

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe –
Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Klaus Friese

Intrauterine Wachstumsretardierung und Kardiovaskuläre Erkrankungen –
Eine Untersuchung von Neugeborenen und ihren Müttern

Dissertation
zum Erwerb
des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexandra Pütz

aus
Forchheim

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Genzel - Boroviczeny

.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. von Kries

.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

.....

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2006

1	Einleitung	5
2	Theoretische Grundlagen	7
2.1	SGA-Kinder: Definition und Pathogenese	7
2.2	Barker Hypothese	12
2.3	KHK – Risikofaktoren	19
2.3.1	Allgemeiner Überblick	19
2.3.2	Lipide	21
2.3.3	Thrombophilie	25
2.3.4	Lipoprotein(a)	31
3	Studie	39
3.1	Probanden, Methoden, Statistik	39
3.2	Ergebnisse der SGA-Gruppe	43
3.2.1	Kinder	43
3.2.2	Mütter	47
3.3	Ergebnisse der AGA-Gruppe	51
3.3.1	Kinder	51
3.3.2	Mütter	54
3.4	Vergleich beider Gruppen	58
3.4.1	Kinder	58
3.4.2	Mütter	61
3.5	Diskussion	65

4	Ausblick	71
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	75
7	Anhang	91

1 Einleitung

Erwachsene mit einem niedrigen Geburtsgewicht haben ein erhöhtes Risiko für Syndrom X. Dies besagt, vereinfacht formuliert, die „Barker-Hypothese“; eine Hypothese, die aufgestellt wurde, nachdem sich eine Gruppe Wissenschaftler um David Barker retrospektiv mit dem Geburtsgewicht von an kardiovaskulären Erkrankungen leidenden Erwachsenen beschäftigte.

Folglich stellt sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen einem verminderten Geburtsgewicht und einem erhöhten Risiko, im fortgeschrittenen Alter oben genannte Erkrankungen zu entwickeln. Gibt es einen Pathomechanismus, der für beide Entwicklungen verantwortlich ist und bereits in utero stattfindet? Wird der Metabolismus durch die fetale Wachstumsretardierung besonders anfällig für die Entwicklung eines Risikoprofils? Inwieweit wirkt sich in umgekehrter Weise ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil der Mutter auf das Wachstum des Kinde in utero aus? All diese Fragen sind Gegenstand der aktuellen Forschung. Eine eindeutige Antwort konnte bisher noch nicht gegeben werden.

Es gibt zahlreiche retrospektive Studien, jedoch nur wenige Studien, die sich prospektiv mit sogenannten „SGA-Kindern“ („small for gestational age“, im Gegensatz zu AGA, „appropriate for gestational age“) beschäftigen. In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob sich bei SGA-Kindern die Werte der Serumlipide, der Blutgerinnung und des Blutbildes von den Werten normalgewichtiger Neugeborener unterscheiden, bzw. ob die gemessenen Werte der Mütter Auffälligkeiten zeigen.

Eine besondere Stellung nimmt das Lp(a) ein, ein genetisch festgelegter Marker, der wie erhöhtes Cholesterin oder LDL auch ein erhöhtes Atheroskleroserisiko

birgt. Verschiedene Studien vermuten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Wachstumsretardierung des Feten in der Schwangerschaft und einem erhöhten Lp(a)-Wert im Kindesalter (114, 103). Auch der Lp(a)-Wert der Mutter wird im Hinblick auf ein erhöhtes Risiko, Kinder mit einem geringen Geburtsgewicht zu gebären, bestimmt.

Die Ergebnisse werden zunächst in den einzelnen Gruppen selbst betrachtet (SGA-Kinder, SGA-Mütter, AGA-Kinder, AGA-Mütter). Anschliessend folgt ein Vergleich der SGA- und der AGA-Gruppe. Dadurch sollen signifikante Unterschiede der Gruppen bezüglich der untersuchten Werte und Veränderungen des Risikoprofils bei Neugeborenen ermittelt werden.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 SGA-Kinder: Definition und Pathogenese

Das Geburtsgewicht ist einer der stärksten Indikatoren für die perinatale Morbidität (111, 118). Daher ist es besonders wichtig, das Wachstum des Fetus zu dokumentieren. Nur so ist es möglich, einen pathologischen Abfall der Wachstumskurve festzustellen und gegebenenfalls zu intervenieren, um einer Gefährdung des Fetus vorzubeugen.

Unabhängig von der Art und Weise der schädigenden Noxe ist der Zeitpunkt des Einwirkens entscheidend. Der Prozess des fetalen Wachstums läuft in drei Phasen ab: in den ersten 16 Schwangerschaftswochen findet vorwiegend eine Zellhyperplasie statt, die Zellzahl vermehrt sich rapide. Darauf folgt die Phase der Hyperplasie und Hypertrophie, sowohl Zellzahl als auch Zellmasse steigen an. In der finalen Phase ab der 32. Schwangerschaftswoche kommt es nur noch zur Hypertrophie. Wirkt nun eine Noxe in den ersten 16 Lebenswochen auf das Wachstum des Feten ein, so wird die fetale Zellhyperplasie gehemmt, es kommt zu einer symmetrischen Wachstumsretardierung. Bei 30 % aller SGAs ist dies der Fall. Diese Kinder haben sowohl ein vermindertes Wachstum des Abdomens als auch des Kopfes. Neurologische Entwicklungsdefizite durch eine verminderte Zellzahl im Gehirn stehen hier im Vordergrund. Treten die Störfaktoren zu einem späteren Zeitpunkt auf, kommt es zu einer asymmetrischen Wachstumsretardierung. Durch eine chemorezeptorgesteuerte Blutumverteilung zugunsten des Herzens, des Gehirns und der Nebennierenrinden bleiben die abdominalen Organe im Wachstum zurück, der Abdomenumfang ist vermindert. Trotz einem erhöhtem Risiko an perinatalen Komplikationen ist die Langzeitprognose besser als bei symmetrisch wachstumsretardierten Kindern (111, 126, 125).

In der Literatur gibt es verschiedene Definitionen der Wachstumsretardierung. Bei Pollack et al. wurde die Diagnose IUGR (intrauterine growth retardation) gestellt, wenn das Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile des Gestationsalters lag oder wenn der Ponderal Index (Geburtsgewicht geteilt durch die Körpergröße hoch 3) unter der 10. Perzentile lag (111). Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass es auch die Körperlänge miteinbezieht (118).

In etwa 10% aller Schwangerschaften finden sich laut oben genannten Definitionen wachstumsretardierte Feten. Bei diesen Schwangerschaften muss individuell nach einer möglichen Ursache gesucht werden.

Es gibt verschiedene Faktoren, die dazu beitragen, dass ein Fetus sein volles Wachstumspotential nicht ausschöpfen kann. Diese kann man fetalen, maternalen, plazentaren oder uteroplazentaren Gründen zuordnen.

Pollack et al. nannten an erster Stelle die genetische Bestimmung des fetalen Wachstums. Viele chromosomal anormale Kinder (z.B. mit Trisomien) sind in ihrem Wachstum retardiert. Auch Muin et al. bestätigten einen Zusammenhang zwischen intrauteriner Wachstumsretardierung und chromosomalen Anomalien. Ihrer Meinung nach bestehen drei Möglichkeiten: entweder liegt primär eine Missbildung vor, die zur Wachstumsretardierung führt, oder eine Wachstumsretardierung führt zur Missbildung, oder bestimmte bestehende Faktoren verursachen sowohl eine Wachstumsretardierung als auch Missbildungen (95).

Des Weiteren spielen fetale Infektionen mit z.B. CMV, Rubella, Toxoplasmen oder Listerien eine grosse Rolle (111); vor allem in den ersten 20 Wochen sind die meisten Schäden zu befürchten, da hier die rasche Zellproliferation und –differenzierung besonders störanfällig sind. Grossen Einfluss nimmt auch ein mögliches Ungleichgewicht im Hormonhaushalt: Geburtsgewicht und das Somatomedin IGF-1 korrelieren negativ (71).

Einige Autoren unterteilen die fetalen Ursachen auch in endogen (Fehlbildungen, Chromosomenanomalien, Stoffwechselerkrankungen) und exogen (intrauterine Infektionen, Strahlenexposition) (125).

Grossen Einfluss auf das Gewicht des Kindes hat natürlich auch der Gesundheitszustand der Mutter. Epidemiologische Untersuchungen über die grosse Hungersnot in den Niederlanden 1944 haben gezeigt, dass das Gewicht der Mutter kurz vor der Geburt mit dem Gewicht des Kindes korreliert. Kinder, die während oder kurz nach dieser Periode geboren wurden, hatten ein signifikant geringeres Geburtsgewicht als Kinder, deren Mütter keinen Hunger litten (129, 130). Auch Wen et al. bestätigen, dass eine geringe Gewichtszunahme während der Schwangerschaft einen Risikofaktor darstellt, ein Neugeborenes mit niedrigem Geburtsgewicht zu gebären (144).

Dass auch die Art der Ernährung wichtig ist, zeigten Godfrey et al.: eine erhöhte Zufuhr an Kohlenhydraten im ersten Trimenon und eine erniedrigte Zufuhr an tierischen Proteinen im dritten Trimenon unterdrücken das fetale Wachstum (49).

Auch Krankheiten wie Asthma, Zystische Fibrose, ein zyanotischer Herzfehler und Bronchiektasien spielen eine Rolle, sie lassen bei der Mutter und somit auch beim Kind einen Sauerstoffmangel entstehen. Diese Erkrankungen fasst man unter dem Begriff der maternalen Hypoxie zusammen.

Den grössten Einfluss auf die intrauterine Versorgung des Feten haben in der heutigen Zeit und in unseren Breitengraden vaskuläre Schädigungen wie chronische Hypertonie (82) oder Diabetes mellitus.

Bei wachstumsretardierten Kindern findet sich häufig ein verminderter uteroplazentarer Blutfluss. Da das Volumen wichtiger als die Konzentration der Nährstoffe im Blut ist, schädigen vor allem Krankheiten wie die Arteriosklerose der dezidualen Spiralarterien mit Intimaproliferationen, fibrinoide

Degenerationen der Media (101), chronischer Hypertonus und Diabetes mellitus (141). Findet normalerweise eine distale Dilatation der Spiralarterien statt, bleibt diese bei Frauen mit einem Schwangerschaftshypertonus aus. Dieser Effekt wurde auch bei Frauen mit einem SGA-Kind beobachtet (48). Das Ausbleiben der Dilatation führt zu einer Einschränkung der Blutzufuhr zum intervillösen Raum und somit zu einer Unterversorgung des Kindes (84).

Neue Studien festigen mehr und mehr die Vermutung, dass auch bei einer Präeklampsie das Risiko, ein wachstumsretardiertes Kind zu gebären, steigt (149). Hier zeigen sich vor allem Zusammenhänge mit Thrombophilie-Erkrankungen.

Ob die sekundäre Hypertonie oder der Verlust von Plasmaproteinen bei renalen Erkrankungen wie Glomerulonephritiden oder einer Lipoidnephrose für die Assoziation mit intrauteriner Wachstumsretardierung verantwortlich ist, ist noch unklar (111).

Ein unumstrittener, aber beeinflussbarer Risikofaktor ist der Nikotinabusus (93). Rauchen erhöht das Risiko für Entzündungen und Thrombosen. Es findet eine vermehrte Oxidation von LDL Cholesterol statt. Genaue Pathomechanismen sind Gegenstand derzeitiger Forschung, wobei der Begriff „oxidativer Stress“ mehr und mehr an Bedeutung gewinnt (3). Bei einem Alkoholabusus kommt es zu einem Kollaps der Umbilikalgefäße und somit zu fetaler Hypoxie und Azidose (111). Studien zeigen, dass Frauen, die während der Schwangerschaft Alkohol trinken, häufiger SGA-Kinder zur Welt bringen (146). Wen et al. stellten zudem eine Häufung von niedrigerem sozioökonomischem Standard, sehr jungem maternalen Alter und dem Auftreten von SGA-Kindern fest (144).

Eine besondere Stellung nimmt die Plazenta ein. Sie ist für den Nähr- und Sauerstofftransport zum Feten hin verantwortlich, deshalb führen gerade hier Anomalien zu Wachstumseinschränkungen. Infarkte, eine gestörte

Nabelschnurinsertion, eine Placenta previa, multiple Gestationen aber auch eine Schädigung durch die Auswirkungen einer Präeklampsie (5) schränken die Austauschfläche ein und begrenzen so das fetale Wachstum (111). Folglich haben SGA-Kinder auch „wachstumsretardierte“ Plazenten (34). Im Gegensatz zur Gewichtszunahme des Feten, die sich exponentiell darstellt, folgt die Plazenta einer linearen Wachstumskurve; sie muss ihre Kapazität durch morphologische und funktionelle Anpassungsvorgänge erhöhen (125). Gerade deswegen machen sich Störungen gravierend bemerkbar.

So vielfältig die Gründe sind, weswegen ein Fetus in seinem Wachstum retardiert, so haben doch alle eine erhöhte perinatale Sterblichkeit gemeinsam. Ein mangelentwickeltes Kind, das die placentaren Reserven bereits vor der Geburt völlig ausgeschöpft hat, kann eine weitere Einschränkung der Versorgung durch einen erhöhten intramyometralen Wehendruck kaum tolerieren. Durch diese Umstände liegt die Zahl der intrapartalen Todesfälle bei mangelentwickelten Feten um ein 5faches höher als bei normal entwickelten Kindern (118).

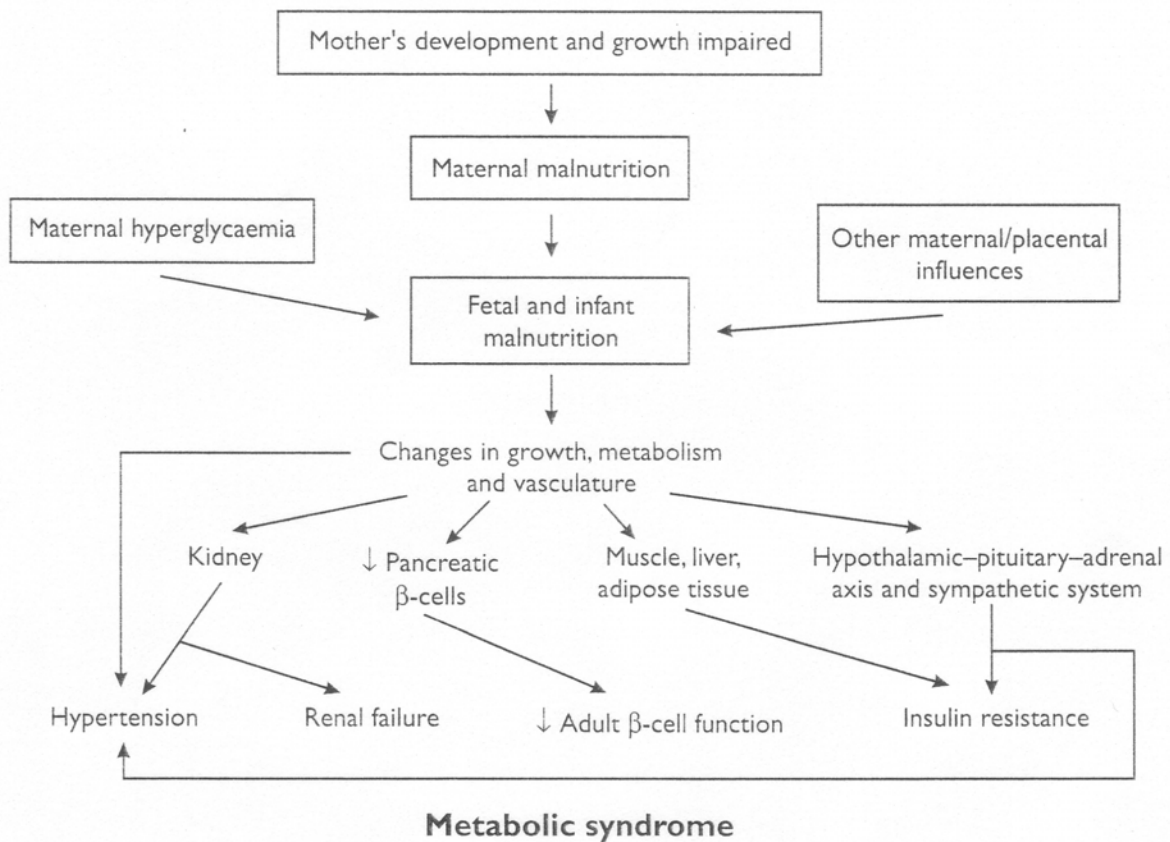
2.2 Barker-Hypothese: Bezug SGA zu KHK, Syndrom X

Einer der ersten, der einen möglichen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen beobachtete, war David Barker. Aufgrund retrospektiver Studien mit über 20.000 Neugeborenen in England formulierte er die nach ihm benannte „Barker-Hypothese“, die besagt, dass durch ein gestörtes intrauterines Wachstum eine lebenslang wirksame Prägung verschiedener endokriner und autonomer Regelkreise erfolgt, welche in einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und endokrin-metabolische Erkrankungen münden (51).

Er zeigte, dass Männer mit niedrigem Gewicht bei der Geburt und nach dem ersten Lebensjahr eine hohe Todesrate an ischämischen Herzerkrankungen hatten (10, 41, 40). Die Prävalenz stieg, wenn die Männer, bei der Geburt untergewichtig, dieses Defizit rasch aufholten und ihre normalen Altersgenossen an Gewicht nicht nur auf- sondern auch überholten (40). Auch wurde die Beobachtung gemacht, dass eine intrauterine Wachstumsretardierung die Vulnerabilität gegenüber anderen Risikofaktoren erhöht (18). Bei Frauen konnte ebenfalls eine inverse Assoziation zwischen dem Geburtsgewicht und der Häufigkeit des Auftretens von kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren festgestellt werden (105, 143, 117, 80).

Der Zusammenhang zwischen einem reduzierten Wachstum in utero und einem erhöhtem Risiko, im Erwachsenenalter an Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, hohem LDL und Fibrinogen (Syndrom X) zu erkranken, führte schliesslich zu der Hypothese, dass durch Unterversorgung während der Fetalperiode bleibende Veränderungen in der Struktur und Physiologie des Feten entstehen, die wiederum zur Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen beitragen (44, 15, 13, 56, 29, 57). Die folgende Darstellung aus Hales et al. (57) gibt einen

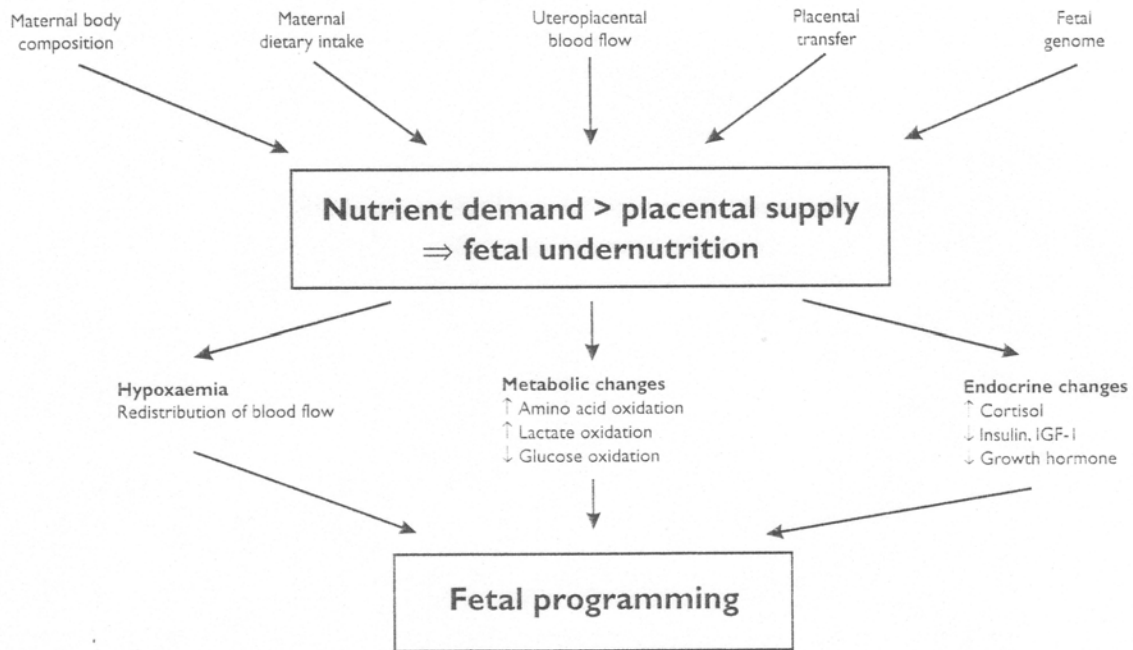
Überblick über die Entstehung und Auswirkung der intrauterinen Wachstumsretardierung:



Darstellung aus Hales et al. (57)

Barker et al. zeigten, dass Erwachsene mit einer verminderten Glucosetoleranz und Diabetes mellitus Typ II pränatal als auch während der ersten Lebensjahre ein niedriges Gewicht hatten. Dies legt nahe, dass eine verminderte Glucosetoleranz und ein vermindertes fetales und postnatales Wachstum zusammenhängen (56, 16, 15, 57). Zudem zeigte sich, dass 32-33 split Proinsulin-Plasmakonzentrationen bei Männern mit niedrigem Gewicht im ersten Lebensjahr höher waren als bei Männern, die als Kind normalgewichtig waren. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass das Insulin von einer verhältnismäßig kleinen Menge an β -Zellen hergestellt wurde. Ob und wann ein

NIDDM auftritt, hängt nun von der Abnutzung der Zellen durch Altern und der Entwicklung einer Insulinresistenz ab. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass das erhöhte 32-33 split Proinsulin aus einer erhöhten Insulinproduktion entsteht, diese wiederum Folge einer sekundären Insulinresistenz ist (56). Barker und Hales stellten nun die „thrifty phenotype hypothesis“ auf. Diese besagt, dass ein NIDDM und das metabolische Syndrom auf einer mangelnden Versorgung in utero basieren, welche zu einer eingeschränkten Leistungsfähigkeit der β -Zellen des Pankreas und somit zu permanenten Veränderungen des Glucose-Insulin-Metabolismus führt. Diese Veränderungen ziehen keine Folgen nach sich, solange das Kind „mangelernährt“ wird. Wird die Versorgung jedoch auf ein adäquates (oder gar überdurchschnittliches) Maß umgestellt, wie es ja postnatal der Fall sein wird, so kann der Körper dem erhöhten Bedarf an Insulin nicht nachkommen. Die Grundlagen für die Entstehung eines NIDDM sind gelegt. Eine überdurchschnittliche Ernährung im Kindesalter wirkt sich daher besonders negativ aus (56, 57, 16). Vergleicht man die Insulinsensitivität bei 9-jährigen wachstumsretardiert geborenen Kindern und normalgewichtiger geborenen Altersgenossen so zeigt sich eine signifikant erniedrigte Sensitivität bei den „SGAs“ (137).



Graphische Darstellung der fetalen Adaptationsmöglichkeiten an eine mangelnde intrauterine Versorgung, aus Barker et al. (19)

Auch im Tierversuch konnte diese Hypothese bestätigt werden. Simmons et al. erzeugten bei tragenden Ratten eine künstliche intrauterine Mangelversorgung der Jungen, die dann bei Geburt ein signifikant erniedrigtes Gewicht hatten. In der 26. Woche post partum hatten die Rattenjungen an Gewicht nicht nur aufgeholt, sondern das der Kontrollgruppe sogar überholt; es kam zu einem Hyperinsulinismus, einer Glucoseintoleranz und schliesslich zu einer Insulinresistenz. Zu diesem Zeitpunkt betrug die β -Zell-Masse ein Drittel der Kontrollgruppe (128).

Bei den von Barker durchgeführten retrospektiven Studien liess sich auch feststellen, dass Männer und Frauen mit niedrigem Geburtsgewicht einen höheren systolischen Blutdruck hatten als Erwachsene, die bei Geburt normalgewichtig waren. Auch hier war der Blutdruck am höchsten bei intrauterin wachstumsretardierten Erwachsenen, die später adipös wurden (72). Ein Zusammenhang ergibt sich ebenfalls zwischen Plasmaglukosekonzentration

und Blutdruckwert. Der systolische Druck stieg mit wachsenden Plasmaglukosekonzentrationen nach 30 Minuten während eines Glucosetoleranztests; ebenso gibt es eine Relation zu erhöhtem 32-33-split Proinsulin (56).

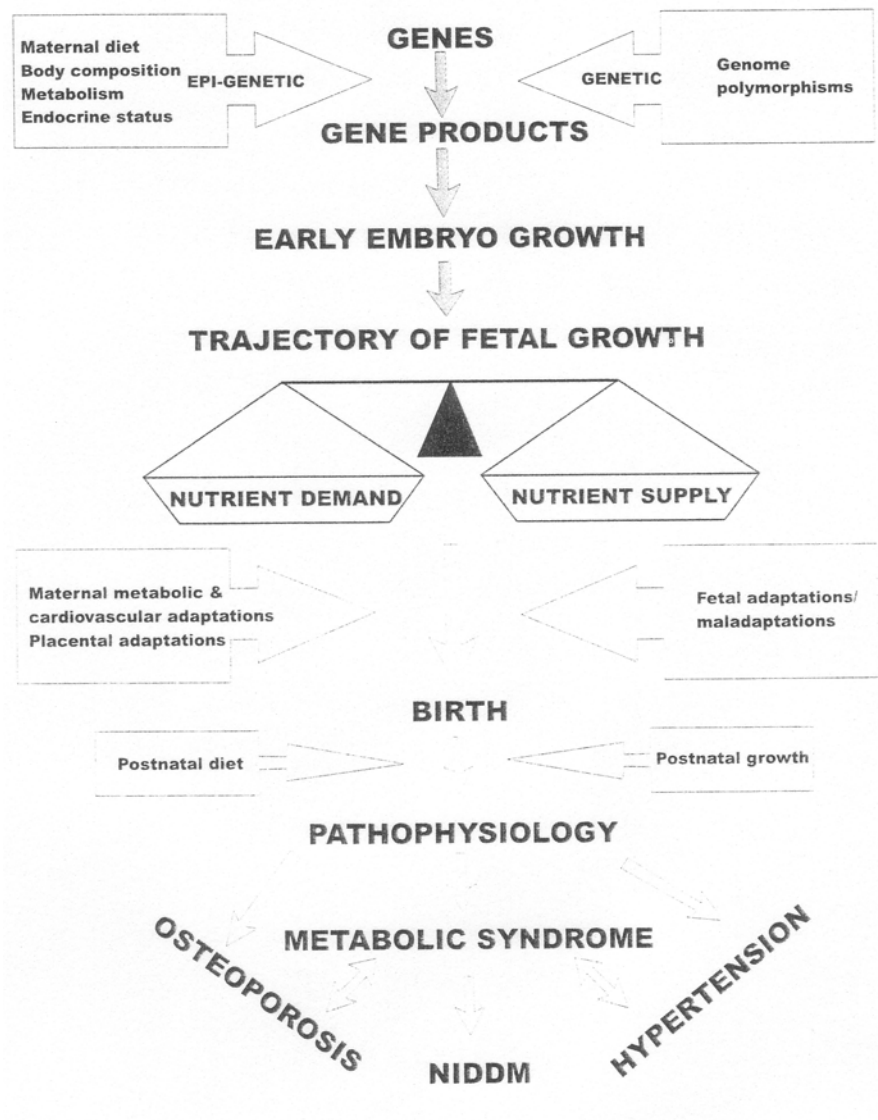
Eine weitere Studie zeigte, dass auch die Plazentagrösse Einfluss nimmt: den höchsten Blutdruck hatten hier Erwachsene mit niedrigem Geburtsgewicht und grossen Plazenten. Diese Diskordanz zwischen plazentarer und fetaler Grösse könnte zu einer zirkulatorischen Adaptation des Feten führen, zu veränderten arteriellen Strukturen im Kindesalter und schliesslich zur Hypertonie im Erwachsenenalter (11). Leeson et al. fanden heraus, dass ein niedriges Geburtsgewicht zu einer endothelialen Dysfunktion im Erwachsenenalter führt, welche wiederum mit der Entstehung von Hypertonie und KHK zusammenhängt. Diese endotheliale Dysfunktion bestand vor allem bei Individuen, die ansonsten ein eher unauffälliges Risikoprofil hatten (74).

Eine weitere Verbindung konnte zwischen einem verändertem Lipidmetabolismus und veränderten Gerinnungsfaktoren im Erwachsenenalter und einer disproportionierten Grösse bei Geburt hergestellt werden. Männer und Frauen, bei denen bei Geburt ein geringer Abdominalumfang gemessen wurde, hatten erhöhte Serumkonzentrationen an TC, LDL und Apolipoprotein B. Dieser Trend konnte auch bei intrauterin wachstumsretardierten Erwachsenen festgestellt werden, war jedoch nicht signifikant. Die erhöhten Blutfettwerte liessen sich damit erklären, dass der Fetus auf mangelnde Versorgung mit einer Blutumverteilung zugunsten des Gehirns und auf Kosten der abdominalen Organe reagiert. Somit wird unter anderem auch die Leber unterversorgt, permanente Veränderungen im Lipidmetabolismus wären die Folgen (14, 15, 17). Pulzer et al. stellten fest, dass eine IUGR im späteren Leben auch den Lp(a)-Metabolismus beeinträchtigt: Bei ehemaligen SGA-Kindern war der

Lp(a)-Spiegel im Vergleich zu normalentwickelten Kindern signifikant erhöht ($22,3 \pm 22,1$ vs. $10,9 \pm 7,6$ mg/dl). Bei allen Kindern zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der Gewichtsperzentile bei Geburt und Lp(a)-Werten (114). Merzouk et al. kamen in Untersuchungen des Nabelschnurblutes von SGA-Kindern zu dem Ergebniss, dass VLDL, TG, Apo B100 und ApoE im Vergleich zu AGA-Kindern erhöht waren, LDL, HDL2 und HDL3 dagegen waren niedriger. Somit wurden Veränderungen in allen vier Lipidklassen und den Apolipoproteinen festgestellt (89).

Eine andauernde Unterversorgung der Leber hat nicht nur Auswirkungen auf den Lipidmetabolismus, auch die Blutgerinnung scheint beeinflusst zu werden. Erhöhte Plasminogenwerte wurden bei intrauterin wachstumsretardierten Männern gefunden, nicht jedoch bei Frauen (83). Bei diesen Erwachsenen war auch eine gesteigerte Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors auffällig (15) sowie eine Erhöhung des Fibrinogens (17). Barker prüfte in einer Studie den Zusammenhang zwischen intrauteriner und kindlicher Umgebung und der Hämostase-Kontrolle beim Erwachsenen und stellte fest, dass Fibrinogen und Faktor VIII umso höher waren, je grösser die Plazentagewichts-Geburtsgewichtsratio war. Auch vermutete er, dass diese Veränderungen auf ein vermindertes Leberwachstum, entstanden durch eine intrauterine Unterversorgung während einem entsprechendem kritischen Zeitfenster, zurückzuführen sind (12).

Nachfolgend soll eine Übersicht aus Bertram et al. die Einwirkungsmechanismen und deren Zeitpunkte auf den Feten und die damit induzierte Entstehung eines metabolischen Syndroms verdeutlichen (23).



Darstellung aus Bertam et al. (23)

Bei all den Zusammenhängen zwischen den einzelnen Facetten des Syndrom X, bestehend aus NIDDM, Hypertonie und Hyperlipidämie und einer suboptimalen intrauterinen Entwicklung liegt die Vermutung nahe, dass es einen gemeinsamen Ursprung in utero gibt. Barker et al. plädierten deshalb dafür, den Symptomenkomplex des Syndrom X in „the small baby syndrome“ umzubenennen (15).

2.3 Risikofaktoren KHK und Syndrom X

2.3.1 Allgemeine Risikofaktoren, Überblick

Als eine der häufigsten Todesursachen in Industrieländern ist die KHK von grösster Wichtigkeit. Bis zu 20% der Männer im mittleren Lebensalter leiden an einer kardiovaskulären Erkrankung, die Erkrankung selbst zeigt ein breit gefächertes Bild mit ebenso weitgestreuten Risikofaktoren (50).

Die koronare Herzerkrankung ist zusammen mit Aortenaneurysmen, peripheren Verschlusskrankheiten und zerebrovaskulären Erkrankungen Manifestation der Atherosklerose, in diesem Fall an den Herzkranzgefässen. Durch Stenosen kommt es zu einer Koronarinsuffizienz, die sich in Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen oder plötzlichem Herztod äussern kann. Laut der Framingham-Studie (50) sind die Risikofaktoren der Atherosklerose eine gewisse familiäre Disposition (Auftreten von KHK bei Familienmitgliedern, die jünger als 55 Jahre sind), das Lebensalter und ein männliches Geschlecht. Diese Faktoren werden zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren gezählt. Beeinflussbar dagegen sind Hyperlipidämien, erniedrigtes HDL (< 35 mg/dl), Hypertonien, Diabetes mellitus, Hyperinsulinismus, abdominale Adipositas, Zigarettenrauchen (> 10 /d), erhöhtes Lp(a) und Hyperfibrinogenämie.

Die Faktoren Stammfettsucht, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und die damit assoziierten Erkrankungen (NIDDM, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen) werden auch als „metabolisches Syndrom“ oder „Syndrom X“ zusammengefasst, dessen Dreh- und Angelpunkt die Insulinresistenz ist. Eine Kombination aus hyperkalorischer Ernährung, Adipositas, genetischer Prädisposition und Bewegungsmangel führen zu einer peripheren Insulinresistenz und nachfolgend zu einem kompensatorischen

Hyperinsulinismus. Aufgrund der antilipolytischen Wirkung des Insulins werden vermehrt freie Fettsäuren und Triglyzeride freigesetzt, wodurch es wiederum zu einer Hyperlipidämie kommt. Durch die ständige Erhöhung des Insulinspiegels nehmen Dichte und Sensibilität der Rezeptoren ab, „down-Regulation“, ein circulus vitiosus beginnt, da die Insulinausschüttung weiter gesteigert werden muss. Ist die Fähigkeit der β -Zellen des Pankreas an Insulinproduktion erschöpft, kommt es zur Manifestation des Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, kurz NIDDM (50, 100).

Da die häufigste Todesursache in den Industrieländern die Atherosklerose ist, eine Erkrankung der Arterienintima und –media, die sich langsam über viele Jahre hinweg entwickelt, wird nachfolgend in Kürze auf die Risikofaktoren eingegangen. Die Atherosklerose entsteht aus einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren, die schliesslich alle in der Verdickung und Verhärtung der Arterienwand münden (50, 64, 100, 32, 92, 132).

Ein **Hypertonus** führt zu einer erhöhten mechanischen Belastung an den Endothelzellen, Verletzungen entstehen. Diese Verletzungen führen zu Unebenheiten an den Gefässinnenwänden, welche für die Entstehung von atheromatösen Plaques prädisponieren (50).

Auch Insulin ist massgeblich an der Atherombildung beteiligt, sowohl „vor Ort“ an den Gefässwänden als auch in der Leber. Durch eine Beeinflussung der Stoffwechsellage der Arterienwand kommt es zu einer erhöhten endogenen Lipidsynthese, welche wiederum in der Entstehung der Atherosklerose eine grosse Rolle spielt. Darüber hinaus regt Insulin die Proliferation der glatten Muskelzellen in den Arterien an, es erhöht die Bindung von LDL und VLDL an die Zellen und erniedrigt die Bindung von HDL. Zudem führt es in der Leber zu einer gesteigerten Produktion an triglyzeridreichen Lipoproteinen und somit zu erhöhten Triglyzerid- und Cholesterinwerten im Plasma. Vor allem bei adipösen

Patienten kommt es oft zu einem **Hyperinsulinismus**, der basierend auf einer Insulinresistenz kompensatorischer Natur ist. Zusätzlich ist bei einem Adipositas die Cholesterinsynthese an sich erhöht. Somit erhöht eine Adipositas das Atherosklerose-Risiko massgeblich (100).

Eine wiederholte Schädigung der Endothelzelle, durch Hypoxie herbeigeführte Proliferation der arteriellen glatten Muskelzellen, eine verminderte Abbaufähigkeit von Lysosomen und somit eine Akkumulation von LDL-gebundenem Cholesterin in den Zellen sind schädigende Prozesse, die dem **Zigarettenrauchen** zugrunde liegen (92).

Die beste Therapie ist die Prävention. Dieser Grundsatz gilt vor allem für die diversifizierten Anteile des metabolischen Syndroms. Auch im nachhinein ist eine grundlegende Lebensumstellung bestehend aus sportlicher Betätigung, ausgewogener niedrigkalorischer Ernährung und Verzicht auf Nikotin und übermässigen Alkoholgenuss essentiell. Erst wenn diese Massnahmen keinen zufriedenstellenden Erfolg zeigen, wird eine zusätzliche Gabe von Pharmaka notwendig (142, 33).

2.3.2 Lipide

Einer der Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen ist neben Rauchen, Hypertonie, Glucoseintoleranz und Adipositas die Dyslipidämie. Darunter versteht man eine kombinierte oder isolierte Erhöhung von LDL, IDL, VLDL und Triglyceriden sowie erniedrigtes HDL, bzw. eine erhöhte LDL/HDL Ratio (127, 133). Während LDL über rezeptorvermittelte Endozytose, wichtig hierbei sind die Apolipoproteine B100 und E, das extrahepatische Gewebe mit Cholesterin versorgt, ist HDL mit seinem überwiegendem Anteil an Apolipoprotein A dafür verantwortlich, Cholesterin vom Gewebe inklusive der

Arterienwand-Zellen wieder in die Leber zu transportieren. Als einzige Lipidfraktion ist die HDL-Fraktion nicht einheitlich. Während HDL-3 mit der grössten Oberfläche das meiste extrahepatische Cholesterol einlagern kann wird der Transport von Abbaumaterial aus VLDL vor allem von HDL-1 und -2 übernommen. HDL-1 kann durch seinen hohen Apolipoprotein E-Gehalt LDL kompetitiv vom Rezeptor verdrängen, eine Funktion, die sich zusätzlich positiv auswirkt. In der Leber wird dieses Cholesterol nun zu Gallensäure weiterverarbeitet und ausgeschieden (133, 127, 113, 115, 75).

Therapeutisch nutzt man die Beziehung zwischen LDL und der HMG-CoA-Reduktase, ein Schlüsselenzym in der Cholesterolherstellung. Durch HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, genannt Statine, kann der LDL Plasmaspiegel erheblich gesenkt werden (4). Darüber hinaus wird nun auch vermehrt die positive Wirkung des HDL therapeutisch ausgenutzt (97).

Besteht nun ein solches atherogenes Risikoprofil mit einem erhöhten LDL und einem erniedrigten HDL, kann es durch herdförmige Ansammlungen von Lipiden, Kohlehydraten und Blutbestandteilen an Intimaveränderungen oder -verletzungen zur Bildung von atheromatösen Plaques kommen. Monozyten, Leukozyten und glatte Muskelzellen wandern ein, es kommt zur Proliferation und zur Entstehung von Schaumzellen. Symptome entstehen bei der Atherosklerose erst, wenn es zur Ruptur oder Einblutungen solcher Plaques kommt. Das klinische Erscheinungsbild sind dann Emboli oder Thrombosen, bzw. Herzinfarkte oder Schlaganfälle (115, 4, 132, 92, 133, 75).

Während einer Schwangerschaft ändern sich die Lipidwerte. Die Werte für Cholesterol, Triglyzeride Apolipoprotein A1 und B steigen signifikant an; HDL-Cholesterol sinkt ab. Im Gegensatz zu diesen Lipoproteinen ändern sich die Werte für Lp(a) nicht, was unterschiedliche Metabolismen vermuten lässt (120).

Lipidwerte bei Neugeborenen

Auch die Konzentrationen von Lipoproteinen und Apolipoproteinen im Blut Neugeborener unterscheiden sich massgeblich von den Konzentrationen, die beim Erwachsenen zu finden sind.

Die Werte von Cholesterol, TG, LDL, HDL, Apo AII, Apo B und Apo CIII liegen in Bereichen zwischen 30-50% der Werte beim Erwachsenen. Apo AI, Apo CII und Apo E dagegen liegen in ähnlichen Konzentrationsbereichen (6).

Das Hauptlipoprotein bei Neugeborenen ist HDL. Die Konzentrationen von LDL und VLDL sind sehr niedrig. Aufgrund der Prominenz von HDL und Apo E wurde die Überlegung angestellt, dass eine an Apo E reiche Subfraktion von HDL die Aufgabe haben könnte, Cholesterol an die peripheren Zellen zu liefern und somit die geringe Konzentration von LDL zu kompensieren. Insgesamt scheinen cholesterolreiche Partikel vermehrt Apo E und vermindert Apo B zu enthalten (24, 6).

Im Lipidmetabolismus Neugeborener sind HDL, Apo E und Apo CII vorherrschend und spielen somit eine wichtige Rolle (6).

Im Nabelschnurblut von SGA-Kindern finden sich im Vergleich zu AGA-Kindern erhöhte VLDL-, TG-, Apo E- und Apo B 100-Werte. LDL, HDL, Apo C II, C III, A I, A II sind erniedrigt. Die intrauterine Wachstumsretardierung ist somit begleitet von Veränderungen bei den Lipiden, Lipoproteinen und Apolipoproteinen. Ob diese Veränderungen zu einem atherogenen Risikoprofil im Erwachsenenalter beitragen, ist nicht gesichert, wird jedoch vermutet (46, 66, 89).

Die erniedrigten Apolipoprotein CII-Werte, wie sie bei SGA-Kindern vorliegen, führen zu einer Beeinträchtigung der Aktivität der Lipoprotein-Lipase (LPL), da Apo CII als Kofaktor auftritt. Eine verminderte Aktivität der LPL hat nun wiederum zur Folge, dass VLDL in geringerem Mass zu LDL metabolisiert wird. Auch die HDL-Konzentration ist geringer. Dies wäre zumindest eine partielle Erklärung für hohe VLDL und niedrige LDL sowie HDL Werte bei wachstumsretardierten Kindern (89).

Ein weiterer Einfluss auf den LDL-Metabolismus könnte das geringe Leberwachstum sein. Mit einer Unterversorgung des Leberparenchyms (welche eintritt, wenn eine ausreichende Versorgung des Gehirns auf Kosten anderer Organe stattfindet) würde auch gleichzeitig die Aktivität der hepatischen LDL-Rezeptoren beeinträchtigt sein. Somit spielt auch dies eine Rolle im LDL-Metabolismus (14).

Kaser und Kollegen stellten in ihrer Studie, bei der sie den Einfluss des Geburtsgewichts auf das Lipidprofil und das Cholesterylestertransfer-Protein (CETP) untersuchten, fest, dass zwar die Masse dieses Proteins bei SGA-Kindern am geringsten war, der Transfer jedoch war am höchsten. CETP, ein Schlüsselenzym beim reversen Cholesteroltransport vom peripheren Gewebe in die Leber, führt nun bei hohen Transferleistungen zu niedrigen HDL- und hohen LDL-, VLDL- sowie TG-Werten, was einem atherogenen Lipidprofil entspricht (66).

Die Kombination aus Beeinträchtigungen im Bereich der Lipidkonzentrationen, der Rezeptoren und auch der Gewebesensitivität bei wachstumsretardierten Kindern kann also einer der Grundsteine sein für metabolische Erkrankungen im Erwachsenenalter.

Bei einer Untersuchung von 55 12-jährigen Kindern, die bei der Geburt wachstumsretardiert waren, stellte sich heraus, dass die Cholesterin-

Konzentration bei 47,3% der SGA-Gruppe im höchsten Viertel der Konzentrationen der AGA-Gruppe lagen. Die SGA-Mädchen hatten im Vergleich zu den AGA-Mädchen signifikant erhöhte Cholesterin-Werte. Im Allgemeinen gab es jedoch keinen Unterschied zwischen den Mittelwerten von TC, LDL, HDL und TG der SGA- und der AGA-Gruppe (131).

2.3.3 Thrombophilie

Eine normale Blutviskosität ist eine Grundvoraussetzung für eine funktionierende Gerinnung im Körper. Viele Faktoren sind daran beteiligt, ein Gleichgewicht zu schaffen zwischen einem hyper- und hypokoagulablen Zustand. Fällt die eine Seite aus oder wirkt vermehrt, so kann dieser Gleichgewichtszustand nicht mehr erhalten werden. Ein hyperkoagulabiler Gerinnungszustand hat viele Ursachen, einige davon werden als Thrombophilie zusammengefasst.

Die Thrombophiliefaktoren (Faktor V Leiden, Faktor II Polymorphismus, Protein C-, S-Mangel, Antithrombin III-Mangel, Lupus Antikoagulanzen) sorgen für ein erhöhtes thrombogenes Potential, was wiederum die Inzidenz einer KHK erhöht (88, 123).

Faktor V Leiden

Am häufigsten vertreten unter den Thrombophilien ist die Faktor V Leiden Mutation, auch APC-Resistenz (APC steht für activated protein C) genannt (60).

Der Faktor V, essentieller Bestandteil des Prothrombinasekomplex, hat somit gerinnungsfördernde (in seiner Funktion als Kofaktor für den Faktor Xa im Komplex) und gerinnungshemmende Eigenschaften (als Synergist mit Protein C). Beide Reaktionswege werden über Proteolyse des Faktors V eingeleitet.

Nicolaes et al. bezeichnen den Faktor V deshalb als „janusköpfiges Protein“ (98).

Bei der genetischen Faktor V-Veränderung handelt es sich um eine Punktmutation im Gen des Gerinnungsfaktors V; an der 506.Stelle wird die Aminosäure Arginin gegen Glutamin ausgetauscht (153). Durch diese Mutation wird die Reaktivität von Faktor V auf aktiviertes Protein C herabgesetzt. Die eigentliche antikoagulatorische Funktion dieses Komplexes ist nun nicht mehr gewährleistet. Durch die resultierende Hyperkoagulabilität entsteht ein erhöhtes Risiko, eine venöse Thrombose zu erleiden. Bei 20-60% aller Thrombosen ist die Faktor V Leiden Mutation verantwortlich (die breite Streuung ergibt sich aus unterschiedlichen Auswahlkriterien und Populationen), circa 2-10% der Bevölkerung sind heterozygote Merkmalsträger (60).

Verschiedene Studien beschäftigten sich seit der „Entdeckung“ der Faktor V Leiden Mutation mit der Frage, ob diese Mutation sich auf den Verlauf einer Schwangerschaft bzw. auf die Entwicklung des Kindes auswirkt. Frühere Studien konnten zwar einen Zusammenhang zwischen der Mutation und dem Risiko, während der Schwangerschaft eine venöse Thrombose zu erleiden, nachweisen, Parallelen zu Schwangerschaftskomplikationen wurden jedoch nicht festgestellt (78). Zu anderen Ergebnissen kamen aktuellere Studien.

Mütter, die Träger der APC-Resistenz waren, hatten neben dem erhöhten Risiko eine Thrombose zu erleiden, ebenfalls ein erhöhtes Risiko ein HELLP Syndrom zu entwickeln. Sie litten häufiger an erhöhtem Blutdruck und Plazentainfarkten. Die Kinder hatten ein signifikant erhöhtes Risiko im Wachstum zu retardieren (26, 52, 69).

Bei den Kindern selbst findet sich vor allem bei asymmetrischen SGA-Kindern eine Häufung der Faktor V Leiden Mutation (138).

Faktor II Polymorphismus

Sehr ähnlich verhält es sich mit der Prothrombin (Gerinnungsfaktor II)-G20210A-Mutation. Auf dem Chromosom 11, der Lokalisation des Prothrombin-Gens, wird auf Position 20210 die Aminosäure Glutamin gegen Arginin ausgetauscht. Es resultiert ein signifikant erhöhter Plasma-Prothrombin-Spiegel. Dadurch kommt es zu einem 2-7fach erhöhten Thromboserisiko. Etwa 5-8% aller von einer Thrombose Betroffenen sind heterozygote Merkmalsträger. Die Mutation tritt häufig gepaart mit der Faktor V Leiden Mutation auf (98).

Auch hier scheint die Forschung divergierende Ergebnisse zu haben. Während Agorastos et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Faktor II Polymorphismus und einer intrauterinen Wachstumsretardierung fanden (1), kamen Grandone et al zu dem Schluss, dass Kinder von Müttern mit einem Faktor II Polymorphismus oder einer APC-Resistenz ein signifikant erhöhtes Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht haben (52).

Der Faktor II Polymorphismus findet sich, wie bei der Faktor V Leiden Mutation, signifikant häufiger bei asymmetrischen SGA-Kindern (138).

Weitere Thrombophiliefaktoren sind ein Protein C-Mangel, ein Protein S-Mangel, Antithrombin III-Mangel und Lupus Antikoagulanzen.

Protein C- /S - Mangel

Protein C wird in der Leber Vitamin K -abhängig synthetisiert. Durch Thrombin wird dieses Protein in eine aktive Protease umgewandelt und proteolysiert gemeinsam mit Protein S die Faktoren Va und VIIIa. Dies wiederum führt zu

einer Unterbrechung der Fibrinbildung. Bei einem Mangel an diesen beiden Proteinen – in der Regel autosomal-dominant vererbte Störungen – kommt es zu einem hyperkoagulablen Gerinnungszustand, rezidivierende Thrombosen und Lungenembolien sind die Folge (123).

Antithrombin III

Antithrombin bildet mit aktivierten Gerinnungsfaktoren Komplexe, dadurch wird die biologische Aktivität der Gerinnungsfaktoren herabgesetzt. Bei einem Mangel an Antithrombin III, meist ein heterozygoter Defekt, ist die Gerinnbarkeit und das Thromboserisiko merklich erhöht. Schon geringfügig unter der Norm liegende Werte fallen ins Gewicht (123). Eine Untersuchung, bei der Antithrombin III-Werte von SGA- und AGA-Kindern verglichen wurden, zeigte, dass bei SGA-Kindern signifikant niedrigere Konzentrationen vorlagen. Die Autoren machten dies in Kombination mit reduzierten Blutfluss und Polyzythämie dafür verantwortlich, dass bei Kindern ein erhöhtes Risiko besteht, ein thrombembolisches Ereignis zu erleiden (109).

Lupus Antikoagulanz

Bei dieser Gerinnungsstörung treten Autoantikörper gegen gerinnungsaktive Phospholipidkomplexe auf. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Thromboseneigung an bisweilen eher ungewöhnlichen Orten wie zum Beispiel in der Plazenta (35). Das Vorliegen von Lupus Antikoagulanz prädisponiert die Patienten gegenüber Aborten im mittleren Trimenon, darüber hinaus werden intrauterine Wachstumsretardierungen, Präeklampsien und Frühgeburten beschrieben. Die Prävalenz gynäkologischer Komplikationen bei Frauen mit Antiphospholipid-Antikörpern liegt zwischen 15 und 20% (45, 53). Dies konnte

von Lima et al. in einer Studie mit 60 schwangeren, Antiphospholipid-Antikörper-positiven Frauen bestätigt werden (76).

Faktor VIII, XII

Beide Faktoren werden im Rahmen der Thrombophilie-Diagnostik mitbestimmt.

Der Gerinnungsfaktor VIII ist Teil des intrinsischen Gerinnungssystems und an der Bildung der Blutthrombokinase beteiligt. Ein Mangel äussert sich in einer erhöhten Blutungsneigung (Hämophilie A, von Willebrand-Syndrom). Ein erhöhter Plasmaspiegel dagegen korreliert mit einem erhöhten Thromboserisiko (88, 106). Als Akut-Phase-Protein ist der Faktor VIII jedoch auch bei jeder akuten oder chronischen Entzündungsreaktion oder bei vermehrtem Stress erhöht.

Bei Müttern von wachstumsretardierten Kindern wurde ein erhöhter Faktor VIII im Blut festgestellt (145). In einer Arbeit von Middledorp et al. konnte im Gegensatz dazu jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines erhöhten Faktor VIII und Schwangerschaftskomplikationen festgestellt werden (90).

Im Blut der SGA-Kinder selber unterscheidet sich der Faktor VIII-Plasmaspiegel nicht signifikant von dem der normalgewichtigen Kinder, tendenziell zeigte sich bei den SGA-Kindern ein niedrigerer Spiegel (108).

Der Faktor XII, auch Hagemann-Faktor genannt, ist ebenfalls Teil des intrinsischen Gerinnungssystems. Ein Mangel dieses Faktors könnte zu einem erhöhten Thromboserisiko führen, auch ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wird diskutiert (152). Darüber hinaus wurde in einer Studie von Colhoun et al. herausgearbeitet, dass ein erhöhter aktivierter Faktor XII mit erhöhten Triglyzeridwerten sowie einer endothelialen

Dysfunktion assoziiert ist. Die Autoren schlugen daher vor, Faktor XII dennoch als Marker kardiovaskulärer Erkrankungen zu benutzen, auch wenn es keinen direkte Assoziation mit Atherosklerose gibt (31).

In einer anderen Studie wurde bei der Untersuchung von Frauen nach einem Abgang ein signifikant erniedrigter Faktor XII-Wert festgestellt (107).

Die Bedeutung von Faktor XII wird in der Literatur umstritten diskutiert. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein um in diese vielen kontroversen Punkte Klarheit zu bringen.

Bei all diesen den Thrombophiliefaktoren zugehörigen Gerinnungsstörungen lassen sich Zusammenhänge zu Schwangerschaftskomplikationen herstellen, die auch die Funktionen der Plazenta beeinträchtigen (139, 20). Im Vordergrund stehen thrombembolische Ereignisse, die bei diesen Erkrankungen der Mutter gehäuft auftreten (102). Kupfermine et al. konnten nachweisen, dass Frauen mit im mittleren Trimester sehr wachstumsretardierten Kindern eine erhöhte Prävalenz hatten, an vererbten oder erworbenen Thrombophilien zu erkranken. In der Gruppe mit IUGR-Kindern wurden bei den Müttern signifikant häufiger die Faktor V Leiden Mutation, die Prothrombin-Gen Mutation und der Protein S-Mangel nachgewiesen (69). Bei einem Vergleich von Plazenten von Müttern mit und ohne Thrombophilie zeigten sich bei ersterer Gruppe signifikant häufiger multiple Infarkte und fibrinoide Nekrosen der Dezidualgefäße. In dieser Gruppe bestand zudem ein erhöhtes Risiko für ein vermindertes Geburtsgewicht und ein niedriges Gestationsalter; auch diese Ergebnisse waren signifikant (81).

Zusammenfassend kann man sagen, dass das Vorliegen einer thrombophilen Gerinnungsstörung bei schwangeren Frauen das Risiko für eine Fehlgeburt, eine intrauterine Wachstumsretardierung und eine Präeklampsie erhöht, es jedoch

unwahrscheinlich ist, dass dies der alleinige Grund für diese Entwicklungen ist (54).

Unklar blieb, ob die Rate an Thrombophilien bei wachstumsretardierten Kindern selber erhöht ist (85). Von Kries und Kollegen konnten anhand einer retrospektiven Untersuchung an 375 Kindern zeigen, dass fetale Thrombophilie als weiterer Risikofaktor für ein niedriges Geburtsgewicht gilt (68). In einer Studie von Schlembach et al. wurde vermutet, dass fetale Thrombophilie durch eine erhöhte Prävalenz an placentaren Mikrothromben zu einem gestörten fetoplacentaren Blutfluss und somit zu einer Minderversorgung des Feten führt (124). In der Untersuchung von Verspyck et al. waren vor allem asymmetrische SGA-Kinder von Thrombophilien betroffen (138).

Während der Schwangerschaft liegt eine erniedrigte Fibrinolyse aufgrund erhöhter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Werte, produziert in der Plazenta, vor. Einen signifikanten Anstieg von PAI-1 verzeichneten Estelles et al. bei Präeklampsien; PAI-2 war ausserdem signifikant erhöht bei Schwangerschaften mit intrauteriner Wachstumsretardierung. Es ergab sich eine signifikante Korrelation zwischen PAI-2 und fetalem Gewicht (42). Hier könnte eine Parallele zu Lp(a) liegen, da dieses Lipoprotein die PAI-Werte steigert.

2.3.4 Lipoprotein(a)

Struktur: biochemischer Aufbau

Ein Lipoprotein, das in den letzten Jahren sowohl aufgrund seiner thrombo- und atherogenen Eigenschaften als auch aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Plasminogen immer mehr Gegenstand der Forschung wurde, ist Lipoprotein(a).

1963 wird erstmals von Berg ein neues Lipoprotein-Antigen beschrieben (22). Es handelt sich um einen cholesterolreichen LDL-ähnlichen Partikel mit der Proteinkomponente Apolipoprotein B 100, das über eine Disulfidbrücke mit Apolipoprotein(a) verbunden ist. Apolipoprotein(a) besitzt auffällige Ähnlichkeiten mit Plasminogen, über 80% der DNA von Lp(a) gleichen der DNA von Plasminogen. Apolipoprotein(a) gleicht Plasminogen in N-terminalen multiplen Tandem-Repeats des Kringle IV, einem Kringle V sowie einem inaktiven Proteasesegment (134, 86). Darauf wird im Textverlauf noch näher eingegangen.

Syntheseort sowohl von Lp(a) als auch von Apo(a) ist die Leber, Apolipoprotein (a) wird im Endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten an Apolipoprotein B 100 gebunden. Die Grösse des Apolipoproteins(a) liegt zwischen 280-830 kDa (134). Es existieren mehr als 20 Isoformen, die einem Mendelschen Erbgang folgend kodominant vererbt werden (48). Die Grösse der Isoform bestimmt die Synthese- und Exkretionsrate (67).

Die Lp(a) Plasmaspiegel differieren stark zwischen den Individuen. Die Werte lassen sich in ein höchstes (100 mg/dl), mittleres (20 mg/dl) und unteres Drittel (5 mg/dl) einteilen (37). Die Plasmakonzentration wird einerseits genetisch determiniert (inverse Korrelation mit der Allelgrösse) (134). Andererseits haben metabolische und endokrinologische Faktoren einen grossen Einfluss: hepatische Erkrankungen und exzessiver Alkoholkonsum verringern die Lp(a) Konzentration, da hier der Syntheseort geschädigt wird (2). Eine erhöhte Konzentration findet sich bei diabetischer Stoffwechsellaage mit Proteinurie (65) und bei renalen Erkrankungen mit Albuminurie (28).

Klinische Bedeutung: KHK-Risikofaktor

Eine Metaanalyse von 27 Studien mit 5436 KHK-Patienten konnte eine klare Assoziation zwischen Lp(a) und dem Auftreten einer KHK feststellen. Vor allem Patienten, deren Lp(a) Plasmakonzentrationen im oberen Drittel angesiedelt waren, also um die 100 mg/dl, hatten ein erhöhtes Risiko an einer KHK zu erkranken. Es fand sich keine signifikante Korrelation zwischen Lp(a) Werten und anderen vaskulären Risikofaktoren (37).

Holmer et al. konnten in einer aktuellen Studie zeigen, dass die Lp(a)-Konzentration und die Partikelgröße das Herzinfarkttrisiko massgeblich beeinflussen (61), was die Ergebnisse der GRIPS Studie von Cremer und Kollegen bestätigten. Auch hier wurde Lp(a) eine wichtige Rolle als Risikofaktor für Myokardinfarkte zugeteilt. In einem Ranking der Risikofaktoren steht Lp(a) an fünfter Stelle nach LDL-Cholesterol, familiärer Vorbelastung, Plasmafibrinogen-Werten und HDL-Cholesterol (inverse Korrelation). Im Gegensatz zu anderen Serumlipiden ist Lp(a) unabhängig von Ernährung und Alter, weswegen dieser Faktor besonders zur individuellen Risikoabschätzung herangezogen werden kann (32).

Um Hochrisikopatienten frühzeitig zu erkennen, kann es sinnvoll sein, auch bei Kindern Lp(a)-Messungen durchzuführen. Vor allem bei Kindern, deren Eltern zu einer Risikogruppe gehören oder bereits an einer KHK leiden, ist die Bestimmung von Lp(a) sinnvoll (38). Für ein frühzeitiges Screening von Kindern auf Lp(a) zusammen mit LDL-Cholesterin sprechen sich auch Genzel-Boroviczény et al. aus (47). Eine Atherosklerose-Prophylaxe durch Diät, Anpassung der Lebensumstände und in speziellen Fällen auch durch eine medikamentöse Therapie sollte folgen um der Entstehung einer KHK vorzubeugen (7).

Atherogene Mechanismen, Pathophysiologie

Lp(a) als Risikofaktor für frühe und späte Atherosklerose (79) - wie kommt die außerordentliche Atherogenität des Lipoproteins zustande? Einen Versuch über ein Erklärungsmodell lieferte Nachmann, er führte fünf pathophysiologische „Pfade“ an, die für die Induktion einer Atherosklerose durch Lp(a) verantwortlich sein können: die Anlieferung von Cholesterol, die Konkurrenz mit Plasminogen, die Modulation von Endothelzellen, die Proliferation von glatten Muskelzellen und von Faktoren, die die Angiogenese verstärken (96).

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass Mäuse, die Apolipoprotein (a) überexprimieren, eine erhöhte Lipidakkumulation in der Gefäßwand aufzeigen. Dieses Phänomen tritt möglicherweise sowohl aufgrund eines LDL-Rezeptor vermittelten Transports auf als auch aufgrund von Makrophagen, die in die atherosklerotischen Plaques einwandern (73).

Lp(a) induziert in Endothelzellen eine erhöhte chemotaktische Aktivität, welche wiederum vermehrt Monozyten anzieht. Dieses monozytäre Recruitment führt zu einer Modulation der Endothelzelle. Für diese Induktion wird Apolipoprotein (a) verantwortlich gemacht. Die Grundvoraussetzungen für die Entstehung einer Atherosklerose sind gegeben (112, 148).

Ein weiterer wichtiger Schritt in die Entwicklung einer Atherosklerose ist die Proliferation glatter Muskelzellen. In Gegenwart von Lp(a) kommt es zu einer erhöhten Aktivität von Plasminogen-I-Aktivator-Inhibitor und zu einer erniedrigten Aktivität von transforming growth factor β , was zur Muskelzellproliferation und somit zum Fortschreiten der Arteriosklerose führt (58, 112). Rupturiert ein Plaque, kommt es zu einer embolischen Verlegung der Gefäße und somit zu einer Minderperfusion umliegender Gewebe. In den Koronararterien ist die Neovaskularisation atheromatöser Plaques eine entscheidende Voraussetzung für die nachfolgende Ruptur. Es wird angenommen, dass Lp(a) als plasminogenähnliches Molekül in den Vasa

vasorum der erkrankten Koronarien die intramurale Angiogenese beeinflusst und stabile Plaques in instabile umwandelt (9).

Zusammenfassend kann man sagen, dass hauptsächlich folgende Wege über Lp(a) zu einer Entstehung von atheromatösen Plaques führen: die Konkurrenz mit Plasminogen und somit eine verlangsamte Auflösung von Thromben (dazu im folgenden mehr), die Stimulation von Endothelzellen mit nachfolgender Muskelzellproliferation und schließlich die Aufnahme von größtenteils oxidativ verändertem Lp(a) in Makrophagen, welche dann zu Schaumzellen werden und Atherome bilden (119).

Gerinnung, Plasminogen, Thrombogenität

Lipoprotein(a) wird auch als Plasminogenhomolog bezeichnet, da 80% der DNA von Apolipoprotein(a) der DNA von Plasminogen gleicht. Das für Apolipoprotein(a) kodierende Gen liegt ebenso wie das für Plasminogen kodierende Gen auf Chromosom 6. Deletionen und homologe Rekombinationen könnten bei Apolipoprotein(a) zu einem Verlust der Kringle-Regionen I-III sowie zu einer Vermehrung des Kringle IV geführt haben (87, 77).

Apolipoprotein(a) besteht somit aus multiplen Repeats des Kringles IV, einem Kringle V und einem inaktiven Proteasesegment (87). Die Anzahl der Kringle V-Repeats schwankt interindividuell und teilt Apolipoprotein(a) in verschiedene Isoformen ein (77, 39).

Aufgrund der bemerkenswerten Homologien mit Plasminogen liegt es nahe zu vermuten, dass Lp(a) auch in das Gerinnungssystem eingreift. Dies kann zwar nicht durch ein aktives Verhalten (das Proteasesegment ist ja inaktiviert) geschehen (116), jedoch ergeben sich andere nicht minder folgenschwere Interventionsmöglichkeiten.

Die wichtigste Möglichkeit ist die Konkurrenz mit Plasminogen um den Plasminogenrezeptor. Plasminogen als Zymogen des thrombolytischen Enzyms Plasmin wird durch das molekulare Mimikry des Lp(a) vom Rezeptor verdrängt; die Thrombolyse wird inhibiert. Es kommt zu einem hyperkoagulablen Gerinnungsstatus; Thrombosen können entstehen (91, 58).

Lp(a) induziert darüber hinaus die Synthese von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor in den Endothelzellen. Dies ist ein weiterer Vorgang, der durch Unterdrückung der lokalen Fibrinolyse prothrombotisch wirkt (43, 63).

Ein weiterer Weg über den Lp(a) die Gerinnung beeinflusst, ist die Bindung von Kringle IV an Fibrin, was wiederum zu einem thrombogenen Gerinnungsstatus und zu einer Verstärkung der Atherosklerose führt (151).

Lp(a) interferiert somit mit der Fibrinolyse über eine Inhibition der Plasminogenbindung und akkumuliert darüber hinaus in atherosklerotischen Läsionen. Diese Umstände lassen einen Zusammenhang zwischen verminderter Fibrinolyse und progressiver Atherosklerose in Verbindung mit Lp(a) vermuten (55). Hiermit wird eine Brücke geschlagen zwischen atherosklerotischen und thrombogenen Eigenschaften des Lp(a), beides Eigenschaften, die in der Pathogenese von vaskulären Verschlusskrankheiten eine wichtige Rolle spielen (79).

Rolle in Schwangerschaft

Im Verlauf einer Schwangerschaft ändert sich die Lp(a) Konzentration im Blut der Frau. Während des ersten Trimesters steigen die Werte an, um schliesslich in der Mitte des zweiten Trimesters ein Maximum, einen etwa 2,8 fach erhöhten Wert aus der 8.Schwangerschaftswoche, zu erreichen. Ab der 19. Schwangerschaftswoche fallen die Werte kontinuierlich ab bis zum

Ausgangswert, der etwa zum Zeitpunkt der Geburt erreicht wird. Die Lp(a) Werte korrelieren weder mit unterschiedlichen Hormonen noch mit den Konzentrationen von Apolipoprotein B oder Cholesterin. Es wird vermutet, dass der Anstieg Lp(a)-Konzentrationen im Plasma bedingt wird durch einen erhöhten Bedarf an Substraten für die Synthese von Steroidhormonen (150).

Rymer et al. postulierten jedoch in ihrer Studie, dass sich Lp(a) Konzentrationen im Verlauf einer Schwangerschaft nicht verändern, im Gegensatz zu anderen Lipoproteinen (120). Beide Studien schlagen einen unabhängigen Metabolismus für Lp(a) vor.

Mori et al. untersuchten in einer aktuellen Studie, ob sich Lipoprotein(a)-Werte in Schwangerschaften mit Gefässerkrankungen im uteroplazentaren Kreislauf anders verhalten als bei normalen unauffälligen Schwangerschaften. Sie fanden heraus, dass keiner der Frauen in der Kontrollgruppe Lp(a) Werte über 30 mg/dl hatten, in der Gruppe mit uteroplazentarer Insuffizienz fanden sich jedoch 28 von 68 Frauen mit erhöhtem Lp(a). In dieser Gruppe fand sich auch eine signifikant erhöhte Prävalenz von Präeklampsie, wobei die Lp(a)-Konzentrationen in schwerer Präeklampsie signifikant erhöht waren im Vergleich zu leichteren präeklampsischen Fällen (94). Lp(a) greift also in den uteroplazentaren Kreislauf ein; erhöhte Werte beeinflussen die Plazenta und das Kind.

Dass Lp(a) auf die vaskuläre Funktion der Plazenta Einfluss hat, stellten auch von Pampus und Kollegen in ihrer Studie fest. Sie fanden gehäuft Lp(a) in fibrinoiden Degenerationen in den Spiralarterien von präeklampsischen Frauen (140).

Lp(a) scheint jedoch nicht als Marker eines atherogenen Profils bei präeklampsischen Frauen verwendet werden zu können. Var et al. fanden keine

Erhöhung der Werte im Blut, im Gegensatz zu vorherigen Studien. Sie führten dies auf fehlende systemische Manifestation der Atherosklerose zurück (136, 8).

Auch in der Schwangerschaft machen sich die gerinnungsbeeinflussenden Eigenschaften des Lp(a) bemerkbar: Bei thromboembolischen Ereignissen während dieser Zeit lassen sich neben Assoziationen mit Thrombophilien auch Assoziationen zu erhöhten Lp(a)-Werten finden (102).

Somit lassen sich sowohl bei Präeklampsien als auch bei Thrombosen in der Schwangerschaft erhöhte Lp(a) Konzentrationen finden.

Lp(a) im NSB

Lp(a)-Konzentrationen im Blut Neugeborener sind während den ersten Lebenstagen sehr verschieden, generell liegen die Werte jedoch im untersten Bereich. In den ersten 7 Tagen steigen diese Werte stark an, es folgt ein weiterer kontinuierlicher Anstieg, bis um den 180.Tag post partum ein Plateau erreicht wird. Im Gegensatz dazu stabilisieren sich die Werte anderer Lipoproteine bereits nach einem Monat. Die Art der Ernährung nimmt keinen Einfluss auf den Verlauf (147, 135, 25).

Pulzer et al. untersuchten in einer Studie, ob Lp(a)-Konzentrationen bei ehemals intrauterin wachstumsretardierten Kindern erhöht waren. Sie fanden einen signifikanten Unterschied zwischen ehemaligen SGA-Kindern und AGA-Kindern ($22,3 \pm 21,1$ vs. $10,9 \pm 7,6$) und stellten somit die Hypothese auf, dass ein vermindertes fetales Wachstum die Lp(a) Konzentration in späteren Leben beeinflusst (114). Auch Okosun et al. konnten diesen Trend bestätigen: Lp(a)- Werte korrelierten invers mit einem sinkenden Geburtsgewicht (103).

3 Studie

3.1 Probanden, Material, Methoden

Probanden:

Es wurden 27 SGA-Kinder und deren Mütter sowie 21 AGA-Kinder und deren Mütter untersucht. In die Studie aufgenommen wurden im Klinikum Großhadern geborene Kinder. Die Mütter wurden auf der Wöchnerinnenstation über die Studie aufgeklärt. Entscheidendes Kriterium für die Unterteilung in SGA- und Kontroll- (AGA-) Gruppe war das Geburtsgewicht, alle Kinder mit einem Gewicht unter der 10. Perzentile wurden der SGA-Gruppe zugeteilt. Mehrlinge wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Für die Untersuchungen bei den Kindern wurde Nabelschnurblut verwendet. Bei den Müttern wurde die Blutentnahme wenn möglich mit indizierten Entnahmen koordiniert; eine Nahrungskarenz bestand nicht. Untersucht wurde das Blut auf Serumlipide (Lipoprotein(a), LDL, HDL, Cholesterin, Triglyzeride, Apolipoprotein A, Apolipoprotein B), Gerinnung (Faktor VIII, Faktor XII, Protein C, Antithrombin, Lupus Antikoagulan, Faktor V Leiden, Faktor II Dimorphismus) und Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten).

Über das Blutprofil hinaus wurde anhand eines Fragebogens das individuelle Risikoprofil der Mütter ermittelt, ein Exemplar davon befindet sich im Anhang. Die Zustimmung der Ethikkommission wurde eingeholt.

Labormethoden:

Benötigt wurden bei den Kindern 3 ml Nabelschnurblut, bei den Müttern 8-10 ml natives Venenblut. Das Blut wurde im Labor des Universitätsklinikums Großhadern, München (Leiter: Prof. Dr. Cremer) analysiert.

Das Lipoprotein(a) wurde mit Hilfe von Wako-Diagnostik bestimmt. Die Normgrenze lag unter 30 mg/dl.

Die Bestimmung von LDL Cholesterin erfolgte mit einem LDL-Direkt Test der Fa. Helab-Labordiagnostik GmbH. VLDL wurde als Rechenwert ermittelt, HDL anhand einer HDL-Fällung der Fa. Roche. (Normgrenzen: HDL: 20-60 mg/dl, LDL: 25-100 mg/dl, VLDL: 5-25 mg/dl).

Die Lipide Gesamtcholesterin und Triglyzeride wurden durch einen Enzymatischen Farbtest der Fa. Helab-Labordiagnostik GmbH bestimmt. Die Normgrenze für das Gesamtcholesterin lag zwischen 50 und 150 mg/dl, für Triglyzeride zwischen 50 und 170 mg/dl.

Die Apolipoproteine Apo A1 und Apo B wurden mit Hilfe eines turbidimetrischen Trübungstest der Fa. Roche erfasst. (Normgrenzen: Apolipoprotein A 1 (gesamt): 60-140 mg/dl, Apolipoprotein B: 20-80 mg/dl)

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit erfolgte durch STA Neoplastin Plus der Fa. Roche, die partielle Thromboplastinzeit aPTT durch STA APTT der Fa. Roche. (Normgrenzen: aPTT: 26-40 sec, Thromboplastinzeit: 70-100 %)

Antithrombin wurde durch STA Antithrombin der Fa. Roche bestimmt bei einer Normgrenze zwischen 39 bis 87%.

Zur Ermittlung der Faktoren VIII und XII wurde DADE der Fa. Behring verwendet. (Normgrenzen: Faktor VIII: 70-130 %, Faktor XII: 13-93 %)

Die Gerinnungstestung wurde am STA-R Gerinnungsanalyser der Fa. Roche durchgeführt.

Protein C und Lupus Antikoagulanzen wurden mit Hilfe von DADE der Fa. Behring am BCS Gerinnungsanalyser der Fa. DADE Behring bestimmt. (Normgrenzen: Protein C: 17-53 %, Lupus Antikoagulanzen: Nachweisbarkeit)

Die Bestimmung der APC-Resistenz erfolgte nach der amplifizierten Methode mit Faktor V-Mangelplasma mit den Reagenzien APCS-V Heamochrom der Fa. Chromogenix am STA Gerinnungsanalyser der Fa. Roche. Die DNA wurde aus den weissen Blutzellen isoliert und ein Teilfragment des Exon 10 des Faktor V-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. Der Nachweis bzw. Ausschluss der G → A-Mutation an Position 1691 erfolgte anschliessend mit Hilfe eines MnlI-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismus.

Beim Nachweis des Faktor II Dimorphismus wurde DNA aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschliessend wurde das 3' Ende des Prothrombin-Gens mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion amplifiziert und mit dem Restriktionsenzym Hind III verdaut. Im Falle einer G → A-Transition wurden von dem

Amplifikationsprodukt 40 Basenpaare gespalten (110).

Die Bestimmung des Blutbilds (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten) erfolgte mittels Auszählung am Coulter STKS. (Normgrenzen: Leukozyten: 4,0-11,0 G/l, Erythrozyten: 4,5-6,3 T/l, Hämoglobin: 14,0-18,0 g/dl, Hämatokrit: 0,380-0,520, MCV:

78,0-98,0 fl, MCH: 26,0-32,0 pg, MCHC 32,0-36,0 g/dl, Thrombozyten 150-440 G/l)

Statistische Methoden

Die Vergleiche der Werte Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL, HDL, VLDL, Lp(a), Apo A1, Apo B, Thromboplastinzeit, aPTT, Antithrombin, Faktor VIII, Faktor XII, und Protein C zwischen den Gruppen SGA-Kinder und AGA-Kinder (Kontrollgruppe) sowie den Gruppen SGA-Mütter und AGA-Mütter (Kontrollgruppe) wurde mit einem Wilcoxon-Test für zwei unverbundene Stichproben bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt.

Bei der Auswertung der personenbezogenen Daten, dem Risikoprofil der Mütter sowie der Prävalenz der Faktor V-Leiden Mutation, des Faktor II Dimorphismus und des Lupus Antikoagulanzen wurden die Werte mit Hilfe von χ^2 -Kontingenztafeln bestimmt und mit dem Fisher-Exact-Test bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ausgewertet.

Die statistischen Berechnungen wurden auf einem Pentium 4 Computer mit SAS 8.2 für Windows, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA durchgeführt.

3.2 Ergebnisse der SGA-Gruppe

3.2.1 Kinder

Untersucht wurden 27 Kinder, 16 Mädchen und 11 Jungen. Das Gewicht der Neugeborenen beträgt im Mittel 2,1 kg bei einer Streuung von 0,8-2,5 kg, Median 2,1 kg. Die Durchschnittsgrösse liegt bei 0,44 m (0,3-0,5 m), der Ponderalindex bei 21,8 (Streuung 15,9-25,3, Median 21,6). Das gemittelte Gestationsalter der Kinder beträgt 36 Wochen (Streuung 28-39 Wochen, Median 37,5 Wochen).

Nach 1 Minute haben 9 Kinder (33%) einen APGAR von 9, 12 (44%) einen Wert von 8, 3 (11%) einen Wert von 7 und jeweils ein Kind (4%) einen Wert von 6, 5 und 2. In der 5 Minuten APGAR Messung erreichen 11 Kinder (41%) einen Wert von 10, bei 13 Kindern (48%) liegt der Wert bei 9, 2 Kinder (7%) erreichen 8 und ein Kind (4%) 3. Nach 10 Minuten haben 18 Kinder (67%) einen APGAR Wert von 10, 7 Kinder (26%) liegen bei 9 und jeweils ein Kind (4%) bei 8 und 5.

	Apgar	Apgar	Apgar	Apgar	Apgar	Apgar	Apgar	Apgar
--	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

	2	3	5	6	7	8	9	10
1 Min	1		1	1	3	12	9	
5 Min		1				2	13	11
10 Min			1			1	7	18

Tabelle: Verteilung der Apgar-Werte der SGA-Kinder (n=27)

Der pH-Wert des Nabelschnurbluts liegt bei 7,25 im Mittel (Streuung 7,15-7,38, Median 7,24).

Serumlipide und Lipoprotein(a)

Bei 12 Kindern (44 %) liegt der Lp(a)-Wert über der Nachweisgrenze, bei 15 (56%) liegt er darunter. Der Lp(a)-Mittelwert aller Kinder liegt bei 3,1 mg/dl, der Median bei 0 mg/dl bei einer Streuung von 0-12 mg/dl.

Neben der Messung des Lp(a) wurden weitere Serumlipide untersucht. Von den für Erwachsene ermittelten Referenzwerten unterscheiden sich die Werte für Cholesterin (< 190 mg/dl) und für Triglyzeride (<266 mg/dl). Der obere Grenzwert für LDL-Cholesterin liegt bei 140 mg/dl und für HDL bei 53 mg/dl.

Die Werte der SGA-Kinder liegen alle im Normbereich. Die genaue Aufteilung der Werte ist aus der Tabelle ersichtlich.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Cholesterin (mg/dl)	68	70	40	102
Triglyzeride (mg/dl)	30	27	13	71
LDL (mg/dl)	33	30	17	59

HDL (mg/dl)	28	27	13	56
Lp(a) (mg/dl)	3	0	0	12
Apo A (mg/dl)	71	69	50	110
Apo B (mg/dl)	27	24	13	47

Tabelle: Aufteilung der Serumlipide der SGA-Kinder (n=27)

Gerinnung /Thrombophiliefaktoren

Die Werte der Blutgerinnung und die Thrombophiliefaktoren konnten aufgrund von mangelndem Material aus dem Nabelschnurblut nur bei 14 Kindern getestet werden. Für Neugeborene gelten folgende Referenzwerte:

Faktor VIII 70-130 %, Faktor XII <50 %; bei Protein C und Antithrombin wurden die Referenzwerte für Erwachsene verwendet (17-53 % bzw. 39-87 %). Bei 2 Kindern (14%) zeigt sich ein grenzwertig erniedrigter Faktor VIII Spiegel, bei 6 Kindern (43%) ist er erhöht. Ein erhöhter Faktor XII ist bei 2 Kindern (14%) festzustellen. 3 Kinder (21%) haben erniedrigte Antithrombinwerte. Die genaue Werteverteilung zeigt folgende Tabelle:

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Faktor VIII (%)	132	128	37	255
Faktor XII (%)	46	46	10	72
Protein C (%)	29	29	15	44
Antithrombin (%)	47	45	26	63

Tabelle: Gerinnungswerte der SGA-Kinder (n=14)

Lupus Antikoagulanz kann bei 11 Kindern untersucht werden und ist durchwegs negativ. 21 Kinder werden auf eine APC-Resistenz getestet, bei 3 Kindern (14%) kann eine Heterozygotie nachgewiesen werden. Die restlichen 18 Kinder sind negativ. Ein Faktor II Polymorphismus kann bei keinem der 23 untersuchten Kindern nachgewiesen werden.

Blutbild

Bei allen Kindern wurde darüber hinaus ein kleines Blutbild gemacht. Anders als beim Erwachsenen gelten für Neugeborene folgende Referenzbereiche: Erythrozyten 4,1-7,5 T/l, Leukozyten 9 – 30 G/l, Hämoglobin 16 – 22 g/dl, Hämatokrit 0,44-0,64 , Thrombozyten 150 – 320 G/l.

Bei 7 (30%) von 23 Kindern zeigen sich erniedrigte Erythrozyten- , bei 9 Kindern (39%) erniedrigte Leukozytenkonzentrationen. 7 Kinder (30%) haben einen erniedrigten Hb-Wert, bei ebenfalls 7 Kindern (30%) liegen die Hämatokritwerte unter den Referenzwerten. Bei 1 Kind (5%) von 22 Kindern ist die Thrombozytenkonzentration erniedrigt, bei 1 Kind (5%) ist sie erhöht.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erythrozyten (T/l)	4,4	4,5	3	5,2
Leukozyten (G/l)	10,6	9,9	3,7	21,1
Hämoglobin (g/dl)	16,3	16,8	11,5	19,6
Hämatokrit	0,48	0,49	0,35	0,57
Thrombozyten (G/l)	213	223	59	376

Tabelle: Blutbild bei SGA-Kindern (n=23, bei Thrombozyten n=22)

3.2.2 Mütter

Die Mütter der 27 SGA-Kinder wurden ebenso wie ihre Kinder auf Lipide, Gerinnung und kleines Blutbild untersucht, zudem wurden personenbezogene Daten wie Alter, Grösse und Gewicht aufgenommen und Fragen nach Lebensgewohnheiten gestellt, hierzu wird näher im Abschnitt „Fragebogen“ eingegangen.

Der Durchschnitts-BMI der Mütter liegt bei 21,6 bei einer Streuung von 16,6-28,1 und einem Median bei 21,6.

Fragebogen

Die Mütter wurden zur Abschätzung ihres individuellen kardiovaskulären Risikos nach Hypertonus vor und während der Schwangerschaft, Rauchen kurz vor und während der Schwangerschaft, regelmässiger sportlicher Betätigung, familiärem Risiko und Schwangerschaftskomplikationen befragt (der Fragebogen dazu befindet sich im Anhang). Es zeigte sich, dass 1 von 27 Müttern unter einem Hypertonus während der Schwangerschaft litt (4%), 8 Mütter rauchten während der Schwangerschaft (30%), 14 bejahten die Frage nach regelmässiger sportlicher Betätigung (52%), 12 gaben eine oder mehrere Herz-Kreislaufkrankungen in der Familie an (44%), und ebenfalls 12 Frauen führten eine komplikationslose Schwangerschaft an (44%). Die übrigen Frauen litten während der Schwangerschaft hauptsächlich unter einem Oligohydramnion und/oder einer Plazentainsuffizienz.

Serumlipide und Lipoprotein(a)

Die Mütter der SGA-Kinder haben einen Lp(a) Mittelwert von 45 mg/dl und einen Median von 24 mg/dl bei einer Streuung von 5-188 mg/dl, bei 11 Müttern (41%) lag der Lp(a)-Wert über 30 mg/dl.

Von 27 untersuchten SGA-Müttern ist bei allen Müttern (100%) das Cholesterin erhöht, bei 11 (41%) Müttern liegt der Wert über 240 mg/dl. Bei 20 Müttern (74%) finden sich erhöhte Triglyzeride und bei 15 Müttern (56%) ein erhöhtes HDL. Bei 21 Müttern (78%) ist der LDL-Wert über der Norm, 7 Mütter (26%) haben Werte, die über 160 mg/dl lagen. 22 Mütter (82%) weisen ein erhöhtes Apolipoprotein A, 23 Mütter (85%) ein erhöhtes Apolipoprotein B vor. Es ist zu beachten, dass die Blutentnahme nicht nüchtern erfolgte. Die Verteilung der Serumlipide ist folgender Tabelle zu entnehmen:

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Cholesterin (mg/dl)	241	235	154	473
Triglyzeride (mg/dl)	251	248	72	512
HDL (mg/dl)	64	66	41	87
LDL (mg/dl)	140	129	60	341
Lp(a) (mg/dl)	45	24	5	188
Apo A (mg/dl)	174	170	110	260
Apo B (mg/dl)	128	120	69	257

Tabelle: Aufteilung der Serumlipide der SGA-Mütter (n=27)

Gerinnung

Alle 24 untersuchten Mütter haben einen normalen Quickwert und eine normale pTT-Zeit. Von 25 untersuchten Müttern haben alle einen erhöhten Faktor VIII, 24 einen erhöhten Faktor XII, 25 ein erhöhtes Protein C und 21 ein erhöhtes Antithrombin. Auffallend ist eine enorme Erhöhung der Faktor VIII-Werte. Die genaue Verteilung der Gerinnungswerte ist in folgender Tabelle angeführt.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Faktor VIII (%)	305	300	146	500
Faktor XII (%)	138	131	93	201
Protein C (%)	130	125	89	183
Antithrombin (%)	102	101	68	119
Quick (%)	98	100	80	100
pTT (%)	33	33	26	39

Tabelle: Gerinnungswerte der SGA-Mütter (n=25 bei Faktor VIII, Faktor XII, Protein C und Antithrombin, n=24 bei Quick und pTT)

Bei 23 Müttern wird die DNA auf eine APC-Resistenz untersucht, bei einer Mutter (4%) besteht diesbezüglich eine Heterozygotie. Keine der 25 auf einen

Faktor II Polymorphismus getesteten Mütter ist positiv. Von 25 auf Lupus Antikoagulanzen untersuchten Mütter sind 2 Mütter (8%) positiv.

Blutbild

Im Blutbild der 27 SGA-Mütter liegen 18 Mütter mit ihren Erythrozytenwerten unterhalb der Referenzwerte, bei den Leukozyten liegen 11 Mütter darüber. 26 Mütter zeigen ein erniedrigtes Hämoglobin und einen erniedrigten Hämatokritwert. Die Thrombozytenzahlen aller SGA-Mütter sind im Normbereich.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erythrozyten (T/l)	3,7	3,6	3,0	4,7
Leukozyten (G/l)	10,5	10,9	5,7	15,9
Hämoglobin (g/dl)	11,2	11,3	9,2	14,0
Hämatokrit	0,33	0,33	0,28	0,42
Thrombozyten (G/l)	273	261	192	423

Tabelle: Blutbild bei SGA-Mütter (n=27)

3.3 Ergebnisse der AGA Gruppe

3.3.1 Kinder

Zur Kontrollgruppe gehören 21 Kinder, darunter 11 Mädchen und 10 Jungen. Das Durchschnittsgewicht liegt bei 2,7 kg (Streuung 1,6-3,6 kg, Median 2,7), die Grösse bei 0,48 m (0,42-0,5 m). Der gemittelte Ponderalindex beträgt 23,82 (Streuung 20,4-30,1, Median 23,1). Der Mittelwert des Gestationsalters befindet sich bei 36 Wochen mit einer Streuung zwischen 30 und 40 Wochen und einem Median bei 36 Wochen.

Auch bei diesen Kindern wird nach 1, 5 und 10 Minuten der APGAR Wert bestimmt. Nach einer Minute erlangen 2 Kinder (10%) einen APGAR Wert von 10 Punkten, 9 Kinder (43%) liegen bei 9 Punkten und jeweils 5 Kinder (24%) bei 8 und 7 Punkten. Bei der Bewertung nach 5 Minuten erhalten 14 Kinder (67%) 10 Punkte, jeweils 3 Kinder (14%) 9 und 8 Punkte und 1 Kind (5%) 7

Punkte. Nach 10 Minuten erhalten 16 Kinder (76%) 10 Punkte, 3 Kinder (14%) 9 Punkte und 2 Kinder (10%) 7 Punkte. Der pH-Wert wurde aus dem Nabelschnurblut bestimmt und beträgt gemittelt 7,29 mit einer Streuung von 7,21-7,35 und einem Median von 7,3.

	Apgar 7	Apgar 8	Apgar 9	Apgar 10
1 Min	5	5	9	2
5 Min	1	3	3	14
10 Min	2		3	16

Tabelle: Verteilung der Apgar-Werte der AGA-Kinder (n=21)

Serumlipide und Lipoprotein(a)

Bei 11 Kindern (52,4%) liegt der Lp(a) Wert über der Nachweisgrenze, bei 10 Kindern (47,6%) liegt er darunter. Der Lp(a) Mittelwert aller Kinder befindet sich bei 4 mg/dl, der Median bei 3 mg/dl und die Streuung bei 0-18 mg/dl.

Die Serumlipidwerte der Kontrollgruppenkinder liegen alle im Referenzbereich. Eine genaue Aufteilung der Werte ist der Tabelle zu entnehmen.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Cholesterin (mg/dl)	67	70	42	103
Triglyzeride (mg/dl)	16	14	4	42

HDL (mg/dl)	29	28	15	51
LDL (mg/dl)	34	29	15	71
Lp(a) (mg/dl)	4	3	0	18
Apo A (mg/dl)	71	71	47	94
Apo B (mg/dl)	23	20	10	38

Tabelle: Serumlipide der Kontrollgruppenkinder (n=21) im Vergleich

Gerinnung

Die Untersuchung der Gerinnungsparameter ergibt, dass bei 1 Kind (8%) von 13 Kindern der Wert für Faktor VIII unter den oben angeführten Referenzwerten für Neugeborenen liegt, bei 2 Kindern (15%) liegt er darüber. Bei 2 (18%) von 11 Kindern finden sich erhöhte Faktor XII-Werte, bei 3 (25%) von 12 Kindern erhöhte Antithrombin-Werte. Die Ergebnisse für Protein C liegen für alle 12 Kinder im Normbereich.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Faktor VIII (%)	100	88	68	182
Faktor XII (%)	45	43	31	69
Protein C (%)	27	23	18	49
Antithrombin (%)	46	42	29	83

Tabelle: Gerinnungswerte für Kontroll-Kinder (für Faktor VIII n=13, Faktor XII n=11, Protein C und Antithrombin n=12)

Darüber hinaus werden 17 Kinder auf eine genetisch vererbte APC-Resistenz getestet, 20 Kinder auf einen Faktor II - Polymorphismus und 11 Kinder auf vorhandenes Lupus Antikoagulanz. Keines der getesteten Kinder hat einen positiven Befund.

Blutbild

Vergleicht man die Blutbildergebnisse der Kinder mit den Referenzwerten für Neugeborene, so zeigt sich, dass von 21 Kindern 13 Kinder (62%) erniedrigte Erythrozytenwerte haben. Bei 10 Kindern (48%) sind die Leukozyten erniedrigt, 16 (76%) haben einen erniedrigten Hämoglobinwert, 13 Kinder (62%) einen erniedrigten Hämatokrit. Bei den Thrombozyten hat 1 Kind (5%) Werte unter den Normgrenzen, bei 2 Kindern (10%) liegen sie darüber.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erythrozyten (T/l)	4,0	4,1	3,4	4,6
Leukozyten (G/l)	9,6	9,7	4,9	18,9
Hämoglobin (g/dl)	14,5	14,4	11,3	16,7
Hämatokrit	0,43	0,44	0,32	0,49
Thrombozyten (G/l)	253	254	147	346

Tabelle: Blutbild der Kontroll-Kinder (n=21)

3.3.2 Mütter

Der mittlere BMI beläuft sich hier auf 22,2, die Werte liegen zwischen 16,5 und 35,4.

Fragebogen

Nach der Auswertung des Fragebogens zeigt sich, dass keine der Frauen an Hypertonie vor oder während der Schwangerschaft litt. 1 Mutter der 27 Mütter (5%) rauchte, 16 Frauen (76%) trieben regelmässig Sport, bei 13 Frauen (62%) war die kardiovaskuläre Familienanamnese positiv und bei 17 der Mütter (81%) lag eine unauffällige Schwangerschaft vor.

Serumlipide und Lipoprotein(a)

Die Mütter der Kontrollgruppenkinder haben einen Lp(a) Mittelwert von 15 mg/dl, einen Median von 12 mg/dl sowie eine Streuung von 0-82 mg/dl, bei 2 Müttern (10%) lag der Lp(a)-Wert über 30 mg/dl.

Von 21 Kontroll-Müttern weisen 20 Mütter (95%) erhöhte Cholesterinwerte auf, bei 12 Müttern (57%) finden sich sogar Werte über 240 mg/dl. 12 Mütter (57%) haben erhöhte Triglyzeride, und bei 11 Müttern (52%) lag der HDL-Wert über 60 mg/dl. Bei 18 Müttern (86%) liegen LDL-Werte über 100 mg/dl vor, und bei 6 Müttern (29%) über 160 mg/dl. 17 Mütter (81%) haben erhöhte Apolipoprotein A-Werte, 20 Mütter (95%) erhöhte Apolipoprotein B-Werte. Auch hier gilt es zu beachten dass die Blutentnahme nicht nüchtern erfolgte. Die Verteilung der Serumlipide folgt in tabellarischer Form.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Cholesterin (mg/dl)	236	245	146	311
Triglyzeride (mg/dl)	208	190	95	385
HDL (mg/dl)	60	63	28	83
LDL (mg/dl)	140	142	83	195
Lp(a) (mg/dl)	15	12	0	82
Apo A (mg/dl)	173	178	116	225
Apo B (mg/dl)	123	126	79	169

Tabelle: Serumlipide der Kontrollgruppenmütter (n=21)

Gerinnung

Bei allen 20 Müttern bei denen der Faktor VIII untersucht wurde, ergeben sich erhöhte Werte, 16 Mütter (94%) von 17 haben einen erhöhten Faktor XII. Das Protein C wurde bei 21 Müttern untersucht, auch hier liegen bei allen Müttern Werte über dem Referenzbereich vor. 17 Mütter (81%) von 21 haben erhöhte Antithrombin-Werte. Quick und pTT sind bei allen 17 getesteten Müttern normal.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Faktor VIII (%)	248	247	154	354
Faktor XII (%)	126	128	68	174

Protein C (%)	121	116	78	178
Antithrombin (%)	98	102	77	120
Quick (%)	98	100	90	100
pTT (%)	32	32	27	38

Tabelle: Gerinnungswerte für Kontroll-Mütter (für Faktor VIII n=20, Faktor XII, Quick und pTT n=17, Protein C und Antithrombin n=21)

Unter allen 21 untersuchten Müttern ist bei 1 Mutter (5%) Lupus Antikoagulanz nachweisbar. 17 Mütter werden auf einen genetisch vererbten Faktor V Leiden untersucht, 3 dieser Mütter (18%) sind positiv. Alle 20 auf Faktor II Polymorphismus getesteten Mütter sind negativ.

Blutbild

Von allen 21 untersuchten Müttern kann bei 18 Müttern (86%) ein erniedrigter Erythrozytenwert festgestellt werden, bei 7 Müttern (33%) fällt ein erhöhter Leukozytenwert auf. Alle 21 Mütter haben erniedrigtes Hämoglobin, 19 Mütter (90%) einen erniedrigten Hämatokritwert. Bei 2 Müttern (10%) liegt die Thrombozytenzahl unter 150 G/l.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Erythrozyten (T/l)	3,6	3,6	2,2	5,1
Leukozyten (G/l)	9,7	9,8	3,9	15,5

Hämoglobin (g/dl)	11,2	11,5	8,4	13,9
Hämatokrit	0,33	0,34	0,24	0,42
Thrombozyten (G/l)	264	263	52	374

Tabelle: Blutbild der Kontroll-Mütter (n=21)

3.4 Vergleich beider Gruppen

3.4.1 Kinder

Allgemeine Daten

Vergleicht man die allgemeinen Daten der SGA- und AGA-Kinder, so unterscheiden sich diese bis auf die spezifischen Kriterien Gewicht und Ponderalindex nicht. Da die AGA-Gruppe altersmässig mit der SGA-Gruppe gematcht wurde, gibt es eine ähnliche Anzahl Frühgeborener in beiden Gruppen, was sich auch in den ähnlichen Apgar- und Petrusa-Werten widerspiegelt. Der einzige auffallende Wert ist der pH-Wert. Dieser unterscheidet sich signifikant innerhalb beider Gruppen und ist in der SGA-Gruppe erniedrigt.

	SGA (n=27)	AGA (n=21)	Signifikanz
Gewicht (kg)	2,1	2,7	p=0,0003
Ponderalindex (kg/m ³)	21,8	23,9	p=0,0091
Apgar 1	7,8	8,4	n.s.
Apgar 5	9,1	9,4	n.s.
Apgar 10	9,5	9,7	n.s.
Petrussa	36,2	36,6	n.s.
pH	7,25	7,29	p=0,0206

Tabelle: Vergleich der allgemeinen Daten nach Unterteilung SGA-AGA

Serumlipide

Einen signifikanten Unterschied zwischen den SGA- und AGA-Kindern gibt es bei den Triglyzerid- und Apolipoprotein B-Werten, SGA-Kinder haben in beiden Fällen deutlich höhere Werte. Die übrigen Serumlipidwerte inklusive des Lp(a)-Werts sind ähnlich.

Mittelwert	SGA (n = 27)	AGA (n = 21)	Signifikanz
Cholesterin (mg/dl)	68	67	n.s.

Triglyzeride (mg/dl)	30	16	p=0,0003
HDL (mg/dl)	28	29	n.s.
LDL (mg/dl)	33	34	n.s.
Apo A (mg/dl)	71	71	n.s.
Apo B (mg/dl)	27	23	p=0,0478
Lp(a) (mg/dl)	3	4	n.s.

Tabelle: Vergleich der Serumlipide und Lp(a) zwischen beiden Gruppen (Kinder)

Gerinnung

Auch die Blutgerinnung ist in beiden Gruppen sehr ähnlich, ausser einem signifikanten Unterschied bei Faktor VIII. Dieser ist bei den SGA-Kindern höher als bei den Kindern der Kontrollgruppe.

Mittelwert	SGA (n = 14)	AGA (n siehe unten)	Signifikanz
Faktor VIII (%)	132	100	p=0,0492
Faktor XII (%)	46	45	n.s.
Protein C (%)	29	27	n.s.
Antithrombin (%)	47	46	n.s.

Tabelle: Vergleich der Gerinnung beider Gruppen (Kinder), bei der AGA-Gruppe beträgt n bei Faktor VIII 13, bei Faktor XII 11, bei Protein C und Antithrombin 12

Bei den SGA-Kindern sind von 21 auf eine APC-Resistenz getesteten Kindern 3 positiv (14%). Im Vergleich dazu befindet sich in der AGA-Gruppe unter 17 Kindern kein positives. Beim Faktor II-Polymorphismus finden sich in beiden Gruppen keine Kinder mit positiven Ergebnissen, ebenso beim Lupus Antikoagulanz. Alle drei Vergleichswerte sind nicht signifikant unterschiedlich.

Blutbild

Beim Blutbild der Kinder unterscheiden sich Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit signifikant, alle drei Werte sind bei SGA-Kindern höher als bei AGA-Kindern. Bei den SGA-Kindern besteht ein Trend zu niedrigeren Thrombozyten-Werten, dieser ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,0702$).

Mittelwert	SGA (n siehe unten)	AGA (n = 21)	Signifikanz
Erythrozyten (G/l)	4,4	4,0	$p=0,0171$
Leukozyten (G/l)	10,6	9,6	n.s.
Hämoglobin (g/dl)	16,3	14,5	$p=0,0005$
Hämatokrit	0,48	0,43	$p=0,0038$
Thrombozyten (G/l)	213	253	n.s.

Tabelle: Vergleich des Blutbildes der SGA- und AGA-Kinder. Bei den SGA-Kindern ist $n = 21$ ausser bei den Thrombozyten, hier konnten 22 Kinder überprüft werden.

3.4.2 Mütter

Allgemeine Daten

Die Mütter der SGA-Kinder haben einen gemittelten Body-Mass-Index von 21,6, welcher sich nicht signifikant vom BMI der Kontrollgruppen-Mütter mit 22,2 unterscheidet. Vergleicht man die per Fragebogen erhobenen Daten miteinander, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,0201$) bei der Anzahl der Raucher unter den Müttern; in der SGA-Gruppe rauchen 8 Mütter (30%), in der AGA-Gruppe jedoch nur eine Mutter (5%). In den weiteren Punkten auf dem Fragebogen nach einer vorliegenden Hypertonie, regelmässiger sportlicher Betätigung und einer positive Familienanamnese unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. Lediglich die Frage nach einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf verneinen mehr Mütter der SGA-Gruppe (44% vs. 81%). Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Serumlipide und Lipoprotein(a)

Beide Gruppen haben erhöhte Serumlipidwerte, die sich nicht signifikant unterscheiden. Die Mütter der SGA-Gruppe haben jedoch im Gegensatz zur Kontrollgruppe einen auffallend höheren Lp(a)-Wert (45 vs. 15 mg/dl), es besteht ein signifikanter Unterschied ($p=0,0201$).

Mittelwert	SGA (n = 27)	AGA (n = 21)	Signifikanz
Cholesterin (mg/dl)	241	236	n.s.
Triglyzeride (mg/dl)	251	208	n.s.
HDL (mg/dl)	64	60	n.s.
LDL (mg/dl)	140	140	n.s.
Apo A (mg/dl)	174	173	n.s.
Apo B (mg/dl)	128	123	n.s.
Lp(a) (mg/dl)	45	15	p=0,0029

Tabelle: Vergleich der Serumlipidwerte der SGA- und AGA-Mütter

Gerinnung

Die Faktor VIII-Werte sind bei beiden Gruppen erhöht, wobei die Mütter der SGA-Gruppe einen erhöhten Faktor VIII gegenüber der Kontrollgruppe haben, der jedoch mit $p=0,0521$ nicht signifikant ist. In allen weiteren Werten sind sich die beiden Gruppen ähnlich.

Mittelwert	SGA (n siehe unten)	AGA (n siehe unten)	Signifikanz
Faktor VIII (%)	305	248	n.s.
Faktor XII (%)	138	126	n.s.
Protein C (%)	130	121	n.s.
Antithrombin (%)	102	98	n.s.
Quick (%)	98	98	n.s.

aPTT (sec)	33	32	n.s.
------------	----	----	------

Tabelle: Vergleich der Gerinnungswerte zwischen den Müttern der SGA- und AGA-Gruppe; SGA-Gruppe n=25 bei Faktor VIII, Faktor XII, Protein C, Antithrombin, n=24 bei Quick und aPTT; AGA-Gruppe n=20 bei Faktor VIII, n=17 bei Faktor XII, Quick, aPTT, n=21 bei Protein C

In der SGA-Gruppe fällt eine Untersuchung auf einen Faktor-V-Leiden bei 1 Mutter (4%) von 23 Müttern positiv aus, bei der Kontrollgruppe sind 3 (18%) von 17 Müttern positiv. Dennoch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Ebenso nicht signifikant sind Unterschiede bei der Testung auf einen Faktor-II-Polymorphismus (in beiden Gruppen gibt es keine positive Mutter) und auf Lupus Antikoagulanz. In der SGA-Gruppe sind 2 (8%) von 25 Müttern positiv, bei den Kontroll-Müttern lässt sich bei 1 Mutter (5%) von 21 Müttern Lupus Antikoagulanz nachweisen.

Blutbild

Das Blutbild fällt sowohl bei den SGA- als auch bei den AGA-Müttern ähnlich aus, es gibt keine signifikanten Unterschiede.

Mittelwert	SGA (n = 27)	AGA (n = 21)	Sign.
Erythrozyten (T/l)	3,7	3,6	n.s.
Leukozyten (G/l)	10,5	9,7	n.s.
Hämoglobin (g/dl)	11,2	11,2	n.s.
Hämatokrit	0,33	0,33	n.s.
	273	264	n.s.

Thrombozyten (G/l)			
-----------------------	--	--	--

Tabelle: Vergleich des Blutbilds beider Gruppen

3.5 Diskussion

Die Hypothese, dass mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung ein veränderter Metabolismus einhergeht und somit ein erhöhtes Risiko für metabolische Erkrankungen im Erwachsenenalter entsteht, wurde bereits von diversen Autoren in der Literatur vertreten. Unsere Studie versuchte nun festzustellen, inwieweit sich der Metabolismus eines wachstumsretardierten

Kindes von dem eines normal gewachsenen Kindes bereits bei Geburt unterscheidet.

In unserer Untersuchung haben SGA-Neugeborene im Vergleich zu AGA-Neugeborenen signifikant erhöhte Triglyzeride (30 vs. 16 mg/dl) und ein signifikant erhöhtes Apolipoprotein B (27 vs. 23 mg/dl). Die LDL-, HDL- und Apolipoprotein A-Werte sind im Vergleich erniedrigt, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Zu diesen Ergebnissen kamen auch Merzouk et al., die die Verteilung der Serumlipide als charakteristisch für ein Frühstadium eines atherogenen Risikoprofils beschrieben haben. Die Autoren brachten dies mit Veränderungen von Enzymen des Lipidmetabolismus (LCAT, LPL) bzw. mit einer veränderten Insulinproduktion und –sensitivität in Verbindung, eine Entwicklung, die beim Erwachsenen zu Krankheiten wie Diabetes mellitus und Atherosklerose führt (89). Kaser et al. bestätigen diese Erkenntnisse in ihrer Studie, sie zeigten, dass bei wachstumsretardierten Kindern im Nabelschnurblut Triglyzeride signifikant erhöht und HDL signifikant erniedrigt waren. Dies führten die Autoren auf einen gesteigerten Cholesterolftransfer durch das Enzym CEPT zurück, was wiederum kennzeichnend ist für ein atherogenes Risikoprofil (66). Ophir et al. dagegen konnten in einer neueren Studie nachweisen, dass LDL im Nabelschnurblut negativ mit dem Geburtsgewicht korreliert, bei Kindern unter der 10. Perzentile war der LDL-Wert signifikant erhöht (104). Unsere Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse nicht.

Die Vermutung, dass sich im Nabelschnurblut wachstumsretardierter Kinder ein erhöhtes Lp(a) findet, konnte nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, der Wert ist niedriger als bei AGA-Kindern (3 ± 4 vs. 4 ± 5 mg/dl), ein Trend, der sich jedoch als nicht signifikant herausgestellt hat und von anderen Studien ebenfalls unterstützt wird (147). Bei einer Untersuchung von Pulzer et al. zeigte sich, dass bei ehemaligen, nun im Durchschnitt 12jährigen SGA-Kindern der Lp(a)-Wert

signifikant erhöht war im Vergleich zu Altersgenossen, deren Geburtsgewicht über der 10. Perzentile lag. Dieses Ergebnis, auch von Okosun bestätigt, zeigt, dass der Lp(a)-Wert der SGA-Kinder die durchschnittlichen Werte normalgewachsener Kinder nicht nur auf- sondern auch überholt (22 ± 22 vs. 11 ± 8 mg/dl) (114, 103). Dies lässt sich mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vereinbaren. Wichtig ist, dass dieser Trend nicht von Beginn an vorliegt. Wood et al. zeigten mit ihrer Untersuchung, dass der Lp(a)-Wert bei Neugeborenen bis zum 7. Tag ansteigt und sich in den ersten 180 Tagen stabilisiert (147, 135). Somit unterstützen wir die Schlussfolgerung, dass eine Messung dieses Wertes erst nach einer gewissen Stabilisierungsphase bzw. kombiniert mit einer späteren Vergleichsmessung sinnvoll ist.

Die Untersuchungsergebnisse mehrerer Autoren in der Literatur, dass Thrombophilien bei wachstumsretardierten Kindern gehäuft vorkommen, konnte in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden. Insgesamt fanden sich in unserer Studie lediglich 3 APC-positive Kinder, alles SGA-Kinder, ein Faktor II-Polymorphismus fand sich weder in der einen noch in der anderen Gruppe. Kries et al. berichteten jedoch, dass fetale Thrombophilie (APC-Resistenz, Faktor II-Polymorphismus, Protein C-, S-Mangel, Antithrombin III-Mangel, erhöhtes Lp(a)) das Risiko im Wachstum zu retardieren erhöht (68, 59). Vor allem bei asymmetrischen SGA-Kindern konnte diese Beobachtung gemacht werden (138). Auch bei der Betrachtung des Antithrombin III weichen die Ergebnisse voneinander ab. Während sich in unserer Studie die Werte für AT III fast nicht unterscheiden (47 ± 11 bei SGA-Kindern vs. 46 ± 14 bei AGA-Kindern), stellten Peters et al. fest, dass der Wert bei SGA-Kindern signifikant erniedrigt war. Die genaue Ursache dieser Erniedrigung ist nicht bekannt, eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass durch placentare Infarkte placentares thromboplastisches Material in den fetalen Kreislauf gelangt ist und so zu einer Verminderung von Antithrombin III geführt hat (109). Die unterschiedlichen

Aussagen könnten auch auf der geringen Fallzahl unserer Studie basieren, zumal nicht in jedem Fall genug Nabelschnurblut für die entsprechenden Labortestungen gewonnen werden konnte.

Den Faktor VIII betreffend stellen wir einen signifikanten Unterschied ($p=0,0492$) zwischen den beiden Gruppen fest, der Wert der SGA-Kinder ist deutlich erhöht (132 ± 53 % vs. 100 ± 29 %). Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit der Literatur, hier wurde eine Erniedrigung der Werte bei SGA-Kindern festgestellt, diese war jedoch nicht signifikant (137 ± 84 % AGA vs. 116 ± 50 % SGA) (108). Eine Steigerung der Faktor VIII-Aktivität könnte für ein erhöhtes thrombogenes Potential bei SGA-Kindern mitverantwortlich sein.

Des Weiteren wurde bei den SGA-Kindern eine verminderte Thrombozytenzahl beobachtet. Dieser Trend war zwar mit $p=0,0702$ nicht signifikant, wird jedoch in der Literatur bestätigt. Anders als bei den Thrombophiliefaktoren steht hier nicht ein vermehrtes Auftreten thrombembolischer Komplikationen im Vordergrund, sondern eine gesteigerte Diathese (121, 21, 109).

Dennoch haben SGA-Kinder häufiger als andere Neugeborene mit thrombembolischen Komplikationen zu kämpfen. Ein Grund dafür sind im Vergleich erhöhte Werte der Erythrozyten, des Hämatokrits sowie des Hämoglobins, wie sie in unseren Untersuchungen zu finden sind. Auch diese Werte finden sich in der Literatur bestätigt, wobei die Autoren für oben genannte Komplikationen zusätzlich ein erniedrigtes Antithrombin verantwortlich machen (109).

Die Frage nach einem bereits in dieser frühen Phase sich abzeichnenden Risikoprofil bei SGA-Kindern lässt sich nach unseren Ergebnissen insofern beantworten, dass erhöhte Triglyzerid- und Apolipoprotein B-Werte vorliegen, die auch in der Literatur bekannt sind. Die Ergebnisse unserer Studie und die der Literatur deuten darauf hin, dass bereits in utero der Lipidmetabolismus

wachstumsretardierte Kinder negativ beeinflusst wird. Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt sind jedoch nötig, um verlässlichere Aussagen zu eventuellen Entwicklungen in Richtung der Risikofaktoren treffen zu können.

Betrachtet man die Serumlipide von Müttern mit SGA-Kindern und Müttern mit AGA-Kindern, so finden sich bei ersteren erhöhte Triglyzeride (251 ± 98 vs. 208 ± 86 mg/dl), ein erhöhtes Apolioprotein B (128 ± 39 vs. 123 ± 29 mg/dl) sowie ein im Vergleich erhöhtes HDL (64 ± 14 vs. 60 ± 16 mg/dl). Diese Trends sind jedoch nicht signifikant und decken sich mit Aussagen aus der Literatur den Lipidhaushalt der schwangeren Frau im allgemeinen betreffend (120). Die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch von denen von Sattar et al. In deren Studie fand man, dass das LDL bei Müttern von SGA-Kindern signifikant erniedrigt war, die Werte für Triglyzeride und HDL jedoch waren gleich (122).

Auffallend ist jedoch ein signifikant erhöhtes Lp(a), welches bei den SGA-Müttern bei 45 mg/dl ± 46 und bei den Kontrollgruppen-Müttern bei 15 mg/dl ± 19 liegt. In der Literatur finden sich erhöhte Lp(a)-Werte bei schwangeren Frauen, die unter Präeklampsie, uteroplazentarer Insuffizienz und Thrombosen leiden (94, 35, 102). Ein erhöhtes Lp(a) ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Atherosklerose. Es lagert sich in den Gefäßen ab und führt schrittweise zu einer Verlegung der Arterien. Dies geschieht auch in den Spiralarterien. Vor allem bei präeklampsischen Frauen wird dieser Prozess vermutet (140). Die Einlagerung von Lp(a) führt darüber hinaus zu einem Ausbleiben der arteriellen Dilatation, ein Vorgang, der normalerweise eine adäquate Versorgung des Feten sicherstellt. Wird der Fetus nicht mehr mit ausreichenden Nährstoffen versorgt, kommt es zu einer Wachstumsretardierung. Ein weiterer wichtiger Faktor, der in der Literatur ebenfalls untersucht wurde, ist das Vorkommen von Thrombophilien bei Frauen mit Komplikationen in der Schwangerschaft darunter Präeklampsie und Wachstumsretardierung des

Kindes. Eingeschlossen in die Thrombophilie-Diagnostik sind Protein C, Antithrombin, Faktor V-Leiden, Faktor II Polymorphismus und Lupus Antikoagulanz. Die Mütter von SGA-Kindern unterscheiden sich in diesen Faktoren nicht von den Müttern normalgewichtiger Kinder. Es gibt keine signifikanten Unterschiede oder auffallende Trends.

In der weiteren Gerinnungsdiagnostik gibt es ebenfalls keine Unterschiede zwischen dem Quick-Wert, der aPTT-Zeit und dem Faktor XII beider Gruppen. Hervorzuheben ist jedoch ein Unterschied bei Faktor VIII, der mit $p=0.0521$ knapp nicht signifikant ist. Beide Gruppen haben einen gegenüber der Norm erhöhten Faktor VIII, was an dem Geburtsereignis im allgemeinen liegen kann, da der Faktor VIII als Akut-Phase-Protein auch bei Entzündung und Stress erhöht ist. Bei den Müttern der SGA-Gruppe ist der Faktor VIII im Vergleich zu den Müttern aus der AGA-Gruppe jedoch deutlich erhöht ($305 \pm 104 \%$ vs. $248 \pm 61 \%$). In einer Studie von Whigham et al. wurde festgestellt, dass Schwangere, deren Feten im Wachstum retardiert waren, einen signifikant höheren Faktor VIII-Wert bzw. eine erhöhte Ratio aus Faktor VIII-Ag und Faktor VIII-Aktivität hatten. Dies könnte, so die Autoren, auf eine gesteigerte endotheliale Belastung in plazentaren Gefäßen hinweisen. Es wurde sogar vorgeschlagen, die Ratio als frühen Marker einer gestörten Plazentafunktion und somit eines pathologischen fetalen Wachstums einzuführen (145).

Bezüglich der Erythrozyten, der Leukozyten, des Hämoglobins, des Hämatokrits und der Thrombozyten unterscheiden sich die Gruppen nicht voneinander.

Unsere Studie bestätigt somit die Ergebnisse, die zum Teil auch bereits in der Literatur beschrieben worden sind: Mütter von SGA-Kindern haben ein signifikant erhöhtes Lp(a) sowie einen signifikant erhöhten Faktor VIII. Dies sind beides Faktoren, die bei der Entstehung und Entwicklung der

Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen. Durch Intervention dieser beiden Faktoren scheint es in den placentaren Gefäßen zu einer Verschlechterung der Durchblutung zu kommen, die Feten werden minderversorgt und retardieren in ihrem Wachstum. Genaue Mechanismen sind noch unbekannt und bedürfen noch weiterer intensiver Forschung. Darüber hinaus wäre es interessant zu untersuchen, ob die Mütter nicht schon selber als SGA-Kinder geboren wurden, somit ein gesteigertes Risikoprofil haben und damit auch ein gesteigertes Risiko besteht, ebenfalls im Wachstum retardierte Kinder zu gebären.

Nicht bestätigt hat sich der Verdacht, dass bereits beim wachstumsretardierten Neugeborenen selber ein erhöhtes oder zumindest im Unterschied zur Vergleichsgruppe gehäuftes Vorkommen von Lipoprotein(a) zu finden ist. Da sich die Lp(a)-Werte dieser Kinder jedoch unterscheiden, wenn zu einem späteren Zeitpunkt gemessen wird, scheint sich dieser Trend erst in den ersten Wochen postpartal zu entwickeln. Somit wird bestätigt, dass sich Lipoprotein(a) zu einem späteren Zeitpunkt im Verlauf des ersten Lebensjahres ausbildet, und dadurch Messungen erst dann aussagekräftig sind. Auch hier sind noch weitere Untersuchung nötig, um Klarheit zu gewinnen.

4 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass sich bei intrauterin wachstumsretardierten Kindern postnatal Veränderungen, wie eine Erhöhung

der Triglyzeride, des Apolipoprotein B und der Faktor VIII Aktivität im Nabelschnurblut präsentieren. Diese Veränderungen deuten auf ein für kardiovaskuläre Erkrankungen typisches Risikoprofil hin, sind jedoch noch sehr gering ausgeprägt. Eine Intervention in diesem Stadium ist noch nicht nötig. Die Information, dass hier eine besondere Gefährdung vorliegt, ist aber von grosser Wichtigkeit und in der Entwicklung dieser Kinder zu beachten. Ein weiteres Screening im Schulalter sowie eine Beeinflussung der Lebensgewohnheiten der Kinder in bezug auf Ernährungsbewusstsein und Sport, würde hierzu beitragen. Eine Fortsetzung dieser Arbeit wäre möglich, falls die Kinder zu einem späteren Zeitpunkt wieder vorgestellt würden. Hierbei sollte auch grossen Wert auf eine Kontrolle des Lp(a)-Werts gelegt werden, da dieser, wie in der Literatur bekannt ist, bereits im Schulalter voll ausgeprägt ist und daher als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bereits in jungen Jahren verwendbar ist. Natürlich ist aber auch eine Untersuchung zu einem früheren Zeitpunkt interessant, da sich bereits nach dem ersten Lebensjahr ein Trend bei den Lp(a)-Werten abzeichnet.

Ein anderes Ergebnis, was ebenfalls Konsequenzen für den klinischen Alltag hat, ist der signifikant erhöhte Lp(a)-Wert der Mütter von SGA-Kindern.

Frauen, bei denen vor der Schwangerschaft ein erhöhter Lp(a)-Wert besteht, bzw. bei denen dieser während der Schwangerschaft entdeckt wird, sollten engmaschiger betreut werden. Auf eine intrauterine Wachstumsretardierung des Feten muss bei diesem Hintergrundwissen besonders geachtet werden.

5 Zusammenfassung

Die intrauterine Entwicklung des Feten beeinflusst auch sein späteres Leben, sogar weit bis in das Erwachsenenalter hinein. Werden Kinder intrauterin

mangelernährt, retardieren sie in ihrem Wachstum und haben ein erhöhtes Risiko, später im Erwachsenenalter an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden. Diese Hypothese, benannt nach dem Erstbeschreiber David Barker, wurde bisher in zahllosen Studien bestätigt und um mehrere Aspekte erweitert. Der Zusammenhang lässt vermuten, dass es bei einem in utero wachstumsretardierten Kind zu bleibenden Veränderungen des Metabolismus kommt. Diese wiederum machen den erwachsenen Menschen anfällig für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Hyperlipidämie und Hyperfibrinogenämie sind die Folge (das sogenannte „Syndrom X“, oder auch „metabolisches Syndrom“).

In unserer Studie wurden 27 wachstumsretardierte Neugeborene, sogenannte SGA-Kinder, untersucht. Wir überprüften im Nabelschnurblut das Serumlipidprofil unter besonderer Berücksichtigung des Lipoprotein(a) (ein genetisch vererbter Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko), das Gerinnungsprofil (mit eingeschlossen die genetische Untersuchung auf eine Faktor-V-Leiden-Mutation sowie einen Faktor-II-Polymorphismus) und das Blutbild. Diese Ergebnisse verglichen wir mit den Werten der 21 normalgewachsenen Kindern, die die Kontrollgruppe bildeten. Darüber hinaus wurden die dazugehörigen Mütter auf diese Faktoren hin untersucht und verglichen. Mit einem Fragebogen wurde das Risikoprofil der Mütter näher bestimmt.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass bei den SGA-Kindern im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Triglyzeridwerte (30 vs. 16 mg/dl) sowie Apolipoprotein B-Werte (27 vs. 23 mg/dl) vorliegen. Auffälligkeiten bei den Lipoprotein (a)-Werten konnten nicht gefunden werden, die SGA-Kinder hatten einen mit der Kontrollgruppe vergleichbaren Wert (3,1 vs. 4,4 mg/dl).

Bei der Gerinnungsuntersuchung fiel ein erhöhter Faktor VIII-Wert bei den Kindern mit Wachstumsretardierung auf (132 vs. 100 %). Alle weiteren Werte waren nicht auffällig, auch bei den genetischen Untersuchungen auf eine APC-Resistenz sowie einen Faktor II-Polymorphismus ergaben sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Darüber hinaus war bei den SGA-Kindern ein erhöhter Erythrozyten-Wert (4,4 vs. 4,0 G/l), ein erhöhter Hämoglobin-Wert (16,3 vs. 14,5 g/dl) sowie ein erhöhter Hämatokrit-Wert (0,48 vs. 0,43) auffällig. Ein Unterschied bei den Thrombozyten war mit 213 G/l bei den SGA-Kindern und 253 G/l bei den AGA-Kindern zwar nicht signifikant, sollte jedoch Erwähnung finden.

Das für ein atherogenes Risikoprofil typische Serumlipidprofil bei SGA-Kindern findet sich in der Literatur bestätigt, ebenso wie das zu diesem Zeitpunkt unauffällige Lipoprotein(a), welches sich erst in den folgenden Jahren zu einem aussagekräftigen Marker entwickelt. Ein Screening zu einem späteren Zeitpunkt ist sinnvoll.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Thrombophilien und einer intrauterinen Wachstumsretardierung beim Kind konnte in unserer Studie im Gegensatz zu anderen Studien der letzten Jahre nicht erwiesen werden. Die bei den SGA-Kindern auffällige Faktor VIII-Erhöhung deckt sich nicht mit weiteren Ergebnissen aus der Literatur. Mit anderen Studienergebnissen übereinstimmend ist jedoch ein gesteigertes thrombogenes Risiko dieser Kinder, was sich in den erhöhten Erythrozyten-, Hämoglobin- und Hämatokrit-Werten widerspiegelt. Zu diesem thrombogenen Potential könnte auch die gesteigerte Faktor VIII-Aktivität beitragen.

Bei den Müttern fällt zunächst ein signifikant höherer Anteil von Rauchern unter den Frauen mit einem wachstumsretardierten Kind auf (30 vs. 5 %). Alle Mütter haben erhöhte Triglyzerid-, Cholesterin- und LDL- Werte, bei den SGA-Müttern

ist jedoch das Lipoprotein(a) signifikant erhöht (45 vs. 15 mg/dl). Ein weiterer Unterschied findet sich bei dem Vergleich von Faktor VIII (305 % SGA-Mütter vs. 248 % AGA-Mütter). Alle weiteren Gerinnungs- und Blutbild-Werte einschliesslich der APC-Resistenz sowie dem Faktor II-Polymorphismus sind im Vergleich unauffällig.

Bei Müttern der SGA-Kinder ist besonders der im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Lipoprotein(a)-Wert zu beachten. Durch die gesteigerte Atheroskleroseeigung könnte es zu einer Verengung der Spiralarterien im Uterus kommen. Der fetale Sauer- und Nährstoffbedarf kann nicht adäquat gedeckt werden, es resultiert schliesslich eine intrauterine Wachstumsretardierung des Feten. Der erhöhte Faktor VIII dürfte ebenfalls zu diesem Geschehen beitragen.

Im klinischen Alltag sollte folglich auf Frauen mit einem erhöhten Lipoprotein(a), vor allem in Kombination mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, im Hinblick auf eine intrauterine fetale Störung des fetalen Wachstums geachtet werden. Eine strengere sonographische Überwachung während der Schwangerschaft sowie die Verminderung der beeinflussbaren Risikofaktoren, am besten bereits vor Eintreten einer Schwangerschaft, könnten zu einer Verbesserung der fetalen Entwicklung beitragen.

In dieser Studie kann somit gezeigt werden, dass in der Fetalperiode die Verteilung der Lipidparameter im Sinne eines atherogenen Risikoprofils beeinflusst wird. Die Grundsteine einer kardiovaskulären Erkrankung werden demnach intrauterin gelegt, eine Aussage, die die Hypothese von David Barker unterstützt.

5 Literaturverzeichnis

1. Agorastos, *et al.*, *Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations*

- in pregnancies with adverse outcome.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2002. **12**(4): p. 267-273.
2. Albers, Marcovina, und Lodge, *The unique lipoprotein(a): properties and immunochemical measurement.* Clin Chem, 1990. **36**: p. 2019-2026.
 3. Ambrose und Barua, *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease; an update.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10).
 4. Asztalos und Schaefer, *HDL in atherosclerosis: actor or bystander?* Atheroscler Suppl, 2003. **4**(1): p. 21-29.
 5. Austgulen, *et al.*, *Pre-eclampsia: associated with increased syncytial apoptosis when the infant is small-for-gestational-age.* J Reprod Immunol, 2004. **61**(1): p. 39-50.
 6. Aversa, *et al.*, *Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins A1, A2, B, C2, C3 and E in Newborns.* Biol Neonate, 1991. **60**: p. 187-192.
 7. Bailleul, *et al.*, *Lipoprotein(a) in Childhood: Relation with Other Atherosclerosis Risk Factors and Family History of Atherosclerosis.* Clin Chem, 1995. **41**(2): p. 241-245.
 8. Bar, *et al.*, *The elevated plasma lipoprotein(a) concentrations in preeclampsia do not precede the development of the disorder.* Thrombosis Research, 2002. **105**: p. 19-23.
 9. Barger, *et al.*, *Hypothesis: vasavasorum and the neovascularization of human coronary arteries: a possible role in the pathogenesis of atherosclerosis.* NEJM, 1984. **310**: p. 175-177.
 10. Barker, *et al.*, *Weight in Infancy and Death from Ischämic Heart Disease.* The Lancet, 1989. **9**: p. 577-580.

11. Barker, *et al.*, *Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life*. BMJ, 1990. **301**: p. 259-302.
12. Barker, *et al.*, *Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life*. BMJ, 1992. **304**: p. 148-152.
13. Barker, *et al.*, *The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life*. BMJ, 1993. **306**: p. 422-426.
14. Barker, *et al.*, *Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life*. BMJ, 1993. **307**: p. 1524-1527.
15. Barker, *et al.*, *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth*. Diabetologia, 1993. **36**: p. 62-67.
16. Barker, *Fetal origins of coronary heart disease*. BMJ, 1995. **311**: p. 171-174.
17. Barker, *et al.*, *Abnormal liver growth in utero and death from coronary heart disease*. BMJ, 1995. **310**: p. 703-704.
18. Barker, *et al.*, *Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study*. BMJ, 2001. **323**(7324): p. 1273-1280.
19. Barker, *The malnourished baby*. British Medical Bulletin, 2001. **60**: p. 69-88.
20. Becroft, Thompson, und Mitchell, *Placental Infarcts, Intervillous Fibrin Plaques, and Intervillous Thrombi: Incidences, Cooccurrences, and Epidemiological Associations*. Pediatr Dev Pathol, 2004. **4**: p. 128-131.
21. Beiner, *et al.*, *Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm*

- infants*. Am J Perinatol, 2003. **20**(1): p. 49-54.
22. Berg, *A new serum type system in man: the Lp system*. Acta Pathol Microbiol Scand, 1963. **59**: p. 369-82.
 23. Bertram und Hanson, *Animal models and programming of the metabolic syndrome*. British Medical Bulletin, 2001. **60**: p. 103-121.
 24. Biervliet, Rosseneu, und Bury, *Apolipoprotein and lipid composition of plasma lipoproteins in neonates during the first month of life*. Pediatr Res, 1986. **20**: p. 324-328.
 25. Biervliet, *et al.*, *Lipoprotein(a) profiles and evolution in newborns*. Atherosclerosis, 1991. **86**: p. 173-181.
 26. Bloomenthal, *et al.*, *The effect of factor V Leiden carriage on maternal and fetal health*. CMAJ, 2002. **167**(1): p. 48-54.
 27. Brinton, *Lipid abnormalities in the metabolic syndrome*. Curr Diab Rep, 2003. **3**(1): p. 65-72.
 28. Bruckert, *et al.*, *Increased serum levels of lipoprotein(a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control*. JAMA, 1990. **263**: p. 35-36.
 29. Chaterlain, *Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences*. Endocrine Regulations, 2000. **33**: p. 33-36.
 30. Chaudhari, *et al.*, *Pune low weight study - cognitiv abilities and educational performance at twelve years*. Indian Pediatr, 2004. **41**(2): p. 121-128.
 31. Colhoun, *et al.*, *Activated factor XII levels and factor XII 46C>T genotype in relation to coronary artery calcification in patients with type 1 diabetes*

- and healthy subjects. Atherosclerosis, 2002. 163(2): p. 363-369.*
32. Cremer, *et al.*, *Lipoprotein(a) as a predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttinger Risk Incidence and Prevalence Studie (GRIPS)*. *European Journal of Clinical Investigation, 1993. 24: p. 444-453.*
 33. Cremer, *et al.*, *Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men*. *Atherosclerosis, 1996. 129: p. 221-230.*
 34. Crouse und Cassady, *The Small-for Gestational-Age Infant*, in *Neonatology*, G.B. Avery, M.A. Fletcher, and M.G. Macdonald, Editors. 1994, J.B.Lippincott Company: Philadelphia. p. 369-398.
 35. Cucurull, *et al.*, *Antiphospholipid Antibody Syndrome*. *Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2003. 2: p. 127-136.*
 36. Dahlen, *et al.*, *Lp(a) lipoprotein and HLA-DR genotype in early coronary artery disease*. *Eur J Immunogenet, 1993. 20(2): p. 95-102.*
 37. Danesh, Collins, und Peto, *Lipoprotein(a) and Coronary Heart Disease*. *Circulation, 2000. 102: p. 1082-1085.*
 38. Dirisamer und Widhalm, *Lipoprotein(a) as a potent risk indicator for early cardiovascular disease*. *Acta Pediatr, 2002. 91(12): p. 1313-1317.*
 39. Drayna, *Genetic link between Lipoprotein (a) Phenotype and a DNA Polymorphism in the Plasminogen Gene*. *Genomics, 1988. 3: p. 230-236.*
 40. Eriksson, *et al.*, *Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study*. *BMJ, 1999. 318: p. 427-431.*

41. Eriksson, *et al.*, *Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study*. BMJ, 2001. **322**: p. 949-953.
42. Estelles, *et al.*, *Fibrinolytic parameters in normotensive pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and in severe preeclampsia*. Am J Obstetrics and Gynecology, 1991. **165**: p. 138-142.
43. Etingin, *et al.*, *Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells*. J Biol Chem, 1991. **1991**: p. 2459-2465.
44. Fall, *et al.*, *Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life*. BMJ, 1995. **310**: p. 17-20.
45. Galli und Barbui, *Antiphospholipid syndrome: definition and treatment*. Semin Thromb Hemost, 2003. **29**(2): p. 195-204.
46. Genzel-Boroviczeny, *et al.*, *High-density lipoprotein subclass distribution and human cord blood lipid levels*. Ped Res, 1986. **20** (6): p. 487-491.
47. Genzel-Boroviczeny, *et al.*, *Lipoprotein im Kindesalter*. Monatsschrift für Kinderheilkunde, 1997. **145**: p. 911-917.
48. Gerretsen, Huisies, und Elema, *Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to preeclampsia and fetal growth retardation*. Br J Ob Gyn, 1981. **88**: p. 876-881.
49. Godfrey, *et al.*, *Maternal nutrition in early and late pregnancy and fetal growth*. BMJ, 1996. **312**: p. 410.
50. Gordon, *et al.*, *Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham study*. Arch Intern Med, 1981. **141**: p. 1128-1131.
51. Gortner, van Husen, und Landmann, *Die Entwicklung des im Wachstum retardierten Neugeborenen*. Gynäkologe, 2001. **34**: p. 1153-1159.

52. Grandone, *et al.*, *Lower birth-weight in neonates of mothers carrying factor V G1691A and factor II A(20210) mutations*. *Haematologica*, 2002. **87**(2): p. 177-181.
53. Granger und Farquharson, *Obstetric outcome in antiphospholipid syndrome*. *Lupus*, 1997. **6**(6): p. 509-513.
54. Greer, *Thrombophilia: implications for pregnancy outcome*. *Thromb Res*, 2003. **109**(2-3): p. 73-81.
55. Hajjar, *et al.*, *Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis*. *Nature*, 1989. **339**: p. 303-305.
56. Hales, *et al.*, *Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64*. *BMJ*, 1991. **303**: p. 1019-1022.
57. Hales und Barker, *The thrifty phenotype hypothesis*. *British Medical Bulletin*, 2001. **60**: p. 5-20.
58. Hancock, *et al.*, *Inhibition of plasminogen activation by lipoprotein(a): critical domains in apolipoprotein(a) and mechanism of inhibition on fibrin and degraded fibrin surfaces*. *J Biol Chem*, 2003. **15**.
59. Heller und Nowak-Gottl, *Maternal thrombophilia and neonatal thrombosis*. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003. **16**(2): p. 333-345.
60. Hillarp, Dahlback, und Zoller, *Activated protein C resistance: from phenotype to genotype and clinical practice*. *Blood Rev*, 1995. **9**(4): p. 201-212.
61. Holmer, *et al.*, *Association of polymorphisms of the apolipoprotein(a) gene with lipoprotein(a) levels and myocardial infarction*. *Circulation*, 2003. **107**(5): p. 696-701.

62. Infante-Rivard, *et al.*, *Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction*. NEJM, 2002. **347**(1): p. 19-25.
63. Jovin und Muller-Berghaus, *Interrelationships between the fibrinolytic system and lipoproteins in the pathogenesis of coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2004. **174**(2): p. 225-233.
64. Kannel, *et al.*, *Fibrinogen and Risk of Cardiovascular Disease*. JAMA, 1987. **258**: p. 1183-1187.
65. Kapelrud, *et al.*, *Serum Lp(a) lipoprotein concentrations in insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria*. BMJ, 1991. **303**: p. 675.
66. Kaser, *et al.*, *Lipoprotein Profile and Cholesteryl Ester Transfer Protein in Neonates*. Metabolism, 2001. **50**(6): p. 723-728.
67. Kostner und Kostner, *The Physiological Role of Lipoprotein(a)*. Drug News Perspect, 2002. **15**(2): p. 69-77.
68. Kries, v., *et al.*, *Foetal growth restriction in children with prothrombotic risk factors*. Thromb Haemost, 2001. **86**(4): p. 1012-1014.
69. Kupfermine, *et al.*, *Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia*. BJOG, 2002. **109**(12): p. 1373-1376.
70. Lackner, *et al.*, *Molecular basis of apolipoprotein(a) isoform size heterogeneity as revealed by pulsed-field gel electrophoresis*. J Clin Invest, 1991. **87**: p. 2153-2161.
71. Larasse, Hardouin, und Daffos, *Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus*.

- Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation.* Pediatric Research, 1991. **29**: p. 219-225.
72. Law, *et al.*, *Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life.* BMJ, 1993. **306**: p. 24-27.
73. Lawn, *et al.*, *Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein(a).* Nature, 1992. **360**: p. 670-672.
74. Leeson, *et al.*, *Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life.* Circulation, 2001. **103**(9): p. 1264-1268.
75. Lewis, *The lipoproteins: predictors, protectors, and pathogens.* BMJ, 1983. **287**: p. 1161-1164.
76. Lima, *et al.*, *A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome.* Clin Exp Rheumatol, 1996. **14**(2): p. 131-136.
77. Lindhal, *et al.*, *The gene for the Lp(a)-specific glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6.* Hum Gen, 1989. **81**: p. 149-152.
78. Lindqvist, *et al.*, *Activated protein C resistance (FV: Q506) and pregnancy.* Thromb Haemost, 1999. **81**(4): p. 532-537.
79. Lippi und Guidi, *Lipoprotein(a): an emerging cardiovascular risk factor.* Crit Rev Clin Lab Sci, 2003. **40**(1): p. 1-42.
80. Lundgren, *et al.*, *Prediction of adult height and risk for overweight in females born small-for-gestational-age.* Paediatr Perinat Epidemiol, 2003. **17**(2): p. 156-163.
81. Many, *et al.*, *Pathologic features of placenta in women with severe*

- pregnancy complications and thrombophilia*. *Obstet Gynecol*, 2001. **98**(6): p. 1041-1044.
82. Mark und Neerhof, *Pregnancy in the chronically hypertensive patient*. *Clinics in perinatology*, 1997. **24**(2): p. 391-406.
83. Martyn, *et al.*, *Plasma concentrations of Fibrinogen and factor VII in adult life and their relation to intra-uterine growth*. *British Journal of Haematology*, 1995. **89**: p. 142-146.
84. Matijevich, *et al.*, *Spiral artery blood in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester*. *Obstet Gynecol*, 1995. **86**: p. 289-292.
85. McCowan, *et al.*, *Inherited thrombophilias are not increased in "idiopathic" small-for-gestational-age pregnancies*. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. **188**(4): p. 981-985.
86. McLean, *et al.*, *DNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen*. *Nature*, 1987. **30**: p. 132-137.
87. McLean, *et al.*, *DNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen*. *Nature*, 1987. **30**: p. 132-137.
88. Meade, *et al.*, *Factor VIII, ABO blood group and the incidence of ischaemic heart disease*. *Br J Haematol*, 1994. **88**(3): p. 601-607.
89. Merzouk, *et al.*, *Low birth weight at term impairs cord serum Lipoprotein compositions and concentrations*. *European Journal of Pediatrics*, 1998. **157**: p. 321-326.
90. Middeldorp, *et al.*, *Unselected women with elevated levels of factor VIII:C or homocysteine are not at increased risk for obstetric complications*. *Thromb Haemost*, 2004. **92**(4): p. 787-790.

91. Miles, *et al.*, *A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a)*. *Nature*, 1989. **339**: p. 301-303.
92. Mitchell und Sidaway, *The pathophysiology of atherosclerosis*. *Semin Vasc Surg*, 1998. **11**(3): p. 134-141.
93. Mitchell, *et al.*, *Smoking, nicotine and tar and risk of small for gestational age babies*. *Acta Paediatr*, 2002. **91**(3): p. 323-328.
94. Mori, *et al.*, *Levels of lipoprotein(a) in normal and compromised pregnancy*. *J Perinat Med*, 2003. **31**(1): p. 23-28.
95. Muin, *et al.*, *Congenital Malformations and Intrauterine Growth Retardation: A Population Study*. *Pediatrics*, 1988. **82**: p. 83-90.
96. Nachmann, *Lipoprotein(a): Molecular Mischief in the Microvasculature*. *Circulation*, 1997. **96**: p. 2485-2487.
97. Newton und Krause, *HDL therapy for the acute treatment of atherosclerosis*. *Atheroscler Suppl*, 2002. **3**(4): p. 31-38.
98. Nicolaes und Dahlback, *Factor V and thrombotic disease: description of a janusfaced protein*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. **22**(4): p. 530-538.
99. Nicolaes und Dahlback, *Activated protein C resistance (FL(Leiden)) and thrombosis: factor V mutations causing hypercoagulable states*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003. **17**(1): p. 37-61.
100. Nicoll, Duffield, und Lewis, *Flux of lipoproteins into human arterial intima*. *Atherosclerosis*, 1981. **39**: p. 229-242.
101. Nylund, *et al.*, *Uteroplacental blood flow index in intrauterine growth retardation of fetal and maternal origin*. *Br J O Gyn*, 1983. **90**: p. 16-20.

102. Ogunyemi, *et al.*, *Association between inherited thrombophilias, antiphospholipid antibodies, and lipoprotein a levels and venous thromboembolism in pregnancy.* Am J Perinatol, 2003. **20**(1): p. 17-24.
103. Okosun, Dever, und Choi, *Low birth weight is associated with elevated serum lipoprotein (a) in white and black American children ages 5-11y.* Public Health, 2002. **116**(1): p. 33-38.
104. Ophir, *et al.*, *Cord blood lipids concentrations and their relation to body size at birth: possible link between intrauterine life and adult diseases.* Am J Perinarol, 2004. **21**(1): p. 35-40.
105. Osmond, *et al.*, *Early growth and death from cardiovascular disease in women.* BMJ, 1993. **307**: p. 1519-1524.
106. Palareti und Cosmi, *Predicting the risk of recurrence of venous thrombembolism.* Curr Opin Hematol, 2004. **11**(3): p. 192-197.
107. Pauer, *et al.*, *Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions.* Fertil Steril, 2003. **80**(3): p. 590-594.
108. Perlman, und Dvilansky, *Blood coagulation status of small-for-dates and postmature infants.* Archives of Disease in Childhood, 1975. **50**: p. 424-430.
109. Peters, *et al.*, *Persistent antithrombin III deficiency: Risk factor for thromboembolic complications in neonates small for gestational age.* The Journal of Pediatrics, 1984. **105**: p. 310-314.
110. Pihusch, *Thrombophilic Gene Mutations and Recurrent Spontaneous Abortion: Prothrombin Mutation Increases the Risc in the first Trimester.* Am J Reprod Med, 2001. **46**: p. 124-131.
111. Pollack, *Intrauterine Growth Retardation: Definition, Classification, and*

- Etiology*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **35**(1): p. 99-107.
112. Poon, *et al.*, *Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells*. Circulation, 1997. **96**: p. 2514-2519.
 113. Poulter, *Global risk of cardiovascular disease*. Heart, 2003. **89**(Suppl 2:ii2-5): p. 2-5.
 114. Pulzer, *et al.*, *Lipoprotein(a) Levels in Formerly Small-for-Gestational-Age Children*. Horm Res, 1999. **52**: p. 241-246.
 115. Rader, *High-density lipoproteins and atherosclerosis*. Am J Cardiol, 2002. **90**(8): p. 62-70.
 116. Rath, *et al.*, *Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients*. Arteriosclerosis, 1989. **9**: p. 579-592.
 117. Rich-Edwards, *et al.*, *Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976*. BMJ, 1997. **315**: p. 396-400.
 118. Roemer, *Frühgeburt und intrauterine Mangelentwicklung*. 1992, Stuttgart New York: Schattauer
 119. Rouy, *et al.*, *Lipoprotein(a) impairs generation of plasmin by fibrin-bound tissue-type plasminogen activator*. Arterioscler Thromb, 1991. **11**: p. 629-638.
 120. Rymer, *et al.*, *Serum lipoprotein(a) and apolipoproteins during pregnancy and postpartum in normal women*. J Obstet Gynaecol, 2002. **22**(3): p. 256-259.
 121. Salonvaara, *et al.*, *Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants*. Arch Dus Child

Fetal Neonatol Ed, 2003. **88**(4): p. 319-323.

122. Sattar, *et al.*, *Lipid and lipoprotein concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(1): p. 128-130.
123. Schafer, *Hypercoagulable states: molecular genetics to clinical practice*. Lancet, 1994. **344**: p. 1739-1742.
124. Schlembach, *et al.*, *Association of maternal and/or fetal factor V Leiden and G20 prothrombin mutation with HELLP syndrome and intrauterine growth restriction*. Clin Sci (Lond), 2003. **2**.
125. Schneider, H. und K.T.M. Schneider, *Intrauterine Wachstumsretardierung (IUWR)*, in *Geburtshilfe*, H. Schneider, P. Husslein, and K.T.M. Schneider, Editors, Springer. p. 511- 515
126. Schneider, *Intrauterine Wachstumsretardierung*, in *Frühgeburt*, Künzel and Wulf, Editors. 1997: München, Wien, Baltimore. p. 143-155
127. Segrest, *The role of non-LDL:non-HDL particles in atherosclerosis*. Curr Diab Rep, 2002. **2**(3): p. 282-288.
128. Simmons, Templeton, und Gertz, *Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat*. Diabetes, 2001. **50**(10): p. 2279-2286.
129. Stein, und Susser, *The Dutch famine, 1944-45 and the reproductive process: I. Effects on six indices at birth*. Pediatric Research, 1975. **9**: p. 70-76.
130. Stein, und Susser, *The Dutch Famine, 1944-1945, and the Reproductive Process. II. Interrelations of Caloric Rations and Six Indices at Birth*. Pediatric Research, 1975. **9**: p. 76-83.

131. Tenhola, *et al.*, *Serum Lipid Concentrations in 12-year-old Children Born Small for Gestational Age*. *Pediatric Research*, 2000. **48**: p. 623-628.
132. Tousoulis, *et al.*, *Effects of lipids on thrombotic mechanisms in atherosclerosis*. *Int J Cardiol*, 2002. **86**(2-3): p. 239-247.
133. Tulenko und Sumner, *The physiology of lipoproteins*. *J Nucl Cardiol*, 2002. **9**(6): p. 638-649.
134. Uterman, *The mysteries of lipoprotein(a)*. *Science*, 1989. **246**: p. 904-910.
135. Van Biervliet, *et al.*, *Lipoprotein(a) profiles and evolution in newborns*. *Atherosclerosis*, 1991. **86**: p. 173-181.
136. Var, *et al.*, *Atherogenic profile in preeclampsia*. *Arch Gynecol Obstet*, 2003. **268**(1): p. 45-47.
137. Veening, v. Weissenbruch, und v.d. Waal, *Sequelae of syndrome x in children born small for gestational age*. *Horm Res*, 2004. **61**(3): p. 103-107.
138. Verspyck, *et al.*, *Thrombophilia and fetal growth restriction*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. **15**: p. 36-40.
139. Villarreal, *et al.*, *Congenital thrombophilia associated to obstetric complications*. *J Thromb Thrombolysis*, 2002. **14**(2): p. 163-169.
140. von Pampus, *et al.*, *Lipoprotein(a) Concentrations in Women with a History of severe Preeclampsia - a Case Control Study*. *Thromb Haemost*, 1999. **82**: p. 10-13.
141. Vorherr, *Factors influencing fetal growth*. *Am J Obstet Gynecol*, 1982. **142**: p. 577-588.

142. Wagh und Stone, *Treatment of metabolic syndrome*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2004. **2**: p. 213-228.
143. Weiner, und Williamson, *Evaluation of Severe Growth Retardation Using Cordocentesis - Hematologic and Metabolic Alterations by Etiology*. Obstet Gynecol, 1989. **73**(2): p. 225-229.
144. Wen, Goldenberg, und Cutter, *Intrauterin growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **162**: p. 213-218.
145. Whigham, *et al.*, *Factor VIII related antigen / coagulant activity ratio as a predictor of fetal growth retardation: a comparison with hormone and uric acid measurements*. British Journal of Obstetrics and Gynecology, 1980. **87**: p. 797-803.
146. Whitehead und Lipscomb, *Patterns of alcohol use before and during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth*. Am J Epidemiol, 2003. **158**(7): p. 654-662.
147. Wood, Schumacher, und Weigert, *(Apo)lipoprotein(a) Concentrations at Birth and in the First Days and Month of Life - Studies on the Distribution of Serum Levels and the Predictive Value of Measurements Made at this Time*. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1995. **33**: p. 139-145.
148. Wu, *et al.*, *High lipoprotein(a) levels and small apolipoprotein(a) sizes are associated with endothelial dysfunction in a multiethnic cohort*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1828-1833.
149. Xiao, *et al.*, *Influence of pre-eclampsia on fetal growth*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. **13**(3): p. 157-162.
150. Zechner, R., *et al.*, *Fluctuations of Plasma Lipoprotein-A Concentrations During Pregnancy and Post Partum*. Metabolism, 1986. **35**(4): p. 333-336.

151. Zioncheck, *et al.*, *Interaction of recombinant apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) with macrophages*. *J Clin Invest*, 1991. **87**: p. 767-771.
152. Zito, *et al.*, *Association of the factor XII 46C>T polymorphism with risk of coronary heart disease (CHD) in the WOSCOPS study*. *Atherosclerosis*, 2002. **165**(1): p. 153-158.
153. Zoller, *et al.*, *Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C*. *J Clin Invest*, 1994. **94**(6): p. 2521-2524.

7 Anhang

Daten zur SGA – Studie

Daten Familie Nr.

SGA Kontrolle

Schwangerschaftswoche:

Aufkleber: Kind

PersonenNr.

Geburtsgewicht:

Geburtsgrösse::

Kopfumfang:

Apgar 1:

Apgar 5:

Apgar 10:

pH:

Aufkleber: Mutter

Personen Nr:

Gewicht (vor und bei Schwangerschaft)

Grösse:

Blutdruck:

Rauchen: ja / nein

Sport: ja / nein

fam.Belastung (kardiovaskuläre Risikofaktoren): ja / nein

Vorerkrankungen:

Schwangerschaftsverlauf:

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname Pütz, Alexandra
Anschrift Dänzergasse 8, 93047 Regensburg
Telefon 0176/21065510
Geburtsdatum, -ort 08.05.78 in Forchheim
Familienstand ledig

Schulbildung

09/84-09/85 Grundschule Haag i. OB
09/85-09/88 Grundschule Schwindegg
09/88-09/92 Inda-Gymnasium, Aachen
09/92-06/98 Karl-von-Closen-Gymnasium, Eggenfelden
Abschluss: Abitur

Studium

Seit 1998 Studium der Medizin an der LMU München
2000 Physikum
1. Staatsexamen
2003 Stipendiantin des Oskar-Karl-Forster-Stipendiums, einmalige Beihilfe
2004 2. Staatsexamen

08/04-11/04 PJ-Tertial in der Psychiatrischen Universitätsklinik der LMU auf einer geschlossenen, gemischten Station

11/04-03/05 PJ-Tertial in der Medizinischen Klinik der LMU München Innenstadt auf einer Station mit endokrinologischem Schwerpunkt

03/05-07/05 PJ-Tertial im Schwabinger Krankenhaus, Lehrkrankenhaus der LMU, auf einer chirurgischen Station

2005 3. Staatsexamen

Studienbegleitende Tätigkeiten

- 07/98-08/98 Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Eggenfelden
- 03/01-04/01 Famulatur auf der neonatologischen Intensivstation Klinikum der LMU, Grosshadern
- 09/01-10/01 Famulatur in der Gynäkologie, Klinikum der LMU, Grosshadern
- 01/2002 Teilnahme am Seminar der Onkologie in Oberstauffen
- 03/02-04/02 Famulatur in der Psychiatrie Nussbaumstrasse, auf einer offenen gemischtgeschlechtlichen Station
- 02/03-03/02 Famulatur in einer Allgemeinarztpraxis

Nebentätigkeiten

- 12/01-04/03 Arbeit als Nachtdienst auf einer chirurgischen Station in der Poliklinik der LMU
- 08/2002
und 08/2003 Betreuerin einer zweiwöchigen integrativen Freizeit mit behinderten und nicht behinderten Kindern, Veranstalter: KJR München Land
- 06/03-03/04 Arbeit als Nachtdienst bei Inizio / Condrops e.V., Therapieeinrichtung für Jugendliche mit Suchtgefährdung und psychosozialen Schwierigkeiten
- 09/03-05/04 Betreuung eines 13jährigen Kindes mit Down-Syndrom im Rahmen einer Arbeit bei BIB e.V., Verein zur Betreuung und Integration behinderter Kinder und Jugendlicher

Beruflicher Werdegang

- 12/05 Assistenzarztstelle in der psychiatrischen Universitätsklinik der Stadt Regensburg

