

Ein Interview von Prof. Bernhard Schüssler mit Prof. Jörg Dötsch

Was haben wachstumsretardierte Neugeborene mit einem Krokodil gemeinsam, Herr Prof. Dötsch?



Prof. Jörg Dötsch

Leitender Oberarzt und
Chefarztstellvertreter der
Universitätskinderklinik Erlangen
Leiter des Kindernierenzentrums

Frauenheilkunde aktuell: In den letzten Jahren wurde man zunehmend mit Studien konfrontiert, die einen statistischen Zusammenhang zwischen einem wachstumsretardierten Neugeborenen und der Entwicklung verschiedener Krankheiten im späteren Leben aufzeigen konnten, insbesondere Diabetes mellitus, Depressionen etc. Nun sagen solche Zusammenhänge wenig über Ursache und Wirkung aus. Genau dort ist aber in der letzten Zeit Bewegung ins Spiel gekommen, Ihre Arbeitsgruppe ist da ja nicht unwesentlich beteiligt...

Prof. J. Dötsch: Ja, das heutige Verständnis für diese Zusammenhänge kann man unter dem Begriff „peripartale Programmierung“ subsumieren.

Frauenheilkunde aktuell: Und was versteht man unter peripartaler Programmierung?

Prof. J. Dötsch: Wir wissen heute, dass Gene beispielsweise in der Steuerung der Proteinsynthese in der Perinatalzeit abgeschaltet werden. Diese Steuerungsmechanismen kommen meistens aus dem Organismus selbst, gelegentlich aber auch aus dem erweiterten Umfeld eines Organismus.

Frauenheilkunde aktuell: Das hört sich sehr theoretisch an. Könnten Sie dies an einem Beispiel verdeutlichen?

Prof. J. Dötsch: Ein sehr eindrückliches Beispiel für diesen Sachverhalt findet sich bei Reptilien z.B. beim amerikanischen Aligator. 3°C Unterschied in der Temperatur des Sandes, in den er seine Eier ablegt, determiniert, ob es männliche oder weibliche Jungtiere geben wird: Legt der Aligator nämlich seine Eier bei 30 °C Sandtemperatur ab, dann sind alle daraus entstehenden Jungtiere weiblich, bei 33°C alle männlich. Das heisst, der kleine Temperaturunterschied wirkt von aussen im Sinne einer epigenetischen Veränderung oder eines „Programming“, wie es in der Fachsprache heisst.

Frauenheilkunde aktuell: Zurück zum geburtshilflichen Problem, wie lässt sich das übertragen auf den Zusammenhang zwischen SGA und metabolischem Syndrom im späteren Leben?

Prof. J. Dötsch: Nach den neuesten Erkenntnissen gehen wir davon aus, dass eine intrauterine Mangelentwicklung beim Feten im Mutterleib ein Nähr- und Sauerstoffsparprogramm epigenetisch programmiert. Diese Energiemechanismen können im positiven Fall das Überleben des Feten sichern. Wenn sie aber ins postnatale Leben persistieren, haben sie die unangenehme Nebenwirkung, dass die Energie, die dem nun postnatalen Organismus zugeführt wird zu gut genutzt wird, im Zweifelsfalle in Fettgewebe umgesetzt wird, mit der Folge von Adipositas und den Folgeerkrankungen des metabolischen Syndroms.

Frauenheilkunde aktuell: Wenn dem so ist, dann würde man aber doch erwarten, dass die Zusammenhänge viel deutlicher sind und es nicht erst grosse epidemiologische Studien braucht um das zu erkennen?

Prof. J. Dötsch: Leider oder besser gesagt, Gott sei Dank, ergibt sich diese Problemunschärfe einfach dadurch, dass die Diagnose SGA – wie sie ja als Geburtshelfer bestens wissen – nicht klar definiert ist. Die Trennung zwischen nur zu klein oder definitiv zu wenig gelingt ja nicht optimal. Darüber hinaus haben wir heute

noch gar keine Vorstellung, in wie weit dieser Programmierung an einen quantitativen Faktor gebunden ist bzw. ob es während der Gestationszeit für diese Programmierung vulnerablere und weniger vulnerable Zeitpunkte gibt.

Frauenheilkunde aktuell: *Das klingt aber jetzt alles sehr hypothetisch. Gibt es denn auch Beweise, die dieses Konzept stützen?*

Prof. J. Dötsch: Ja, es gibt tierexperimentelle Untersuchungen, an denen wir auch selbst beteiligt sind. Einerseits konnte gezeigt werden, dass, wenn man eine intrauterine Wachstumsretardierung erzeugt – beispielsweise durch eine Proteinmangeldiät beim Muttertier, – der Nachwuchs genau das beschriebene Problem erlebt: Postnatal nimmt er unter hochkalorischer Diät an Gewicht sehr viel schneller zu als seine Alterskameraden, er wird adipös und erleidet dann auch die Folgeerkrankungen wie Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom. Das Gleiche zeigt sich auch bei einem anderen Ansatz, beispielsweise, wenn wir experimentell die uterine Blutversorgung drosseln.

Frauenheilkunde aktuell: *Was gibt Ihnen die Berechtigung, diese tierexperimentellen Ergebnisse auch auf den Menschen zu übertragen?*

Prof. J. Dötsch: Hinweise gibt es aus Studien, welche epidemiologisch die Auswirkungen von Hungerkatastrophen an grossen Bevölkerungskohorten untersucht haben. Zum Beispiel sind diesbezüglich die Auswirkungen der holländischen Hungersnot während des Zweiten Weltkrieges, sowie in China während der Kulturrevolution gut untersucht. Bei beiden Untersuchungen zeigt sich, dass die während dieser Zeit geborenen Nachfahren im Erwachsenenalter signifikant häufiger an Erkrankungen aus dem metabolischen Formenkreis wie z.B. einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind.

Frauenheilkunde aktuell: *Sind diese Daten wirklich unbestritten?*

Prof. J. Dötsch: Es gibt eine weitere Studie, und zwar basierend auf der Hungersnot durch die Belagerung von Leningrad im Zweiten Weltkrieg. Dort lässt sich dieses Phänomen im Hinblick auf Diabetes mellitus Typ 2 nicht nachweisen.

Im Sinne des Konzeptes ist aber auch dieses Studienergebnis sehr plausibel. Im Gegensatz zu Holland hielt nämlich die Mangelversorgung auch noch nach Ende der Belagerung an, das heisst, nicht nur intrauterin sondern auch beim Neugeborenen bestand eine Mangelernährung.

Frauenheilkunde aktuell: *Ergibt sich nicht daraus unter Umständen ein therapeutischer Ansatz: Postpartale Nahrungsrestriktion?*

Prof. J. Dötsch: In der Tat gibt es auch dafür bereits tierexperimentelle Daten. Wenn man nämlich wachstumsretardierte Tiere aus den oben genannten Versuchen postpartal mit weniger Kalorien ernährt, dann lässt sich tatsächlich die Entwicklung des Symptomenkomplexes eines metabolischen Syndroms oder anderer Folgeerkrankungen vermeiden.

Frauenheilkunde aktuell: *Ist das bereits ein möglicher Therapieansatz für mangelentwickelte Kinder?*

Prof. J. Dötsch: Theoretisch ja, in der Praxis fehlen uns die Daten, die uns sicher sein lassen, dass wir mit der Vermeidung des einen (also eines metabolischen Syndroms) nicht durch die Weiterführung der Mangelernährung einen Negativeffekt in einem anderen Bereich wie z. B. dem zentralen Nervensystem in Gang setzen. Im Klartext: Dafür braucht es noch eine Reihe weiterer Erkenntnisse.

Frauenheilkunde aktuell: „Better to early than to small“ ist ja eine von Neonatologen immer wieder ins Spiel gebrachter Slogan, wenn es darum geht, wann beendet man eine wachstumsretardierte Schwangerschaft. Unterstützt die bisherige Datenlage zum Problem der perinatalen Programmierung diese Sichtweise?

Prof. J. Dötsch: Im Prinzip ja, aber auch hier fehlen uns für die klinische Umsetzung die sicheren Erkenntnisse.

Frauenheilkunde aktuell: Kennt man eigentlich auch Substanzen, die in diesem Mechanismus eine Bedeutung haben?

Prof. J. Dötsch: Auch in diesem Bereich tut sich einiges. Eine wichtige Rolle spielt beispielsweise das Fettgewebshormon Leptin. Leptin führt insbesondere beim Nagetier zu einem Rückkoppelungsmechanismus der Menge an Fettgewebe auf den Appetit des Tieres und auch auf den Energiehaushalt. Experimente bei Ratten können zeigen, dass die Reaktion auf Leptin nur in einer bestimmten Phase kurz nach der Geburt geprägt zu werden scheint. Ganz konkret reicht bei der Ratte eine kurzzeitige Behandlung mit Leptin in den ersten Lebenstagen dazu aus, die Tendenz zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms zu verlieren. Leptin ist aber sicher nur eine von vielen Substanzen, die in diesem Zusammenspiel wirksam sind.

Frauenheilkunde aktuell: Gehen wir vom metabolischen Syndrom einmal weg, auch psychische Erkrankungen wie Depressionen, Suizidalität sind ja bei Neugeborenen mit einer intrauterinen Mangelentwicklung im späteren Leben gehäuft. Wie soll man sich das eigentlich erklären?

Prof. J. Dötsch: Da sind die Zusammenhänge sicher viel komplizierter. Wahrscheinlich muss man aber davon ausgehen, dass das Gemeinsame eines metabolischen Syndroms und einer psychiatrischen Erkrankung im Bereich des Neuroendokriniums zu suchen ist. Auch das metaboli-

sche Syndrom wird ja primär nicht bzw. nicht nur auf der Ebene des Fettgewebes ausgelöst, sondern durch Veränderung neuroendokriner Mechanismen. Damit sind wir aber schon sehr nah bei den genannten psychiatrischen Erkrankungen, denn letztere haben ja ebenfalls als Substrat eine Veränderung im Neurotransmitterstoffwechsel.

Frauenheilkunde aktuell: Gibt es Belege dafür?

Prof. J. Dötsch: Ja. Eine Arbeitsgruppe aus Jena konnte kürzlich zeigen, dass bei Ratten, bei denen eine intrauterine Wachstumsrestriktion durch die Gabe von hohen Dosen an Glukokortikoiden pränatal induziert wurde, postpartal Symptome zu finden waren, die einer menschlichen Depression sehr ähnlich waren: Lustlose Ratten, die auch weniger Interesse an der Nahrungsaufnahme zeigten. Mit solchen Erkenntnissen schliesst sich langsam der Kreis zu den Veränderungen im Neurotransmitterbereich.

Frauenheilkunde aktuell: Zum therapeutischen Ansatz. Wenn man Sie richtig verstanden hat, greift eigentlich im Moment nur die Sekundärprävention, also die sehr gute Beobachtung der Entwicklung von SGA-Kinder und das frühzeitige Eingreifen, wenn Tendenzen zu Übergewicht erkennbar werden. Gibt es denn wenigstens Ansätze einer besseren Identifikation, derjenigen mit zu kleinem Gewicht geborenen Kinder, die tatsächlich ein individuelles Risiko mit auf die Welt bringen?

Prof. J. Dötsch: Sicher noch zu früh für definitive Antworten, aber es tut sich etwas. Unsere Arbeitsgruppe versucht derzeit in einer grossangelegten Multizenterstudie placentare Prädiktoren zu ermitteln. Ich hoffe also sehr, dass wir in nächster Zeit mit konkreten für den Kliniker wichtige Neuigkeiten auftreten können.

Frauenheilkunde aktuell: Herr Prof. Dötsch, wir danken für dieses Gespräch.