

## ÜBERSICHT

# Fetalzeit und spätere Gesundheit

Das Beispiel intrauterine Wachstumsrestriktion

Ernst Beinder

## ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung:** Der Einfluss einer gestörten Fetalzeit auf das Jahrzehnte spätere Auftreten von Erkrankungen wird wissenschaftlich kontrovers diskutiert. **Methoden:** Literatursuche in Medline mit selektiver Literaturliteraturarbeit durch den Autor. **Ergebnisse:** Die vorhandenen retrospektiven epidemiologischen Untersuchungen haben methodische Mängel, sodass sie einen Kausalzusammenhang zwischen der Fetalzeit und der späteren Gesundheit nicht beweisen können. Sie legen aber in ihrer Gesamtheit eine Verbindung zwischen gestörtem intrauterinen Milieu und Typ-2-Diabetes-mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und weiteren Krankheiten im späteren Leben nahe. Pathophysiologische Studien zeigen, dass sich der Fetus an ein gestörtes intrauterines Milieu mit metabolischen, endokrinen und hämodynamischen Veränderungen adaptiert. Dies geht mit der Umstrukturierung von Arterienwänden, Insulinresistenz und erhöhten Cortisolwerten einher. Diese Faktoren erhöhen bei Persistenz nach der Geburt das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes-mellitus. **Diskussion:** Falls die Forschung das gestörte intrauterine Milieu als Risikofaktor für Erkrankungen im späteren Leben bestätigt, könnten sich künftig mannigfaltige Ansätze zur primären und früh einsetzenden Prophylaxe dieser Erkrankungen bei entsprechend exponierten Neugeborenen ergeben. Dtsch Arztebl 2007; 104(10): A 644–50.

**Schlüsselwörter:** Plazentainsuffizienz, Fetalzeit, Programmierung von Erkrankungen, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen

Vor 60 Jahren zeigte der australische Augenarzt Gregg erstmals, wie äußere Einflüsse die Entwicklung des Embryos beziehungsweise Fetus beeinflussen und eine Erkrankung verursachen können. Es handelte sich damals um die mütterliche Rötelnkrankung, die zu einer Rötelnembryopathie führen kann. Vorher war man überzeugt, dass sich der Fetus, geschützt vor äußeren Einwirkungen, weitgehend autonom entwickelt.

Heute gilt außer Frage, dass die Fetalzeit weit mehr ist als das Abspulen eines genetischen Programms, an dessen Ende das fertige Neugeborene steht. Bei schwerer Unterernährung der Mutter oder bei der Plazentainsuffizienz beispielsweise adaptiert sich der Fetus mit metabolischen, endokrinen und hämodynamischen Veränderungen. Aus evolutionärer Perspektive ist dieser Anpassungsvorgang sinnvoll, weil eine erhöhte Vigilanz, höhere Cortisolspiegel und ein aktiviertes kardio-

## SUMMARY

### INBORN, BUT NOT HEREDITARY: THE IMPORTANCE OF INTRAUTERINE LIFE FOR ADULT DISEASES

**Introduction:** Epidemiologic studies in a number of different populations have shown an association between low birth weight and the occurrence of hypertension, type 2 diabetes mellitus, arteriosclerosis and mental diseases later in life. It is the aim of this review to present the controversial discussion on this topic. **Methods:** Medline search and selective literature review. **Results:** Most of the studies comprise a heterogeneous population of low birth-weight infants including preterm and intrauterine growth restricted infants, and healthy, term neonates with low birthweight. Studies suggest that the fetus adapts to an adverse intrauterine environment with metabolic, endocrine and hemodynamic changes which, if they persist into adult life, predispose to hypertension and type 2 diabetes. **Discussion:** If the effect on adult health of an adverse intrauterine environment is confirmed as an independent effect, the implications for health care systems and on primary prevention of cardio-vascular diseases and type 2 diabetes mellitus in persons born with intrauterine growth restriction is immense.

Dtsch Arztebl 2007; 104(10): A 644–50.

**Key-words:** placental insufficiency, fetal origin, programming of disease, hypertension, cardiovascular diseases

vaskuläres Sympathikussystem post partum in einer ungünstigen Umgebung Überlebensvorteile bedeuten. Durch den erhöhten Stresslevel des Neugeborenen werden das Suchverhalten nach der Mutter und Fluchreflexe schneller aktiviert und somit wird die Mobilisierung frühzeitiger ermöglicht. In einer Umwelt, die Wohlstand und Nahrungsüberfluss bietet, erweisen sich diese Anpassungen als inadäquat und disponieren – falls sie lange genug persistieren – zu Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und des Stoffwechsels.

Dörner, Berlin, und Barker, Southampton, sind die Vorreiter eines Paradigmenwechsels in der Sichtweise der Pathogenese multifaktorieller Erkrankungen, wie Typ-2-Diabetes-mellitus und arterielle Hypertonie. Nicht nur der individuelle genetische Hintergrund und äußere Einflüsse in Kindheit, Jugend und Erwachsenenzeit bestimmen das Auftreten dieser Krankheiten, sondern bereits Ereignisse während der Fetalzeit und um

die Zeit der Geburt. Dieses Konzept wurde unter dem Stichwort „funktionelle Teratologie“ beziehungsweise „fetal programming“ publik. Es wurde jedoch wissenschaftlich nie vollständig anerkannt, weil die kausalen Zusammenhänge der vorwiegend retrospektiv gewonnenen epidemiologischen Erkenntnisse teilweise spekulativ erschienen und die Beobachtungen aus Tierversuchen nur bedingt auf den Menschen übertragbar waren.

In den letzten Jahren erschienen jedoch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten, die neben den rein epidemiologischen auch pathogenetische Verbindungen zwischen einem gestörten intrauterinen Milieu und späteren Erkrankungen beim Menschen demonstrierten. Auf diese Zusammenhänge wird in diesem Beitrag am Beispiel der Folgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) eingegangen. Die Literatursuche erfolgte in Medline mit anschließender selektiver Literaturliteraturarbeit durch den Autor. Bei der Auswahl der zitierten Literatur wurden besonders Inauguralarbeiten zum Thema, Metaanalysen und herausragende Arbeiten nach Einstufung des Autors berücksichtigt.

### Langfristige Folgen von geringem Geburtsgewicht

Es ist schwierig, ein gestörtes intrauterines Milieu klar zu definieren. In den ersten, klassischen Untersuchungen sah man grundsätzlich und sehr vereinfacht ein Geburtsgewicht von weniger als 2 500 g als Hinweis dafür an. In Untersuchungen zu den Langzeitfolgen beschrieben die Gruppen um Barker und Hales einen Zusammenhang zwischen vermindertem Geburtsgewicht und häufigem Auftreten von Teilsymptomen des metabolischen Syndroms, wie beispielsweise Insulinresistenz und Dyslipidämie (1). Dem folgten bald weitere Studien dieser Autoren sowie Arbeiten aus skandinavischen Ländern (2) und retrospektive Auswertungen großer US-amerikanischer Kohorten wie der Nurses Health Study. Letztgenannte deutete ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen vermindertem Geburtsgewicht und Typ-2-Diabetes-mellitus sowie kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter hin (3, 4). In diesen Untersuchungen wurde allerdings nicht ausreichend unterschieden, ob das Gewicht des Neugeborenen durch eine intrauterine Wachstumsrestriktion bedingt war, aufgrund von Frühgeburtlichkeit oder anlagebedingt bei einem gesunden reifen Neugeborenen unter 2 500 g lag, oder ob etwa eine Mischung dieser Ursachen vorlag. Die Ergebnisse dieser Studien lassen deshalb viele Interpretationsmöglichkeiten offen.

Folgeuntersuchungen konnten den Zusammenhang von gestörtem intrauterinen Milieu und späteren Herz-Kreislauf-Erkrankungen eindrücklicher darstellen. Barker et al. analysierten die Daten von 1 586 Männern, die zwischen 1907 und 1924 in Sheffield geboren worden waren und von denen Angaben zum Geburtsgewicht, zur Körperlänge und zum Schwangerschaftsalter bei Geburt vorlagen. Es zeigte sich, dass das Risiko für eine koronare Herzerkrankung bei den Männern erhöht war, die bei der Geburt im Verhältnis zum Schwangerschaftsalter wenig wogen (SGA, „small for gestational

#### KASTEN

### Ursachen der intrauterinen Wachstumsretardierung aufgrund einer gestörten Versorgung des Feten

#### Mütterliche Erkrankungen

- schwere Anämie und hohes andauerndes Fieber
- Hypertonie und Präeklampsie
- chronische Erkrankungen der Mutter (Herzvitien, chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen)

#### Mütterliche Veränderungen

- ausgeprägte Essstörung mit Mangelernährung
- toxische Einflüsse vor allem durch Rauchen, aber auch durch Alkohol und Drogen
- Aufenthalt in großer Höhe

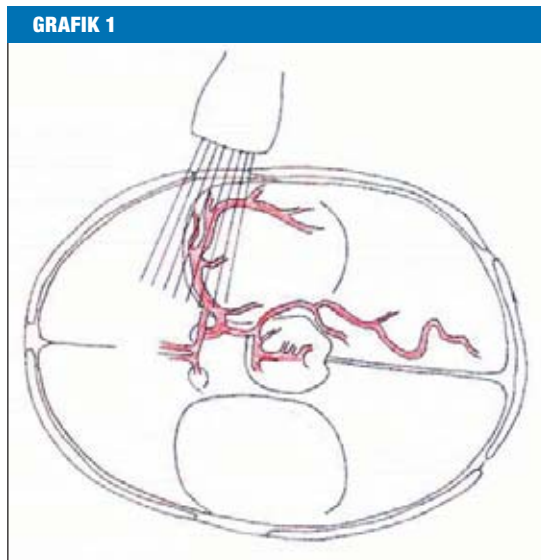
#### Plazentare Veränderungen (Plazentainsuffizienz)

- Störung der Plazentation mit Veränderung der Struktur oder Reifung der Plazenta
- Placenta praevia
- isolierte chromosomale Veränderungen der Plazenta

age“), aber nicht bei denen, die lediglich aufgrund einer Frühgeburtlichkeit ein niedriges Geburtsgewicht aufwiesen (5). Aber auch die Begrenzung der Studienpopulation auf SGA-Neugeborene lässt kein homogenes Kollektiv von Feten zu, die intrauterin einem ungünstigen Milieu ausgesetzt waren. Idealerweise sollten sich somit epidemiologische Untersuchungen zur Bedeutung des intrauterinen Milieus auf Feten mit einer chronischen fetalen Unterernährung (IUGR, „intrauterine growth restriction“) konzentrieren. Eine Untersuchung aus Helsinki ergab, dass ein geringes Geburtsgewicht mit einer erhöhten Rate an Todesfällen infolge einer koronaren Herzerkrankung einhergeht. Diese Assoziation war weitaus stärker, wenn der Ponderal-Index ( $1\,000 \times \text{kg}/\text{m}^3$ ) dieser Kinder untersucht wurde, der mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion assoziiert ist: Ein niedriger Ponderal-Index (relative „Dünnheit“) ging dabei mit einem doppelten Risiko einher (6).

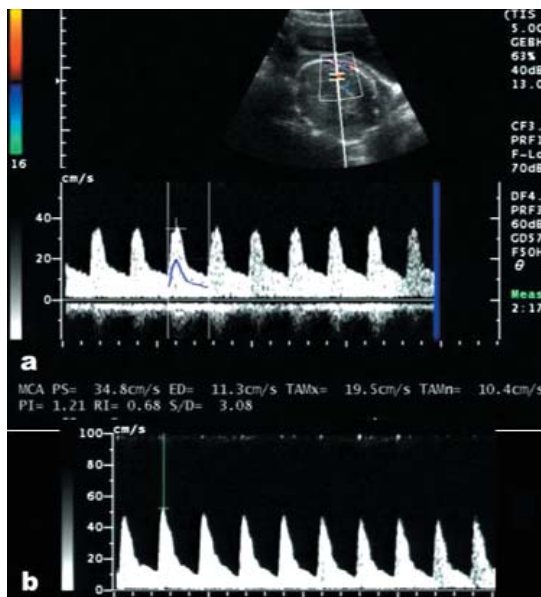
Weitere epidemiologische Untersuchungen gingen der Frage nach, ob ein geringes Geburtsgewicht mit einem erhöhten arteriellen Blutdruck zusammenhängt. In der Metaanalyse von Huxley (7) wurde die Assoziation von Geburtsgewicht und Blutdruck zu verschiedenen Lebensaltern bei über 440 000 Menschen geprüft. Es zeigte sich eine inverse Korrelation des Blutdrucks mit dem Geburtsgewicht. Diese Metaanalyse ergab, dass die Zunahme des Geburtsgewichtes um 1 kg mit einer Abnahme des Blutdruckes um im Mittel 2 mm Hg verbunden ist. Diese Differenz erscheint gering, entspricht aber einem Durchschnittswert, sodass unter Menschen, die mit einer Wachstumsrestriktion geboren wurden, mehr Personen mit einer arteriellen Hypertonie erwartet werden.

Schematische Darstellung der fetalen A. cerebri media (ACM) im Farbdopplermodus



GRAFIK 1

**Abbildung 1:**  
a) Weitgestellte ACM bei „brain sparing“;  
b) unauffälliger Blutfluss in der ACM mit physiologisch hohem Perfusionswiderstand



Die angeführten Metaanalysen zur Korrelation von Geburtsgewicht und Blutdruck wurden allerdings später kritisiert (8), weil Studien eingingen, die keine Angaben zum Schwangerschaftsalter bei Geburt, zum aktuellen Gewicht und Geschlecht und zu den sozio-ökonomischen Verhältnissen der untersuchten Personen gemacht haben. Zudem können diese Untersuchungen keine Aufschlüsse darüber geben, ob das gestörte intrauterine Milieu einen unabhängigen Einfluss auf den Blutdruck hat oder ob die genetische Veranlagung die Ursache sowohl für vermindertes Geburtsgewicht als auch für einen erhöhten Blutdruck ist. Aufgrund dieser Studien kann auch nicht entschieden werden, ob tatsächlich das gestörte intrauterine Milieu oder aber Umwelteinflüsse in der Kindheit und Jugend für eine Blutdruckerhöhung im Erwachsenenalter verantwortlich sind.

Bemerkenswerterweise zeigten sich in tierexperimentellen Studien am Modell der maternofetalen Malnutrition infolge Proteinrestriktion des Muttertiers vor allem dann Effekte, wenn die pränatale Mangelernährung von einer neonatalen Überernährung gefolgt war (9). Diese Untersuchung liefert zugleich indirekte Hinweise darauf, dass die pathophysiologischen Ursachen erhöhter metabolischer und kardiovaskulärer Risiken nach vermindertem Geburtsgewicht nicht nur pränatal, sondern auch neonatal zu suchen sein könnten (10). So könnte eine „Überfütterung“ von untergewichtigen Neugeborenen zu einer überproportionalen neonatalen Gewichtszunahme führen. Ein solches „rapid early weight gain“ konnte in einer Reihe von epidemiologischen Studien als Risikofaktor für Übergewicht und diabetogene Störungen identifiziert werden (11, 12).

### Folgen der Plazentainsuffizienz für den Fetus

Auch wenn eine ungenügende Ernährung der Mutter in westlichen Ländern kaum als Ursache für ein gestörtes intrauterines Milieu infrage kommt, treten fetale Mangelzustände in Form einer intrauterinen Wachstumsrestriktion dennoch häufig auf. Etwa 5 %, und somit allein in Deutschland etwa 34 000 Schwangerschaften, sind davon jährlich betroffen. Die Ursache hierfür ist meist auf eine chronische Plazentainsuffizienz zurückzuführen (Kasten). Unter Plazentainsuffizienz versteht man die mangelhafte Versorgung des Fetus mit Nährstoffen und/oder Sauerstoff aufgrund einer plazentaren Entwicklungsstörung.

Die chronische Plazentainsuffizienz stellt in der Geburtsmedizin und Neonatologie ein wichtiges Problem dar, weil die betroffenen Feten beziehungsweise Neugeborenen ein erhöhtes Risiko für perinatale Asphyxie, intrauterinen Fruchttod, vaginal-operative Entbindung, neonatale Enzephalopathie und den plötzlichen Kindstod aufweisen. Weitere neonatologische Probleme sind Hypoglykämie, Hypothermie, Hypokalzämie und Polyzythämie, die auf die metabolischen, hämodynamischen und endokrinen Veränderungen des Fetus mit Wachstumsrestriktion zurückzuführen sind.

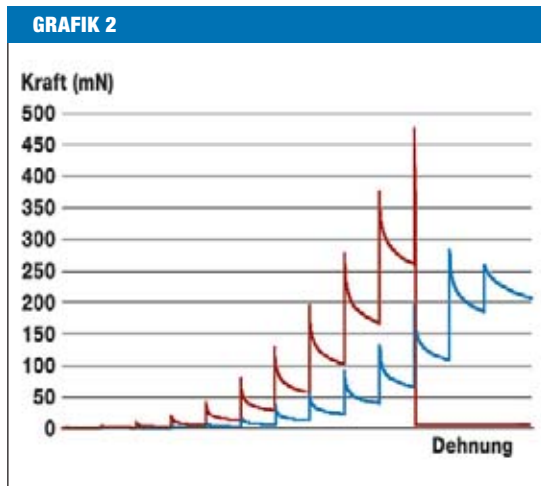
### TABELLE

**Intrauterine Pathologie, Mechanismus der Persistenz der Pathologie post partum und messbarer Parameter der Veränderung**

Pathologie	Mechanismus	Parameter
Veränderung des Aufbaus der Arterien	Erhöhte Intima-Media-Dicke Verminderte Elastinexpression	Diast. RR ↑
Endotheldysfunktion	Ungleichgewicht vasokonstringierender und vasodilatierender Substanzen	Endothelin ↑, NO ↓, PGI <sub>2</sub> ↓, EDHF ↓
Kardiovaskuläre Sympathikusaktivierung	Erhöhte Herzfrequenz	Stressanfälligkeit ↑
Veränderung endokriner Funktionssysteme	RAAS aktiviert HPA aktiviert	Renin ↑, Angiotensin ↑, AT-II ↑, Cortisol ↑, Corticosteron ↑

RAAS, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; HPA, Hypophysen-Nebennieren-Achse; RR, Blutdruck; NO, Stickstoffoxid; PGI<sub>2</sub>, Prostazyklin; EDHF, „endothelium derived hyperpolarizing factor“; AT-II, Angiotensin II; ↑, erhöht; ↓, erniedrigt

Elastizitätsmessung der Nabelarterie (rot: kleines, grün: großes Kind). X-Achse mit Dehnung der Arterie, Y-Achse mit Kraftaufwand. Die Nabelarterie des kleineren Kindes ist weniger elastisch als die des größeren Kindes.



**Abbildung 2:** Wachstumsdiskrepante Zwillinge in der 34. Schwangerschaftswoche (aus: Beinder E: Drohende Frühgeburt. Der Gynäkologe 2006; 39: 299–310, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags, Heidelberg)



Die Plazentainsuffizienz geht mit hämodynamischen und endokrinen Veränderungen beim Fetus einher, die die noch plastischen Regelkreise für Blutdruck, Sympathikus-Parasympathikus, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und die HPA- („hypothalamus pituitary adrenal“) Achse in ihrer Entwicklung, funktionellen Programmierung und resultierenden Funktionsweise verändern können.

Bei einer chronischen Plazentainsuffizienz findet man regelmäßig Flussmusteränderungen in fetalen Arterien, die für eine Sauerstoffsparschaltung zugunsten des fetalen Gehirns sprechen. Dabei zeigt sich eine Weitstellung fetaler Hirngefäße – dieses Phänomen der bevorzugten Hirndurchblutung wird im englischen Sprachgebrauch als „brain sparing“ bezeichnet – auf Kosten der Versorgung des übrigen Körpers, mit Ausnahme von Herz- und Nebennierenversorgung (Grafik 1, Abbildung 1).

Feten mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion zeigen eine Aktivierung des RAAS mit signifikant erhöhten Angiotensin(AT)-II-Serumspiegeln bei unveränderter AT-II-Rezeptordichte (13). Daneben ist auch die HPA-Achse aktiviert: Cortisolkonzentrationen sind im Nabelschnurblut bei IUGR-Feten signifikant erhöht (14). Die Plazenta bildet eine strukturelle und

biochemische Barriere für mütterliches adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Glucocorticoide und Katecholamine, sodass der Fetus vor diesen Substanzen weitgehend abgeschirmt wird. Bei der Plazentainsuffizienz jedoch wird plazentare 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (HSD 2), die Cortisol und Corticosteron in weitgehend inaktive Metabolite umwandelt, vermindert exprimiert (15). Dadurch wird der Fetus zusätzlich von Steroiden der Mutter überschwemmt, vor allem wenn die Mutter erhöhtem Stress ausgesetzt ist. Gitau et al. berechneten, dass 40 bis 50 % des fetalen Cortisols von der Mutter stammen (16).

### Intrauterine Wachstumsrestriktion als Risiko für die arterielle Hypertonie

Die intrauterine Wachstumsrestriktion könnte durch verschiedene Pathomechanismen zu einer arteriellen Hypertonie führen, die wiederum der wichtigste Risikofaktor für den Schlaganfall (17) und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben ist (Tabelle).

Durch die metabolischen, hämodynamischen und endokrinen Veränderungen beim Fetus mit Wachstumsrestriktion könnten der Aufbau der Arterienwand und die Funktion des Endothels direkt verändert werden. Leeson et al. zeigten, dass ein geringes Geburtsgewicht mit einer eingeschränkten Endothelfunktion in großen Arterien von Kindern im Alter zwischen 9 und 11 Jahren und bei jungen Erwachsenen mit 20 bis 28 Jahren einhergeht (18). Eine aktuelle Untersuchung von Skilton et al. ergab, dass bereits Neugeborene mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion eine signifikant höhere Intima-Media-Dicke der abdominalen Aorta in der Ultraschallmessung aufweisen als Neugeborene ohne Wachstumsrestriktion (19). Die sonographisch gemessene Intima-Media-Dicke der abdominalen Aorta gilt als ein genauer und sensitiver Marker des Arteriosklerose-Risikos bei Kindern (20).

Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Nabelarterien bei Feten mit Wachstumsrestriktion weniger elastisch sind als die von Kontrollarterien zeitgerechter Feten (Grafik 2, Abbildung 2). Ein weiterer relevanter Pathomechanismus könnte in strukturellen Veränderungen der Niere begründet sein. So ergaben epidemiologische Studien eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der Nephronzahl (21), wohingegen Autopsiedaten auf eine reduzierte Nephronzahl bei Patienten mit essenzieller Hypertonie hinwiesen (22). Untersuchungen von Phillips et al. sprechen dafür, dass durch eine intrauterine Wachstumsrestriktion die HPA-Achse permanent verändert und in der Folge Nüchtern-Plasma-Cortisol-Konzentrationen bei Erwachsenen erhöht sind (23). Obwohl Einzelmessungen von Plasma-Cortisol-Konzentrationen gravierende Einschränkungen haben, lassen diese Beobachtungen doch vermuten, dass es eine Verbindung zwischen Geburtsgewicht und adrenocorticotroper Hormonaktivität im Erwachsenenleben gibt. Erhöhte Plasma-Cortisol-Konzentrationen gehen mit Blutdruckerhöhung, Hyperlipidämie und erhöhter Insulinresistenz einher und sind somit als Risikofaktoren für eine Arteriosklerose, Typ-2-Diabetes-mellitus und das metabolische Syndrom anzusehen.

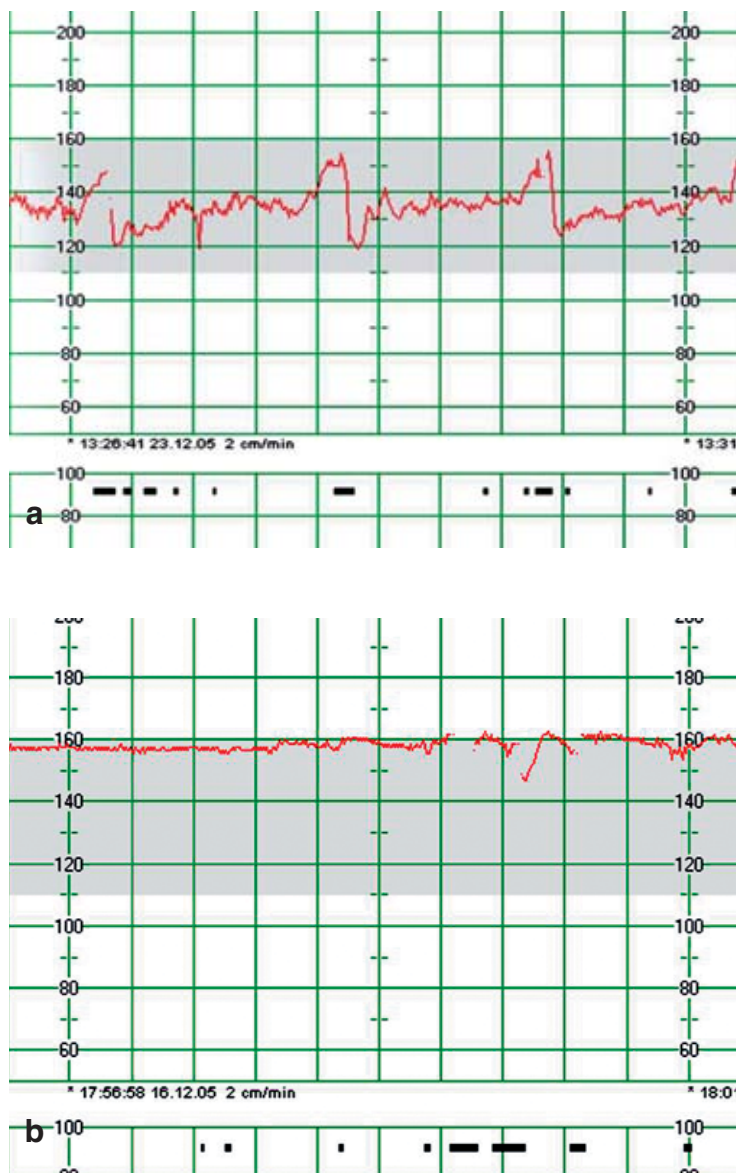
Der Fetus mit intrauteriner Wachstumsrestriktion weist eine Tachykardie und eine verminderte Herzfrequenzvariabilität (HRV) auf, beides Zeichen für eine Aktivierung des kardiovaskulären Sympathikus (Abbildung 3). Die Studien beim Menschen liefern diskrepante Resultate zur Frage, ob ein in utero aktivierter kardiovaskulärer Sympathikus auch post partum persistiert. In verschiedenen Tiermodellen wurden bei erwachsenen Tieren nach intrauteriner Wachstumsrestriktion erhöhte Norepinephrinspiegel im Serum als Ausdruck eines aktivierten Sympathikus gemessen (24).

Bei intrauteriner Wachstumsrestriktion sind somit kardiovaskuläre, autonomnervale und endokrine Systeme in Richtung einer arteriellen Hypertonie verändert (Tabelle). Ob diese Veränderungen beim Menschen nach der Geburt persistieren und damit mit einer arteriellen Hypertonie einhergehen oder sich wieder zurückbilden, ist aufgrund fehlender longitudinaler Studien nicht geklärt. Letztlich können nur Tierversuche so weit standardisiert werden, dass der Einfluss der intrauterinen Wachstumsrestriktion auf den Blutdruck unabhängig von der genetischen Ausstattung und den postpartalen Umweltbedingungen untersucht werden kann. Alexander zeigte im Tiermodell, dass sowohl weibliche als auch männliche Tiere mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion einen erhöhten Blutdruck in verschiedenen Lebensalter aufweisen (25).

### Gestörtes intrauterines Milieu und weitere Erkrankungen

Metabolisches Syndrom, Typ-2-Diabetes-mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind als langfristige Folgen eines gestörten Intrauterinmilieus am besten untersucht und belegt. Große epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass negative Einflüsse während der Fetalzeit auch das relative Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom, eine Schizophrenie oder eine Depression signifikant erhöhen können (e1, e2, e3, e4, e5, e6).

Bereits seit 30 Jahren wird eine Assoziation von Komplikationen um die Zeit der Geburt und dem Auftreten einer Schizophrenie angenommen (e6). Der stärkste Hinweis für einen Zusammenhang von extremer mütterlicher Unterernährung in der Frühschwangerschaft und einem erhöhten Risiko für eine Schizophrenie im späteren Leben kommt aus der Beobachtung von Schwangerschaften des „Holländischen Hungerwinters“ von 1944 bis 1945 (e4) und wurde in Untersuchungen von Schwangerschaften während der Chinesischen Hungersnot von 1959 bis 1961 bestätigt (e2). Große epidemiologische Studien aus finnischen und schwedischen Geburtsregistern weisen auf eine Assoziation von niedrigem Geburtsgewicht (e7), beziehungsweise geringer Körperlänge (e8), und dem Auftreten einer Schizophrenie hin. Die Untersuchung von 90 Zwillingen, die diskordant für eine Schizophrenie sind, wies ebenfalls auf eine Assoziation von fetaler Wachstumsrestriktion und späterer Schizophrenie hin (e9). Die Mechanismen dieser Assoziation sind allerdings unklar. Es gibt jedoch auch Studien, die diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten.



**Abbildung 3:** a) Kardiogramm eines zeitgerechten Fetus; b) Fetus mit Wachstumsrestriktion. Der Fetus mit intrauteriner Wachstumsrestriktion zeigt typischerweise eine Tachykardie und eine verminderte Herzfrequenzvariabilität.

Überraschend erscheint der epidemiologische Zusammenhang von Geburtsgewicht und späterem Brustkrebsrisiko bei jungen Frauen (e1, e5). Innes et al. zeigten eine höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit sowohl bei Menschen mit einem niedrigen als auch mit einem sehr hohen Geburtsgewicht (e1). Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 26 Originalarbeiten bestätigte einen signifikanten Zusammenhang von Geburtsgewicht und dem Risiko von Brustkrebs, auch wenn nicht alle eingegangenen Untersuchungen diesen Zusammenhang belegten (e10).

Ein hohes Geburtsgewicht geht mit einem erhöhten Plazentagewicht einher, sodass bei großen Feten höhere Serumspiegel an Östrogenen, Progesteron, „human placental lactogen“ (HPL) und placentaren Wachstumshormonen nachweisbar sind. Da man vermutet, dass einige

dieser Substanzen in der Karzinogenese des Mammakarzinoms beteiligt sind, könnte dies die erhöhte Mammakarzinomrate bei Menschen mit einem sehr hohen Geburtsgewicht erklären. Die Ursache der Assoziation von niedrigem Geburtsgewicht und Mammakarzinom dagegen ist unklar.

**Ausblick**

Ein Hauptgrund für ein gestörtes intrauterines Milieu in westlichen Ländern ist nicht der Hunger der Mutter, sondern die Plazentainsuffizienz. Diese führt zu hämodynamischen, endokrinen und morphologischen Veränderungen beim Fetus, die bei Persistenz nach der Geburt Risikofaktoren für den Typ-2-Diabetes-mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen. Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine Nahrungssubstitution, die Verabreichung von Vitaminen, anderer Nahrungsergänzungstoffe oder eine Infusionstherapie nach der Diagnose einer fetalen Wachstumsrestriktion die Restriktion nicht rückgängig machen können.

Psychosozialer Stress in der Schwangerschaft, ungünstige Arbeitsbedingungen, eine unausgewogene Ernährung, mütterliche Erkrankungen und die Einnahme von Drogen oder das Rauchen sind modifizierbare Ursachen. Künftige Forschungsanstrengungen müssen deshalb der Frage nachgehen, wie die Schwangerschaft für Mutter und Kind möglichst gesund gestaltet werden kann, wie die Gesundheitsberatung in der Schwangerschaft erfolgen soll und welche Berufstätigkeit mit einer gesunden Schwangerschaft vereinbar ist. Daneben könnten sich künftig mannigfaltige Ansätze zur primären und früh einsetzenden Prophylaxe von Typ-2-Diabetes-mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei entsprechend exponierten Neugeborenen ergeben, falls die derzeitigen Forschungsanstrengungen das gestörte intrauterine Milieu als unabhängigen Risikofaktor dieser Erkrankungen bestätigen.

**Interessenkonflikt**

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht 9. 10. 2006, revidierte Fassung angenommen: 30. 1. 2007

Herrn Prof. Dr. N. Lang, Emeritus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen, nachträglich zum Geburtstag gewidmet.

**LITERATUR**

1. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62–7.
2. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Reunanen A, Osmond C, Barker DJP: The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133: 176–82.
3. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ: Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 1996; 94: 3246–50.
4. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ et al.: Birthweight and the risk for type 2 diabetes in adult women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 278–84.
5. Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield G: The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J* 1993; 306: 422–6.

6. Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J et al.: Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of finnish men: follow up study. *BMJ* 1997; 315: 837–84.
7. Huxley RR, Shiell AW, Law CM: The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815–31.
8. Huxley R, Neil A, Collins R: Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; 360: 659–6.
9. Ozanne SE, Hales CN: Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004; 427: 411–2.
10. Plagemann A, Harder T: Premature birth and insulin resistance (letter). *N Engl J Med* 2005; 352: 939–40.
11. Dörner G, Mohnike A: Zur Bedeutung der perinatalen Überernährung für die Pathogenese der Fettsucht und des Diabetes mellitus. *Dtsch Gesundheitsw* 1977; 32: 2325–7.
12. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB et al.: Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation* 2005; 111: 1897–03.
13. Kingdom JC, McQueen J, Connell JMC, Whittle MJ: Fetal angiotensin II levels and vascular (type I) angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 476–82.
14. Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA, Perry LA, Chard T: Plasma cortisol and adrenocorticotropin in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Therapy* 1988; 3: 158–64.
15. McTernan CL, Draper N, Nicholson H et al.: Reduced placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase Type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction; an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 4979–83.
16. Gitau R, Cameron A, Fisk NM, Glover V: Fetal exposure to maternal cortisol. *Lancet* 1998; 352: 707–8.
17. Ringelstein EB, Knecht S: Bluthochdruck und isolierter systolischer Hypertonus – wichtigste Risikofaktoren des Schlaganfalls. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(27): 1906–11.
18. Leeson C, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield J: Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001; 103: 1264–68.
19. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celemajer DS: Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; 365: 1484–6.
20. Jarvisalo M, Jartti L, Nanto-Salonen K et al.: Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943–47.
21. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF: Glomerula number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int.* 2003; 63: 2113–22.
22. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K: Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–8.
23. Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM et al.: Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from three populations. *Hypertension* 2000; 35: 1301–6.
24. Alexander BT: Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: R1–10.
25. Alexander BT: Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* 2003; 41: 457–62.

**Anschrift für den Verfasser**

PD Dr. med. Ernst Beinder  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Department Frauenheilkunde  
 Frauenklinikstraße 10, 8091 Zürich, Schweiz  
 E-Mail: ernst.beinder@usz.ch

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit1007](http://www.aerzteblatt.de/lit1007)

The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt.de/english](http://www.aerzteblatt.de/english)

## ÜBERSICHT

# Fetalzeit und spätere Gesundheit

Das Beispiel intrauterine Wachstumsrestriktion

Ernst Beinder

## LITERATUR INTERNET

- e1. Innes K, Byers T, Schymura M: Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1121–8.
- e2. St Clair D, Mingqing X, Wang P et al.: Rates of adult schizophrenia following the prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. *JAMA* 2005; 294: 557–62.
- e3. Thompson C, Syddall H, Rodin I, Osmond C, Barker DJ: Birth weight and the risk of depressive disorder in late life. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 450–5.
- e4. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW et al.: Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 25–31.
- e5. Michels K, Trichopoulos D, Robins J et al.: Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996; 348:1542–6.
- e6. Geddes JR, Lawrie SM: Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1996; 167: 786–93.
- e7. Jones PB, Rantakallio P, Hartikainen AL, Isohanni M, Sipila P: Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: a 28-year follow-up of the 1966 north Finland general population birth cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 355–64.
- e8. Gunnell D, Harrison G, Whitley E, Lewis G, Tynelius P et al.: The association of fetal and childhood growth with risk of schizophrenia. Cohort study of 720 000 Swedish men and women. *Schizophr Res* 2005; 15: 315–22.
- e9. Nilsson E, Stalberg G, Lichtenstein P, Cnattingius S, Olausson PO et al.: Fetal growth restriction and schizophrenia: a Swedish twin study. *Twin Res Hum Genet* 2005; 8: 402–8.
- e10. Michels KB, Xue F: Role of birthweight in the etiology of breast cancer. *Int J Cancer* 2006; 119: 2007–25.