

Fetale Programmierung¹

Petra Clara Arck, Kurt Hecher

- 2.1 Einleitung – 8
- 2.2 Umwelteinflüsse und fetale Programmierung – 9
- 2.3 Zusammenfassung – 10
- Literatur – 10

1 Dieses Kapitel ist eine leicht modifizierte Version eines von den Autoren in der Fachzeitschrift „Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz“ publizierten Artikels (DOI 10.1007/s00103-014-2015-3), dessen Reproduktion durch den Verlag genehmigt wurde.

2.1 Einleitung

Charles Darwin hat Mitte des 18. Jahrhunderts die These aufgestellt, dass ein verbessertes Überleben der „Fittesten“ eine natürliche Selektion von (genetischen) Eigenschaften induziert (Darwin 1859). Diese Selektion bestimmter Gene setzt sich somit langsam und beständig durch. Anpassungen an aktuell herrschende Umwelteinflüsse finden bei dieser These nur sehr wenig Berücksichtigung, da kurzfristige, durch natürliche Selektion verursachte Veränderungen des Genoms als unwahrscheinlich galten. Seit wenigen Jahrzehnten ist eine Veränderung des Krankheitsspektrums mit deutlicher Zunahme von immunologischen, metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen zu beobachten (Bach 2002; Renz et al. 2011; Epstein 1996; Go et al. 2002). Die veränderten Krankheitsprävalenzen beruhen zu einem gewissen Grad auf der kontinuierlichen Verbesserung der Diagnostik und einer ständig steigenden Lebenserwartung. Als hauptsächlich werden jedoch Veränderungen bei den Umwelteinflüssen gesehen (Renz et al. 2011; Epstein 1996; Go et al. 2002). Hierzu zählt die Inzidenz von immunologischen Erkrankungen wie Allergien, entzündlichen Darmerkrankungen, Diabetes Typ 1 oder Multiple Sklerose welche im Verlauf der letzten 50 Jahre stetig zunehmen. Als mögliche Ursachen hierfür werden Gen-Umwelt-Interaktionen diskutiert. Vorgeburtliche Umwelteinflüsse und assoziierte epigenetische Prozesse können das Risiko für Erkrankungen im späteren Leben erhöhen. Dieses Phänomen der „präinatale Programmierung“ steht derzeit im Fokus zahlreicher klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Untersuchungen, welche nachfolgend dargestellt werden. Jean-Baptiste de Lamarck (frühes 18. Jahrhundert) war der Meinung, dass ein Organismus Eigenschaften an seine Nachkommen vererben kann, die er während des eigenen Lebens aufgrund von Umwelteinflüssen erworben hat.² Dies impliziert, dass eine werdende Mutter ihr ungeborenes Kind direkt auf die zu erwartenden Lebensbedingungen vorbereitet. Allerdings muss man zwischen

der Prägung des Fetus im Mutterleib und der Vererbung einer erworbenen Eigenschaft von einer Generation zur anderen unterscheiden. Epigenetische Prozesse spielen bei der Prägung des Fetus im Mutterleib eine wichtige Rolle. Derzeit gibt es Hinweise, dass die vorgeburtliche Prägung eines Krankheitsrisikos eventuell weitervererbt werden kann, z.B. ein erhöhtes Asthmarisiko durch vorgeburtliches Rauchen der Großmütter (Gilbert 2001).

Aktuelle Studien zeigen, dass Umwelteinflüsse, die vor und während der Schwangerschaft ihre Wirkung entfalten, die vorgeburtliche Entwicklung des Kindes beeinflussen können (Gilbert 2001, 2002; Szyf 2013). Die Interaktion zwischen der mütterlichen Umwelt und dem heranwachsenden Feten scheint eher die Regel als die Ausnahme zu sein (McFall-Ngai 2002).

2.1.1 Die Ursprünge des Konzepts der fetalen Programmierung

Erste fundierte epidemiologische Erkenntnisse datieren auf die 1930er-Jahre zurück (Kermack et al. 2001), als zunehmend zuverlässige demografische Informationen in Europa zur Verfügung standen, auf deren Grundlage eine Assoziation von frühkindlichem Gesundheitszustand und späterer Sterblichkeitsrate identifiziert werden konnte. Eine direkte Verknüpfung von Umweltfaktoren während der Schwangerschaft und dem späteren Risiko für Übergewicht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter der Nachkommen wurde zehn Jahre später postuliert (Ravelli et al. 1976; Forsdahl 1977). Die in den Kriegsjahren vorherrschende Mangelernährung galt als prägender Umweltfaktor, welcher mit einem erniedrigten Geburtsgewicht assoziiert war. Dieses Konzept der fetalen Programmierung wurde jedoch erst Mitte der 1980er-Jahre im Sinne eines „developmental origin of health and disease“ postuliert (Barker et al. 1989). Im weiteren Verlauf wurde das Konzept der fetalen Programmierung stetig weiter entwickelt und konsolidiert (Barker u. Thornburg 2013; Jaddoe et al. 2014; Langley-Evans u. McMullen 2010). So gibt es Studien, die belegen, dass bei normalem oder erhöhtem Geburtsgewicht eine pränatale Programmierung

2 Deutsche Übersetzung: Jean-Baptiste de Lamarck (2002) Zoologische Philosophie. Deutsch Harri

z.B. des Immunsystems bzw. der metabolischen oder humoralen Regulation erfolgt (Arck u. Hecher 2013; Plagemann 2011; Lawlor et al. 2011; Seckl u. Holmes 2007).

Die biomedizinische und klinische Relevanz der pränatalen Programmierung findet zunehmend Anerkennung in der Wissenschaft. Um diese Mechanismen der pränatalen Programmierung weiter aufzudecken, werden in wissenschaftlichen und klinischen Ansätzen eine Vielzahl von Modellen benutzt. So wird der Einfluss von mütterlichen intrinsischen (z.B. Alter, Body-Mass-Index) und extrinsischen Umweltfaktoren (z.B. Unter-/Überernährung, Stressbelastung, Rauchen, Medikamenteneinnahme, Umweltverschmutzung während der Schwangerschaft) auf die spätere Gesundheit bzw. das Krankheitsrisiko der Nachkommen untersucht (Plagemann 2011; Thiele et al. 2013; Andersson et al. 2009; Shankar et al. 2008; Reynolds 2010; Hickey et al. 1978; Gore 2008).

Kernergebnisse aus diesen Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen: Ein erniedrigtes Geburtsgewicht erhöht das spätere Risiko für Erkrankungen. Das Spektrum der Erkrankungen ist hierbei vielschichtig und beinhaltet kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch metabolische Störungen wie Glukoseintoleranz, Typ 2 Diabetes, Dyslipidämie und Übergewicht, sowie kognitive und psychische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen und Anfälligkeit für Stress (Cottrell u. Seckl 2009; Gale u. Martyn 2004; Jones et al. 2006; Prior u. Armitage 2009; Nuyt u. Alexander 2009; Plagemann 2008). Zudem gibt es zahlreiche Hinweise, dass eine pränatale Stressbelastung das Risiko für allergische und eine Vielzahl von anderen Erkrankungen bei den Nachkommen erhöht, wobei das Geburtsgewicht hierbei eine untergeordnete Rolle spielt (Plagemann 2011; Pincus u. Arck 2012; Hartwig et al. 2014). Interessanterweise werden auch Veränderungen des bakteriellen Umweltmilieus, beispielsweise das Leben auf einem Bauernhof im Vergleich zur Großstadt, als prägend für eine spätere Kindergesundheit erkannt, da Kinder, die in einem ländlichen Umfeld zur Welt kamen, ein erniedrigtes Allergierisiko haben (von Mutius u. Vercelli 2010). Der pränatale Einfluss dieses bakteriellen Umweltmilieus wird besonders deutlich, da Kinder aus ländlichen Gebieten zum Zeitpunkt

der Geburt im Nabelschnurblut bereits Marker für ein erniedrigtes Allergierisiko ausweisen (Schaub et al. 2009).

Einen möglichen Erklärungsansatz für die Pathogenese pränatal geprägter Erkrankungsrisiken stützt sich auf epigenetische Mechanismen. Dies bedeutet, dass durch Umwelteinflüsse indizierte Veränderungen der pränatalen Entwicklung über epigenetische Veränderungen der Genomfunktion erfolgen. Epigenetische Veränderungen treten ohne eine Änderung der DNA-Sequenz auf. Die Information dieser erblichen Veränderungen wird im Epigenom gespeichert. Zu den epigenetischen Mechanismen zählen die DNA-Methylierung und die Modifikation von Histonen. Durch diese Veränderungen bleibt die Abfolge der Basen – also die Sequenz des Genoms – unverändert, jedoch können Gene langfristig stabil abgeschaltet werden. Es wird diskutiert, ob diese epigenetischen Veränderungen vererbt werden können bzw. transgenerationell stabil sind. Epigenetische Prozesse sind reversibel, was die hochgradige Plastizität des Epigenoms widerspiegelt, da eine Reaktion auf Umwelteinflüsse unmittelbar umgesetzt werden kann (McFall-Ngai 2002; Johnstone 2010). Durch diese epigenetischen Mechanismen können verschiedene Organisationsebenen beeinflusst werden, die die Entwicklung von Rezeptoren, die Organentwicklung und die Funktion und Organisation der hormonellen Achsen verändert.

2.2 Umwelteinflüsse und fetale Programmierung

Extreme Umweltbedingungen, denen Säugetiere während der Schwangerschaft bzw. Tragzeit ausgesetzt sind, scheinen die Geburt von weiblichen Nachkommen zu begünstigen (Trivers u. Willard 1973), vermutlich um hierdurch den Erhalt der jeweiligen Spezies nachhaltig zu sichern. Eine fundierte Bestätigung eines derartigen Zusammenhangs bei der humanen Schwangerschaft steht jedoch noch aus. Ein weitreichender Einfluss von pränatalen Umweltfaktoren auf das spezifische Erkrankungsrisiko lebend geborener männlicher und weiblicher Nachkommen lässt sich anhand der Pilotdaten vorerst nur erahnen. Unterschiedliche Wachstumsmuster sind bei weiblichen und männlichen Embryonen und

Feten beschrieben (Lampl u. Jeanty 2003; Ray et al. 1995), so dass Umwelteinflüsse, die während eines umschriebenen Zeitfenster während der Schwangerschaft auftreten, theoretisch einen unterschiedlichen Effekt auf weibliche bzw. männliche Nachkommen haben könnten.

Jedoch zeigen Tiermodelle, dass eine pränatale mütterliche Mangelernährung, Hypoxie oder Glucocorticoid (GC)-Anstieg z.B. nach mütterlicher Stressbelastung das Risiko für langfristige kardiovaskuläre Veränderungen und kardiale Ischämie primär bei männlichen Nachkommen erhöht (Hemmings et al. 2005; Xue u. Zhang 2009; O'Regan et al. 2004). Dahingegen scheint eine hohe pränatale Fettaufnahme der Mutter bei weiblichen Nachkommen zu einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck zu führen (Khan et al. 2003).

Männliche Nachkommen von Frauen, die während des zweiten Trimesters einer akuten Stressbelastung ausgesetzt waren, scheinen ein erhöhtes Risiko für Schizophrenie, Depression und Autismus aufzuweisen (van Os u. Selten 1998; Beversdorf et al. 2005; Gerardin et al. 2011; Mueller u. Bale 2008).

Die zugrundeliegenden Mechanismen für diese Beobachtungen werden derzeit kontrovers diskutiert, da auch nach pränataler Stressbelastung bei weiblichen Nachkommen eine Risikoveränderung im Hinblick auf immunologische Erkrankungen beschrieben wird, wie z.B. ein erhöhtes Risiko für Allergien (O'Regan et al. 2004; Pincus et al. 2010).

Zudem gibt es Hinweise auf den Einfluss von Hormonen im Hinblick auf fetales Wachstum und der damit verbundenen pränatalen Programmierung. Es scheint ein Zusammenhang zwischen der Konzentration des mütterlichen Progesteronspiegels während der Frühschwangerschaft und dem Geburtsgewicht von Mädchen zu bestehen. So wurde pro Nanogram/Milliliter Progesteron im Serum der Mutter ein höheres Geburtsgewicht bei weiblichen Nachkommen von mehr als 10 g beschrieben (Hartwig et al. 2013).

2.3 Zusammenfassung

Pränatale Umweltfaktoren scheinen die Entwicklung des ungeborenen Kindes nicht nur zu beeinflussen, sondern können auch einen differentiellen

geschlechtsspezifischen Effekt entfalten. Dennoch hat dieses Wissen noch keinen Einzug in die heutige Diagnostik bzw. in die präkonzeptionelle Risikobewertung erhalten, u.a. aufgrund des noch unzureichenden Wissens über Biomarker, die indikativ für ein erhöhtes Risiko von pränatal programmierten Erkrankungen sein könnten. Epigenetische Untersuchungen, aber auch die Erforschung des Proteoms und Genoms in mütterlichem und fetalem Gewebe wie Blut, Plazentagewebe und Fruchtwasser werden derzeit im Tiermodell und in translationalen Studien durchgeführt, um Biomarker für die Früherkennung eines potenziell erhöhten Krankheitsrisikos bei dem noch ungeborenem Kind zu identifizieren. Insbesondere bei den epigenetischen Untersuchungen stehen die Erfassung von Methylierungsstatus und Histonmodifikation z.B. bei Immunzellen im Vordergrund, um hierdurch Einblicke in die langfristige Stabilität von Zellpopulationen zu gewinnen. Angesichts der hohen Prävalenz von chronischen Erkrankungen in der heutigen Zeit ist es von entscheidender Bedeutung, ein derartiges Risiko frühzeitig zu erkennen, um Ansätze zur primären Prävention zu erarbeiten.

Literatur

- Andersson IJ, Jiang YY, Davidge ST (2009) Maternal stress and development of atherosclerosis in the adult apolipoprotein E-deficient mouse offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: R663–R671
- Arck PC, Hecher K (2013) Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med* 19: 548–556
- Bach JF (2002) The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 347: 911–920
- Barker DJ, Osmond C, Law CM (1989) The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J Epidemiol Community Health* 43: 237–240
- Barker DJ, Thornburg KL (2013) Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta* 34: 841–845
- Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE, Nagaraja HN, Cooley WC, Gaelic SE, Bauman ML (2005) Timing of prenatal stressors and autism. *J Autism Dev Disord* 35: 471–478
- Cottrell EC, Seckl JR (2009) Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci* 3: 19

- Darwin C (1859) On the origins of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life. [http://en.wikisource.org/wiki/The_Origin_of_Species_\(1872\)](http://en.wikisource.org/wiki/The_Origin_of_Species_(1872)) (Zugriff: 16.01.2014)
- Epstein FH (1996) Cardiovascular disease epidemiology: a journey from the past into the future. *Circulation* 93: 1755–1764
- Forsdahl A (1977) Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 31: 91–95
- Gale CR, Martyn CN (2004) Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry* 184: 28–33
- Gerardin P, Wendland J, Bodeau N, Galin A, Bialobos S, Tordjman S, Mazet P, Darbois Y, Nizard J, Dommergues M, Cohen D (2011) Depression during pregnancy: Is the developmental impact earlier in boys? a prospective case-control study. *J Clin Psychiatry* 72: 378–387
- Gilbert SF (2001) Ecological developmental biology: developmental biology meets the real world. *Dev Biol* 233: 1–12
- Gilbert SF (2002) The genome in its ecological context: philosophical perspectives on interspecies epigenesis. *Ann NY Acad Sci* 981: 202–218
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2002) Heart disease and stroke statistics - 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 129: e28–e292
- Gore AC (2008) Developmental programming and endocrine disruptor effects on reproductive neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 29: 358–374
- Hartwig IR, Pincus MK, Diemert A, Hecher K, Arck PC (2013) Sex-specific effect of first-trimester maternal progesterone on birthweight. *Hum Reprod* 28: 77–86
- Hartwig IR, Sly PD, Schmidt LA, van Lieshout R, Bienenstock J, Holt PG, Arck PC (2014) Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J All Clin Immunol* (in press)
- Hemmings DG, Williams SJ, Davidge ST (2005) Increased myogenic tone in 7-month-old adult male but not female offspring from rat dams exposed to hypoxia during pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H674–H682
- Hickey RJ, Clelland RC, Bowers EJ (1978) Maternal smoking, birth weight, infant death, and the self-selection problem. *Am J Obstet Gynecol* 131: 805–811
- Jaddoe VW, de Jonge LL, Hofman A, Franco OH, Steegers EA, Gaillard R (2014) First trimester fetal growth restriction and cardiovascular risk factors in school age children: population based cohort study. *BMJ* 348: g14
- Johnstone S (2010) Stress and the epigenetic landscape: a link to the pathobiology of human diseases? *Nature Rev Gen* 11: 806–812
- Jones A, Godfrey KM, Wood P, Osmond C, Goulden P, Phillips DI (2006) Fetal growth and the adrenocortical response to psychological stress. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1868–1871
- Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL (1934) Death rates in Great Britain and Sweden; some general regularities and their significance. *Lancet* 31: 698–703
- Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL (2001) Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. *Int J Epidemiol* 30: 678–683
- Khan IY, Taylor P D, Dekou V, Seed PT, Lakasing L, Graham D, Dominiczak AF, Hanson MA, Poston L (2003) Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. *Hypertension* 41: 168–175
- Lampl M, Jeanty P (2003) Timing is everything: a reconsideration of fetal growth velocity patterns identifies the importance of individual and sex differences. *Am J Hum Biol* 15: 667–680
- Langley-Evans SC1, McMullen S (2010) Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract* 19: 87–98
- Lawlor DA, Lichtenstein P, Langstrom M (2011) Association of maternal diabetes mellitus in pregnancy with offspring adiposity into early adulthood: sibling study in a prospective cohort of 280,866 men from 248,293 families. *Circulation* 123: 258–265
- McFall-Ngai MJ (2002) Unseen forces: the influence of bacteria on animal development. *Dev Biol* 242: 1–14
- Mueller BR, Bale TL (2008) Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci* 28: 9055–9065
- von Mutius E, Vercelli D (2010) Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 10: 861–868
- Nuyt AM, Alexander BT (2009) Developmental programming and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18: 144–152
- O'Regan D, Kenyon CJ, Seckl JR, Holmes MC (2004) Glucocorticoid exposure in late gestation in the rat permanently programs gender-specific differences in adult cardiovascular and metabolic physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E863–E870
- van Os J, Selten JP (1998) Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia: The May 1940 invasion of the Netherlands. *Br J Psychiatry* 172: 324–326
- Pincus M, Arck P (2012) Developmental programming of allergic diseases. *Chem Immunol Allergy* 98: 70–84
- Pincus M, Keil T, Rücke M, Bruenahl C, Magdorf K, Klapp BF, Douglas AJ, Paus R, Wahn U, Arck P (2010) Fetal origin of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 125: 273–275
- Plagemann A (2008) A matter of insulin: developmental programming of body weight regulation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21: 143–148
- Plagemann A (2011) Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev* 87: 743–747
- Prior LJ, Armitage JA (2009) Neonatal overfeeding leads to developmental programming of adult obesity: you are what you ate. *J Physiol* 587: 2419

- Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW (1976) Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295: 349–353
- Ray PF, Conaghan J, Winston RML, Handyside AH (1995) Increased number of cells and metabolic activity in male human preimplantation embryos following in vitro fertilization. *J Reprod Fertil* 104: 165–171
- Renz H, von Mutius E, Brandtzaeg P, Cookson WO, Autenrieth IB, Haller D (2011) Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nat Immunol* 12: 273–277
- Reynolds RM (2010) Corticosteroid-mediated programming and the pathogenesis of obesity and diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 122: 3–9
- Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, Olek S, Wiczorek G, Illi S, von Mutius E (2009) Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 123: 774–782
- Seckl JR, Holmes MC (2007) Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 479–488
- Shankar K, Harrell A, Liu X, Gilchrist JM, Ronis MJ, Badger TM (2008) Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: R528–R538
- Szyf M (2013) Lamarck revisited: epigenetic inheritance of ancestral odor fear conditioning. *Nat Neurosci* 17: 2–4
- Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A, Tiegs G (2013) Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol* 97: 128–139
- Trivers RL, Willard DE (1973) Natural selection of parental ability to vary the sex ratio of offspring. *Science* 179: 90–92
- Xue Q, Zhang L (2009) Prenatal hypoxia causes a sex-dependent increase in heart susceptibility to ischemia and reperfusion injury in adult male offspring: role of protein kinase C epsilon. *J Pharmacol Exp Ther* 330: 624–632

Fehlgeburten Totgeburten Frühgeburten

Ursachen, Prävention und Therapie

Toth, B. (Hrsg.)

2017, XX, 368 S. 50 Abb., 35 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-662-50423-9