

Gynäkologische Endokrinologie 2014 · 12:93–95
 DOI 10.1007/s10304-013-0595-x
 Online publiziert: 23. März 2014
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Redaktion
 G. Griesinger, Lübeck

M. Ragazzi · G.D. Simonetti

Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital, Bern, Schweiz

Fetale Programmierung kardiovaskulärer Erkrankungen

Bereits in den 1960er- und 1970er-Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und der infantilen Mortalität, innerhalb betroffener Familien, festgestellt. Das Interesse an dieser Assoziation nahm in den 1980er-Jahren drastisch zu, nachdem D.J. Barker einen klaren Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und kardiovaskulären Erkrankungen gefunden hatte. Seine epidemiologischen Studien zeigten auf, dass ein niedriges Geburtsgewicht das Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall erhöht [1, 2]. Ein zu niedriges Geburtsgewicht ist Ausdruck eines ungenügenden intrauterinen Wachstums. Bei Probanden mit niedrigem Geburtsgewicht wurde eine erhöhte Prävalenz von arterieller Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie und Insulinresistenz festgestellt [3, 4, 5].

Das Konzept der fetalen Programmierung

Das Konzept, dass Krankheitsbilder im Erwachsenenalter mit der intrauterinen Entwicklung im Zusammenhang stehen, wird als fetale Programmierung bezeichnet. Allein oder in Kombination kann es zu zwei wesentlichen Störungen kommen: Einerseits können Organe unvollkommen ausgebildet werden, z. B. die Anzahl an Nephronen der Nieren, andererseits – und im engeren Sinn ist das die fetale Programmierung – werden metabolische Prozesse des Kindes während der intrauterinen Entwicklung auf dessen spä-

teres Leben vorbereitet (Plastizität des Fetus). In der Folge wird der Fetus bei spärlich bestehenden Ressourcen vor der Geburt, also bei intrauteriner Mangelernährung bedingt durch verschiedene kindliche und mütterliche Faktoren, so vorbereitet (programmiert), dass er auch im späteren Leben mit geringeren Ressourcen auskommen kann. Ist das postpartale Angebot an Nährstoffen nun normal oder sogar übermäßig, wie in entwickelten Ländern, kommt es bei diesen Kindern zur Entwicklung metabolischer Störungen, aus denen später ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

resultiert [7]. In **Abb. 1** sind mögliche Prozesse dargestellt, die auf der intrauterinen Entwicklung und Plastizität beruhen.

Entstehung von niedrigem Geburtsgewicht und fetale Programmierung

Der maternalen Ernährung kommt eine wichtige Funktion in der Entstehung von intrauterinen Mangelzuständen zu. In sozioökonomisch benachteiligten Bevölkerungsgruppen ist die Kalorien- und Proteineinnahme von prioritärer Bedeutung. Ein Mangel an Vitaminen wie Fol-

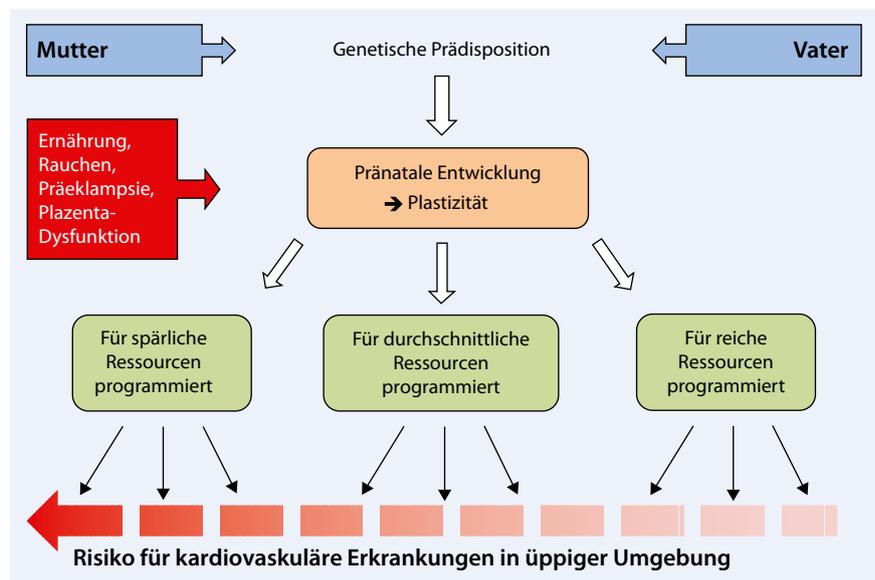


Abb. 1 ▲ Während der intrauterinen Entwicklung werden metabolische Prozesse auf das spätere Leben vorbereitet (Plastizität des Fetus). Bestehen vor der Geburt spärliche Ressourcen durch intrauterine Mangelernährung (bedingt durch verschiedene kindliche und mütterliche Faktoren), wird der Fetus so programmiert, dass er auch später mit weniger Ressourcen auskommen kann. Ein postnatal normales Angebot an Nährstoffen führt bei diesen Kindern zur Entwicklung metabolischer Störungen. Im späteren Lebensverlauf steigt somit das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen

säure und Vitamin D oder an anderen Mikronährstoffen kann jedoch auch eine alterierte fetale Entwicklung begünstigen [3].

Oxidativer Stress und das Entzündungsgeschehen während der fetalen Entwicklung werden ebenfalls mit fetaler Programmierung in Verbindung gebracht. Verschiedene Faktoren während der Schwangerschaft und während der perinatalen Zeit korrelieren mit erhöhtem oxidativem Stress, u. a. Infektionen und Hypertonie während der Schwangerschaft oder Präeklampsie.

Die übermäßige Glukokortikoidexposition des Fetus wird als einer der wichtigsten Faktoren der fetalen Programmierung postuliert.

Glukokortikoidwirksame Steroidhormone können exogen (von der Mutter oder iatrogen) oder endogen (vom Kind) verfügbar sein. Ein gestörter fetaler, insbesondere aber ein verminderter plazentarer Abbau von Kortisol ist die Ursache für die Akkumulation von Kortisol in der Plazenta, aber auch im Fetus (bei einer verminderten Aktivität des Enzyms 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 oder bei exogener Applikation von Glukokortikoidhormonen). Die Akkumulation von Kortisol kann zu einer gestörten Nephronentwicklung, einer pathologischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-II-Aldosteron-Systems und einer Überstimulation des Sympathikus führen. Letztlich dürften aber auch epigenetische Faktoren eine Rolle bei der Entstehung einer „falschen“ Programmierung spielen [7].

Hypertonie und Atherosklerose wegen niedrigem Geburtsgewicht

Die gestörte endothelabhängige Vasodilatation führt zu erhöhtem Blutdruck und Atherosklerose. Verschiedene Studien bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Erwachsenen zeigten bei erniedrigtem Geburtsgewicht eine verminderte endothelabhängige oder -unabhängige Vasodilatation. Eine reduzierte endotheliale Bildung von Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen ist wahrscheinlich für diese Störung verantwortlich, wobei jedoch die

genauen Mechanismen der Geburtsgewichtsabhängigkeit noch unklar sind [3].

Neben der endothelialen Dysfunktion können die intrauterinen Bedingungen auch die Entwicklung der makroskopischen (Gefäßbett) und mikroskopischen (Arterienwand) vaskulären Strukturen beeinflussen. Kinder oder Erwachsene mit niedrigem Geburtsgewicht weisen eine erhöhte Arteriensteifigkeit auf. Es gibt außerdem Hinweise, dass sowohl die Kapillardichte als auch die Fähigkeit, neue Gefäße zu bilden (Angiogenese), reduziert ist.

Niereninsuffizienz und Hypertonie infolge intrauteriner Wachstumsretardierung

Die renale Entwicklung wird durch eine gestörte intrauterine Entwicklung negativ beeinflusst. In den 1990er-Jahren wurde eine Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der Anzahl an Nephronen festgestellt. Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht haben weniger Nephronen (Brenner-Hypothese; [8]). Sowohl in autopsischen als auch in klinischen Studien mit Messung der Nierengröße wurde diese Korrelation bestätigt.

Eine reduzierte Nephronenzahl führt nicht nur zur früheren Entwicklung einer Niereninsuffizienz, sondern auch zur Entwicklung einer (essenziellen) Hypertonie, die pathophysiologisch stark von der Kochsalzzufuhr abhängig ist (Salzsensitivität). Tatsächlich wurde nicht nur im Tiermodell, sondern auch in klinischen Studien eine Korrelation zwischen Salzsensitivität, Nierengröße und Geburtsgewicht gefunden [9, 10]: Je niedriger das Geburtsgewicht, desto kleiner sind die Nierenmaße und desto höher ist die Prävalenz oder das Ausmaß der Salzsensitivität. Bei Small-for-gestational-age-Kindern belief sich die Prävalenz der Salzsensitivität auf bis zu 50% [10].

Resümee

Dass die intrauterine Entwicklung die spätere Gesundheit beeinflusst, ist heute ausreichend bewiesen. Somit stellt das Geburtsgewicht einen zusätzlichen prädiktiven Parameter für die Erfassung des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten dar. Die intrauterine und postpartale Entwick-

Gynäkologische Endokrinologie 2014 · 12:93–95
DOI 10.1007/s10304-013-0595-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

M. Ragazzi · G.D. Simonetti
Fetale Programmierung kardiovaskulärer Erkrankungen

Zusammenfassung

Dass die intrauterine Entwicklung die spätere Gesundheit beeinflusst, ist vielfach belegt. Eine einfache anamnestic Größe, das Geburtsgewicht, ist ein bislang unzureichend beachteter Prädiktor für kardiovaskuläre Krankheiten und sollte in Ergänzung anderer klassischer Risikofaktoren bei der Anamnese erhoben werden. Besondere Präventionsmaßnahmen für Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht sollten gefördert werden.

Schlüsselwörter

Arterielle Hypertonie · Geburtsgewicht · Intrauterine Entwicklung · Prävention · Atherosklerose

Fetal programming of cardiovascular diseases

Abstract

Nowadays, there is ample evidence to show that intrauterine development influences adult health. However, a simple anamnestic parameter, the birth weight, is so far an insufficiently acclaimed predictor for cardiovascular disease and should always be asked in order to supplement the other classical cardiovascular risk factors. Special preventive measures for children with low birth weight should be encouraged.

Keywords

Hypertension · Birth weight · Intrauterine development · Prevention · Atherosclerosis

lung sind von immenser Bedeutung für die Prägung kardiovaskulärer Funktionen. Diese Entwicklung lässt sich in einem Satz zusammenfassen: „The child is father of the man“ („The Rainbow“, W. Wordsworth, 1770–1850): „Das Kind ist Vater des Mannes“, d. h., die Entwicklung kardiovaskulärer Funktionen am Anfang bestimmt die Gesundheit im späteren Leben. Präventionsmaßnahmen sollten daher nicht Erwachsenen vorbehalten bleiben, sondern bereits bei den Kindern und deren Familien beginnen.

Fazit für die Praxis

- Bei erwachsenen Patienten mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren ist das Geburtsgewicht ein zusätzlicher prädiktiver Faktor für das Risiko, an Nieren- oder kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden.
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten präventiv regelmäßig vom Hausarzt kontrolliert werden. Abwendbare Risiken wie Adipositas oder Bewegungsmangel sind zu vermeiden.
- Die kardiovaskulären Funktionen werden im Kindesalter festgelegt. Daher sollten sowohl früh- als auch termingeborene Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht engmaschig im Rahmen von Präventionsmaßnahmen kontrolliert und beraten werden, z. B. durch ein regelmäßiges Blutdruck-Monitoring.
- Da Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht häufig salzsensitiv sind, sollte der Salzkonsum eingeschränkt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Ragazzi

Pädiatrische Nephrologie, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Inselspital
3010 Bern
Schweiz
monica.ragazzi2@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Ragazzi und G.D. Simonetti geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Barker DJ et al (1986) Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1:1077–1081
2. Barker DJ et al (2002) Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 31:1235–1239
3. Nuyt AM et al (2009) Developmental programming and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18:144–152
4. Law CM et al (2002) Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 105:1088–1092
5. Simonetti GD et al (2011) Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking. *Circulation* 123:292–298
6. Bergvall N et al (2007) Genetic and shared environmental factors do not confound the association between birth weight and hypertension: a study among Swedish twins. *Circulation* 115:2931–2938
7. Gluckman PD et al (2008) Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359:61–73
8. Luyckx VA et al (2005) Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney Int Suppl*:S68–S77
9. Boer MP de et al (2008) Birth weight relates to salt sensitivity of blood pressure in healthy adults. *Hypertension* 51:928–932
10. Simonetti GD et al (2008) Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension* 52:625–630

Multimodale Therapie des Uterus myomatosus

Uterusmyome sind die häufigsten soliden Tumore des weiblichen Genitaltrakts. In den vergangenen 10 Jahren hat die Therapie des Uterus myomatosus so viele Innovationen erfahren wie kaum eine



andere benigne Erkrankung in der Gynäkologie. Die Zeitschrift *Der Gynäkologe* verschafft Ihnen in Ausgabe 1/2014 einen Überblick über den aktuellen Stand aller

Therapieoptionen, deren Konsequenzen und Risiken.

Lesen Sie im Leitthemenheft mehr zu folgenden Themen:

- Medikamentöse Therapie des Uterus myomatosus
- Operative Therapie des Uterus myomatosus
- Uterusmyomembolisation und fokussierter Ultraschall: Stand 2013
- Myomtherapie und Fertilität
- Erkennen des Uterussarkoms

Bestellen Sie diese Ausgabe zum Preis von 37,- EUR zzgl. Versandkosten bei Springer Customer Service Center Kundenservice Zeitschriften Haberstr. 7 69126 Heidelberg Tel.: +49 6221-345-4303 Fax: +49 6221-345-4229 E-Mail: leserservice@springer.com

Suchen Sie noch mehr zum Thema? Mit e.Med, dem Online-Paket von Springer Medizin, können Sie schnell und komfortabel in über 600 medizinischen Fachzeitschriften recherchieren. Weitere Infos unter springermedizin.de/eMed.