an diese ein Fragebogen versendet. Der Fragebogen beinhaltete Fragen zur Schwangerschaft- und Geburtsanamnese sowie zum Wachstum des Kindes. Die 436 zurückgesendeten Fragebögen wurden zum einen nach möglichen Ursachen für die SGA-Geburt ausgewertet und zum anderen wurde das Wachstumsverhalten des Kindes im Kleinkindalter untersucht.

Die Ursachenanalyse ergab, dass überdurchschnittlich viele Mütter die Diagnose einer Plazentainsuffizienz hatten, welche mit dem Auftreten von wachstumsretardierten Kindern in Zusammenhang gebracht wird. Ferner gab es keine überdurchschnittlich hohen Anteile an Müttern mit Nikotin- oder Alkoholkonsum während der Schwangerschaft oder mit dem Vorliegen chronischen Erkrankungen, die das Geburtsgewicht beeinflussen.

Das Wachstumsverhalten der Kinder im Kleinkindalter ergab, dass bis zum Alter von einem Jahr (zur Untersuchung U6) 89% der Kinder mit der Körperlänge in dem populationsspezifischen Normbereich lagen und damit spontanes Aufholwachstum gezeigt hatten. Dieser Anteil blieb bis zum Untersuchungszeitpunkt weitgehend stabil. Auffallend war, dass unter den Kindern, die kein solches Aufholwachstum gezeigt hatten, der Anteil ursprünglich symmetrisch wachstumsretardierter Kinder besonders hoch war. Ferner lagen deren elternabhängige genetische Zielgrößen für Mädchen und Jungen durchschnittlich 7,8 Zentimeter beziehungsweise 5,7 Zentimeter unter derer mit spontanem Aufholwachstum.

Außerdem wurde das Wachstum unter Somatropintherapie von zehn Kindern derselben Geburtsjahre ohne spontanes Aufholwachstum untersucht. In durchschnittlich 6,1 Therapiejahren mit 35µg Somatropin pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag holten sie ein Wachstumsdefizit von 2,13 SDS (standard deviation score) auf. Die größte Wachstumsgeschwindigkeit wurde dabei im ersten Therapiejahr beobachtet. Auch ihre genetische Zielgröße lag deutlich unter der Norm.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P: *International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age*. Pediatrics 111, 1253-1261 (2003)
2. Wollmann HA: *Intrauterine Wachstumsretardierung*. Monatsschr Kinderheilkd 146, 714-726 (1998)
3. Pollack RN, Divon MY: *Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology*. Clin Obstet Gynecol 35, 99-107 (1992)
4. Meyer S, Raisig A, Gortner L, Ong MF, Bucheler M, Tutdibi E: *In utero tobacco exposure: the effects of heavy and very heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal State of Saarland, Germany*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 146, 37-40 (2009)
5. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P: *Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study*. Am J Obstet Gynecol 192, 1856-62; discussion 1862-3 (2005)
6. Chiolero A, Bovet P, Paccaud F: *Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: the EDEN study*. Swiss Med Wkly 135, 525-30 (2005)
7. Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ: *The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review*. Placenta 26 Suppl A, S81-6 (2005)
8. Kramer MS: *Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis*. Bull World Health Organ 65, 663-737 (1987)
9. Thale V, Schlitt A: *[Effects of alcohol and smoking in pregnancy]*. Der Internist 52, 1185-90 (2011)
10. Eggermann T, Wollmann HA, Kuner R, Eggermann K, Enders H, Kaiser P, Ranke MB: *Molecular studies in 37 Silver-Russell syndrome patients: frequency and etiology of uniparental disomy*. Hum Genet 100, 415-9 (1997)
11. Eggermann T, Mergenthaler S, Eggermann K, Ranke MB, Wollmann HA: *Segmental uniparental disomy of 7q31-qter is rare in Silver-Russell syndrome*. Clin Genet 60, 395-6 (2001)
12. Saenger P, Reiter E: *Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder*. Int J Pediatr Endocrinol. 2012, 1-12 (2012)
13. Meyer E, Wollmann HA, Eggermann T: *Genomic characterisation of C7orf10 in Silver-Russell syndrome patients*. J Med Genet 40, e44 (2003)
14. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J: *Children Born Small-for-Gestational Age: Postnatal Growth and Hormone Status*. Horm Res 49, 7-13 (1998)
15. Lundgren EM, Cnattingius S, Johnsson B, Tuvemo T: *Prediction of adult height and risk of overweight in females born small-for-gestational-age*. Paediatr Perinat Epidemiol. 17, 156-163 (2003)
16. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P: *Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age*. Pediatr Res 43, 808-812 (1998)
17. Albertsson-Wikland K, Karlberg J: *Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth*. Acta Paediatr Suppl 399, 64-70 (1994)

18. Dijkhoorn MJ, Visser GH, Touwen BC, Huisjes HJ: *Apgar score, meconium and acidemia at birth in small-for-gestational age infants born at term, and their relation to neonatal neurological morbidity.* Br J Obstet Gynaecol 94, 873-9 (1987)
19. Lundgren EM, Cnattingius S, Johnsson B, Tuvemo T: *Intellectual and Psychological Performance in Males Born Small for Gestational Age.* Horm Res 59, 139-141 (2003)
20. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Leger J: *School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study.* Pediatrics 108, 111-115 (2001)
21. Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS: *Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years.* J Pediatr 138, 87-91 (2001)
22. Andersson HW, Gotlieb SJ, Nelson KG: *Home environment and cognitive abilities in infants born small-for-gestational-age.* Acta Obstet Gynecol Scand Suppl 165, 82-6 (1997)
23. Noeker M: *Neurocognitive development in children experiencing intrauterine growth retardation and born small for gestational age: pathological, constitutional and therapeutic pathways.* Horm Res 64 Suppl 3, 83-8 (2005)
24. Stathis S, O'Callaghan M, Williams G, Najman J, Andersen M, Bor W: *Behavioural and cognitive associations of short stature at 5 years.* J Paediatr Child Health 35, 562-567 (1999)
25. Barker DJ: *Intrauterine programming of adult disease.* Mol Med Today 1, 418-23 (1995)
26. Herold G. *Innere Medizin eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis (Herold, Köln, 2006).*
27. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM: *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth.* Diabetologia 36, 62-7 (1993)
28. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, Avila A, Salazar T, Soto N, Iniguez G, Dunger DB: *Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children.* Diabetologia 48, 2609-14 (2005)
29. Law CM, Martyn CN, Fall CH, Osmond C: *Raised adult blood pressure linked to failure to achieve growth potential in utero.* Bmj 312, 1479 (1996)
30. Jensen RB, Chellakooty M, Vielwerth S, Vaag A, Larsen T, Greisen G, Skakkebaek NE, Scheike T, Juul A: *Intrauterine growth retardation and consequences for endocrine and cardiovascular diseases in adult life: does insulin-like growth factor-I play a role?* Horm Res 60 Suppl 3, 136-48 (2003)
31. Wollmann: *Zu Klein bei der Geburt - Wachstum und Landzeitkonsequenzen.* Monatsschr Kinderheilkd 152, 528-535 (2004)
32. <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/235/umfrage/anzahl-der-geburten-seit-1993/> (Datum des letzten Zugriffs: 24.01.2013).
33. Semba R D BMW, Martin W, *Nutrition and health in developing countries - Nutrition and health series, 2nd edition, p 115-125; Humana Press, Totowa NJ, 2008.*
34. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaider A, Schemper M: *A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation.* Br J Obstet Gynaecol 104, 450-9 (1997)

35. de Zegher F, Hokken-Koelega A: *Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term.* Pediatrics 115, e458-62 (2005)
36. Chernausek SD, Breen TJ, Frank GR: *Linear growth in response to growth hormone treatment in children with short stature associated with intrauterine growth retardation: the National Cooperative Growth Study experience.* J Pediatr 128, S22-S27 (1996)
37. vanPareeren Y, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M, Hokken-Koelega A: *Adult height after long term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomised, double-blind, dose-response GH trial.* J Clin Endocrinol & Metab 88, 3584-3590 (2003)
38. Maiorana A, Cianfarani S: *Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age.* Pediatrics 124, e519-31 (2009)
39. Lee PA, Savendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, Snajderova M, Rakov V, Pedersen BT, Christesen HT: *Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies.* Int J Pediatr Endocrinol 2012, 22 (2012)
40. Boguszewski M, Albertsson-Wikland K, Aronsson S: *Growth hormone treatment of short children born small-for-gestational age: the Nordic Multicentre Trial.* Acta Paediatr 87, 257-263 (1998)
41. deZegher F, Maes M, SEGargosky, al e: *High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab 81, 1887-1892 (1996)
42. Chatelain PG, Job JC, Blanchard J, al e: *Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth retarded children.* J Endocrinol Metab 78, 1454-1460 (1994)
43. Sas T, Waal Wd, Mulder P: *Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double-blind, dose-response trial.* J Clin Endocrinol Metab 84, 3064-3070 (1999)
44. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Lofstrom A, Jonsson B, Rosenfeld RG: *Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years.* J Clin Endocrinol Metab 85, 2816-21 (2000)
45. Czernichow P, Fjellestad-Paulsen A: *Growth Hormone in the Treatment of Short Stature in Young Children with Intrauterine Growth Retardation.* Horm Res 49, 23-27 (1998)
46. de Zegher F, Ong KK, Ibanez L, Dunger DB: *Growth hormone therapy in short children born small for gestational age.* Horm Res 65 Suppl 3, 145-52 (2006)
47. van Dijk M, Mulder P, Houdijk M, Mulder J, Noordam K, Odink RJ, Rongen-Westerlaken C, Voorhoeve P, Waelkens J, Stokvis-Brantsma J, Hokken-Koelega A: *High serum levels of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) during high-dose GH treatment in short children born small for gestational age.* J Clin Endocrinol Metab 91, 1390-6 (2006)
48. Dahlgren J, Wikland KA: *Final height in short children born small for gestational age treated with growth hormone.* Pediatr Res 57, 216-22 (2005)
49. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, Bona G, Tinelli C, Tato L: *Effect of different growth hormone dosages on the growth velocity in children born small for gestational age.* Horm Res 61, 98-102 (2004)

50. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, Wajnrajch MP, Saenger P: *Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis*. Horm Res 65 Suppl 3, 153-9 (2006)
51. Bozzola E, Lauriola S, Messina MF, Bona G, Wasniewska M, Bozzola M, Tato L: *The risk of diabetes mellitus in children born small for gestational age and treated with recombinant growth hormone*. J Pediatr Endocrinol Metab 18, 63-7 (2005)
52. Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N, Boonstra V: *Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment of children born small for gestational age*. Horm Res 62 Suppl 3, 149-54 (2004)
53. Hokken-Koelega AC, Sas T, van Pareren Y: *Effects of long-term growth hormone treatment on body composition, carbohydrate metabolism, blood pressure and lipids in short children born small for gestational age*. Horm Res 59 Suppl 1, 138 (2003)
54. de Zegher F, Ong K, van Helvoirt M, Mohn A, Woods K, Dunger D: *High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab 87, 148-51 (2002)
55. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P: *Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database*. Horm Res 68 Suppl 5, 41-7 (2007)
56. Hokken-Koelega AC, De Waal WJ, Sas TC, Van Pareren Y, Arends NJ: *Small for gestational age (SGA): endocrine and metabolic consequences and effects of growth hormone treatment*. J Pediatr Endocrinol Metab 17 Suppl 3, 463-9 (2004)
57. Voigt M, Schneider K, Jährig K: *Analyse des Geburtsgutes des Jahrgangs 1992 der Bundesrepublik Deutschland*. Geburtsh u Frauenheilk 56, 550-558 (1996)
58. Weller U, Jorch G: *Aktuelle Perzentilenkurven für Körpergewicht, Körperlänge und Kopfumfang von Neugeborenen ab 25. SSW*. Monatsschr Kinderheilkd 141, 665-669 (1993)
59. Reinken L, vanOost G: *Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder von 0 bis 18 Jahren*. Klin Pädiatr 204, 129-133 (1992)
60. Tanner JM. Use and abuse of growth standards. In: Falkner F. and Tanner J.M.: "Human Growth", 2nd ed., Vol 3, pp 95-109, Plenum Press, New York, 1986
61. Pomerance JJ: *Management of short children born small for gestational age*. Pediatrics 112, 180-2 (2003)
62. Vohr BR, Oh W: *Growth and development in preterm infants small for gestational age*. J Pediatr 103, 941-5 (1983)
63. Caliebe J, Martin DD, Ranke MB, Wit JM: *The Auxological and Biochemical Continuum of Short Children Born Small for Gestational Age (SGA) or with Normal Birth Size (Idiopathic Short Stature)*. Int J Pediatr Endocrinol 2010, 7 (2010)
64. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A: *An adjustable fetal weight standard*. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 6, 168-74 (1995)
65. [www.gestation.net/birthweight\\_centiles/birthweight\\_centiles.htm](http://www.gestation.net/birthweight_centiles/birthweight_centiles.htm) (Datum des letzten Zugriffs: 16.01.2013).
66. Campbell S, Warsof SL, Little D, Cooper DJ: *Routine ultrasound screening for the prediction of gestational age*. Obstet Gynecol 65, 613-20 (1985)

67. Holzgreve W GA, Ludwig M, Schneider K-T M, Schlutze-Mosgau A. Normale Schwangerschaft und Geburt. In: Diedrich K, Holzgreve W , Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider K-T M, Weiss M: Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Aufl., 327-343, Springer, Heidelberg (2007).
68. Wollmann H: *Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology*. Horm Res 49, 1-6 (1998)
69. Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P: *An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981)*. Acta paediatrica Scandinavica 80, 756-62 (1991)
70. May R: *Prepregnancy weight, inappropriate gestational weight gain, and smoking: Relationships to birth weight*. Am J Hum Biol 19, 305-10 (2007)
71. La Merrill M, Stein CR, Landrigan P, Engel SM, Savitz DA: *Prepregnancy body mass index, smoking during pregnancy, and infant birth weight*. Ann Epidemiol 21, 413-20 (2011)
72. [http://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/2001/complete\\_report/pdfs/chp2.pdf](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2001/complete_report/pdfs/chp2.pdf) (Zeitpunkt des letzten Zugriffs: 17.01.2013).
73. Cnattingius S: *The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes*. Nicotine Tob Res 6 Suppl 2, 125-40 (2004)
74. [http://www.qs-nrw.de/fileadmin/qsnrw/doc/Statistiken\\_2002/16NI\\_Gesamt\\_NRW\\_2002.pdf](http://www.qs-nrw.de/fileadmin/qsnrw/doc/Statistiken_2002/16NI_Gesamt_NRW_2002.pdf) (letzter Zugriff: 17.01.2013).
75. Blickstein I: *Growth aberration in multiple pregnancy*. Obstetrics and gynecology clinics of North America 32, 39-54, viii (2005)
76. Krampfl E, Hirtenlehner K, Strohmer H: Mehrlinge In: Schneider H, Husslein P, Schneider K-T M: Die Geburtshilfe, 3. Aufl., 799-816, Springer, Heidelberg, 2006.
77. Kristensen S, Salihu HM, Keith LG, Kirby RS, Fowler KB, Pass MA: *SGA subtypes and mortality risk among singleton births*. Early Hum Dev 83, 99-105 (2007)
78. De Reu PA, Oosterbaan HP, Smits LJ, Nijhuis JG: *Avoidable mortality in small-for-gestational-age children in the Netherlands*. J Perinat Med 38, 311-8 (2010)
79. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Dougherty GE, Willis DM, Usher RH: *Determinants of fetal growth and body proportionality*. Pediatrics 86, 18-26 (1990)
80. Davies DP: *Size at birth and growth in the first year of life of babies who are overweight and underweight at birth*. Proc Nut Soc 39, 25-33 (1980)
81. Lelong N, Blondel B, Kaminski M: *[Smoking during pregnancy in France between 1972 to 2003: Results from the national perinatal surveys]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 40, 42-9 (2011)
82. Roquer JM, Figueras J, Botet F, Jimenez R: *Influence on fetal growth of exposure to tobacco smoke during pregnancy*. Acta Paediatr 84, 118-21 (1995)
83. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M: *Cigarette, alcohol, and coffee consumption and prematurity*. Am J Public Health 82, 87-90 (1992)
84. Behrens O, Goeschen K, Schneider J: *[Smoking as a risk factor in pregnancy? Epidemiology of smoking and sequelae in pregnancy]*. Z Geburtshilfe Perinatol 191, 225-9 (1987)
85. Koch S, Vilser C, Gross W, Schleussner E: *[Smoking during pregnancy: risk for intrauterine growth retardation and persisting microsomia]*. Z Geburtshilfe Neonatol 216, 77-81 (2012)
86. Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J: *Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the*

- risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. BJOG 118, 1411-21 (2011)*
87. Scott A, Moar V, Ounsted M: *The relative contributions of different maternal factors in small-for-gestational-age pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 12, 157-65 (1981)*
  88. von Dadelszen P, Magee LA, Taylor EL, Muir JC, Stewart SD, Sherman P, Lee SK: *Maternal hypertension and neonatal outcome among small for gestational age infants. Obstet Gynecol 106, 335-9 (2005)*
  89. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Nicola S, Colonna L, Iasci A: *Maternal high-risk factors and severity of growth deficit in small for gestational age infants. Early Hum Dev 38, 35-43 (1994)*
  90. *National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 163, 1691-712 (1990)*
  91. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U: *The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth 9, 8 (2009)*
  92. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J: *Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. J Nutr 133, 1674S-1683S (2003)*
  93. Salihu HM, Mbah AK, Alio AP, Kirby RS: *AGA-primed uteri compared with SGA-primed uteri and the success of subsequent in utero fetal programming. Obstet Gynecol 111, 935-43 (2008)*
  94. Audi L, Esteban C, Carrascosa A, Espadero R, Perez-Arroyo A, Arjona R, Clemente M, Wollmann H, Fryklund L, Parodi LA: *Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism (d3/fl-GHR) genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. J Clin Endocrinol Metab (2006)*
  95. Karlberg J, Albertsson-Wikland K: *Growth in full-term small for gestational age infants: from birth to final height. Pediatr Res 38, 733-739 (1995)*
  96. Karlberg JP, Albertsson-Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC: *The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. Horm Res 48 Suppl 1, 17-24 (1997)*
  97. Ranke MB, Guilbaud O, Lindberg A, Cole T: *Prediction of the growth response in children with various growth disorders treated with growth hormone: analyses of data from the Kabi Pharmacia International Growth Study. International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study. Acta Paediatr Suppl 82 Suppl 391, 82-8; discussion 89 (1993)*
  98. Boguszewski M, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K: *Changes in serum IGF-1 and IGFBP-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. J Clin Endocrinol Metab 81, 3902-3908 (1996)*
  99. Simon D, Leger J, Carel JC: *Optimal use of growth hormone therapy for maximizing adult height in children born small for gestational age. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22, 525-37 (2008)*
  100. Chernausk SD: *Treatment of short children born small for gestational age: US perspective, 2005. Horm Res 64 Suppl 2, 63-6 (2005)*
  101. Zucchini S, Cacciari E, Balsomo A: *Final height of short subjects of low birth weight with and without growth hormone treatment. Arch Dis Child 84, 340-343 (2001)*



102. Azcona C, Albanese A, Bareille P, Stanhope R: *Growth hormone treatment in growth hormone-sufficient and -insufficient children with intrauterine growth retardation/ Silver Russel syndrome*. Horm Res 50, 22-27 (1998)
103. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P: *Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment*. J Clin Endocrinol Metab 89, 1234-9 (2004)
104. Hokken-Koelega AC, van Pareren Y, Sas T, Arends N: *Final height data, body composition and glucose metabolism in growth hormone-treated short children born small for gestational age*. Horm Res 60 Suppl 3, 113-4 (2003)
105. Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C, Robinson EM, Breier BH, Richards GE, Hofman PL: *Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age*. J Pediatr 142, 113-6 (2003)

## 7 Anhang

fetale Faktoren	maternale Faktoren	plazentare Faktoren	demographische Faktoren
<b>Chromosomenaberrationen</b>	<b>Medizinische Kondition</b>	<b>strukturelle Störungen</b>	<b>mütterl. Alter</b>
Trisomie 21 (Down Syndrom)	arterieller Hypertonus	einzelne Nabelschnurarterie	sehr junges Alter
Trisomie 18 (Edward Syndrom)	Nierenerkrankungen		sehr altes Alter
Monosomie x (Turner Syndrom)	Diabetes mellitus	Placenta velamentosa	<b>mütterl. Körpergröße</b>
Trisomie 13 (Patau Syndrom)	Kollagenosen (z.B. SLE)	Placenta bilobata	<b>mütterl. Körpergewicht</b>
	mütterl. Hypoxämie (zyanotische Herzvitien, chronische Anämie, chronische Lungenerkrankung)	plazentare Hämangiome	
<b>andere chromosomale Abnormitäten</b>		Placentainfarkt/ fokale Läsionen	<b>Mütterl. und väterl. ethnische Abstammung</b>
autosomale Deletionen			
Ringchromosomen			<b>Parität</b>
	<b>Infektionen</b>		Nullipara
<b>Genetische Erkrankungen</b>	Toxoplasmose		Grand Multipara
Achondroplasie	Rubella	<b>Insuffiziente uteroplacentare Perfusion</b>	<b>mütterl. Vergangenheit</b>
Bloom Syndrom	Cytomegalievirus	suboptimale Implantation	frühere SGA-Geburt
	Herpesvirus		
<b>angeborene Anomalien</b>	Malaria	Placenta praevia	
Potter Syndrom	Trypanosomiasis	tiefe Placentainsertion	
kardiale Abnormitäten	HIV	Placentabruption	
	<b>Ernährungsstatus</b>		
	geringes Körpergewicht zu Beginn der Schwangerschaft		
	geringe Gewichtszunahme während der Schwangerschaft		
	<b>Substanzgebrauch/ -missbrauch</b>		<b>andere Faktoren</b>
	Zigarettenrauchen		<b>multiple Gestation</b>
	Alkoholabusus		besonders schwerwiegend bei geteilter fetalen Perfusion
	Konsum illegaler Drogen		
	Therapeutische Medikamenteneinnahme (bspw. Vit-K-Antagonisten, Antikonvulsiva, Chemotherapeutika, Folsäureantagonisten)		

Tabelle 12: Risikofaktoren für eine SGA-Geburt nach Lee et al.(1)

<b>Fragebogen zum SGA-Screening-Projekt</b>			
Familienname des Kindes	_____		
Vorname des Kindes	_____		
Geburtsdatum	_____		
Geburtsklinik	_____		
Straße	_____		
Wohnort	_____		
Telefonnummer	_____		
Kinderarzt	_____		
<b>Eltern:</b>		<b>Geburt mit Kaiserschnitt</b>	
Größe der Mutter	__,__m	nein	ja, warum?
Größe des Vaters	__,__m		
<b>Schwangerschaft</b>			
Erkrankungen der Mutter			
Herzerkrankungen:			
Chronisch Lungenerkrankungen:			
Nierenerkrankungen:			
Blutarmut (Anämie):			
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen:			
Sonstige:			
Infektionen in der Schwangerschaft		nein	ja, welche?
Medikamente in der Schwangerschaft:		nein	ja, welche?
Alkoholkonsum in der Schwangerschaft:		nein	Menge/Tag
Nikotinkonsum in der Schwangerschaft:		nein	Zigaretten/Tag
Andere Auffälligkeiten (z.B. vorzeitige Blutungen/Wehen):			
<b>Vorsorgeuntersuchungen</b>			
U6:	Größe: __cm	Gewicht: ____g	Kopfumfang: __cm
	Datum:		
Sonstige Bemerkungen:			
U7:	Größe: __cm	Gewicht: ____g	Kopfumfang: __cm
	Datum:		
Sonstige Bemerkungen:			
U8:	Größe: __cm	Gewicht: ____g	Kopfumfang: __cm
	Datum:		
Sonstige Bemerkungen:			

Abbildung 8: Design des verwendeten Fragebogens

**Fragebogen zum SGA-Screening-Projekt (Seite2)**

**Aktuelles Alter:** \_\_\_\_ Jahre \_\_\_\_ Monate

**Aktuelle Größe:** \_\_\_\_\_ cm

**Aktuelles Gewicht:** \_\_\_\_\_ kg

**Abbildung 9:** Design des verwendeten Fragebogens (Teil 2)

Krankenhaus	Art der Retardierung	1995	1996	1997	1998	1999	2000	SUMME
<b>Ev. Krankenhaus BI, Gilead</b>	SGA <sub>G</sub>	20 (1,76%)	21 (1,76%)	25 (1,74%)	41 (3,46%)	31 (2,62%)	19 (1,60%)	157 (2,15%)
	SGA <sub>L</sub>	27 (2,37%)	33 (2,82%)	29 (2,02%)	26 (2,19%)	24 (2,03%)	24 (2,02%)	163 (2,23%)
	SGA <sub>GL</sub>	22 (1,93%)	19 (1,54%)	35 (2,43%)	18 (1,52%)	26 (2,20%)	26 (2,19%)	145 (1,99%)
	Σ*	1138 (6,06%)	1169 (6,16%)	1439 (6,18%)	1186 (7,17%)	1181 (6,86%)	1186 (5,82%)	7299 (6,37%)
<b>Städt. Klinikum Bielefeld Mitte</b>	SGA <sub>G</sub>	19 (1,98%)	19 (1,99%)	12 (1,20%)	15 (1,66%)	10 (1,00%)	18 (1,63%)	93 (1,57%)
	SGA <sub>L</sub>	29 (3,02%)	19 (1,99%)	23 (2,29%)	20 (2,21%)	19 (1,91%)	20 (1,81%)	130 (2,19%)
	SGA <sub>GL</sub>	17 (1,77%)	16 (1,67%)	11 (1,10%)	15 (1,66%)	13 (1,31%)	10 (0,90%)	82 (1,38%)
	Σ*	961 (6,76%)	956 (5,65%)	1004 (4,58%)	906 (5,52%)	996 (4,22%)	1105 (4,34%)	5928 (5,15%)
<b>Privatklinik Dr. Kramer</b>	SGA <sub>G</sub>	5 (2,15%)	9 (3,11%)	3 (1,20%)	3 (1,21%)	1 (0,41%)	3 (1,36%)	24 (1,62%)
	SGA <sub>L</sub>	2 (0,86%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	4 (1,62%)	3 (1,22%)	5 (2,26%)	14 (0,94%)
	SGA <sub>GL</sub>	1 (0,43%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,40%)	0 (0,00%)	2 (0,90%)	4 (0,27%)
	Σ*	233 (3,43%)	289 (3,11%)	250 (1,20%)	247 (3,24%)	245 (1,63%)	221 (4,52%)	1485 (2,83%)
<b>St. Elisabeth Hospital GT</b>	SGA <sub>G</sub>	25 (2,09%)	11 (0,99%)	10 (0,91%)	9 (0,87%)	12 (1,15%)	9 (0,84%)	76 (1,16%)
	SGA <sub>L</sub>	19 (1,59%)	25 (2,25%)	20 (1,82%)	14 (1,36%)	16 (1,54%)	18 (1,69%)	112 (1,71%)
	SGA <sub>GL</sub>	15 (1,26%)	12 (1,08%)	9 (0,82%)	9 (0,87%)	6 (0,58%)	7 (0,66%)	58 (0,89%)
	Σ*	1195 (4,94%)	1111 (4,32%)	1097 (3,56%)	1031 (3,10%)	1042 (3,26%)	1068 (3,18%)	6544 (3,76%)
<b>Städt. Klinikum Gütersloh</b>	SGA <sub>G</sub>	14 (1,92%)	22 (2,68%)	12 (1,28%)	17 (2,04%)	14 (1,69%)	9 (1,20%)	88 (1,80%)
	SGA <sub>L</sub>	25 (3,42%)	16 (1,95%)	13 (1,39%)	16 (1,92%)	13 (1,57%)	10 (1,33%)	93 (1,90%)
	SGA <sub>GL</sub>	22 (3,01%)	13 (1,59%)	17 (1,81%)	7 (0,84%)	8 (0,97%)	7 (0,93%)	74 (1,51%)
	Σ*	730 (8,36%)	820 (6,22%)	938 (4,48%)	832 (4,81%)	829 (4,22%)	750 (3,47%)	4899 (5,21%)
<b>Ev. Krhs. Rheda-Wiedenbrück</b>	SGA <sub>G</sub>	15 (2,53%)	11 (1,94%)	19 (2,81%)	11 (1,67%)	6 (0,93%)	14 (2,37%)	76 (2,04%)
	SGA <sub>L</sub>	6 (1,01%)	4 (0,71%)	4 (0,59%)	2 (0,30%)	7 (1,08%)	4 (0,68%)	27 (0,72%)
	SGA <sub>GL</sub>	9 (1,52%)	4 (0,71%)	3 (0,44%)	5 (0,76%)	2 (0,31%)	3 (0,51%)	26 (0,70%)
	Σ*	594 (5,05%)	566 (3,36%)	675 (3,85%)	658 (2,74%)	647 (2,32%)	591 (3,55%)	3731 (3,46%)
<b>Ev. Johannes Krhs. Bielefeld</b>	SGA <sub>G</sub>	15 (2,17%)	12 (1,73%)	12 (1,65%)	13 (1,97%)	10 (1,74%)	10 (1,90%)	72 (1,86%)
	SGA <sub>L</sub>	4 (0,58%)	11 (1,59%)	5 (0,69%)	2 (0,30%)	2 (0,35%)	2 (0,38%)	26 (0,67%)
	SGA <sub>GL</sub>	5 (0,72%)	8 (1,16%)	6 (0,83%)	6 (0,91%)	4 (0,69%)	2 (0,38%)	31 (0,80%)
	Σ*	690 (3,48%)	692 (4,48%)	727 (3,16%)	661 (3,18%)	576 (2,78%)	527 (2,66%)	3873 (3,33%)
<b>Franziskus Hospital BI</b>	SGA <sub>G</sub>	21 (2,91%)	9 (1,20%)	21 (2,42%)	16 (1,82%)	25 (2,85%)	14 (1,58%)	106 (2,13%)
	SGA <sub>L</sub>	7 (0,97%)	6 (0,80%)	13 (1,50%)	13 (1,48%)	22 (2,51%)	22 (2,48%)	83 (1,67%)
	SGA <sub>GL</sub>	9 (1,25%)	6 (0,80%)	8 (0,92%)	7 (0,79%)	11 (1,26%)	4 (0,45%)	45 (0,90%)
	Σ*	722 (5,12%)	749 (2,80%)	868 (4,84%)	881 (4,09%)	876 (6,62%)	887 (4,51%)	4983 (4,70%)
<b>Städt. Klinikum Bielefeld Rosenhöhe</b>	SGA <sub>G</sub>	20 (3,01%)	13 (1,83%)	11 (1,41%)	23 (2,57%)	***	9 (1,20%)	76 (2,00%)
	SGA <sub>L</sub>	13 (1,95%)	14 (1,97%)	10 (1,28%)	20 (2,23%)	***	11 (1,46%)	68 (1,79%)
	SGA <sub>GL</sub>	6 (0,90%)	9 (1,27%)	7 (0,90%)	11 (1,23%)	***	4 (0,53%)	37 (0,97%)
	Σ*	665 (5,86%)	711 (5,06%)	782 (3,58%)	895 (6,03%)	***	752 (3,19%)	3805 (4,76%)
<b>Privatklinik Dr. Hartog BI</b>	SGA <sub>G</sub>	5 (2,07%)	4 (1,62%)	7 (2,73%)	0 (0,00%)	6 (2,21%)	0 (0,00%)	22 (1,43%)
	SGA <sub>L</sub>	2 (0,83%)	1 (0,40%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (1,10%)	0 (0,00%)	6 (0,39%)
	SGA <sub>GL</sub>	3 (1,24%)	1 (0,40%)	0 (0,00%)	1 (0,37%)	5 (1,84%)	0 (0,00%)	10 (0,65%)
	Σ*	242 (4,13%)	247 (2,43%)	256 (2,73%)	272 (0,37%)	272 (5,15%)	250 (0,00%)	1539 (2,47%)
<b>SUMME</b>	SGA <sub>G</sub>	159 (2,22%)	130 (1,78%)	132 (1,64%)	148 (1,96%)	115 (1,53%)	106 (1,44%)	<b>790 (1,79%)</b>
	SGA <sub>L</sub>	134 (1,87%)	129 (1,76%)	117 (1,46%)	117 (1,55%)	109 (1,45%)	117 (1,59%)	<b>722 (1,64%)</b>
	SGA <sub>GL</sub>	109 (1,52%)	88 (1,20%)	96 (1,19%)	80 (1,06%)	75 (1,00%)	65 (0,89%)	<b>512 (1,16%)</b>
	Σ*	7170 (5,61%)	7310 (4,75%)	8036 (4,29%)	7569 (4,56%)	7500 (3,99%)	7337 (3,93%)	<b>44086 (4,59%)</b>

\*: Summe aller Geburten in dem Jahr -(Anteil der SGA-Geburten an allen Geburten in %)

Tabelle 13: Auflistung aller SGA-Geburten nach Art der Wachstumsretardierung

Krankenhaus		1995	1996	1997	1998	1999	2000	Summe
Ev. Krankenhaus BI, Gilead	Briefe versandt	26	31	44	51	51	43	246
	davon beantwortet zurück	10	15	28	30	25	20	128
	keine aktuelle Adresse	40	36	43	34	27	22	202
	Kind perinatal verstorben	3	5	2	0	3	4	17
	Summe	69	72	89	85	81	69	465
Städt. Klinikum Bielefeld Mitte	Briefe versandt	18	21	18	23	20	18	118
	davon beantwortet zurück	7	7	7	7	12	8	48
	keine aktuelle Adresse	44	27	22	24	18	28	163
	Kind perinatal verstorben	3	5	4	3	1	2	18
	bereits in amb. Kontrolle	0	1	2	0	3	0	6
Summe	65	54	46	50	42	48	305	
Privatklinik Dr. Kramer	Briefe versandt	2	5	2	5	2	10	26
	davon beantwortet zurück	2	3	0	3	2	7	17
	keine aktuelle Adresse	6	4	1	4	2	1	18
	Summe	8	9	3	9	4	11	44
St. Elisabeth Hospital GT	Briefe versandt	23	22	16	11	17	17	106
	davon beantwortet zurück	12	14	10	5	9	11	61
	keine aktuelle Adresse	35	26	21	19	16	18	135
	Kind perinatal verstorben	1	0	0	0	0	0	1
	bereits in amb. Kontrolle	0	0	1	0	0	0	1
Summe	59	48	38	30	33	35	243	
Städt. Klinikum Gütersloh	Briefe versandt	18	23	10	19	14	9	93
	davon beantwortet zurück	6	12	3	7	10	4	42
	keine aktuelle Adresse	43	25	31	21	21	17	158
	Kind perinatal verstorben	0	3	1	0	0	0	4
Summe	61	51	42	40	35	26	255	
Ev. Krhs. Rheda- Wiedenbrück	Briefe versandt	16	7	12	13	7	9	64
	davon beantwortet zurück	9	4	7	9	5	4	38
	keine aktuelle Adresse	14	12	14	5	7	12	64
	Kind perinatal verstorben	0	0	0	0	1	0	1
Summe	30	19	26	18	15	21	129	
Ev. Johannes Krhs. Bielefeld	Briefe versandt	7	13	9	7	8	4	48
	davon beantwortet zurück	1	6	4	2	5	2	20
	keine aktuelle Adresse	16	17	14	12	8	10	77
	Kind perinatal verstorben	1	1	0	1	0	0	3
Summe	24	31	23	20	16	14	128	
Franziskus Hospital BI	Briefe versandt	8	7	16	17	18	15	81
	davon beantwortet zurück	5	4	7	7	4	11	38
	keine aktuelle Adresse	30	15	24	18	40	22	149
	Kind perinatal verstorben	0	0	2	1	0	3	6
Summe	38	22	42	36	58	40	236	
Städt. Klinikum Bielefeld Rosenhöhe	Briefe versandt	10	21	6	36	*	11	84
	davon beantwortet zurück	5	10	2	14	*	4	35
	keine aktuelle Adresse	29	13	21	18	*	12	93
	Kind perinatal verstorben	0	1	1	0	*	1	3
	bereits in amb. Kontrolle	0	1	0	0	*	0	1
Summe	39	36	28	54	*	24	181	
Privatklinik Dr. Hartog	Briefe versandt	6	0	0	1	6	0	13
	davon beantwortet zurück	5	0	0	1	3	0	9
	keine aktuelle Adresse	4	6	7	0	8	0	25
	Summe	10	6	7	1	14	0	38
<b>alle Kliniken insgesamt</b>	Briefe versandt	134	150	133	183	143	136	879
	davon beantwortet zurück	62	75	68	85	75	71	436
	keine aktuelle Adresse	261	181	191	155	139	142	1059
	Kind perinatal verstorben	8	15	10	5	5	10	53
	bereits in amb. Kontrolle	0	2	3	0	3	0	8
Summe	403	348	344	343	298	288	2024	

Tabelle 14: Auflistung aller ermittelten Adressen und Rückläufern (\* nicht ermittelbar)

## **8 Danksagung**

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Johannes Otte für die durchgehend lehrreiche und außerordentlich freundliche Betreuung und die ständige Hilfestellung bei Fragen zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Ebenso möchte ich den Chefärztinnen und Chefarzten der beteiligten Kliniken für die Kooperation bei der Datenerhebung und der Einsicht in die Geburtenbücher meinen Dank aussprechen. Diese sind: Frau Dr. med. Elfi Liman (Ev. Johannes Krankenhaus), Prof. Dr. Joachim Volz (Städt. Kliniken Bielefeld), Prof. Dr. med. Dr. h.c. Friedrich Degenhardt (Franziskus Hospital), Dr. med. Friedrich Hartog (Privatklinik Dr. Hartog), Dr. med. Joachim Hulde (Städt. Klinikum Gütersloh), Dr. med. Klaus Mock (St. Elisabeth Hospital), Dr. med. Dörken (Privatklinik Dörken/Kramer), Dr. med. Schröder und Dr. med. Mecklinger (Ev. Krankenhaus Rheda-Wiedenbrück)

Ferner möchte ich ganz herzlich meiner Schwester Dr. med. Susanne Schaefer danken. Durch ihre große Erfahrung und ihr liebevolles Engagement hat sie mir von Anfang an bis zuletzt stets geholfen, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren und mich davor bewahrt, von dem richtigen Weg abzukommen.

Meinen Eltern gilt mein größter Dank. Ihre bedingungslose Unterstützung und ihr Glaube an mich, haben erst das Studium der Medizin und diese Promotion möglich gemacht. Dafür werde ich Ihnen mein Leben lang dankbar sein!

Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin Emma Elsner. Mit ihrer wissenschaftlichen Qualifikation hat sie mir auch in Stunden des Zweifels immer geduldig zur Seite gestanden. Sie war darüber hinaus in allen Belangen eine große Stütze. Sie hat mir mit ihrem liebevollen Einsatz erst den Freiraum zur Erstellung der Dissertation geschaffen.

## 9 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name, Vorname Axer, Matthias  
Alter 32 Jahre  
Geburtsort Wolfsburg



### **Anfertigung der Dissertation:**

2008 bis 2012 Datenerhebung und Analyse der mit Somatropin  
therapierten Kindern sowie Erstellung der Dissertation

2007 bis 2008 Auswertung der Fragebögen

Dezember 2004 bis Januar 2007 Anfertigung und Versand der Fragebögen

Mai 2004 bis Dezember 2004 Ermittlung des Studienkollektivs mit Namen und  
Adressen

### **Derzeitige Tätigkeit:**

seit September 2008 Arzt in Weiterbildung: Klinik für Anästhesiologie,  
Intensivmedizin und Schmerztherapie; Klinikum  
Nordstadt (Klinikum Region Hannover GmbH)

### **Qualifikationen:**

September 2011 Anerkennung der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin

Mai 2008 Staatsexamen in Humanmedizin an der  
Georg-August-Universität in Göttingen

2001 bis 2008 Studium der Humanmedizin an der  
Georg-August-Universität in Göttingen