

Fetale Programmierung bei intrauteriner Milieustörung – grundlegende Mechanismen am Beispiel der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation

Andreas Plagemann Thomas Harder Karen Schellong Elke Rodekamp
Joachim W. Dudenhausen

Arbeitsgruppe «Experimentelle Geburtsmedizin», Klinik für Geburtsmedizin, Campus-Virchow-Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

Fetale Programmierung · Funktionelle Teratologie · Perinatale Programmierung · Diabetes während der Schwangerschaft · Small-Baby-Syndrom

Zusammenfassung

Eine grosse Zahl von epidemiologischen und tierexperimentellen Befunden weist darauf hin, dass Einflüsse während der Prä- und Perinatalperiode das lebenslange Risiko für die Entwicklung von Adipositas sowie Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen «programmieren» können. Entscheidend hierfür waren Studien an Kindern von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft sowie an Kindern mit einem verminderten Geburtsgewicht. Unter Fokussierung auf die Folgen eines mütterlichen Diabetes mellitus während der Schwangerschaft sowie einer prä- bzw. neonatalen Unterernährung wird anhand ausgewählter epidemiologischer und tierexperimenteller Daten der derzeitige Kenntnisstand zum Phänomen einer perinatalen Programmierung von adipogenen und diabetogenen Risiken diskutiert. Die hieraus erwachsenden weitreichenden Konsequenzen für die Primärprävention von chronischen Erkrankungen sowie der Modellcharakter dieser Hypothesen und Beobachtungen für das grundlegende Verständnis der Entwicklung von Gesundheit und Krankheit werden hervorgehoben.

Key Words

Fetal programming · Functional teratology · Perinatal programming · Diabetes during pregnancy · Small baby syndrome

Fetal Programming by Disturbed Intrauterine Environment – Fundamental Mechanisms Exemplified by the Regulation of Body Weight and Metabolism

Currently, epidemiological and experimental data indicate that exposures during prenatal and perinatal life may have lifelong consequences for the risk of developing obesity and metabolic and cardiovascular diseases. In this context, observations of the offspring of mothers with gestational diabetes as well as studies of children with low birth weight were most influential. This paper illustrates the current knowledge about perinatal programming of obesity and associated diseases and discusses possible etiopathogenic mechanisms, focussing on epidemiological and animal studies of the consequences of exposure to maternal diabetes and pre-/neonatal undernutrition. The resultant far-reaching potential for primary prevention of chronic diseases as well as the paradigmatic character of these hypotheses and observations for the general understanding of health and disease are highlighted.

Copyright © 2008 S. Karger AG, Basel

La programmation foetale par l'environnement intra-utérin déréglé – des mécanismes fondamentaux à l'exemple de la régulation du poids et du métabolisme

En ce moment, des données épidémiologiques et expérimentales indiquent que les influences lors de la vie prénatale et périnatale ont des conséquences à vie quant au risque d'obésité et de mala-

dies métaboliques et cardio-vasculaires. Dans ce contexte, des observations sur des enfants nés de mères souffrant d'un diabète gestationnel ainsi que des études sur les nourrissons à faible poids de naissance ont été les plus significatives. Cette étude illustre le savoir actuel sur la programmation périnatale de l'obésité et discute des mécanismes étiopathologiques en se focalisant sur des études épidémiologiques et animales concernant l'influence du diabète gestationnel et la sous-alimentation périnatale. Cet article souligne le potentiel important pour la prévention primaire des maladies chroniques ainsi que le caractère paradigmatique de ces hypothèses et observations pour la compréhension générale de la santé.

International ist in jüngerer Zeit eine neue medizinische Teildisziplin entstanden, die als «fetal programming» begründet und in mittlerweile erweiterter Form mit dem Begriff «developmental origins of health and disease» bezeichnet wird und sich mit der frühen, insbesondere perinatalen, Prägung lebenslang anhaltender Krankheitsdispositionen beschäftigt. Entscheidend für den Durchbruch dieses Wissenschaftsgebietes waren Studien zum einen an Kindern von Müttern mit einem Diabetes mellitus während der Schwangerschaft sowie zum anderen an Kindern mit einem verminderten Geburtsgewicht. Diese Arbeiten zeigten, dass prä- und/oder perinatale Einflüsse zu dauerhaften Konsequenzen für die betroffenen Kinder führen können, im Sinne gesundheitlicher Beeinträchtigungen und erhöhter Krankheitsrisiken, wobei die Entstehung von Übergewicht, Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen im Vordergrund steht. Im Folgenden soll ein cursorischer Überblick über ausgewählte Aspekte des derzeitigen Forschungsstandes, theoretische Konzepte, Ergebnisse und potentielle Konsequenzen für die praktische Medizin gegeben werden.

Historischer Rückblick

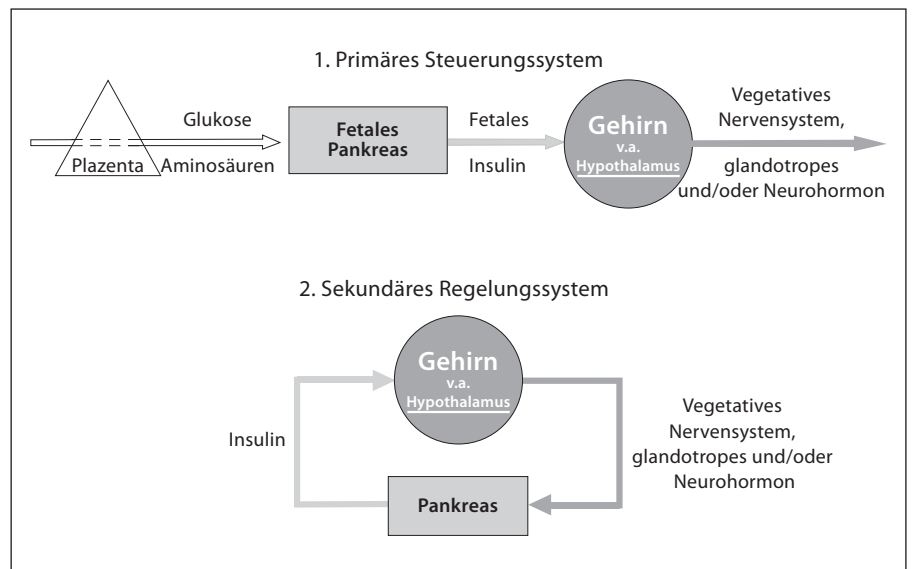
Genau genommen kann man das Grundkonzept einer umweltbedingten «Programmierung» phänotypischer Merkmale bis auf die Ideen des französischen Biologen Lamarck zurückführen, der davon ausging, dass erworbene Merkmale «vererbt» werden können [1]. In der gegenwärtigen Diskussion steht das spezifische Phänomen einer epigenetischen bzw. einer maternofetalen Transmission erworbener Eigenschaften als Folge intrauteriner Prägung des Feten im Zentrum. Dubos et al. [2] verwendeten hierfür bereits Ende der 1960er Jahre den Begriff «biological freudianism» und zählten dazu auch den lebenslang nachwirkenden Einfluss des Intrauterinmilieus auf die Körpergewichtsentwicklung. Die grundlegende konzeptionelle Fassung dieser und weitergehender Ideen erfolgte Anfang der 1970er Jahre durch Günter Dörner an der Berliner Charité. Er erweiterte das Konzept im Sinne eines fundamentalen entwicklungsbiologischen

und entwicklungsmedizinischen Grundprinzips und prägte den Begriff «intrauterine Programmierung» zur Charakterisierung dauerhafter, deletärer Langzeiteffekte eines fetalen Kontakts mit einem alterierten Intrauterinmilieu [3]. Dörner [4] beschrieb erworbene Störungen von Reproduktion, Informationswechsel und Stoffwechsel, die auf intrauterinen Hormonalterationen beruhen, und führte die «funktionelle Teratologie» als neue entwicklungsmedizinische Teildisziplin ein. Eine wichtige Fokussierung dieses Ansatzes stellte Freinkels Konzept einer «fuel-mediated teratogenesis» dar [5], wobei bereits die paradigmatische Rolle der Folgen eines Gestationsdiabetes für die Nachkommen in den Vordergrund trat. Entscheidend für die heute weit verbreiteten Vorstellungen von Inhalten und Richtungen des Fachgebietes waren schliesslich die Arbeitsgruppen um Hales und Barker, die Anfang der 1990er Jahre den Begriff des «fetal programming» übernahmen und ihn gleichzeitig an das so genannte «Small-Baby-Syndrom» fixierten [6].

Diabetes mellitus während der Schwangerschaft als Paradigma für perinatale Programmierung

Der Begriff «fetale Programmierung» [6] wird in jüngerer Zeit auch international zunehmend durch die Bezeichnung «perinatale Programmierung» [3, 7, 8] ersetzt, wodurch terminologisch eine inhaltlich unberechtigte, strikte Trennung pränataler von perinatal und frühpostnatal ablaufenden Programmierungsprozessen vermieden wird. Perinatale Programmierung bezeichnet einen Prozess, bei dem während besonders «kritischer» Entwicklungsphasen (pränatal/neonatal) durch Einwirkung von Faktoren wie Ernährung oder Hormonen die künftige Funktionsweise von Organen bzw. Organsystemen dauerhaft geprägt wird, so dass im Falle einer Störung dieser «Programmierung» daraus im späteren Leben chronische Erkrankungen wie etwa Übergewicht und Diabetes mellitus entstehen können. Programmierung bzw. Fehlprogrammierung stellen damit eigentlich Ergebnisse einer während kritischer Entwicklungsphasen durch Konditionierung erworbenen Funktionsweise bzw. einer «programmierten» Fehlfunktion dar. So könnte man damit perinatale Programmierungsprozesse im weiteren Sinne auch unter dem Begriff der «Lernprozesse» subsumieren, da sie als «erlernte» Funktionsweisen verstanden werden können, sowohl im Sinne des klassischen Lernprozesses auf kognitiver Ebene, aber auch insbesondere im neurovegetativen Sinne, im Sinne nämlich des Erlernens der Funktionsweise von kybernetischen Regelkreisen fundamentaler Lebensprozesse, bis hin zu einer Art von Lernprozess auf genomischer Ebene, wie er im Falle der Induktion epigenetischer Veränderungen als Ausdruck früher genomischer Plastizität mit

Abb. 1. Grundprinzip der Selbstorganisation neuroendokriner Regelsysteme, dargestellt am Beispiel der zentralnervösen Regulation der Insulininkretion. Modifiziert nach Plagemann [8].



nachfolgender dauerhafter Expressionsveränderung auftreten kann [8, 9]. Die dem zugrunde liegende Vorstellung, nach der perinatale Programmierung insbesondere ein kybernetischer Prozess ist, geht, wie bereits oben dargestellt, auf Dörner zurück. Im Zentrum seines entwicklungsbiologischen Konzeptes der Selbstorganisation des Organismus steht die Vorstellung, dass massgebliche Umwelteinflüsse vor allem über Hormone oder hormonähnliche Substanzen (wie etwa Neurotransmitter und Zytokine) nicht nur an den reifen, sondern eben auch an den sich entwickelnden Organismus, und hier insbesondere an das Gehirn, herangetragen werden [3, 4]. Hormone sind die entscheidenden Effektoren, die Umweltinformationen an den Organismus übermitteln. Während «kritischer» Entwicklungsphasen kommt ihnen deshalb zusätzlich die entscheidende Rolle von «Ontogenen» zu, als massgebliche Organisatoren des Neuroendokrinoimmunsystems. Dies impliziert gleichzeitig und insbesondere, dass sie in unphysiologischen Konzentrationen während kritischer Entwicklungsphasen als *endogene funktionelle Teratogene* fungieren können, d.h. zu einer funktionellen Fehlorganisation des Neuroendokrinoimmunsystems führen können, mit der Folge von dauerhaften Störungen oder Erkrankungen im späteren Leben [3, 4, 7, 8]. Dieses grundlegende Konzept soll nachfolgend am Beispiel der Stoffwechselregulation illustriert werden.

Insulin hat in der Regulation des Glukosestoffwechsels eine singuläre Stellung inne, da es das einzige Hormon ist, welches den Blutzuckerspiegel senkt. Konsequenterweise kommt ihm auch eine besondere Rolle bei der perinatalen Organisation bzw. «Prägung» der lebenslangen Stoffwechselregulation zu. Während kritischer perinataler Entwicklungsphasen unterliegt in einem zu-

nächst linear ausgebildeten primären Steuerungssystem das Gehirn, und zwar insbesondere Gehirnregionen wie der Hypothalamus, die in die Regulation des Stoffwechsels involviert sind, organisierenden Effekten der später zu regelnden Grösse, also des Hormons, d.h. in diesem Fall des Insulins (Abb. 1). Auf diese Weise reguliert beispielsweise das Angebot an Glukose und Aminosäuren, die stimulatorisch auf die Insulin sezernierenden fetalen pankreatischen β -Zellen wirken, die fetale Insulinsekretion, welche im Gehirn den «Sollwert» für ihre eigene spätere Regulation kodeterminiert. Sekundär, d.h. jenseits der kritischen Entwicklungsphasen, wird aus diesem linearen Steuerungssystem ein geschlossenes kybernetisches Regulationssystem. Die im primären Steuerungssystem organisatorisch wirkende Grösse Insulin wird nun zu der zu regelnden Grösse. Der während kritischer Entwicklungsphasen «programmierte» Sollwert für diese Grösse kodeterminiert jetzt die Höhe der Insulinsekretion auf einen Stimulus im Kindes- und Erwachsenenalter. Fällt diese zu hoch oder zu niedrig aus, so können hieraus Erkrankungen wie diabetische Stoffwechselstörungen resultieren [7–9]. Zusammengefasst kann der gesamte Prozess als hormonabhängige Sollwertprogrammierung oder eben sogar als ein hormonabhängiger Lernprozess im zentralnervösen Regler angesehen werden.

Eine solcherart perinatal erworbene Fehlprogrammierung der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation spielt offenbar bei Nachkommen diabetischer Mütter eine bedeutende Rolle. Kinder von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft (Gestationsdiabetes, Typ-1- oder Typ-2-Diabetes) weisen ein mehr als 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas im späteren Leben auf, einherge-

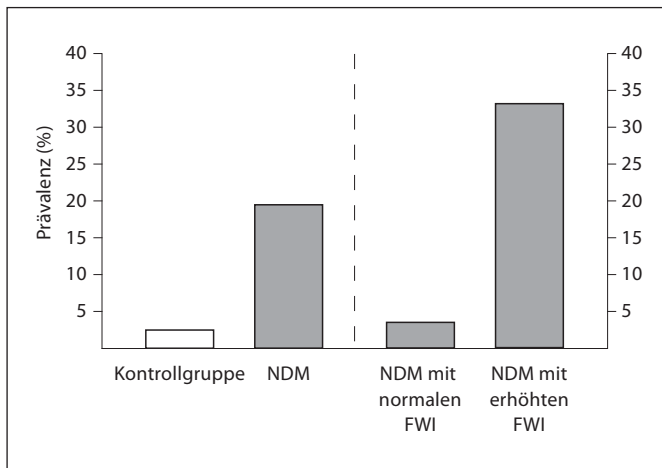


Abb. 2. Prävalenz von gestörter Glukosetoleranz bei jugendlichen Nachkommen diabetischer Mütter (NDM) mit normalen oder erhöhten Fruchtwasserinsulinspiegeln (FWI) im Vergleich zu adoleszenten Nachkommen nichtdiabetischer Mütter (Kontrollgruppe). Modifiziert nach Silverman et al. [13].

hend mit Störungen des Glukosestoffwechsels, der Insulinsekretion und Insulinsensitivität [7, 10–12]. Vor dem Hintergrund einer Vielzahl von eigenen Daten sowie Befunden anderer Arbeitsgruppen postulierten wir bereits vor mehr als 10 Jahren, dass bei der Entstehung dieser dauerhaft erhöhten Adipositas- und Diabetesdisposition einem fetalen Hyperinsulinismus, wie er geradezu pathognomonisch ist bei mütterlichem Diabetes, eine entscheidende Rolle zukommt [7].

Besonders eindrucksvoll wird diese zentrale ätiopathogenetische Rolle des fetalen Hyperinsulinismus durch die Ergebnisse einer Studie unterstützt, in der die Häufigkeit einer gestörten Glukosetoleranz bei Nachkommen von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft im Vergleich zu einer Kontrollgruppe untersucht wurde [13]. Kinder von Müttern mit Diabetes hatten, wie auch in anderen Studien, ein erhöhtes Risiko, bereits im jugendlichen Alter eine gestörte Glukosetoleranz zu entwickeln. Bemerkenswerterweise war bei Kindern mit erhöhten Fruchtwasserinsulinspiegeln, d.h. mit einem typischen fetalen Hyperinsulinismus, dieses Risiko 3,6-fach erhöht, während Kinder von Müttern mit Diabetes, die aber normale fetale Insulinspiegel hatten, nur eine Häufigkeit von gestörter Glukosetoleranz auf dem Niveau der Kontrollgruppe aufwiesen (Abb. 2).

Diese Befunde zeigen damit zum einen, dass Kinder, die in utero während kritischer Entwicklungsphasen einem diabetischen «Milieu» ausgesetzt sind, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von diabetogenen Stoffwechselstörungen tragen. Sie demonstrieren andererseits, dass der fetale Hyperinsulinismus, der im Falle einer inadäquaten oder gar ausbleibenden Behandlung

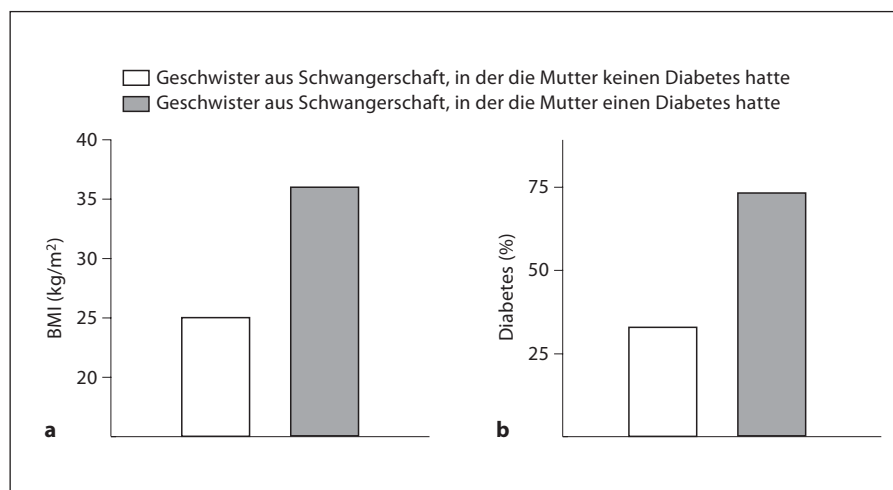
der mütterlichen Glukosetoleranzstörung resultiert, hierbei offenbar eine entscheidende ätiopathophysiologische Rolle spielt. Vor allem aber zeigen sie, dass eine solche fetale Fehlprogrammierung vermeidbar ist, da Kinder diabetischer Mütter nur dann normale pränatale Insulinspiegel aufweisen, wenn die mütterliche Glukosetoleranzstörung erkannt und entsprechend behandelt wird. Damit unterstützen diese Daten eindringlich die Forderung nach einem generellen Glukoseintoleranzscreening bei allen Schwangeren, um derartige Fehlentwicklungen präventiv beeinflussen zu können.

In der wissenschaftlichen Diskussion über das erhöhte Übergewichts- und Diabetesrisiko bei Kindern diabetischer Mütter wird gelegentlich darauf verwiesen, dass die betroffenen Frauen auch ein erhöhtes genetisches Risiko tragen und dieses an ihre Nachkommen weitergeben würden, was wiederum für deren Outcome verantwortlich sein könnte. Um eine derartige Differenzierung zwischen genetischen und nichtgenetischen Einflussfaktoren zu ermöglichen, führten Dabelea et al. [12] eine besonders elegante Studie an Geschwisterpaaren aus der Pima Indian Study durch. Hierbei wurden der Body Mass Index (BMI) und die Häufigkeit von Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter bei Personen analysiert, deren Mütter während der Schwangerschaft keinen Diabetes entwickelt hatten, im Vergleich zu Geschwistern dieser Probanden, die geboren worden waren, nachdem die gemeinsame Mutter einen Diabetes entwickelt hatte, bei identischen Vätern. Neben einem deutlich erhöhten BMI im Erwachsenenalter war bei Personen, die intrauterin einem mütterlichen Diabetes ausgesetzt waren, das Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, mehr als 3-fach erhöht im Vergleich zu ihren Geschwistern, die intrauterin keinem mütterlichen Diabetes ausgesetzt waren (Abb. 3). Dies zeigt, dass sogar in Populationen mit hohem genetischem Risiko für Übergewicht und Typ-2-Diabetes die pränatale Exposition gegenüber einem diabetischen Intrauterinmilieu einen entscheidenden und dabei unabhängigen Risikofaktor für Übergewicht und Diabetes im späteren Leben darstellt.

Vermindertes Geburtsgewicht als Paradigma für perinatale Programmierung

Neben dem Gestationsdiabetes stellt das «Small-Baby-Syndrom» die zweite tragende Säule des Konzeptes der perinatalen Programmierung dar. Kern der «thrifty phenotype hypothesis» (Barker-Hypothese) zu diesem Syndrom ist das insbesondere von den Arbeitsgruppen um Nicholas Hales und David Barker aufgestellte Postulat, dass es sich bei dem phänomenologisch beobachteten Zusammenhang zwischen einem verminderten Geburtsgewicht und erhöhten gesundheitlichen Risiken im spä-

Abb. 3. Mittleres Körpergewicht (BMI, **a**) und Prävalenz von Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter (**b**) bei Geschwistern in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft. Modifiziert nach Dabelea et al. [12].



teren Leben vor allem um Folgen einer perinatalen Unterernährung handeln würde [6]. Tatsächlich stellt sich jedoch die Frage nach der Kohärenz und Konsistenz der dieser Hypothese zugrunde liegenden Beobachtungen, gerade auch im Vergleich zu Studien über die Folgen eines mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft für die Nachkommen. Hierbei ist zu bedenken, dass die Exposition gegenüber einem mütterlichen Diabetes in utero das Gegenteil perinataler Unterernährung repräsentiert: fetale Glukosemast und Makrosomie sind die perinatalen Charakteristika bei diabetischer Schwangerschaft.

Eine in diesem Zusammenhang besonders zu beachtende Studie ist diejenige von Ravelli et al. [14], die den Zusammenhang des Ernährungszustandes der Mutter während der Schwangerschaft mit dem Körpergewicht der Nachkommen im jungen Erwachsenenalter untersuchten. Im Zweiten Weltkrieg wurden Teile Hollands von September 1944 bis zur Befreiung durch die Alliierten im Mai 1945 von deutschen Truppen belagert und die Bevölkerung in den betroffenen Gebieten teilweise von der Versorgung mit Lebensmitteln abgeschnitten, was zu einer dramatischen Reduktion der täglichen Nahrungsmittelrationen führte («holländischer Hungerwinter»). Ravelli et al. verglichen das relative Körpergewicht von Rekruten im mittleren Alter von 19 Jahren, deren schwangere Mütter von der Belagerung betroffen gewesen waren, mit dem relativen Körpergewicht von Rekruten, deren Mütter im selben Zeitraum in unbelagerten Gebieten Hollands gelebt hatten. Viel zitiert ist das Teilergebnis der Studie, welches zeigt, dass eine Mangelernährung während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters mit einem erhöhten Adipositasrisiko bei den Nachkommen assoziiert war. Weniger bekannt, aber nicht minder bemerkenswert ist jedoch das Ergebnis, welches einen Zusammenhang einer Mangelernährung während des

dritten Schwangerschaftstrimesters und der ersten 5 Lebensmonate mit einem *verminderten* Adipositasrisiko bei den Nachkommen demonstriert.

Dies könnte mindestens zweierlei implizieren: zum einen, dass Langzeitfolgen für das Adipositasrisiko der Nachkommen im Falle einer Unterernährung während der Schwangerschaft vom Zeitpunkt der Exposition während der Schwangerschaft abhängen; zum anderen könnte das reduzierte Übergewichtsrisiko nach Mangelexposition in der späten Fetalzeit und der Neugeborenenperiode für ein (umgekehrt) erhöhtes Übergewichtsrisiko bei Überernährung in dieser Zeitphase sprechen.

Tatsächlich gibt es auch epidemiologische Befunde, die gänzlich gegen die Bedeutung einer pränatalen Unterernährung für das spätere Adipositas- und Diabetesrisiko sprechen. Stanner et al. [15] werteten Daten erwachsener Probanden aus, die während des Zweiten Weltkriegs im belagerten Leningrad geboren worden waren, im Vergleich zu Probanden, die im selben Zeitraum in der nicht belagerten Umgebung Leningrads zur Welt gekommen waren. Die Exposition gegenüber einer im Vergleich zum «holländischen Hungerwinter» noch weit ausgeprägteren Mangelernährung betraf hier in den meisten Fällen also sowohl die intrauterine Phase als auch die Säuglingszeit. Bemerkenswerterweise unterschieden sich beide Gruppen weder in Bezug auf BMI, systolischen und diastolischen Blutdruck, noch hinsichtlich der Prävalenzen von Diabetes mellitus und gestörter Glukosetoleranz im Erwachsenenalter.

Schliesslich lassen auch klinische Studienergebnisse Zweifel an einer unabhängigen Rolle einer pränatalen Unterernährung im Rahmen der Pathogenese des «Small-Baby-Syndroms» aufkommen. So fanden Hofman et al. [16], dass zwar reifgeborene untergewichtige Kinder («term small for gestational age») ein erhöhtes Risiko aufweisen, bereits im späteren Kindesalter eine Insulinresis-

tenz zu entwickeln, welches aber bei normalgewichtigen Frühgeborenen («preterm appropriate for gestational age») in gleicher Weise ausgeprägt war. Damit weisen Neugeborene, die einer intrauterinen «Mangelversorgung» ausgesetzt waren (reifgeboren untergewichtig), ein ebenso erhöhtes Risiko für Insulinresistenz auf wie Kinder, die diese nicht erfahren hatten (frühgeboren normalgewicht). Das einzige gemeinsame Charakteristikum dieser beiden Gruppen bestand vielmehr darin, dass sie ein vermindertes Geburtsgewicht aufwiesen. Da ein solches aber per se keinen pathophysiologischen Risikofaktor darstellen kann, muss vermutet werden, dass in beiden Fällen eher eine *postnatal* einwirkende «Noxe» für das gleichartige Outcome verantwortlich ist [17].

Eine solche «Noxe» könnte die frühpostnatale Überernährung untergewichtiger Säuglinge darstellen. Schon in den 1970er Jahren haben Dörner und Mohnike [18] den Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme im frühen Säuglingsalter, einem wichtigen Indikator der Säuglingsernährung, und dem späteren Übergewichtsrisko untersucht. Sie fanden eine positive Assoziation der mittleren Gewichtszunahme während der ersten 3 Lebensmonate mit dem Relativgewicht im Alter von 6 Jahren. Bemerkenswerterweise nahm die Adipositasprävalenz mit dem Alter der Kinder zu und lag bei jenen, die im ersten Vierteljahr viel zugenommen hatten (>3 kg), im Alter von 15 Jahren bereits bei 18%, einer zur damaligen Zeit dramatisch erhöhten Prävalenz.

Diese Befunde konnten 25 Jahre später durch Stettler et al. [19] in eindrucksvoller Weise bestätigt und um wichtige Aspekte erweitert werden. Sie untersuchten, ob die Wahrscheinlichkeit, Übergewicht zu entwickeln, vom Geburtsgewicht und/oder dem Gewichtsanstieg in den ersten 4 Lebensmonaten abhängt. In ähnlicher Weise wie Dörner und Mohnike [18] fanden sie, dass Probanden, die mehr Gewicht in der ersten Zeit nach der Geburt zugenommen hatten, in der Folge höhere Übergewichtsprävalenzen aufwiesen. Weiterhin nahm die Übergewichtsd disposition auch mit zunehmendem Geburtsgewicht zu. Über das gesamte Spektrum des Geburtsgewichtes hatten Kinder in den oberen Quintilen der frühen Gewichtszunahme ein höheres Übergewichtsrisko als Kinder in darunter liegenden Quintilen, wobei zugleich diejenigen Kinder das höchste Übergewichtsrisko aufwiesen, welche sich sowohl in der obersten Geburtsgewichtsquintile als auch in der obersten Quintile der frühen Gewichtszunahme befanden [19].

Ein mütterlicher Diabetes während der Schwangerschaft, zumal ein unerkannter bzw. unbehandelter, führt oftmals, ja geradezu charakteristischerweise zu einem erhöhten Geburtsgewicht bei den Nachkommen (Macrosomia diabetica). Es stellt sich also auch in diesem Zusammenhang die Frage, wie dies mit dem Postulat der Barker-Hypothese im Falle eines verminderten Geburts-

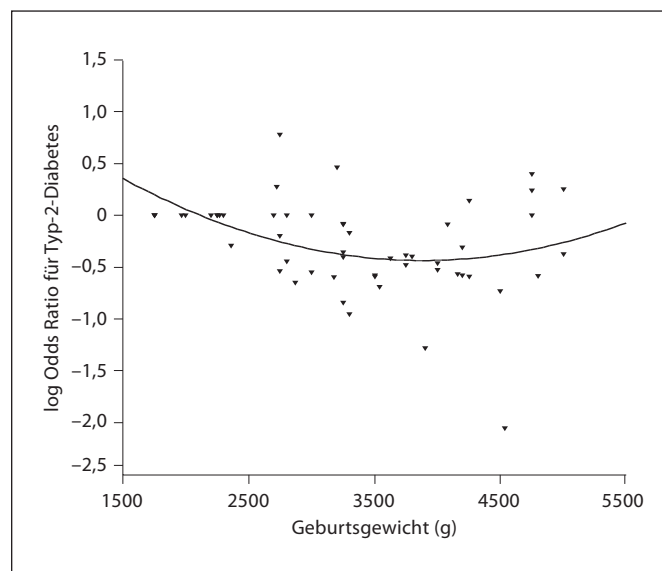


Abb. 4. Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und späterem Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes in einer Metaanalyse von 14 Studien. Modifiziert nach Harder et al. [21].

gewichtes in Übereinstimmung zu bringen sein könnte. Bereits eine frühe Studie von McCance et al. [20] ist hier bemerkenswert, die ebenfalls an Pima-Indianern durchgeführt wurde und den Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und dem Auftreten eines Typ-2-Diabetes im Erwachsenenalter untersuchte. Interessanterweise fand sich ein deutlich erhöhtes Diabetesrisiko sowohl bei Personen, deren Geburtsgewicht unter 2500 g gelegen hatte, als auch bei Probanden, deren Geburtsgewicht über 4500 g gelegen hatte. Der Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht und der Diabetessuszeptibilität im Erwachsenenalter stellte sich somit *U-förmig* dar. Tatsächlich zeigt eine kürzlich publizierte Metaanalyse unserer Arbeitsgruppe, dass ein solcher U-förmiger Zusammenhang kein singuläres Phänomen ist, sondern auch über alle bisher publizierten Studien besteht [21] (Abb. 4). Damit weisen sowohl Kinder mit niedrigem als auch solche mit hohem Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko auf, später einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Bei Probanden mit einem Geburtsgewicht über 4500 g beobachteten McCance et al. [20], dass die Diabetessuszeptibilität mit einem mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft assoziiert war.

Paradigmen auf dem Prüfstand: tierexperimentelle Untersuchungen

Sowohl zur Überprüfung der Kausalität von Assoziationen, die in epidemiologischen Untersuchungen gefunden wurden, als auch zur Charakterisierung möglicher

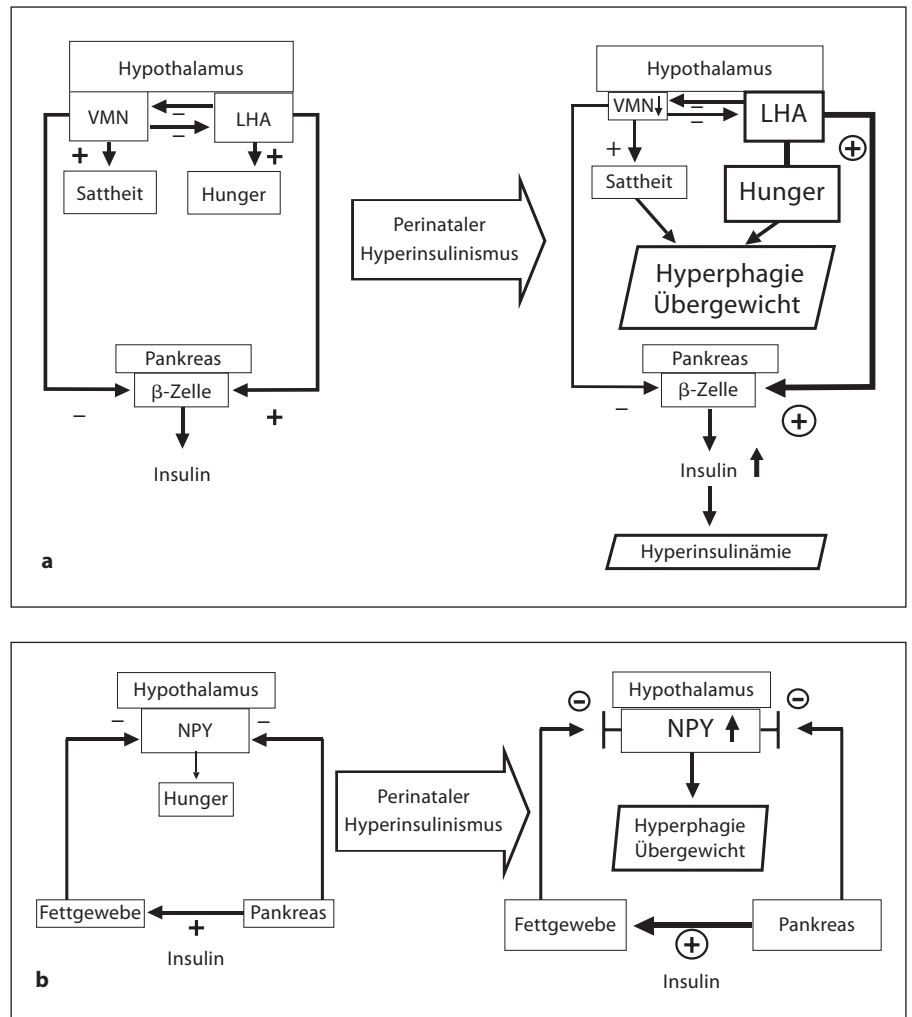


Abb. 5. Perinataler Hyperinsulinismus führt zur Fehlprogrammierung der Körpergewichts- und Stoffwechselregulation durch Induktion einer Dysplasie und Fehlfunktion des VMN (a) bzw. Induktion einer Resistenz des orexigenen auf Neuropeptid Y (NPY) reagierenden Regelsystems gegenüber den Sättigungssignalen Leptin und Insulin (b). Modifiziert nach Plagemann [8].

ätiopathogenetischer Mechanismen von perinataler Programmierung sind tierexperimentelle Studien unerlässlich. In gewisser Weise können sie sogar als eine Art Prüfstand angesehen werden, da eine unzureichende tierexperimentelle Modellierbarkeit mindestens auf Lücken im Kenntnisstand zur Ätiopathogenese, möglicherweise sogar auf fehlerhafte pathophysiologische Vorstellungen hinweisen kann.

Im Folgenden sollen cursorisch zunächst Tiermodelle eines Diabetes während der Schwangerschaft bzw. eines fetalen/perinatalen Hyperinsulinismus diskutiert werden. Tatsächlich führt im Tiermodell die Hyperinsulinismusexposition während kritischer pränataler und frühpostnataler Entwicklungsphasen zu einer dauerhaft erhöhten Diabetes- und Adipositasdisposition (Übersichten bei Dörner und Plagemann [7] und Plagemann [9]). Bereits seit vielen Jahren vertritt unsere Arbeitsgruppe die Hypothese, dass dem eine perinatale Fehlprogrammierung zentralnervöser Regelsysteme von Nahrungsaufnahme, Körpergewicht und Stoffwechsel zu-

grunde liegt. Zur dezidierten Klärung der Frage, ob dies tatsächlich im oben postulierten Sinne eine Folge der Exposition zentralnervöser Regelsysteme von Körpergewicht und Stoffwechsel gegenüber einem perinatalen Hyperinsulinismus ist, wurde bei neugeborenen Ratten während eines kritischen Zeitfensters der neonatalen hypothalamischen Differenzierungsphase Insulin über entsprechende Implantate direkt in den Hypothalamus appliziert. Diese Tiere, bei denen lediglich die zentralnervöse, später regulierende Struktur einer zu hohen Konzentration an Insulin während einer kritischen Entwicklungsphase ausgesetzt war, entwickelten im späteren Leben eine diabetogene Disposition mit gestörter Glukosetoleranz und Übergewicht (Übersichten bei Dörner und Plagemann [7] und Plagemann [9, 22]).

Mittlerweile konnten wir einige Mechanismen identifizieren, die für solche insulinabhängigen Fehlprogrammierungen eine zelluläre Grundlage darstellen könnten. Unter den Kerngebieten des Hypothalamus, die massgeblich in die Regulation von Nahrungsaufnahme, Kör-

pergewicht und Insulinsekretion involviert sind, spielen insbesondere der Nucleus ventromedialis hypothalami (VMN) und die Area lateralis hypothalami (LHA) eine entscheidende Rolle [23]. Während der VMN das Gefühl der Sättigung stimuliert und die Insulinsekretion hemmt, werden das Gefühl des Hungers und die Insulinsekretion durch die LHA stimuliert. Wir konnten zeigen, dass im Tiermodell ein perinataler Hyperinsulinismus zur Hypoplasie und Hypotrophie des VMN führt, während Struktur und Funktion der LHA unverändert waren [22, 24] (Übersicht bei Dörner und Plagemann [7]). Damit könnte ein grundlegender Mechanismus von perinataler Programmierung durch perinatalen Hyperinsulinismus darin bestehen, dass es zu einer funktionellen Dysbalance zwischen diesen beiden zentralnervösen hypothalamischen Regelzentren kommt, mit einer Unterfunktion des VMN, bei relativer Überfunktion der LHA. Hieraus könnte eine Disposition zu Hyperphagie, Übergewicht und basaler Hyperinsulinämie resultieren, wie sie eben typisch für das metabolische Syndrom ist (Abb. 5a).

Ein weiterer Mechanismus, der in diesem Zusammenhang offenbar eine Rolle spielt, gründet sich auf die gestörte Expression von orexigenen (die Nahrungsaufnahme stimulierenden) und anorexigenen (die Nahrungsaufnahme inhibierenden) Neuropeptiden im mediobasalen Hypothalamus. Insbesondere seit der Entdeckung des Fettgewebshormons Leptin stehen diese Systeme ganz im zentralen Fokus der Adipositasforschung (Übersicht bei Schwartz und Porte [25]). Mittlerweile ist bekannt, dass die Regulation der Expression Nahrungsaufnahme stimulierender und Nahrungsaufnahme hemmender Neuropeptide im Hypothalamus durch Insulin und Leptin erfolgt, die als zirkulierende Sättigungsfaktoren agieren, indem sie dem Gehirn den aktuellen Sättigungszustand bzw. den aktuellen Zustand der Fettreserven des Organismus mitteilen. Die neuropeptidergen Systeme im mediobasalen Hypothalamus erfahren offenbar ebenfalls durch die Exposition gegenüber einem perinatalen Hyperinsulinismus eine Fehlprogrammierung, indem sie eine funktionelle Resistenz gegenüber den Sättigungssignalen Leptin und Insulin entwickeln, welche dauerhaft bestehen bleibt und damit entsprechende Konsequenzen für eine spätere Disposition zu Hyperphagie und Übergewicht zur Folge hat [26] (Übersicht bei Plagemann [9]). Abbildung 5b zeigt dies beispielhaft anhand des orexigenen Neuropeptids Y.

In analoger Weise stellt sich auch für das «Small-Baby-Syndrom» die Frage, welche tierexperimentellen Modelle bzw. Daten zur Ätiopathogenese bzw. Pathophysiologie hierzu bislang vorliegen. Als Tiermodelle wurden bisher vor allem das Modell der Arteria-uterina-Ligatur sowie der mütterlichen Mangelernährung (z.B. «low-protein model») während Schwangerschaft und/oder Stillzeit verwendet. Unsere Arbeitsgruppe hat vor Kurzem die in-

ternational bisher grösste Studie am Modell der beidseitigen Arteria-uterina-Ligatur bei der Ratte und zusätzlich eine systematische Übersicht der bisher zu diesem Modell publizierten Literatur durchgeführt [27]. Unsere eigene Studie zeigte, dass es in diesem Tiermodell *nicht*, wie oft behauptet, zu einer intrauterinen Wachstumsrestriktion und zu verminderten Geburtsgewichten bei den Nachkommen kommt. Eine Metaanalyse lieferte darüber hinaus klare Hinweise dafür, dass die publizierte Literatur durch selektive Veröffentlichung kleiner Studien mit vorselektionierten Tieren dominiert ist [27]. Zusammenfassend muss deshalb davon ausgegangen werden, dass die beidseitige Arteria-uterina-Ligatur kein geeignetes Modell zur Untersuchung des «Small-Baby-Syndroms» darstellt, da sich in diesem Tiermodell nicht in reproduzierbarer Weise ein vermindertes Geburtsgewicht induzieren lässt [27].

Letzteres trifft nicht auf das zweite, häufig verwendete Tiermodell für das «Small-Baby-Syndrom» zu, da sich mittels mütterlicher Mangelernährung im so genannten Niedrigproteinmodell regelmässig verminderte Geburtsgewichte bei den Nachkommen erzeugen lassen. Bemerkenswerterweise zeigten aber bereits die tierexperimentellen Befunde der Arbeitsgruppe um Hales selbst, einen der Inauguratoren der Barker-Hypothese, dass eine intrauterine Mangelernährung im Niedrigproteinmodell nicht mit Übergewicht, sondern sogar mit persistierendem Untergewicht bei den Nachkommen assoziiert ist [28]. Dieses Untergewicht blieb auch unter hochkalorischer Diät im adulten Alter erhalten, d.h. Nachkommen von während der Gestation und Laktation mit Protein mangelernährten Rattenmüttern wiesen auch unter Überfütterung im adulten Alter ein niedrigeres Körpergewicht sowie geringere Insulinkonzentrationen auf als Tiere, deren Mütter normal ernährt worden waren. Auch Befunde unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass Nachkommen von Rattenmüttern, die während der Gestation einer Proteinmangelernährung ausgesetzt waren, in keiner Weise die gemäss der Barker-Hypothese zu erwartende erhöhte Übergewichtsdisposition aufweisen [29]. Im Gegenteil waren bei Nachkommen mangelernährter Muttertiere langfristig geringere Körpergewichte bei verminderter Nahrungsaufnahme und sogar verbesserter Glukosetoleranz zu finden. Die Tiere zeigten weder Hyperinsulinämie noch Insulinresistenz oder Veränderungen des Blutdrucks. Diese Befundkonstellation in eigenen Studien wie auch in Studien anderer Arbeitsgruppen, die sogar nach diätetischer Provokation erhalten blieb [28], zeigt in keinem der Parameter eine Ähnlichkeit zum metabolischen Syndrom beim Menschen, ja ist teilweise sogar konträr hierzu.

Fazit

Abschliessend stellt sich insbesondere die Frage nach praktischen Konsequenzen aus dem Dargestellten. Neben der seit vielen Jahren vehement geforderten Aufnahme eines Diabetesscreenings bei allen Schwangeren in die Mutterschaftsrichtlinien und der Verhinderung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion durch Vermeidung diesbezüglicher maternaler Risikofaktoren und Erkrankungen (z.B. Rauchen, Alkohol, Stress, Präeklampsie) ist hier die Frage nach der optimalen Neugeborenenernährung von höchstem Interesse. Eine grosse Anzahl von Studien zeigen, dass Stillen im Vergleich zu Flaschenernährung das Übergewichtsrisiko und insbesondere auch das Risiko von Konsekutiverkrankungen (Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) vermindern kann. So ergab eine Metaanalyse unserer Arbeitsgruppe, dass mittels Stillen ernährte Kinder ein im Mittel um 25% geringeres Übergewichtsrisiko im späteren Leben haben, sogar unabhängig von anderen Faktoren [30]. Insofern sollte Stillen als die natürliche und offenbar auch für das prospektive Adipositasrisiko beste Form der Neugeborenenernährung uneingeschränkt gefördert werden!

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sowohl ein mütterlicher Diabetes während der Schwangerschaft als auch eine frühpostnatale Überernährung, die auch und gerade bei intrauterin mangelernährten Kin-

dern beziehungsweise niedrigem Geburtsgewicht häufig erfolgen dürfte (neonatale «Mast»), zu einem perinatalen Hyperinsulinismus führen können, der, wie vermutlich auch ein Hyperleptinismus und Hyperkortisolismus, zu einer dauerhaften Fehlorganisation bzw. einer dauerhaften Fehlprogrammierung hypothalamischer Regelsysteme führen kann, die für die Steuerung von Nahrungsaufnahme, Stoffwechsel und Körpergewicht von entscheidender Bedeutung sind. Diese perinatal erworbene Fehlprogrammierung kann zu einer permanenten Disposition für Übergewicht, Diabetes und metabolisches Syndrom führen, was wiederum, im Sinne eines Circulus vitiosus, bei weiblichen Nachkommen zu einer erhöhten Inzidenz eines Diabetes während der Schwangerschaft und somit erneut den beschriebenen Folgen für die Nachkommenschaft führen kann. Die genannten Aspekte haben über ihre spezifischen Konsequenzen hinaus aber auch Modellcharakter insofern, als sie ein Beispiel dafür darstellen, dass Alterationen von Ernährung, Stoffwechsel und Hormonen während sensibler, kritischer Phasen in der Fetal- und/oder frühen Neugeborenenphase langfristige pathophysiologische Bedeutung haben, die eine Beeinflussbarkeit im Sinne primärpräventiver Massnahmen impliziert. Hieraus werden sich künftig zweifelsfrei ganz neue Chancen und Herausforderungen für die geburtsübergreifende Perinatalmedizin ergeben.

Literatur

- 1 Lamarck JB: Philosophie zoologique. Paris, Dentu, 1809.
- 2 Dubos R, Savage D, Schaedler R: Biological freudianism: lasting effects of early environmental influences. *Pediatrics* 1966;38:789–800.
- 3 Dörner G: Perinatal hormone levels and brain organization; in Stumpf W, Grant LD (Hrsg): *Anatomical Neuroendocrinology*. Basel, Karger, 1975, pp 245–252.
- 4 Dörner G: *Hormones and Brain Differentiation*. Amsterdam, Elsevier, 1976.
- 5 Freinkel N: Of pregnancy and progeny. *Banting lecture 1980*. *Diabetes* 1980;29:1023–1035.
- 6 Hales CN, Barker DJP: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:595–601.
- 7 Dörner G, Plagemann A: Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity, and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994;26:213–221.
- 8 Plagemann A: Fetale Programmierung und funktionelle Teratologie; in Ganten D, Ruckpaul W (Hrsg): *Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. Berlin, Springer, 2005, pp 325–342.
- 9 Plagemann A: 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 2004;32:297–305.
- 10 Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G: Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 1997;21:451–456.
- 11 Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, Richards GE, Metzger BE: Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40(Suppl 2):121–125.
- 12 Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC: Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type II diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208–2211.
- 13 Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1996;18:611–617.
- 14 Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW: Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295: 349–353.
- 15 Stanner SA, Bulmer K, Andrès C, Lantseva OE, Borodina V, Poteen VV, Yudkin JS: Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross-sectional study. *BMJ* 1997;315:1342–1348.
- 16 Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS: Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179–2186.
- 17 Plagemann A, Harder T: Premature birth and insulin resistance. *N Engl J Med* 2005; 352:939–940.
- 18 Dörner G, Mohnike A: Zur Bedeutung der perinatalen Überernährung für die Pathogenese der Fettsucht und des Diabetes mellitus. *Dtsch Gesundh Wes* 1977;32:2325–2327.
- 19 Stettler N, Zemel N, Kumanyika S, Stallings VA: Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002;109:194–199.
- 20 McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH: Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308: 942–945.

- 21 Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A: Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007;165:849–857.
- 22 Plagemann A: A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:143–148.
- 23 Bray GA, Fisler J, York DA: Neuroendocrine control of the development of obesity: understanding gained from studies of experimental animal models. *Front Neuroendocrinol* 1990;12:128–181.
- 24 Plagemann A, Harder T, Rake A, Janert U, Melchior K, Rohde W, Dörner G: Morphological alterations of hypothalamic nuclei due to intrahypothalamic hyperinsulinism in newborn rats. *Int J Dev Neurosci* 1999;17:37–44.
- 25 Schwartz MW, Porte D: Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 2005;307:375–379.
- 26 Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rittel F, Rohde W, Dörner G: Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats. *Neuroreport* 1998;9:4069–4073.
- 27 Neitzke U, Harder T, Schellong K, Melchior K, Ziska T, Rodekamp E, Dudenhausen JW, Plagemann A: Intrauterine growth restriction in a rodent model and developmental programming of the metabolic syndrome: a critical appraisal of the experimental evidence. *Placenta* 2008;29:246–254.
- 28 Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN: Early protein restriction and obesity independently induce hypertension in 1-year-old rats. *Clin Sci* 1997;93:147–152.
- 29 Plagemann A: Fetale Programmierung und funktionelle Teratologie: ausgewählte Mechanismen und Konsequenzen; in Gortner L, Dudenhausen JW (Hrsg): *Vorgeburtliches Wachstum und gesundheitliches Schicksal: Störungen – Risiken – Konsequenzen*. Frankfurt/Main, Medizinische Verlagsgesellschaft Umwelt und Medizin, 2001, pp 65–78.
- 30 Plagemann A, Harder T: Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metab Syndr* 2005;3:192–202.