

# Angeboren aber nicht vererbt

Die frühe metabolische Prägung – ihre Bedeutung für die Entwicklung des Kindes und das Risiko chronischer Erkrankungen in späteren Lebensjahren



3. und 4. Juli 2003

Charité, Berlin  
Klinik für Geburtsmedizin



## Angeboren aber nicht vererbt

*Krankheiten befallen uns nicht aus heiterem Himmel, sondern entwickeln sich aus täglichen Sünden wider die Natur. Wenn sich diese gehäuft haben, brechen sie unversehens hervor.*

**Hippokrates (460 – 375 v. Chr.)**

Das Gesundheitsproblem Nummer eins in den westlichen Industrienationen sind chronische Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes und Herz-Kreislauf-Leiden. Durch ärztliche Behandlung lassen sie sich zwar lindern, aber kaum heilen. Für die Betroffenen bedeuten sie erhebliche Einbußen an Lebensqualität. Unser Gesundheitswesen belasten sie mit immensen Kosten. Das Erforschen der Ursachen und der Risikofaktoren sowie die Möglichkeit der Prävention gehört daher schon seit langem zu den Schwerpunkten medizinischer Forschung. Der weit reichende Einfluss von Ernährung und Lebensstil auf das Risiko chronischer Krankheiten ist mittlerweile durch unzählige Studien belegt und auch in der Öffentlichkeit schon vielfach thematisiert und diskutiert worden. Welch entscheidende Bedeutung in dieser Hinsicht der vorgeburtlichen Phase und den ersten Lebenswochen zukommt, ist dagegen bislang nur wenig bekannt.

Wie aktuelle Untersuchungen zeigen, können jedoch ungünstige Bedingungen während der Schwangerschaft, etwa Übergewicht oder Bluthochdruck der Mutter, aber auch ein Schwangerschaftsdiabetes, den Stoffwechsel des kindlichen Organismus im Mutterleib so nachhaltig prägen, dass sich ein erhöhtes Risiko für bestimmte Erkrankungen entwickelt. Das Kind kommt dann mit einer entsprechenden Veranlagung zur Welt, die zwar angeboren, aber nicht vererbt wurde. Als gesichert gilt ebenfalls, dass es

ausgeprägte Langzeiteffekte der Säuglingsernährung auf das Nervensystem, die Immundefunktion, das Risiko für Adipositas und die Knochengesundheit gibt. Diese Erkenntnisse sind vor allem deshalb so interessant und auch gesundheitspolitisch von so großer Relevanz, weil sich hier viel versprechende Ansätze für eine Primärprävention chronischer Erkrankungen bieten.

Das Institut Danone für Ernährung e. V. hat sich im Rahmen seines fünften Journalisten-Workshops dieser wichtigen Thematik angenommen – in Kooperation mit der Klinik für Geburtsmedizin an der Charité in Berlin, einer wissenschaftlichen Einrichtung, die sich als eine der ersten mit Fragestellungen der frühen metabolischen Prägung befasst hat. Diese Dokumentation der Veranstaltung informiert aktuell und umfassend über alle wesentlichen Aspekte und macht damit die außerordentlich spannenden Forschungsergebnisse erstmals auch der breiten Öffentlichkeit zugänglich.

Die Herausgeber  
Institut Danone für Ernährung e. V.

<b>Vorwort</b>	<b>Seite</b>
Angeboren aber nicht vererbt Die frühe metabolische Prägung – ihre Bedeutung für die Entwicklung des Kindes und das Risiko chronischer Erkrankungen in späteren Lebensjahren Die Herausgeber	1
<hr/>	
<b>Schicksalsgemeinschaft auf Zeit</b>	
Die Physiologie der intrauterinen Entwicklung – insbesondere neue Erkenntnisse zum transplazentaren Transfer von Zellen und freier DNA zwischen Mutter und Kind Prof. Dr. Dr. Wolfgang Holzgreve, Universitäts-Frauenklinik, Basel	4
<hr/>	
<b>Durchstarten ins Leben</b>	
Die Entwicklung des Neugeborenen – physiologische Prozesse und deren Einflussfaktoren Prof. Dr. Reinhold Kerbl, Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Karl-Franzens-Universität, Graz	9
<hr/>	
<b>Stelldichein der Risikofaktoren</b>	
Das metabolische Syndrom als Wegbereiter für Adipositas, Diabetes und andere Erkrankungen Prof. Dr. Andreas Pfeiffer, Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE), Potsdam-Rehbrücke, und FU Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin	15
<hr/>	
<b>Was heißt hier „Prägung“?</b>	
Mechanismen der fetalen Programmierung und das spätere Risiko eines metabolischen Syndroms Prof. Dr. Andreas Plagemann, Klinik für Geburtsmedizin, Charité, Berlin	21
<hr/>	
<b>Leichtgewichte haben's schwerer</b>	
Intrauterine Wachstumsverzögerung und ihr Einfluss auf das Risiko chronischer Erkrankungen PD Dr. Klaus Mohnike, Zentrum für Kinderheilkunde, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg	29
<hr/>	
<b>Prävention beginnt im Mutterleib</b>	
Bedeutung der mütterlichen Ernährung für die intra- und extrauterine Entwicklung des Kindes Prof. Dr. Renate Bergemann, Klinik für Kinderheilkunde, Charité, Berlin	34



**Babys Wohl und Wehe!**

---

- Neonatale Ernährung und ihre Auswirkungen auf die gesundheitliche Entwicklung 40  
Prof. Dr. Berthold Koletzko, Dr. von Haunersches Kinderspital, Universität München

**Gesundheit pur für Kind und Mutter?**

---

- Das Lebensmittelangebot – ernährungsphysiologische Qualität 47  
und toxikologische Unbedenklichkeit  
Prof. Dr. Volker Mersch-Sundermann, Institut für Innenraum- und Umwelttoxikologie,  
Justus-Liebig-Universität, Gießen

**Grenzen genetischer Programmierung**

---

- Einfluss der intrauterinen Versorgung auf die Genexpression 53  
im kindlichen Organismus  
Prof. Dr. Dr. Gerald Hüther, Psychiatrische Klinik, Georg-August-Universität, Göttingen

**Institut Danone für Ernährung e.V.**

---

- Das Institut Danone für Ernährung e.V. stellt sich vor 60

Prof. Dr. Dr. Wolfgang Holzgreve

Universitäts-Frauenklinik, Basel

## Die Physiologie der intrauterinen Entwicklung – insbesondere neue Erkenntnisse zum transplazentaren Transfer von Zellen und freier DNA zwischen Mutter und Kind

### A collective destiny, in time

### The physiology of intrauterine development – particularly new insights into transplacental transfer of cells and free DNA between mother and child

#### Zusammenfassung

Es ist schon lange bekannt, dass neben der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung viele andere Signale von der Mutter über die Plazenta zum sich entwickelnden Kind gelangen und die Plazenta selbst eine sehr aktive Rolle auch z. B. bei der Hormonproduktion spielt. Die regelrechte Leistung der fetoplazentaren Einheit kann heute vielfältig überwacht werden, z. B. durch die Messung der Kindgröße, hormonelle Parameter und dopplersonographische Beurteilungen der Widerstände in den einzelnen Gefäßbetten.

Erst in letzter Zeit ist allerdings deutlich geworden, dass viele spätere kindliche Erkrankungen wie Wachstumsretardierungen oder Präeklampsie bereits bei der Implantation und durch Trophoblastinvasionsstörungen angelegt werden. Es ist inzwischen bekannt, dass der Übertritt von kindlichem Material in die mütterliche Zirkulation eine Bedeutung hat bei der Übertragung der plazentaren Erkrankung auf die Mutter und eine vermehrte Einschwemmung kindlichen Materials zum Endothelschaden bei der Mutter führt. Erst das verbesserte Verständnis dieser pathophysiologischen Zusammenhänge wird helfen, neue und effektivere Therapieansätze für diese schwangerschaftsspezifischen mütterlichen Erkrankungen zu bringen.

Zweifellos sind die Gene für das Schicksal eines Menschen sehr wichtig. Dass außerdem die metabolische, nicht genetische Programmierung im Mutterleib eine entscheidende Rolle spielt, ist erst in den letzten Jahren klar geworden. Noch recht neu ist die Erkenntnis, dass es eine dritte frühe Weichenstellung gibt: Es findet offensichtlich ein direkter Materialaustausch zwischen Mutter und Kind statt, der prägend sein kann.

#### Abstract

It has long been known that, in addition to providing oxygen and nourishment, several other signals from the mother reach the developing child through the placenta, and that the placenta itself plays a very active role, for example in hormone production. The proper function of the fetoplacental unit can nowadays be monitored in various ways, for example by measuring the size of the child, hormonal parameters, and doppler-sonographic investigation of resistance in the individual vessel beds. It has recently become clear that many later diseases of childhood like developmental retardation or preeclampsia have their origin at implantation with disorders of trophoblast invasion. Furthermore, the transfer of fetal material to the maternal circulation is involved in the onset of placental disease in the mother, and increased transfer of fetal material leads to damage to the maternal endothelium. Only an improved understanding of these pathophysiological connections will help the development of new and more effective therapies for these pregnancy-specific maternal diseases.

Zum Hintergrund: Wir verstehen die intrauterine Entwicklung immer besser. Sie wird von sehr vielen Genen gesteuert, die teilweise nur in einer bestimmten Periode aktiv sind, so genannte Master-Gene und nachgeordnete Gen-Sequenzen. Dies ist nicht überraschend, denn bei der intrauterinen Entwicklung muss sehr viel gesteuert werden. Ein Beispiel: Atmet die Mutter ein, herrscht ein bestimmter Sauerstoffdruck im Nabelschnurblut. Dieser ist in der Plazenta

noch vorhanden – und auch beim Kind kommt genug Sauerstoff an, damit sich sein Gehirn entwickeln kann.

Die Steuerung erfolgt zu einem wesentlichen Teil durch Hormone. Die wichtigen weiblichen Hormone Östradiol und Progesteron verändern ihre Konzentration bei der Mutter vom Moment der Einnistung an gewaltig und steuern wiederum Vorgänge beim Kind – ein geniales Regelsystem.

Vieles davon verstehen wir schon seit einiger Zeit, etwa das Wechselspiel zwischen kindlicher Nebenniere und Plazenta. Der Vorläufer des Östriols, das Dehydroepiandrosteron, steigt in der Schwangerschaft stark an – aber nur, wenn die Einheit Mutter-Kind funktioniert. Man hat deshalb in der Vergangenheit Östriolmessungen dazu genutzt, um indirekt zu ermitteln, ob es dem Kind gut geht und ob die Plazenta funktioniert. Da die Streuung aber sehr groß ist, ist der Test nicht zuverlässig genug. Heute ist er überholt, da die Doppleruntersuchungen des Blutflusses verlässlicher sind.

Der Austausch über Hormone als Signalstoffe ist also schon lange bekannt. In der Summe bewirken sie gewaltige Veränderungen. Nie mehr gibt es im menschlichen Körper solch dramatische Veränderungen in so kurzer Zeit wie in der Schwangerschaft.

### **Klare Fortschritte: Störungen in der Schwangerschaft werden heute früher erkannt**

Greift man den Bereich der Wachstumsverzögerungen heraus, musste man sich früher auf klinische Untersuchungen verlassen, wie zum Beispiel: Wo steht die Oberkante der Gebärmutter, der Fundus uteri? So konnte man indirekt feststellen, ob das Kind zu klein ist. Heute können wir die Prozesse in dem Stadium erfassen, in dem sie möglicherweise anfangen schiefe zu gehen, etwa auf plazerarer Ebene. Zu einer Wachstumsverzögerung kann es zum Beispiel kommen, weil mit dem Mutterkuchen etwas nicht in Ordnung ist. Prozesse wie Blutergüsse in der Plazenta können wir heute per Ultraschall recht gut sehen, bei ausgeprägten Ausfällen kann es zu einer chronischen Mangelversorgung kommen. Häufiger sind aber weniger dramatische Formen, etwa wenn im Mutterkuchen

einzelne Areale ausfallen oder Verkalkungen entstehen. Auch diese Prozesse können wir heute frühzeitig erfassen, etwa mit Doppleruntersuchungen, mittels derer man den Blutfluss in den fetalen Gefäßen messen kann, zum Beispiel in der Nabelschnur.

Möglich ist selbst die Überwachung des Blutflusses im Gehirn des Kindes, eines der sensibelsten Organe. Bei einer Mangelversorgung kann man feststellen, dass der kindliche Körper in der Lage ist, verstärkt Blut zum Gehirn zu schicken – eine Art Sparschaltung.

Fazit ist: Moderne Untersuchungsmethoden ermöglichen die Erkennung von intrauterinen Versorgungsstörungen, bevor es zu dramatischen, im CTG erfassbaren Veränderungen kommt. Doppleruntersuchungen deuten Probleme viel früher an als das CTG; man weiß heute frühzeitig, wann die Schwangere näher überwacht werden muss. Wenn der Blutfluss zum Beispiel schlecht wird, kann man heute vielleicht rechtzeitig einsteigen und eine Frühgeburt bewusst in Kauf nehmen, wobei man abwägen muss: Wo ist das Kind besser aufgehoben: in utero bei Mangelversorgung oder ex utero als Frühgeborenes?

Oft können Störungen, die das Kind schädigen, rechtzeitig erkannt werden. Wenn wir zum Beispiel per Doppler die Uterina in der 22. oder 23. Schwangerschaftswoche messen, entdecken wir in 40 Prozent der Fälle eine schwere Schwangerschaftsvergiftung, die sich erst viel später entwickelt.

### **Die Implantation: Das Wechselspiel zwischen Mutter und Kind kommt in Gang**

Neu ist die Erkenntnis, dass viele Erkrankungen der Mutter, die erst in der Spätschwangerschaft auftreten, in Wirklichkeit ganz am Anfang begründet sind, also bereits kurz nachdem die Schwangerschaft entstanden ist. In diesem Zeitraum tut sich viel Spannendes. Nach der Befruchtung, die ja im Eileiter stattfindet, ist der nächste Schritt die Einnistung. Das ist ein gewaltiger Prozess: Einem zur Hälfte fremden Genom muss es gelingen, nicht abgestoßen zu werden und sich fest in der Schleimhaut der Mutter zu etablieren. Dabei müssen sehr viele Gene regulieren – letztlich beginnt sofort ein Wachstum, das wie ein

Krebs in fremdes Gewebe hinein stattfinden muss – und das natürlich wieder aufhören muss, weil es eben kein echter Krebs sein darf. Auch das können wir heute per Ultraschall nachvollziehen: In der fünften Schwangerschaftswoche sieht man das ganz frühe Bläschen und die deziduale Reaktion, das heißt, die Mutter hat mit ihrer Schleimhaut schon auf Signale reagiert.

Was kann in dieser Phase schief gehen? Zum einen kann sich zum Beispiel ein plazentarer Mosaikzustand entwickeln, wenn bei der Chromosomenteilung Plazenta und Kind nicht in jeder Zelle die gleiche Chromosomenzahl haben. Vielleicht tritt ein Mitoseirrtum ein und dann sind in vielen Zellen zusätzliche Chromosomen. So kann es sein, dass das Kind zwar einen normalen Chromosomensatz hat, in der Plazenta aber ein Mosaikzustand vorliegt, zum Beispiel mit Zellen, in denen ein Chromosom 16 zu viel ist. Dies ist eine Erklärung dafür, dass das Kind später wachstumsverzögert ist. Dieser Zusammenhang wurde zufällig entdeckt, als bei Choriobiopsien eine Trisomie 16 in der Plazenta gefunden wurde. Man hielt dies für eine Fehldiagnose, weil sie beim Kind nicht festgestellt werden konnte. Heute weiß man, dass solche frühen Verteilungsirrtümer eine Ursache für die Entstehung einer Plazentainsuffizienz sind.

Damit der Austausch zwischen Mutter und Kind etabliert werden kann, muss der Zottenapparat des Kindes, die fingerförmigen Vorwölbungen, die mütterlichen Gefäße „anzapfen“. Das Zottenbäumchen in der Plazenta ist für diesen Zweck ideal, weil sich durch die vielen kleinen Äste die Oberfläche stark vergrößert. Das mit Sauerstoff und Nährstoffen beladene Blut der Mutter schießt in den intervillösen Raum, in dem die Zotten schwimmen, und diese holen sich die Nährstoffe und den Sauerstoff, die das Kind braucht. Aber das kann schief gehen. Die Invasion, bei der die Trophoblastzellen die Spiralarterien der Mutter eröffnen müssen, kann zum Beispiel durch Mutationen oder Defekte gestört sein.

Wir wissen heute, dass die Präeklampsie damit zusammenhängt, dass die Gefäße zu eng bleiben. Es kommt zu einer Sauerstoffmangelversorgung in der Plazenta und zu Blutdruckveränderungen. Daraus kann sich schließlich sogar ein Krampfleiden der Mutter entwickeln. Von über 500.000 Müttern, die weltweit jährlich bei der Geburt sterben, sterben etwa

100.000 infolge der Präeklampsie. Damit ist sie die dritthäufigste mütterliche Todesursache, und deshalb ist es wichtig, Erkenntnisse über diese Krankheit zu gewinnen.

### **Präeklampsie: Kindliche Zellen schädigen die Mutter**

Die Präeklampsie ist eine Modellerkrankung, um frühen Prozessen der intrauterinen Physiologie auf die Spur zu kommen. Wir wissen, dass sie mit der Ischämie, dem Sauerstoffmangel in der Plazenta, zusammenhängen muss, weil die Erkrankung mit der Entfernung der Plazenta verschwindet. Seltsam ist: Bei der Mutter reagieren zum Beispiel auch Niere und Leber, und außerdem hat sie Blutveränderungen. Wir wissen, dass die Ursache in der Plazenta liegen muss, da sie schlecht durchblutet ist. Es finden verschiedene biochemische Prozesse statt, die wir messen können. Schon in den 50er-Jahren wurde postuliert, die Plazenta sei der Ausgangspunkt für die Präeklampsie, es gebe eine systemische Reaktion und dazwischen stünden Botenstoffe, irgendein Gift, aber man wusste nicht, welches.

Heute haben wir neue Erkenntnisse. Wir interessieren uns in einem Teil der Forschung dafür, Zellen des Kindes aus dem Blut Schwangerer zu sammeln, um daraus zum Beispiel Chromosomenstörungen zu diagnostizieren – eine nicht invasive Methode der Pränataldiagnostik. Bei Schwangeren mit Präeklampsie haben wir – zunächst per Zufall – festgestellt: Sie haben viel mehr kindliche Zellen im Blut als Schwangere, die keine Präeklampsie haben. Das ist sehr sorgfältig nachuntersucht worden. Heute besteht kein Zweifel, dass Schwangere mit Präeklampsien im Vergleich zu Kontrollen sehr viel mehr Zellen und freie DNA im Blut haben und dass Frauen mit einer sehr schweren Präeklampsie noch mehr haben. Anschließend Blutuntersuchungen der Mütter zeigten, dass bei einer Präeklampsie auch die mütterliche DNA angestiegen war. Das heißt: Man kann davon ausgehen, dass bei der Präeklampsie zu viel kindliches Material in die Mutter strömt – ein bisschen ist normal – infolge der Überbelastung entwickelt die Mutter einen Endothelschaden. Dies ist ein Mechanismus, bei dem zu viel Fremdmaterial die Mutter schädigt.

Diese neuen Erkenntnisse passen gut zu dem, was wir epidemiologisch über die Präeklampsie wissen: Es sind zunächst Gene beteiligt, die die Trophoblast-Invasion steuern und gestört sind: Wenn eine Frau schon einen vaskulären Schaden hat, etwa bei Diabetes, reicht eine geringere Dosis an kindlichem Zellmaterial, um sie zu schädigen. Und wenn sie eine sehr große Plazenta hat, etwa bei Zwillingen, ist das Risiko für eine Präeklampsie erhöht. Die schlimmsten und frühesten Präeklampsien sieht man bei einer bestimmten Störung der Schwangerschaft, der Blasenmole mit Triploidie mit 69 Chromosomen. Diese Frauen haben sehr viel Plazenta, und sie leiden besonders häufig an Präeklampsien. Das war immer schon bekannt, ist aber jetzt erklärbar. Die Triploidie ist erneut der indirekte Beweis dafür, dass die Theorie stimmt.

### Kindliche Zellen als Ursache für bestimmte Autoimmunerkrankungen

Wir stellen bei immer mehr bis jetzt nicht erklärbaren Krankheiten der Schwangerschaft fest, dass ein Austausch zwischen Mutter und Kind beteiligt ist. Ein Beispiel ist PEP (Polymorphic Eruptions of Pregnancy), eine unangenehme Krankheit, weil sie stark juckt. Wir haben immer gewusst, dass Frauen mit PEP häufiger Eklampsien und auch Kindverluste haben. Jetzt hat man festgestellt: In Biopsien aus diesen Hautveränderungen wurden Y-Chromosomhaltige Zellen von dem Kind – in diesem Fall einem Jungen – gefunden. Das heißt, dass Zellen vom Kind bei der Mutter etwas ausrichten können.

Dabei geht es nicht nur um weiße und rote Blutzellen, sondern auch um Stammzellen, die bis zu 20 Jahre nach einer Schwangerschaft noch bei der Mutter vorhanden sein können. Sie sitzen irgendwo, etwa in der Leber oder im Knochenmark. Stammzellen könnten eine Rolle spielen bei bestimmten Autoimmunerkrankungen, etwa der Sklerodermie, Lupus erythematodes oder der Hashimoto-Schilddrüsenerkrankung. Offenbar entsteht ein Teil der Sklerodermien dadurch, dass sich das Gewebe plötzlich verändert und man Antikörper dagegen entwickelt – ein anderer Teil nach neueren Erkenntnissen, aber gegen die Zellen des eigenen Kindes, wenn eine Frau eine Schwangerschaft ausgetragen hat, von der

ihr Stammzellen geblieben sind. Das klingt alles neu und ungewohnt, aber es ist klar bewiesen, etwa bei der Sklerodermie, dass bei einer Frau, die vor einigen Jahren einen Jungen ausgetragen hat, innerhalb einer Hautläsion ein Y-Chromosom zu finden ist. Heute kann man per Fingerprinting nachweisen, dass diese Zelle tatsächlich von dem Kind ist, das sie ausgetragen hat.

### Zukunftsmusik: Pluripotente frühe Stammzellen aus Nabelschnurblut

Auch bei der Hashimoto-Schilddrüsenerkrankung, eine Krankheit, die Frauen zehnmal häufiger als Männer trifft, scheinen kindliche Stammzellen eine Rolle zu spielen. In Boston wurden Biopsien von Frauen mit der Hashimoto-Schilddrüsenerkrankung untersucht und bei denjenigen Frauen, die Knaben ausgetragen haben, wurden Y-Sonden eingesetzt. Das Ergebnis: In der Schilddrüse wurden Gebiete gefunden, in der nur Zellen von der Mutter sind, aber auch Gebiete, in denen nur kindliche Zellen sind. Die Frauen haben also offenbar irgendwann auf die Stammzellen ihres Kindes reagiert. Auffregend ist, dass diese Stammzellen wie Schilddrüsenzellen aussehen. Das heißt, die Zellen vom Kind sind durch die Umgebungsinduktion veranlasst worden, sich in Richtung Schilddrüse zu differenzieren. Und damit sind diese Stammzellen ganz sicher pluripotent gewesen. Sie haben genau die gleichen Eigenschaften wie die Stammzellen aus der inneren Zellmasse, die embryonalen Stammzellen. Embryonale Stammzellen werden gebraucht, um aus ihnen später Ersatzgewebe für Leber und andere Gewebe erzeugen zu können und damit Krankheiten zu behandeln – so wird immer argumentiert. Aber dies ist ethisch problematisch. Es wäre sehr schön, wenn es gelingen würde, die offenbar pluripotenten frühen Stammzellen vom Kind aus dem Nabelschnurblut zu gewinnen. Auf diesem Gebiet wird nun intensiv geforscht, um möglicherweise irgendwann einmal pluripotente embryonale Stammzellen ersetzen zu können.



### Fazit

Mehr Krankheiten des Erwachsenenalters als bisher angenommen haben ihren Ursprung in der fetalen Phase: Wichtige Prozesse sind dabei sowohl die metabolische Programmierung als auch der Zell- und DNA-Austausch zwischen Mutter und Kind. In der Implantationsphase, der Trophoblast-Invasion, werden offensichtlich schon Krankheiten wie spätere Wachstumsretardierung, Präeklampsie und wahrscheinlich auch wiederholte Aborte angelegt. Wir müssen diese Prozesse besser erforschen, damit psychologisch belastende Situationen wie wiederholte Schwangerschaftsverluste besser angegangen werden können.

---

### Literaturhinweise

- Baringa, M.: Cells exchanged during pregnancy live on. In: *Science* 296 (2002) S. 2169-2172.
- Hahn, S./Holzgreve, W.: Fetal cells and cell free fetal DNA in maternal blood: new insight into preeclampsia. In: *Human Reprod Update* 8 (2002) S. 1-8.
- Holzgreve, W./Tercanli, S./Hahn, S. et al.: Pränatale Diagnostik. In: Ruckpaul, Klaus: *Molekulare Medizin*. Heidelberg: Springer-Verlag, Band 14, in Vorbereitung.
- Nelson, J.L./Furst, D.E./Maloney, S. et al.: Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. In: *The Lancet* 351 (1998) S. 559-62.
- Sohn, C./Tercanli, S./Holzgreve, W.: *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2003.
- Surbek, D.V./Holzgreve, W.: Stammzellen aus Nabelschnurblut: Aktuelle Bedeutung und zukünftiges Potenzial. In: *Therapeutische Umschau*, Band 59 (2002) Heft 11.

Prof. Dr. Reinhold Kerbl

Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Karl-Franzens-Universität, Graz

## Die Entwicklung des Neugeborenen – physiologische Prozesse und deren Einflussfaktoren

### Getting life off to a good start

### The development of the newborn – physiological processes and their influencing factors

#### Zusammenfassung

Der Übergang vom intrauterinen zum extrauterinen Leben erfordert zahlreiche physiologische Anpassungsvorgänge. Die Plazentafunktionen Gasaustausch, Substratzufuhr und Metabolitenelimination müssen von anderen Organsystemen (Lunge, Magen-Darm-Trakt, Niere) übernommen werden. Dafür sind mit der Geburt rasche Umstellungen des Respirationstraktes, des Kreislaufsystems, aber auch des Metabolismus und des Wärmehaushaltes erforderlich. In weiterer Folge steht der Metabolismus im Zentrum der physiologischen Funktionen, dem die anderen Funktionen untergeordnet sind. Die eindrucksvollste Entwicklung im ersten Lebensjahr betrifft das zentrale Nervensystem. Während primitive, das Überleben sichernde Reflexe nach den ersten Lebenswochen verschwinden, werden komplexere Reflexe erworben und der Säugling erwirbt die Fähigkeit zur gezielten Bewegung im Raum und zur Kommunikation mit seiner Umwelt. Wachstum und Reifung des Neugeborenen sind außer von genetischer Disposition auch abhängig von verschiedenen prä- und postnatalen Einflussfaktoren. Als „Nesthocker“ ist der Mensch relativ lange auf eine optimale Betreuung durch die Eltern angewiesen.

#### Abstract

The transition from intrauterine to extrauterine life requires numerous physiological adaptations. The placental functions of gas exchange, substrate supply, and metabolite elimination must be taken over by other organ systems (lungs, gastrointestinal tract, kidneys). Rapid changes in the respiratory tract, circulatory system, and in metabolism and thermogenesis are required at birth. In a broad sense, metabolism stands at the centre of physiological function as all other functions are secondary to metabolism. The most influential developments in the first year of life concern the central nervous system. As primitive, life-preserving reflexes disappear after the first few weeks, more complex reflexes are acquired, and the infant develops the capacity for directed movement through space and for communication with its environment. Growth and maturation of the newborn are dependent on various pre- and postnatal influences, and of course on genetic disposition. Humans are reliant on optimal parental care for a relatively long time.

#### Aufgaben der Plazenta

Die Plazenta erfüllt im Mutterleib mehrere Aufgaben: Sie hat die Funktion einer Lunge, übernimmt also den Gasaustausch. Sie versorgt den Feten mit Nährstoffen, erledigt also die späteren Aufgaben von Darm und Leber. Und schließlich eliminiert die Plazenta harnpflichtige Substanzen und erfüllt damit die Funktion der Niere. Nach der Geburt ist blitzartig alles anders: Die Spontanatmung setzt ein, die Lungen füllen sich mit Luft, das Kind beginnt zu schreien,

die Blutgase ändern sich. Dafür muss sich der Kreislauf umstellen: Das Blut fließt in einer Serienschaltung durch die Lunge und das Loch zwischen rechter und linker Vorkammer des Herzens schließt sich. Das nährstoffreiche Blut wird vom Darm über die Leber geführt und der Leberkreislauf nicht mehr umgangen.

Die Wärmeregulation ist ein weiterer Punkt, der die Neonatologen betrifft. Ein Neugeborenes hat wenige Minuten nach seiner Geburt zentral noch die Temperatur von 37 Grad, die es über 40 Wochen im

Mutterleib hatte. In der Peripherie beginnt das Kind jedoch sofort, Wärme zu sparen, indem der Kreislauf zentralisiert und die periphere Durchblutung reduziert wird. Deckt man ein Neugeborenes nicht zu, führt dies durch die Verdunstung von Fruchtwasser und Feuchtigkeit in der Haut rasch zur Unterkühlung; die Temperatur beträgt an der Körperoberfläche dann nur noch 32 Grad oder sogar weniger. Durch Hautkontakt mit der Mutter wärmt sich das Kind jedoch schnell wieder auf.

### Alles gleichzeitig: Saugen, Schlucken, Atmen

Die enterale Ernährung ist eine Plazenta-Ersatzfunktion, die unmittelbar nach der Geburt einsetzt. Wir haben vor 20 Jahren die Koordination von Saugen, Schlucken und Atmen untersucht und gesehen, dass Säuglinge im ersten Lebensjahr über eine besondere Funktion verfügen, die später verloren geht: Sie können gleichzeitig saugen, schlucken und atmen und tun dies häufig in einem gewissen Synchronisationsmuster von 1:1, 1:2 oder auch 1:3. Neugeborene mit neuromotorischen Handicaps, etwa mit schweren Atempausen, haben diese Fähigkeit oft noch nicht: Das Kind saugt, hört in diesem Augenblick aber auf zu atmen, holt dann einige Atemzüge Luft und saugt wieder. Interessant ist auch der Unterdruck, den das Kind in seinem Mund produzieren kann: Er erreicht bis zu 100 mm Hg und ist damit vergleichbar mit dem Blutdruck eines Neugeborenen oder sogar höher.

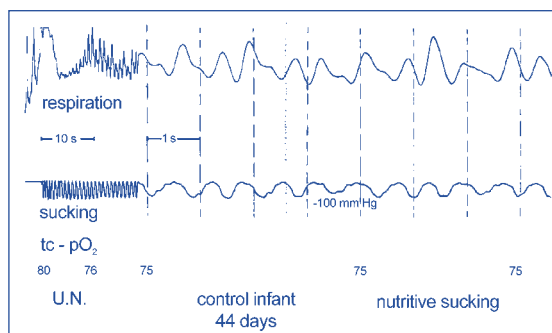


Abb. 1: Respiration and sucking in anormal infant during bottle feeding. Synchronization is obvious.

### Haupttätigkeit des Säuglings: Wachsen

Ein Kind wird im Schnitt mit 3.300 - 3.400 Gramm geboren und erreicht gegen Ende des ersten Lebensjahres ein Gewicht von etwa 10 kg. Die Länge nimmt

von 50 - 53 cm auf etwa 75 cm zu. Doch wachsen nicht alle Organe gleich schnell: Das Gehirn ist in seinem Wachstum vielen anderen Organen voraus, auch wenn es zu diesem Zeitpunkt viele Funktionen noch nicht beherrscht. Der Thymus, ein Organ, das die immunologische Reifung des Kindes mitbedingt, ist in den ersten Lebensjahren im Vergleich zu später sehr groß. Der Hoden als Reproduktionsorgan ist in diesem Alter kaum vonnöten und daher sehr klein.

Das Wachstum steht unter dem Einfluss von Hormonen, wie Wachstumshormon, Schilddrüsenhormon und Insulin. Ein relativ neu entdecktes Hormon ist Leptin. Leptin wird laut Psyhrembel ausschließlich von Fettzellen gebildet. Eine Studie, bei der 100 Mutter-Kind-Paare untersucht wurden, fand eine Korrelation zwischen Leptin und dem Fettgehalt des Neugeborenen. Es wurde jedoch keine Korrelation zwischen maternalem und kindlichem Leptinspiegel festgestellt. Noch interessanter war: Bei 30 Prozent der Kinder fanden sich höhere Leptinspiegel als bei der Mutter und im Plazentagewebe konnte messenger-RNA nachgewiesen werden. Man kam daher zu dem Schluss, dass Leptin auch von der Plazenta produziert wird und das Hormon möglicherweise maßgeblich an der intrauterinen Entwicklung des Kindes beteiligt ist.

### Neugeborene von heute sind schwerer und größer als 1985

Tab. 1: Alter, Gewicht, Länge, Körperoberfläche und BMI in Abhängigkeit vom Alter (0 bis 60 Monate).

Alter Mon.	Gew. kg	Länge cm	KOF m <sup>2</sup>	BMI kg/m <sup>2</sup>
0	3,3	50	0,2	13,2
3	5,6	62	0,3	14,6
6	7,8	68	0,37	16,9
9	9,0	72	0,4	17,3
12	10	76	0,43	17,2
24	12,3	86	0,52	16,6
60	20	112	0,73	16,0

adipose (BMI) rebound

Der Kopf ist bei der Geburt schon relativ groß und braucht nicht mehr viel zu wachsen. Im Lauf des ganzen Lebens steigt der Umfang des Kopfes nur um den Faktor 1,5, während sich das Gewicht etwa verzwanzigfacht. Der BMI sollte eigentlich nur für ältere Kinder, Jugendliche oder Erwachsene verwendet werden. Versucht man trotzdem, die Werte eines

Neugeborenen zu errechnen, kommt man auf einen BMI von 13,2 – das würde extremes Untergewicht bedeuten. Schaut man sich den BMI im weiteren Verlauf an, nimmt er während des ersten Lebensjahres zu, sinkt dann und steigt ab dem sechsten Lebensjahr wieder an.

Eine vergleichende Arbeit aus Berlin hat das Gewicht, die Länge von Neugeborenen und den BMI von Schulkindern verglichen. Sie zeigt im Vergleich der Jahre 1985 und 1997 eine Zunahme des mittleren Geburtsgewichtes um 151 Gramm, eine Zunahme der Länge um 0,2 cm und einen Anstieg des BMI bei Schulkindern um 0,7 – 1,8. Die Autoren erklären diese Ergebnisse damit, dass durch die Wiedervereinigung die Nahrungsmittelversorgung besser geworden ist, die körperliche Aktivität hingegen nachgelassen hat. Im Editorial der die Arbeit veröffentlichenden Zeitschrift wird diese Interpretation allerdings bezweifelt: In Deutschland sind ähnlich wie in den USA mittlerweile 15 Prozent der Kinder übergewichtig – und dabei spiele der GINI-Koeffizient eine Rolle. Dieser Koeffizient gibt das Verhältnis der Reichen zu den Armen an. Je reicher die Oberschicht, desto ärmer ist die Unterschicht und desto höher der GINI-Koeffizient. Er ist offensichtlich gestiegen. Die Editorial-Autorin interpretiert das Ergebnis im Gegensatz zu den Autoren der Arbeit so: Stress, Arbeitslosigkeit und der schlechtere sozioökonomische Status bewirken eine Aktivierung der hypophysär-adrenalen Achse, infolgedessen es zu Gewichtszunahmen komme. Sie schließt: Prävention der Fettsucht darf sich nicht auf Diät und Bewegung beschränken, sondern muss auch sozioökonomische Faktoren berücksichtigen.

### Metabolismus: Beim Säugling schwer zu messen

Vom Physiologen Paul Johnson aus Oxford stammt die Feststellung „Metabolism drives everything“. Er hat die meisten anderen physiologischen Funktionen wie Atmung, Kreislauf, Blutdruck und Temperaturregulation dem Metabolismus untergeordnet. Der Metabolismus des Neugeborenen kann nicht mit der direkten Kalorimetrie bestimmt werden. Dabei setzt man nämlich ein Versuchstier in einen Käfig aus Eis. Alles, was dieser Organismus an Energie umsetzt, wird in Form von Wärme freigesetzt und

führt zum Schmelzen des Eises. Aus der Menge des Eiswassers kann man schließlich auf die umgesetzte Energie schließen.

Beim Neugeborenen ist die Messung viel komplizierter: Man muss den Sauerstoffverbrauch messen und kann daraus auf den Energieumsatz schließen. Das Neugeborene zum Beispiel hat einen Sauerstoffverbrauch von fünf Milliliter pro Kilogramm pro Minute, das entspricht einem Energieumsatz von 116 Kalorien pro Tag. Dies ist jedoch nicht gleichbedeutend mit der täglich erforderlichen Kalorienmenge, die deutlich über diesem Wert liegt.

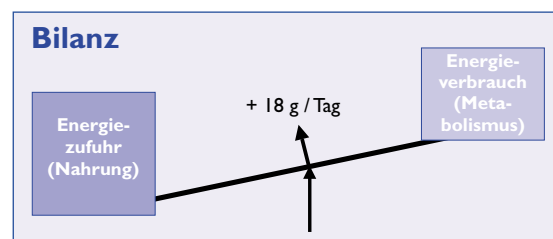


Abb. 2: Bilanz zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch.

Die Beeinflussung der metabolischen Rate ist abhängig von Faktoren wie Alter, Reife, Geschlecht, Umgebungstemperatur und Rasse – ein Eskimo hat eine andere metabolische Rate als ein Schwarzafrikaner in einer warmen Gegend. Proteine zum Beispiel erhöhen den Energieumsatz. Im REM, also im Traumschlaf, braucht man mehr Energie, ebenso steigern Fieber und Pyrogene den Energieumsatz.

Junge Säuglinge haben oft eine periodische Atmung, das heißt, Atemzüge wechseln sich mit Atempausen ab. Man hat dieses Atemmuster lange Zeit als pathologisch interpretiert. Heute nehmen viele Wissenschaftler an, dass es ein Sparmechanismus ist: Weil der Körper zu einem gewissen Zeitpunkt nicht so viel Energie umsetzen muss, spart er auch beim Sauerstoffumsatz und somit beim Atmen.

### Nicht zu warm und nicht zu kalt: Wie ist die ideale Temperatur für Säuglinge?

Die Thermoregulation des Säuglings besteht aus der Thermogenese, also der Wärmeherstellung und der Wärmeabgabe. Für die Wärmeabgabe gibt es mehrere Möglichkeiten: Der Mensch kann Wärme zum Beispiel an eine kühle Matratze ableiten, er kann sie abstrahlen, etwa an eine kühle Wand, er kann sie durch Konvektion abströmen, also durch vorbeistreichende

Luftschichten wie Wind oder Ventilator und durch Schwitzen, das heißt Verdunstungskälte.

Bei Infrarotaufnahmen von Säuglingen wird sichtbar, dass sie das Maximum der Wärme im Bereich des Rumpfes abgeben. Andere Körperteile, wie Nase, Füße und Penis sind kaum in die Wärmeabstrahlung eingebunden. In Bauchlage ist die Wärmeabstrahlung vom Bauch stark eingeschränkt, das Maximum der Wärmeabstrahlung kommt hier vom Nacken. Der Rücken kann dagegen nicht so viel Wärme abstrahlen. Frühgeborene gedeihen besser in Bauchlage und auf Schaffell, vermutlich weil sie geringere Wärmeverluste haben, mehr schlafen und die Atemarbeit in Bauchlage erleichtert ist.



Abb. 3: Wärmeabstrahlung eines Säuglings anhand einer Infrarotaufnahme.

Das optimale Temperaturmilieu von Babys ist altersabhängig. Bietet man einem Versuchstier verschiedene Klimazonen an und lässt es selbst wählen, wohin es geht, wird das junge Versuchstier in eine warme Region gehen. Je größer es ist, umso kühler wird die Klimazone sein, die es sich aussucht. Das kann das Neugeborene natürlich nicht. Es muss mit jener Umgebungstemperatur fertig werden, die man ihm zumutet. Es gibt für jedes Lebensalter eine thermoneutrale Zone, in der man die Temperatur gut halten kann, ohne den Metabolismus massiv anzukurbeln. Verlässt man diesen Bereich sowohl in Richtung warm als auch in Richtung kalt, ist eine Aktivierung des Metabolismus nötig.

Für Säuglinge liegt die thermoneutrale Zone etwa bei 27 Grad. Bei 33 Grad – was sicher zu warm ist – nehmen sowohl die Atem- als auch die Herzfrequenz zu, der systolische Blutdruck steigt, der diastolische Blutdruck sinkt, die Blutdruckamplitude erhöht sich. Die meiste Wärmeabstrahlung erfolgt zwar im Bereich des Rumpfes, bei Überwärmung werden aber auch Kopf und Peripherie vermehrt einbezogen. Kritisch

kann es werden, wenn das Kind zu fest zugedeckt ist. Dann kann es Wärme nur noch im Bereich des Kopfes abstrahlen.

### Von unten nach oben: Der Blutdruck steigt mit den Jahren

Im Lauf des Lebens geht die Pulszahl von 120 bis 130 beim Neugeborenen auf 60 bis 80 beim Jugendlichen zurück. Der Blutdruck steigt dagegen, vermutlich auch, weil der Mensch im Stand einen höheren Blutdruck braucht, um das Blut zum Kopf zu pumpen. Aus diesem Grund hat auch die Giraffe einen doppelt so hohen Blutdruck wie der Mensch.

### Die neuromotorische Entwicklung

Beim Neugeborenen existieren in den ersten Monaten primitive Reflexe, etwa der Suchreflex, mit dem der Säugling nach der Mutterbrust sucht, der Saugreflex, der vom ersten Tag an funktioniert und der Greifreflex. Er kommt angeblich daher, dass sich die jungen Affen am Fell des Mutterprimaten festhalten mussten. Im späteren Lebensalter werden diese einfachen durch komplexere Reflexe und Spontanmotorik abgelöst: Das Kind lernt, sich fortzubewegen und mit der Schwerkraft fertig zu werden. Einige Beispiele: Im ersten Lebensmonat reagiert das Kind schon auf Geräusche, es fixiert gegen Ende des zweiten Lebensmonats mit beiden Augen und kann etwa mit sechs Monaten frei sitzen. Andere Funktionen sind recht variabel. Manche Kinder krabbeln zum Beispiel gar nicht und stehen einfach – meist um den 12. Lebensmonat – auf und beginnen zu laufen. In diesem Alter spricht ein Kind auch meist die ersten Worte.

Tab. 2: Die neuromotorische Entwicklung in den ersten 15 Lebensmonaten.

Lebensmonate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Reaktion auf Geräusche	■														
Fixieren mit beiden Augen	■	■													
Freies Sitzen						■	■	■	■	■					
Krabbeln (sehr variabel)						■	■	■	■	■	■	■			
Freies Stehen und Gehen												■	■	■	■
Erste Worte gezielt												■	■	■	■

Die blauen Balken geben jenes Alter an, in dem die beschriebenen Funktionen üblicherweise erlernt werden. Quelle: www.sids.at

### Schlafdauer sinkt im Lauf der Jahre

Kinder im Mutterleib machen bis zu einem gewissen Maß den Schlafrhythmus der Mutter mit. Dies ändert

sich schlagartig mit der Geburt. In den ersten Lebensmonaten haben Babys ein chaotisches Schlafmuster und viele Eltern machen genervt so manche Nacht durch und hoffen, dass die Kinder im sechsten Lebensmonat endlich durchschlafen, was aber nicht immer der Fall ist. Die Nachtschlafenszeit nimmt etwa bis zum 12. Lebensmonat kontinuierlich zu und dann kontinuierlich wieder ab. Analog nimmt die Tagschlafenszeit kontinuierlich ab, ebenso die Gesamtschlafenszeit, die sich im Schnitt von 15 Stunden beim Neugeborenen auf 7 bis 8 Stunden beim Jugendlichen reduziert. Interessant ist, dass Kinder im Lauf der Jahre immer weniger schlafen: Vergleicht man die Schlafdauer von 1974 und 1986, haben die Kinder in diesen 12 Jahren eine halbe bis eine Dreiviertelstunde an Schlaf verloren. Eine Erklärung dafür ist, dass das Zubettgehen abends immer weiter hinausgezögert wird, während die Aufstehenszeit in der Regel gleich geblieben ist. Schlafstörungen bei Kindern im ersten Lebensjahr sind häufig. Dies kann viele Ursachen haben, etwa eine Interaktionsstörung zwischen Mutter und Kind.

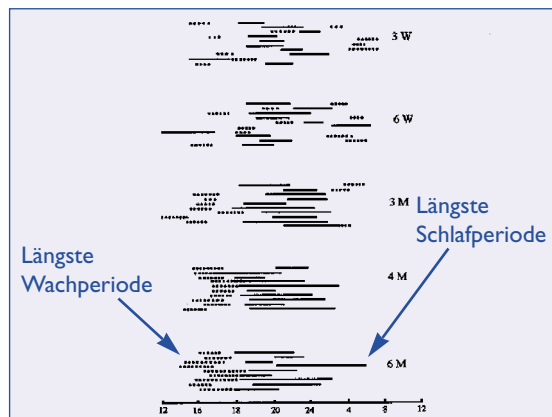


Abb. 4: Development of consolidated sleep-wake periods: distribution over 24hr of the longest waking period (dotted line) & longest sleep period (solid line) in 10 infants recorded at 3 weeks, 6 weeks, 3 months, and 6 months of age.

### Umgebungsfaktoren

Umgebungsfaktoren sind natürlich sehr wichtig für die Entwicklung des Kindes im ersten Lebensjahr. Soziale Prägung und soziale Deprivation, etwa am Beispiel des Kaspar Hauser, der viele Jahre weggesperrt war und als einziger Spielzeug ein Holzpferdchen hatte, sind gut bekannt.

### Frühchen können Defizite später aufholen

Beim Säugling besteht Plastizität, das heißt, er kann Defizite aufholen: Das so genannte „catch up“ ist

sowohl für das Gewicht als auch für andere Funktionen möglich. Eine Untersuchung an 296 Frühgeborenen zeigte eine signifikante Verbesserung kognitiver Fähigkeiten zwischen dem dritten und achten Lebensjahr. Das heißt, durch eine gute Betreuung und frühzeitige Intervention im Sinn von Physiotherapie, Logo- oder Ergotherapie lassen sich viele Schwächen ausbügeln. Immer wieder wird diskutiert, ob ehemalige Frühgeborene zur Hypertonie neigen. 103 Arbeiten beschäftigen sich mittlerweile mit diesem Thema. Interessant ist: Die Korrelation zwischen Frühgeburtlichkeit und erhöhtem arteriellen Blutdruck ist um so geringer, desto mehr Patienten in der Studie waren. Bei jenen Studien, die mehr als 3.000 Teilnehmer hatten, gibt es schon fast keine Korrelation mehr.

### Schlimme Folgen durch Alkohol und Nikotin

Alkoholgeschädigte Kinder sind dystroph, wachstumsverzögert, haben ein auffälliges Gesicht und eine verminderte Intellektualität. Ähnliches gilt für Nikotin: Nikotin führt zur intrauterinen Wachstumsretardierung, aber auch zu neuromotorischen Störungen nach der Geburt, gestörter Atemantwort auf Sauerstoffunterversorgungen, Neigung zu Infektionen, erhöhter Weckschwelle aus dem Schlaf, gestörter Temperaturregulation und einem deutlich erhöhten Risiko für den plötzlichen Säuglingstod. In den USA ist die Prävalenz des Rauchens im Schnitt zwar generell gesunken, doch gilt dies nicht für die jungen Mütter.

Eine aktuelle Ausgabe von Pediatrics vom Mai 2003 beschäftigt sich ausschließlich mit dem Thema maternale Prävention. Sie kann unseren Kindern sicher eine wichtige Starthilfe sein und dazu führen, dass aus dem Neugeborenen ein gesundes Kleinkind wird – und vielleicht einmal ein guter Kinderarzt.

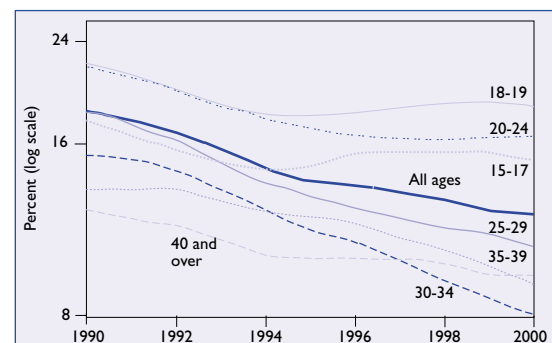


Abb. 5: Trends and variations in smoking during pregnancy and low birth weight (Source: S.J.Ventura et al., Pediatrics 111, Suppl. (2003) 1176-1180).

---

**Literaturhinweise**

- Christidis, I./Zotter, H./Rosegger, H. et al.: Infrared thermography in newborns: The first hour after birth. In: *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 43 (2003) S. 31-35.
- Goodman, E. (Editorial): Letting the "Gini" out of the bottle: Social causation and the obesity epidemic. In: *J Pediatr* 142 (2003) S. 228-229.
- Hassink, S.G./de Lancey, E./Sheslow, D.V. et al.: Placental leptin: An important new growth factor in intrauterine and neonatal development? In: *Pediatrics* 100 (1997) e1.
- Hesse, V./Voigt, M./Sälzler, A. et al.: Alterations in height, weight, and body mass index of newborns, children, and young adults in Eastern Germany after German reunification. In: *J Pediatr* 142 (2003) S. 259-262.
- Huxley, R./Neil, A./Collins, R.: Unravelling the fetal origins hypothesis: Is there really an inverse association between birth-weight and subsequent blood pressure? In: *Lancet* 360 (2002) S. 659-665.
- Iglowstein, I./Jenni, O.G./Molinari, L. et al.: Sleep duration from infancy to adolescence: Reference values and generational trends. In: *Pediatrics* 111 (2003) S. 302-307.
- Kerbl, R./Kenner, T./Haidmayer, R. et al.: Coordination of sucking, swallowing and respiration in infants with sleep apnea syndrome. In: *Biomed Technik* 29 (1984) S. 274-278.
- Kerbl, R./Roll, P./Kurz, R.: SIDS-Gefahr durch Bauchlage und Überwärmung. In: *Pädiatrie Hautnah* 5 (1999) S. 286-289.
- Kurz, R./Roos, R.: *Checkliste Pädiatrie*. Stuttgart, New York: Thieme, 2000.
- Loughlin, G.M./Carroll, J.L./Marcus, C.L.: *Sleep and breathing in children. A developmental approach*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2000.
- Ment, L.R./Vohr, B./Allen, W. et al.: Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. In: *Jama* 289 (2003) S. 705-711.
- Mostyn, A./Keisler, D.H./Webb, R. et al.: The role of leptin in the transition from fetus to neonate. In: *Proc Nutr Soc* 60 (2001) S. 187-194.
- Silbernagl, S./Despopoulos, A.: *Taschenatlas der Physiologie*. Stuttgart: Thieme, 1991.
- Ventura, S.J./Hamilton, B.E./Mathews, T.J. et al.: Trend and variations in smoking during pregnancy and low birth weight: Evidence from the birth certificate, 1990-2000. In: *Pediatrics* 111 (2003) S. 1176-1180.

Prof. Dr. Andreas Pfeiffer

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIfE), Potsdam-Rehbrücke, und FU Berlin, Universitätsklinikum Benjamin Franklin

## Das metabolische Syndrom als Wegbereiter für Adipositas, Diabetes und andere Erkrankungen

### A rendezvous of risk factors

### The metabolic syndrome: preparing the way for adiposity, diabetes and other disorders

#### Zusammenfassung

Adipositas, Hochdruck, Dyslipoproteinämie und eine Störung des Zuckerstoffwechsels bilden einen Risikokomplex für die Manifestation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus, der in wechselnder Zusammensetzung auftritt. Dieser epidemiologisch identifizierte, meist gemeinsam auftretende Komplex von Stoffwechselstörungen wird als metabolisches Syndrom bezeichnet. Seine pathogenetischen Ursachen sind unklar, es lassen sich jedoch sowohl genetische, perinatale wie Umwelteinflüsse nachweisen. Eine zentrale Rolle wird der Insulinresistenz zugeschrieben, also einer gestörten Insulinwirkung, die dazu führt, dass vermehrt Insulin freigesetzt wird. Ein Zusammenhang von Insulinresistenz mit den einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms lässt sich nachweisen. Dem Übergewicht scheint durch das vermehrte Fettgewebe eine Schrittmacherrolle zuzukommen, insofern Gewichtsabnahme sowohl zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit wie zu einer Rückbildung der Komponenten des metabolischen Syndroms führt. Wodurch ist das Fettgewebe ungesund? Offenbar spielen Sekretionsprodukte des Fettgewebes eine zentrale Rolle: Fettgewebe produziert sowohl Zytokine, die eine subklinische entzündliche Stoffwechselsituation bedingen, die eng mit der Entstehung von Atherosklerose und auch Diabetes mellitus verknüpft ist. Als weitere Mediatoren produziert Fettgewebe Adiponectin, ein Protein, das sowohl die Insulinempfindlichkeit wie auch die Signalvermittlung entzündlicher Kaskaden zu regulieren scheint, sowie Resistin und verwandte Proteine, die Mediatoren der Insulinresistenz sind. Hinzu kommt die Freisetzung von freien Fettsäuren, die an sich unmittelbar Insulinresistenz bedingen können. Die Ansammlung von Fettsäuren im Muskel korreliert unmittelbar mit der Insulinempfindlichkeit und spielt damit eine zentrale Rolle für das metabolische Syndrom. Die Ansammlung freier Fettsäuren in Nichtfettgewebe, wie Muskel, Betazellen und

#### Abstract

Adiposity, hypertension, dyslipoproteinaemia, and a disturbance of sugar metabolism constitute a risk complex for the manifestation of heart and circulatory disorders and for diabetes mellitus, which arise with variable composition. This epidemiologically identified complex (with the symptoms usually occurring together) is known as the metabolic syndrome. Its pathogenic causes are unclear, however; it may well be that genetic, perinatal and environmental influences are to be found. A central role has been ascribed to insulin resistance, that is a disturbance in insulin function, which leads to increased insulin release. A connection between insulin resistance and individual components of the metabolic syndrome has been demonstrated. Obesity seems to act through excessive fat tissue as a pacemaker, insofar as weight gain leads both to an improvement of insulin sensitivity and degeneration of components of the metabolic syndrome. Why is the fat tissue unhealthy? Apparently, secretion products of fat tissue play a key role: fat tissue produces cytokines which give rise to a subclinical inflammatory metabolic state, which is closely connected with the onset of atherosclerosis and diabetes mellitus. Fat tissue produces other mediators such as adiponectin, which appears to regulate both insulin sensitivity and signal transduction of inflammatory cascades, and resistin and related proteins, which are mediators of insulin resistance. In addition is also the release of free fatty acids, to which the generation of insulin resistance can be directly attributed. Accumulation of fatty acids in muscle is directly correlated with insulin resistance, and thereby plays a central role in the metabolic syndrome. Accumulation of free fatty acids in nonadipose tissues such as muscle, beta cells and liver is clearly related to overflowing fat stores and is harmful to these organs. Processes which lead to a decline in free fatty acids improve the metabolic situation and insulin sensitivity.



Leber, hängt offenbar mit einer „Überfüllung“ der Fettspeicher zusammen und ist in diesen Organen schädlich. Prozesse, die zu einem Abfall der freien Fettsäuren führen, verbessern die Stoffwechselsituation und die Insulinempfindlichkeit.

Wir entwickeln deshalb neue Strategien zur Prävention des metabolischen Syndroms, die sich an einer Modulation dieser Biomarker, wie Interleukine, Adiponectin oder auch Resistin orientieren. Diese sind sowohl durch Verhalten wie durch die Art der freien Fettsäuren wie auch durch hormonelle Prozesse beeinflussbar. Eine Kenntnis dieser Regulationsprozesse sollte eine Vermeidung des metabolischen Syndroms durch Verhaltensstrategien und geeignete Nahrungsmittel ermöglichen, eine Strategie, die angesichts der drohenden Epidemie von Diabeteskranken und der hohen Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen dringend weiterentwickelt werden muss.

For these reasons we are developing new strategies for prevention of the metabolic syndrome, orientated towards the modulation of biomarkers like interleukins, adiponectin and resistin. These can be influenced behaviourally, as much as through the type of free fatty acids as through hormonal processes. An understanding of these regulatory processes should enable avoidance of the metabolic syndrome through behavioural strategies and appropriate diet, a strategy which must urgently be further developed in the light of the threatening epidemic of diabetes and high incidence of cardiovascular diseases.

### Das metabolische Syndrom

Für das metabolische Syndrom gibt es verschiedene Definitionen der Weltgesundheitsorganisation WHO und dem National Cholesterol Education Program (NCEP) in den USA. Das metabolische Syndrom ist ein epidemiologisch und interventionell definierter Cluster, also ein gemeinsames Auftreten von Risikofaktoren für Atherosklerose, Typ-2-Diabetes und Malignome. Die WHO nennt einen gestörten Glucosestoffwechsel an erster Stelle. Tritt er zusammen mit zwei der anderen Risikofaktoren auf, also mit Adipositas, Dyslipidämie oder Hypertonie, entspricht dies der Definition des metabolischen Syndroms.

NCEP	WHO
3 of the following	Hyperinsulinemia (upper quartile of nondiabetic population) or FPG > 110
<ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG = fasting plasma glucose &gt; 110 mg/dcl</li> <li>• waist circumference &gt; 102 cm (definition 2 &gt; 94 cm)</li> <li>• serum triglycerides (TG) &gt; 150 mg/dcl</li> <li>• serum HDL cholesterol &lt; 40 mg/dcl</li> <li>• blood pressure &gt; 130/85 mg Hg</li> </ul>	AND 2 of the following
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• abdominal obesity (WHR &gt; 0.9 or BMI &gt; 30)</li> <li>• dyslipidemia: serum triglycerides &gt; 150 mg/dc or HDL cholesterol &lt; 35 mg/dcl</li> <li>• blood pressure &gt; 140/90 mg Hg</li> </ul>

Abb. 1: Definitionen des metabolischen Syndroms.

### Pathogenese

Bei der Pathogenese des metabolischen Syndroms kennt man eine Reihe von modifizierbaren und nicht modifizierbaren Komponenten. Die Genetik

spielt eine erhebliche Rolle. Sie bestimmt insbesondere das Adipositasrisiko zu 50 bis 80 Prozent, beeinflussbar jedoch durch Faktoren, die die Energiebalance betreffen. Wichtig ist außerdem die intrauterine Programmierung.

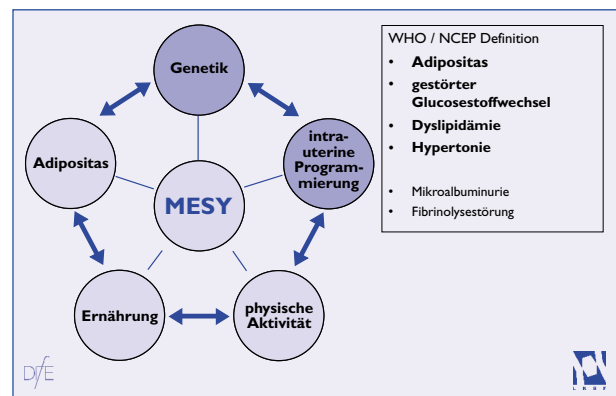


Abb. 2: Metabolisches Syndrom (MESY): Pathogenetisches Verständnis: modifizierbare und nichtmodifizierbare Komponenten.

Die Adipositas nimmt weltweit stark zu, auch in Ländern der Dritten Welt. In Europa ist die Situation derzeit noch nicht so dramatisch. Mit dem Übergewicht steigt das Risiko für eine Reihe von Erkrankungen, etwa Typ-2-Diabetes, Gallensteine, Hypertonie oder koronare Herzerkrankung. Eine Erkrankung sticht besonders hervor: der Diabetes. Steigt der Body Mass Index (BMI) etwa von 21 auf 35, vervierzigfacht sich das Diabetesrisiko, während es sich für die anderen Erkrankungen „nur“ vervierfacht.

Das metabolische Syndrom nimmt altersabhängig zu: Mit 50 bis 60 Jahren erfüllen 30 bis 50 Prozent der Bevölkerung die Kriterien. In den letzten Jahren zeigten einige Studien, dass die Mortalität mit dem metabolischen Syndrom um das drei- bis vierfache steigt, sowohl durch kardiovaskuläre Ereignisse wie auch durch bestimmte Karzinome, deren Risiko sich verdoppelt bis vervierfacht.

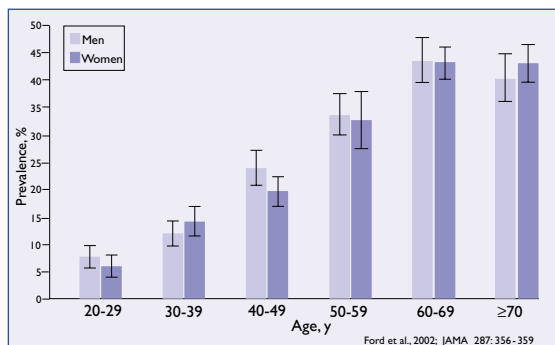


Abb. 3: Frequency of the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Survey, USA, Nhanes III.

### Warum ist Übergewicht ungesund?

Langsam scheint sich die Hypothese durchzusetzen, dass das Fettgewebe Stoffwechselregulatoren sezerniert, die das metabolische Syndrom bedingen. Die Fettzelle als aktive Zelle spielt also eine große Rolle. Die Produkte der Fettzellen lassen sich in zwei Klassen einteilen: zum einen freie Fettsäuren, zum anderen biologisch aktive Mediatoren, etwa Hormone, Zytokine, Neuropeptide oder gerinnungsaktive Substanzen. Unter dem Aspekt, wie das metabolische Syndrom verhindert werden kann, ist es interessant zu verstehen, wie diese Faktoren reguliert werden – sowohl durch die intrauterine Ernährung, die frühkindliche Entwicklung wie auch später beim Erwachsenen.

### Freie Fettsäuren durch Energieexzess

Wer zu viel isst, also mehr Energie aufnimmt als verbraucht, speichert überschüssige Energie als Fett. Ist der Speicher voll, kommt es zu einem Überlaufphänomen und freie Fettsäuren tauchen vermehrt im Organismus auf. Sie werden nicht in Fettzellen abgelagert, sondern gelangen in andere Organe, insbesondere in die Muskeln, die Leber und die Betazellen. In diesen Organen wirken freie Fettsäuren lipotoxisch: Wenn freie Fettsäuren zum Beispiel in

Muskelzellen eintreten, sinkt innerhalb von drei Stunden die Insulinsensitivität auf die Hälfte. Dies ist also ein über biochemische Mechanismen vermittelter akuter Effekt, ausgelöst durch die Insulin-Rezeptor-Signalkaskade. Darunter versteht man eine Reihe von Enzymen, die Proteine aneinander hängen, sie phosphorylieren und ihre Funktion ändern. Eine Enzymkaskade steuert zum Beispiel den Glucosetransporter Glut4, der den insulinvermittelten Glucoseeintritt in Muskelzellen erlaubt. Dessen Translokation wird durch die Aufnahme von freien Fettsäuren in den Muskel blockiert.

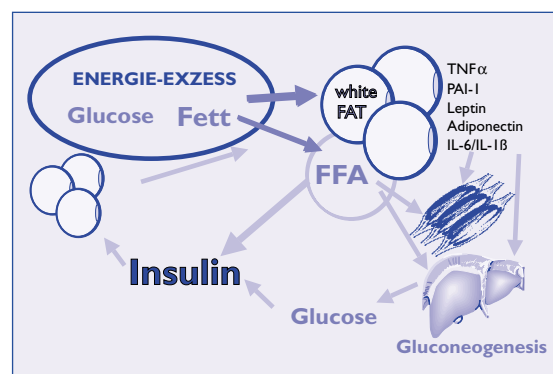


Abb. 4: Fettzell-Sekretionsprodukte bedingen das metabolische Syndrom.

Tatsächlich korreliert das intramyozelluläre Fett am besten mit der Insulinresistenz. Beim Menschen kann man durch Kernspinspektroskopie das Fett in den Muskelzellen vom Fett zwischen den Muskelzellen unterscheiden. Je mehr Fett in den Muskelzellen ist, desto geringer ist die Insulinsensitivität. Die Insulinresistenz gilt als zentraler Faktor für das metabolische Syndrom. Tatsächlich lassen sich viele Komponenten, wie die Dyslipidämie und die Hypertonie, zumindest mit einem erhöhten Insulinspiegel und der veränderten Insulinwirkung erklären. Insulin regelt nicht nur den Zuckerstoffwechsel, sondern auch den Fettstoffwechsel, die Proteinsynthese, aber auch das Endothel und vieles mehr. All diese Vorgänge werden unterschiedlich sensitiv für Insulin, und wir beginnen erst langsam zu verstehen, wie unterschiedliche Empfindlichkeiten bewirken, dass ein erhöhter Insulinspiegel nachteilige Wirkungen hat.

Die Insulinresistenz und die Fetteinlagerung in die Leber bewirken, dass die Leber vermehrt Zucker produziert, die Gluconeogenese zunimmt, die durch Insulin gesteuert wird. Die Insulinresistenz führt außerdem dazu, dass eine Dyslipidämie mit erhöh-

ten Triglyceridwerten und erniedrigten HDL-Cholesterinwerten auftritt.

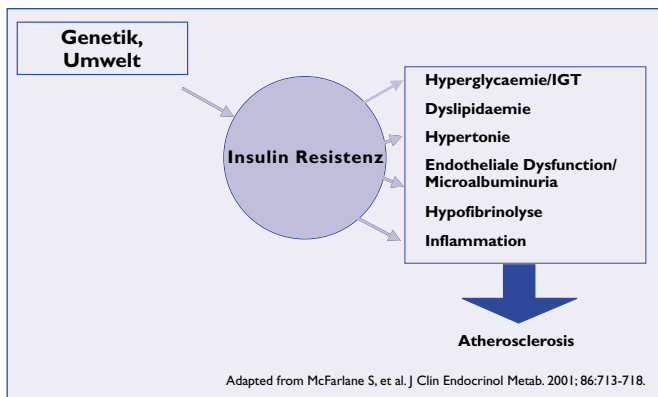


Abb. 5: Insulinresistenz ist eine wichtige Komponente des metabolischen Syndroms.

### Mediatoren-Cocktails erhöhen das Diabetesrisiko

Neben den freien Fettsäuren produzieren Fettzellen Mediatoren wie Zytokine, die wahrscheinlich in direktem Zusammenhang sowohl mit Typ-2-Diabetes wie auch mit Arteriosklerose stehen. Zum Beispiel korreliert das CRP, ein integrativer Marker für Zytokine, mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse eher enger als das Cholesterin. Das bedeutet: Das Cholesterin als bekannter Risikofaktor, der etwa ein Drittel des kardiovaskulären Risikos ausmacht, muss sicher ergänzt werden durch die chronisch inflammatorische Situation. Beim Diabetes gibt es eine Verbindung zwischen Entzündung und Insulinresistenz: Bei vorhandenem Diabetes sind die Entzündungsmarker erhöht. Dazu Daten aus Potsdam, wo die EPIC-Studie als Teil einer europäischen Studie mit 540.000 Studienteilnehmern in 17 Zentren läuft. In Potsdam als einem dieser Zentren wurden ab dem Jahr 1994 27.548 Probanden rekrutiert, von denen mittlerweile 188 Diabetes entwickelt haben. Nun kann man prüfen, welche prädiktiven Marker bereits 1994 vorhergesagt haben, dass jemand Diabetes entwickelt. Genau diese prädiktiven Marker wollen wir letztlich modifizieren, um das Diabetesrisiko zu verringern. Werden prädiktive Marker, zum Beispiel das Interleukin 6, in Quartilen eingeteilt, haben diejenigen Probanden mit dem Interleukin 6 in der höchsten Quartile ein dreifach erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes und für kardiovaskuläre Ereignisse. Betrachtet man dies genauer, stellt man fest, dass das Diabetesrisiko immer dann hoch ist, wenn Interleukin 6 zusammen

mit einem anderen Interleukin, dem IL 1Beta in der höchsten Quartile liegt. Eine Erklärung dafür ist, dass Interleukin IL 1Beta das Absterben von Betazellen beschleunigt, also die Apoptose in Betazellen auslöst.

Fazit ist: Nicht ein einzelnes Zytokin ist der entscheidende Spieler in diesem Geschehen, sondern Cocktails von Tumornekrosefaktor, verschiedenen Interleukinen und anderen Mediatoren. Deren Spiegel sind durch Gewichtsabnahme beeinflussbar. Senken Menschen mit einem BMI von 48 diesen zum Beispiel um 15 Einheiten, kommt es zu einer deutlichen Abnahme der Zytokine. Dabei spielt auch die Genetik eine Rolle: Es gibt im Promotor des Interleukin 6 einen Polymorphismus, der die Genexpression von Interleukin 6 steuert. Dieser Polymorphismus wurde analysiert und in der EPIC-Kohorte das Risiko von Menschen mit unterschiedlichen Polymorphismen geprüft: Diejenigen mit einer Gewichtszunahme auf einen BMI von 28 hatten mit dem einen Polymorphismus ein zwanzigfach erhöhtes Diabetesrisiko, die anderen nur ein dreifaches. Dieses Beispiel zeigt, wo Genetik mit dem metabolischen Syndrom zusammenkommt.

### Adiponectin: Schutzfaktor aus dem Fettgewebe

Adiponectin ist ein interessanter neuer Faktor, der im weißen Fettgewebe produziert wird. Seine Spiegel sind hoch, so lange man dünn ist und sinken, wenn man an Gewicht zunimmt. Es ist also invers reguliert. Adiponectin fördert die Oxidation und den Abbau von Fett in Organen, wo es nicht hingehört, wie Leber und Muskel. Es steigert die Insulinsensitivität und hemmt entzündliche Prozesse. Nur an wenigen Gen-Orten konnte eine Assoziation zwischen genetischen Markern mit Diabetes nachgewiesen werden. In mehreren Analysen war ein Diabetes bedingender Genlocus genau da, wo das Adiponectin-Gen ist.

Wird Adiponectin bei Mäusen, die zu Arteriosklerose neigen, überexprimiert, reduziert sich die Arteriosklerose erheblich. Dies trifft wahrscheinlich auch für den Menschen zu, doch existieren zurzeit noch keine Daten. In der EPIC-Potsdam-Studie wurden die Teilnehmer bezüglich ihres Diabetesrisikos in Quartilen eingeteilt. Das Ergebnis: Menschen mit hohen Adiponectinspiegeln haben ein fast um 80

Prozent reduziertes Risiko für Typ-2-Diabetes. Selbst nach der Korrektur für Alter und Geschlecht ist das Risiko um 70 Prozent niedriger. Das heißt: Es gibt den gesunden Dicken, nämlich denjenigen mit einem hohen Adiponectinspiegel. Er ist vor Diabetes geschützt: 70 Prozent der Menschen mit Übergewicht bekommen keinen Diabetes, insbesondere wenn sie einen hohen Adiponectinspiegel haben. Dabei spielt die Korrelation mit der waist-to-hip-ratio (dem Verhältnis Hüft- zu Taillenumfang), einem Index für intraabdominelles Fett, eine Rolle: Sinkt das Adiponectin, steigt das Interleukin und so steigt auch das Diabetes- und Arterioskleroserisiko.

### Regulation des Adiponectins

Mit steigendem Gewicht sinkt der Adiponectinspiegel, und das steuert wiederum die Insulinresistenz. Man würde also erwarten, dass die Insulinresistenz bei niedrigen Adiponectinspiegeln zunimmt. Dies trifft tatsächlich zu: Wird beim Menschen das Insulin auf einen Spiegel erhöht, wie er nach einer kräftigen Mahlzeit durchaus vorkommt, sinkt das Adiponectin sofort ab. Dies lässt sich auch auf RNA-Ebene in Fettzellen zeigen. Adiponectin wird zumindest unter anderem durch Insulin gesteuert. Je mehr Insulin sezerniert wird, desto stärker wird Adiponectin supprimiert und desto ausgeprägter ist die Insulinresistenz – eine Art Teufelskreis.

Auch beim Adiponectin gibt es interessante genetische Marker. Wenn Menschen einen bestimmten Polymorphismus haben, steigt ihr Diabetesrisiko in Abhängigkeit von diesem Adiponectin-Snip gewaltig, wenn sie an Gewicht zunehmen. Adiponectin wird über eine Variante im Promotor reguliert, über einen einzelnen Basenaustausch, einen Single Nucleotide Polymorphismus. Dieser sagt gut vorher, wessen Adiponectinspiegel infolge einer Gewichtszunahme sinken wird.

### Insulinspiegel im Griff durch Lebensmittel mit niedrigem glykämischen Index

Lebensmittel mit einem hohen glykämischen Index, aus denen Zucker schnell ins Blut gelangt und der

Blutzuckerspiegel kräftig steigt, sind Stimuli für die Insulinausschüttung. Deshalb kann man durch Ernährung mit einem niedrigen glykämischen Index die Insulinspiegel sicherlich reduzieren. Dies zeigt eine Zusammenfassung zweier großer prospektiver Studien, die 2001 und 2002 publiziert wurden: Das Diabetes „Prevention Program“ und die finnische Diabetes-Präventionsstudie. Wenn Menschen mit einer gestörten Glucosetoleranz und einem Risiko von zehn Prozent pro Jahr, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln, ihren Lebensstil verändern und nur 3,8 Kilogramm abnehmen, können sie ihr Diabetesrisiko um 60 Prozent reduzieren. Zur Umstellung des Lebensstils gehört eine Ernährung mit viel Ballaststoffen, einem niedrigen glykämischen Index, mit weniger als zehn Prozent gesättigten Fetten und insgesamt weniger als 30 Prozent Fett der Gesamtenergieaufnahme (also des Essens) plus eine halbe Stunde körperliche Aktivität pro Tag. Das Risiko sinkt durch relativ moderate Maßnahmen also gewaltig, wobei nicht nur die 3,8 Kilo Gewichtsabnahme zählen, sondern auch die Konsequenzen der Ernährungsumstellung und des Sportes.

### Fazit

Adipositas scheint das metabolische Syndrom durch Fettzellprodukte zu bedingen. Das sind auf der einen Seite die freien Fettsäuren, die sich in Nicht-Fettzellen einlagern und dadurch deren Funktion stören. Auf der anderen Seite sind die Zytokine sicher eine Gruppe wichtiger Schuldiger, die ebenfalls im Fettgewebe produziert werden. Etwa ein Drittel der zirkulierenden Zytokine stammen aus dem Fettgewebe und initiieren eine unterschwellige Entzündungsreaktion, die beim Menschen zum Beispiel durch das CRP erfassbar ist und die ungünstige Eigenschaften bezüglich Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen hat. Adiponectin ist ein Schutzfaktor, den das Fettgewebe produziert. Er korreliert invers, insbesondere mit der Fettmasse im Bauch, und scheint für das metabolische Syndrom eine wichtige Rolle zu spielen.

---

**Literaturhinweise**

- Adamczak, M./Wiecek, A./Funahashi, T. et al.: Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. In: *Am J Hypertens* 16 (2003) S. 72-5.
- Bergman, R.N./Ader, M.: Free Fatty Acids and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Trends Endocrinol Metab* 11 (2000) S. 351-356.
- Boden, G.: Effects of Free Fatty Acids (FFA) on Glucose Metabolism: Significance for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. In: *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 111 (2003) S. 121-4.
- de Lorgeril, M./Salen, P./Martin, J.L. et al.: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. In: *Circulation* 99 (1999) S. 779-85.
- Giacco, R./Parillo, M./Rivellese, A.A. et al.: Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. In: *Diabetes Care* 23 (2000) S. 1461-6.
- Liu, S./Willett, W.C./Stampfer, M.J. et al.: A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. In: *Am J Clin Nutr* 71 (2000) S. 1455-61.
- Ludwig, D.S.: The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. In: *Jama* 287 (2002) S. 2414-23.
- Mohlig, M./Spranger, J./Otto, B. et al.: Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. In: *J Endocrinol Invest* 25 (2002a) RC 36-8.
- Mohlig, M./Wegewitz, U./Osterhoff, M. et al.: Insulin decreases human adiponectin plasma levels. In: *Horm Metab Res* 34 (2002b) S. 655-8.
- Morris, K.L./Zemel, M.B.: Glycemic index, cardiovascular disease, and obesity. In: *Nutr Rev* 57 (1999) S. 273-6.
- Ruderman, N.B./Cacicedo, J.M./Itani, S. et al.: Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. In: *Biochem Soc Trans* 31 (2003) 202-6.
- Salmeron, J./Ascherio, A./Rimm, E.B. et al.: Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. In: *Diabetes Care* 20 (1997) S. 545-50.
- Spranger, J./Kroke, A./Mohlig, M. et al.: Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. In: *Lancet* 361 (2003a) S. 226-8.
- Spranger, J./Kroke, A./Mohlig, M. et al.: Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. In: *Diabetes* 52 (2003b) S. 812-7.
- Wolk, A./Manson, J.E./Stampfer, M.J. et al.: Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. In: *Jama* 281 (1999) S. 1998-2004.

Prof. Dr. Andreas Plagemann

Klinik für Geburtsmedizin, Charité, Berlin

## Mechanismen der fetalen Programmierung und das spätere Risiko eines metabolischen Syndroms

What do we mean by „programming“?

Mechanisms of fetal programming and the later risk of metabolic syndrome

### Zusammenfassung

Seit einigen Jahren ist die Etablierung einer neuen entwicklungsmedizinischen Teildisziplin im Gange, die unter dem Begriff „fetale Programmierung“ mittlerweile eine breite internationale Beachtung gefunden hat und sich mit der epigenetischen, perinatalen Prägung lebenslanger Krankheitsdispositionen befasst. Entscheidende Säulen (Paradigmen) für den Durchbruch dieses neuen Wissenschaftsgebietes sind Langzeitbeobachtungen an Kindern von Müttern mit Glucosetoleranzstörungen während der Schwangerschaft, ebenso wie an Kindern mit einem verminderten Geburtsgewicht. In beiden Fällen scheinen Störungen der intrauterinen und perinatalen Umwelt und Entwicklung zu dauerhaften Konsequenzen für das spätere Erkrankungsrisiko und die gesundheitliche Fitness der betroffenen Kinder zu führen.

Mit zweistelligen Prävalenzen (in Deutschland nach jüngsten Daten bis zu 13 Prozent aller Schwangeren) ist der Gestationsdiabetes als „Zivilisationskrankheit in graviditate“ einzustufen. In den Mutterschaftsrichtlinien („Mutterpass“) existiert er dennoch nicht; mehr als 80 Prozent der Betroffenen bleiben unerkannt und somit unbehandelt. Klinische, epidemiologische und experimentelle Daten zeigen, dass insbesondere eine Insulinerhöhung bei Feten und Neugeborenen, induziert infolge eines mütterlichen Gestationsdiabetes oder einer frühen Überernährung, offenbar als prädisponierender, „fehlprogrammieren-der“ Risikofaktor lebenslang erhöhter Adipositas- und Diabetesdisposition einzustufen ist. Dies impliziert die Möglichkeit der Prävention einer auf diese Weise bereits im Mutterleib und im Neugeborenenalter „erworbenen“, dauerhaft erhöhten Diabetes- und Adipositasveranlagung durch konsequente Erfassung, Verhinderung und Behandlung eines mütterlichen Schwangerschaftsdiabetes. Ein generelles Glucoseintoleranz-Screening bei allen Schwangeren

### Abstract

The last few years have seen the establishment of a new subdiscipline of developmental medicine, known as “fetal programming”, which has received wide international attention, and is concerned with epigenetic perinatal programming of lifelong disposition to disease. Decisive pillars (paradigms) for the breakthrough of this new branch of science are long-term observations of children of mothers with disordered glucose tolerance during pregnancy, and of children with reduced birth weight. In both cases, disorders of the intrauterine and perinatal environment and development appear to lead to lasting consequences for later disease risk and physical fitness of the child.

Gestational diabetes has the second highest level of incidence (up to 13 percent according to the most recent data for Germany) and can be classified as a “disease of civilisation” in graviditate. Nevertheless, it doesn't exist according to the guidelines of motherhood (the “mother's passport”); more than 80 percent of affected women are not identified, and therefore remain untreated. Clinical, epidemiological and experimental data show that, in particular, elevated insulin levels in the fetus and newborn as a result of diabetic pregnancy or early overnourishment are clearly recognised as predisposing “faulty programming” risk factors for a lifelong increased risk of obesity and diabetes. This implies the possibility of preventing the acquisition of a prolonged disposition to diabetes and obesity, in the womb and as a newborn through consequent understanding, inhibition and treatment of gestational diabetes in the mother. General glucose intolerance screening among all pregnant women therefore appears to be a recommendable and urgently required health-supporting and, therefore, life-lengthening primary preventive measure.

On the other hand, the data and hypotheses from the research groups of Hales and Barker, which have received

erscheint daher als gesundheitsfördernde und somit lebensverlängernde Maßnahme der Primärprävention empfehlenswert und dringend geboten!

Die in großer Breite reflektierten Daten und Hypothesen der Arbeitsgruppen um Hales und Barker führten andererseits zum Postulat eines „small baby syndrome“, wonach auch eine fetale Unterernährung bzw. ein neonatales Untergewicht als prädisponierend für die spätere Entwicklung von Stoffwechsel-, Körpergewichts- und kardiovaskulären Störungen im Sinne des metabolischen Syndrom X anzusehen seien. Dabei ist aus epidemiologischer Sicht zu konstatieren, dass ein phänomenologischer Zusammenhang zwischen vermindertem Geburtsgewicht und später erhöhtem Syndrom-X-Risiko ganz offensichtlich besteht. Unter kritischer Integration epidemiologischer, klinischer und experimenteller Beobachtungen muss ein kausaler Zusammenhang jedoch bezweifelt werden. Dagegen dürfte eine Überernährung und ein forciertes oder gar überschießendes neonatales Aufholwachstum mit erhöhter Fettablagerung bei initial untergewichtigen Neugeborenen von pathophysiologischer Langzeitbedeutung sein. Im Vordergrund klinischer, präventionsorientierter Empfehlungen sollte daher vor allen Dingen die Erkennung, Vermeidung und konsequente Behandlung von Ursachen einer intrauterinen Wachstumsretardierung stehen (Nikotin, Alkohol, Stress, Gestose, Diabetes mellitus etc.), ebenso aber die Vermeidung einer neonatalen und frühkindlichen Überernährung, auch und gerade bei untergewichtigen Neugeborenen.

Schließlich haben all diese Aspekte aber auch Modellcharakter insofern, als sie exemplarisch die kritische Bedeutung von Fehlernährung, Stoffwechselstörungen und vor allen Dingen anormalen Hormonkonzentrationen während der Entwicklung im Mutterleib und beim Neugeborenen aufzeigen und somit gleichsam deren primärprophylaktische Beeinflussbarkeit mittels Optimierung der fetalen (intrauterinen) und frühpostnatalen Umweltbedingungen nahe legen. Dies könnte möglicherweise für die Entwicklung und lebenslange Funktionsweise einer Reihe fundamentaler Lebensprozesse von wesentlicher Bedeutung sein und sollte daher zukünftig im Rahmen von Ätiopathogenese- und Präventionsforschung eine verstärkte Berücksichtigung und Förderung finden.

wide interest, have led to the postulation of a “small baby syndrome”, according to which fetal malnourishment or neonatal low weight are seen as predisposing to the later development of disordered metabolism or body weight, and to cardiovascular disorders in the sense of the metabolic syndrome X. Besides this, it is noticeable from an epidemiological standpoint that a phenomenological connection between reduced birthweight and later increased risk of syndrome X quite obviously exists. However, a critical integration of epidemiological, clinical and experimental observations casts doubt on a causal connection. Overfeeding, and forced catch-up neonatal development with excess fat deposition among initially underweight newborns may have long term pathological consequences. First and foremost, clinical prevention-orientated recommendations should be made regarding the recognition, prevention and consequent treatment of causes of intrauterine growth retardation (nicotine, alcohol, stress, gestosis, diabetes mellitus etc.), and also for the prevention of overfeeding in the neonatal period and early childhood, even among underweight newborns.

In conclusion, all these aspects also have model characteristics, in so far as they exemplify the critical meaning of incorrect feeding, metabolic disorders and, first and foremost, abnormal hormone concentrations during development in the womb and in newborns, and therefore, as it were, their ability to be influenced, prophylactically, through optimisation of the fetal (intrauterine) and early postnatal environmental conditions. This could possibly be of important significance for development and the lifelong functional properties of a range of fundamental life processes, and should therefore in future be considered and studied more intensively in the framework of aetiopathological and preventative studies.

### Metabolische Prägung

Das Thema „metabolische Programmierung“ ist spätestens seit den 90er-Jahren zu einem Durchbruch gelangt, besonders vor dem Hintergrund der Beobachtungen von David Barker und Nicholas Hales. Dazu beigetragen haben außerdem Studien über epigenetische Einflüsse in sehr frühen Entwicklungsstadien und gescheiterte Klonversuche: Geklonte Individuen waren nämlich mitnichten identische Duplikate ihres Erzeugermaterials, sondern haben das so genannte „large offspring syndrome“ entwickelt, sind also im späteren Leben übergewichtig geworden. Vor wenigen Wochen fand in Brighton der 2. Weltkongress zum Thema „fetal origins of adult diseases“ statt – das Gebiet der epigenetischen, intrauterinen perinatalen Prägung boomt also international.

### Problematisch: Erhöhte Hormonkonzentrationen in der Schwangerschaft

Den Begriff „metabolische Programmierung“ zu definieren ist nicht leicht. Es geht um die Frage, ob und wie sowohl Gesundheit als auch Krankheit in utero und neonatal in besonders kritischen, Weichen stellenden Entwicklungsphasen quasi „programmiert“ werden. Gesundheitspolitisch besonders interessant ist dabei, ob es Fehlprogrammierungen gibt, die zu Fehlfunktionen und damit zu erhöhten Krankheitsrisiken führen können.

Dies ist schon ein semantischer Exkurs, der historische Hintergründe hat. Geschichtlich geht die Idee der Übertragung erworbener Eigenschaften bis auf Lamarck zurück. Bei neuen Entwicklungen steht die Idee von Hales und Barker zum „fetal programming“, zum „small baby syndrome“, im Vordergrund. Das „small baby syndrome“ postuliert einen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Geburtsgewicht und einem später erhöhten Risiko, einzelne Faktoren oder das gesamte metabolische Syndrom zu entwickeln.

Mittlerweile gibt es viele Begriffe, wie „metabolic imprinting“, „fuel mediated teratogenesis“, „functional neuroteratology“, „nutritional programming“, die alle das Gleiche meinen: Die Tatsache, dass in utero und neonatal durch Ernährung und umweltabhängig dauerhafte Funktionen festgeschrieben und programmiert werden können. Meines Erachtens die

umfassendste Definition dieses Phänomens geht auf Günter Dörner zurück, der an der Charité schon Anfang der 70er-Jahre den Begriff des „perinatalen programming“ einführte und im Sinne der Fehlprogrammierung in Anlehnung an die klassische Teratologie, die Lehre also von den exogen bedingten Missbildungen, den Begriff der „funktionellen Teratologie“ inaugurierte.

Dahinter verbirgt sich die Tatsache, dass vor allem Hormone zu einer dauerhaften Fehlorganisation ihrer eigenen Regelsysteme führen können, wenn sie in kritischen Entwicklungsphasen umweltbedingt in unphysiologischen, unnormalen Konzentrationen vorliegen. Dies gilt für Systemhormone, Neurotransmitter, Zytokine, Neuropeptide und alle chemischen Signalstoffe, die im Körper Informationen übertragen. Sie können quasi als endogene funktionelle Teratogene agieren, mit der Folge dauerhafter Störungen oder gar Erkrankungen im späteren Leben.

### Hormone leiten Umweltinformationen nach innen weiter

Im Grunde werden alle fundamentalen Lebensprozesse – Fortpflanzung, Immunität, Informationswechsel oder Wachstum – durch das so genannte neuroendokrine Immunsystem geregelt. Darunter versteht man die Gesamtheit von Subsystemen, die durch chemische Botenstoffe reguliert werden und zudem mit der Umwelt interagieren. Diese Interaktion wird wiederum maßgeblich durch chemische Botenstoffe vermittelt. Hormone sind quasi endogene Effektoren, die Informationen von der Umwelt an den Organismus übertragen, vor allem an Gehirn und Genom.

Insofern ist es natürlich bedeutsam, wie die intrauterine und neonatale Umwelt via Hormone auf den sich entwickelnden, selbstorganisierenden Organismus einwirkt. Denn die Hormonkonzentrationen haben während der kritischen Entwicklungsphasen entscheidende Konsequenzen und potenzielle Folgen für die Selbstorganisation von Regelsystemen.

Die Stoffwechselregulation beispielsweise unterliegt letztlich wie alle anderen Lebensfunktionen der Regulation durch Regelkreise. Das Gehirn als übergeordneter Regler wirkt über das vegetative Nerven-



system, aber auch über glandotrope Hormone oder Neurohormone regulativ auf Stoffwechselorgane oder -systeme ein. Als Feedback beeinflusst das Erfolgssignal, die Regelgröße also, wiederum den zentralnervösen Regler im Sinne eines klassischen kybernetischen Regelsystems. Während der Selbstorganisation im Mutterleib, in kritischen Entwicklungsphasen, ist der zentralnervöse Regler noch nicht reif. Er erfährt über die Plazenta die aktuellen Spiegel an Hormonen und Stoffwechselprodukten, die auch seine eigenen fetalen Stoffwechselorgane steuern. Genau diese fetalen Hormone oder Metaboliten, die später als sekundäre Regelgröße agieren, wirken auf das Gehirn programmierend ein. Die sich dort entwickelnden Nervenzellen erfahren sozusagen den aktuellen Spiegel ihrer eigenen späteren Regelgrößen und werden dadurch auf einen bestimmten Regelbereich vorprogrammiert und festgeschrieben.

### Problematisch: Erhöhte Insulinspiegel

Ein Beispiel ist der Kohlenhydratstoffwechsel. Die pankreatische Insulinproduktion wird nicht nur peripher über die Blutzucker- oder Aminosäurespiegel geregelt. Sie unterliegt maßgeblich auch zentralnervösen Einflüssen – direkt über das vegetative Nervensystem, indirekt über Aspekte der Nahrungsaufnahme und der Körpergewichtsregulation. Während der intrauterinen Entwicklung ist das fetale Pankreas den von der Mutter kommenden Glucose- und Aminosäurespiegeln ausgesetzt und reagiert in Abhängigkeit von deren Konzentration durch eine eigene niedrige oder hohe Insulinproduktion. Folglich ist das Gehirn, der Hypothalamus, während seiner Programmierungsphasen hohen oder niedrigen Insulinspiegeln ausgesetzt. Das heißt, dass das fetale Gehirn, das später die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels und der Nahrungsaufnahme übernimmt, in diesen Phasen von den aktuell angebotenen Insulinspiegeln in seiner Entwicklung und Funktion reguliert wird.

Diese Aspekte sind deshalb so interessant, weil sie seit vielen Jahren fast besser untersucht sind als das „small baby syndrome“, die Assoziation also zwischen niedrigem Geburtsgewicht und späterem Syndrom-X-Risiko. Wir wissen heute epidemiologisch, klinisch und experimentell, dass Kinder, die in einem diabe-

tischen intrauterinen Milieu aufwachsen, sogar unabhängig von der genetischen Disposition in Richtung eines erhöhten Risikos für Adipositas, gestörte Glucosetoleranz und metabolischem Syndrom X programmiert werden. Das ist deshalb so wichtig, weil mittlerweile in Deutschland mindestens jede zehnte Schwangere von einer Glucoseintoleranz in graviditate betroffen ist, die Ärzte aber andererseits die Störung nicht erkennen, weil sie symptomlos verläuft und in den Mutterschaftsrichtlinien kein generelles Glucoseintoleranz-Screening vorgeschrieben ist. Das heißt, dass wir bei jeder zehnten Schwangerschaft damit rechnen müssen, dass das Kind intrauterin einem diabetischen Milieu ausgesetzt ist und dass dies möglicherweise unabhängig vom genetischen Background bewirken kann, dass das Kind später ein erhöhtes Diabetes- und Adipositasrisiko entwickelt.

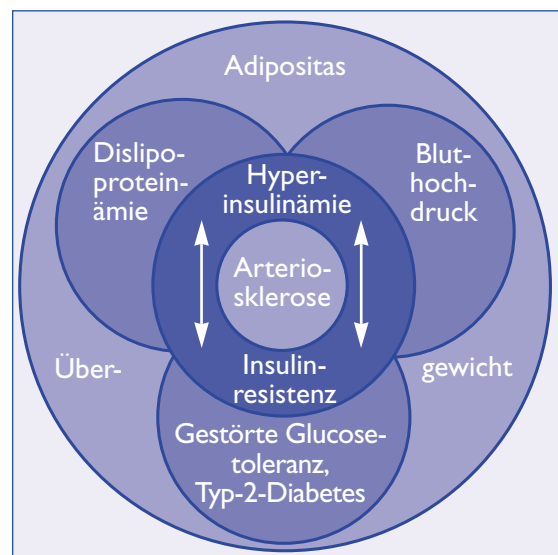


Abb. 1: Das „metabolische Syndrom X“. Hierbei handelt es sich um ein Cluster diabetogener und atherogener Störungen bzw. Symptome, als deren maßgebliche Ursache Übergewichtigkeit und Adipositas anzusehen sind und welches geradezu epidemieartige Prävalenzanstiege in den entwickelten Industrieländern aufweist.

### Schwangerschaftsdiabetes: Früh erkannt, Gefahr gebannt

Wir haben epidemiologisch, klinisch und experimentell untersucht, ob diesem Phänomen ein infolge mütterlichem Diabetes oder neonataler Überernährung induzierter Hyperinsulinismus zugrunde liegen könnte. Dieser könnte über eine Fehlprogrammierung hypothalamischer Regelzentren perinatal erworben sein und eine Disposition für

Adipositas und Diabetes bewirken. Ein eindrucksvoller klinischer Befund zeigt, dass Nachkommen diabetischer Mütter im Vergleich zu Kontrollmüttern häufiger eine gestörte Glucosetoleranz haben.

Auf den ersten Blick würde man denken: Die Kinder sind einfach genetisch prädisponiert, bekommen also ein auf diese Weise erhöhtes Risiko mit auf den Weg, selbst Diabetes und eine gestörte Glucosetoleranz zu entwickeln. Dramatisch aber ist die Unterscheidung zwischen solchen Kindern diabetischer Mütter, die in utero normale Amnioninsulinpiegel hatten im Vergleich zu solchen, die in utero erhöhte Amnioninsulinpiegel hatten. Kinder mit normalen Insulinpiegeln wiesen im Vergleich zu den Kontrollkindern keine erhöhte Häufigkeit einer gestörten Glucosetoleranz auf. Kinder mit erhöhten Insulinpiegeln in utero hatten dagegen ein fast vierfach erhöhtes relatives Risiko, schon in der Jugend eine gestörte Glucosetoleranz zu entwickeln.

Das zeigt vor dem Hintergrund experimenteller und klinischer Daten, dass es eben auch unabhängig von einer genetischen Disposition durch die Exposition des Feten im Mutterleib gegenüber einem diabetischen Intrauterinmilieu zu einer erworbenen Diabetesdisposition beim Kind kommen kann. Zweitens zeigt es, dass dabei die erhöhten Insulinpiegel offenbar im Sinne hormonabhängiger Prägung ätiologisch und pathogenetisch eine zentrale Rolle spielen. Und es zeigt noch etwas: Die reduzierten oder normalen Insulinpiegel sind ja in der Regel Ergebnis einer entsprechenden Therapie. Das epigenetisch induzierbare Risiko lässt sich also verhindern, wenn die mütterliche Glucoseintoleranz erkannt und adäquat behandelt wird.

### Erhöhte Insulinpiegel im Hypothalamus – lebenslange Fehlprogrammierung

Wenn die Exposition gegenüber einem diabetischen Intrauterinmilieu also tatsächlich zu einem erhöhten Risiko beim Kind führt, müsste das auch experimentell nachvollziehbar sein. Man kann dazu Modelle eines Schwangerschaftsdiabetes benutzen, indem man bei Mutterratten Diabetes induziert und die Nachkommen hinsichtlich des Auftretens eines metabolischen Syndroms und möglicher Kausalmechanismen untersucht. In der Tat wird so bei gene-

tisch nicht diabetes- oder adipositasdisponierten Tieren ein perinataler Hyperinsulinismus induziert, wenn die Nachkommen einem diabetischen Intrauterinmilieu ausgesetzt sind.

Neugeborene diabetischer Mütter haben erhöhte Insulinpiegel. Diese fetale oder neonatale Hyperinsulinämie geht zugleich mit erhöhten Insulinpiegeln im Hypothalamus einher. Eine wesentliche Voraussetzung unseres pathogenetischen Modells ist die Tatsache, dass das sich entwickelnde Gehirn und die Regelzentren des Stoffwechsels im Fall einer Hyperinsulinämie ebenfalls erhöhten Insulinpiegeln ausgesetzt sind. Das ist nicht ganz selbstverständlich, weil beim reifen Organismus die Blut-Hirn-Schranke dafür sorgt, dass Insulin nicht unbegrenzt ins Gehirn gelangen kann. Diese Mechanismen sind aber während kritischer Entwicklungsphasen noch nicht reif, sodass die zu hohen Insulinpiegel tatsächlich im Hypothalamus ankommen. Die Konsequenz dessen: Im späteren Leben entwickeln diese Tiere all das, was wir mit dem metabolischen Syndrom in Zusammenhang bringen. Sie werden hyperphag, fressen also mehr, sie werden fett, entwickeln eine Dyslipidämie, haben einen erhöhten Blutdruck und eine gestörte Glucosetoleranz. Damit assoziiert ist die typische basale Hyperinsulinämie auch im adulten Alter. Man könnte also sagen: Die basale Hyperinsulinämie, als wesentlicher pathogenetischer Faktor des metabolischen Syndroms, ist offenbar perinatal „erlernt“ worden. Es findet eine Set-Point-Verstellung, eine neurovegetative Fehlprogrammierung statt, die lebenslang beibehalten wird.

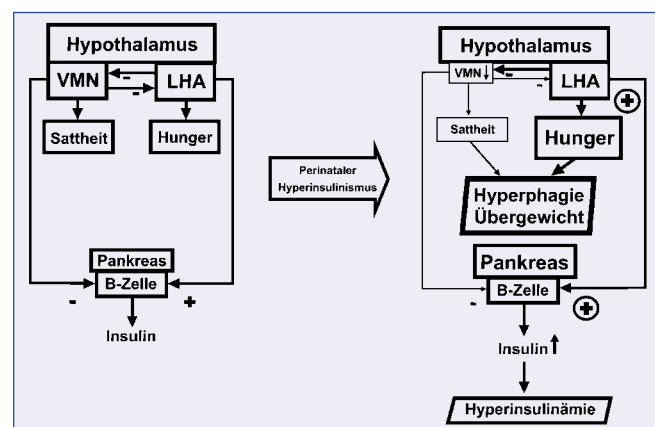


Abb. 2: Exemplarischer Mechanismus perinataler „Fehlprogrammierung“. Infolge einer lediglich temporären Insulinерhöhung während kritischer perinataler Entwicklungsphasen kann es zur dauerhaften Fehlorganisation und Fehlfunktion des Nucleus ventromedialis hypothalami (VMN) als einem zentralen Regler von Nahrungsaufnahme und pankreatischer Insulinsekretion kommen, während die antagonistische Area lateralis hypothalami (LHA) keine Entwicklungsstörungen zeigt.

Bei weiblichen Betroffenen führt dies im Tiermodell dazu, dass sie während der Schwangerschaft spontan wiederum einen Gestationsdiabetes entwickeln – mit der Folge, dass es in der nächsten Generation auch zur perinatalen Hyperinsulinämie mit allen genannten Folgen kommt. Wir haben es also offenbar mit einer Situation zu tun, wo unabhängig von genetischen Dispositionen eine regelrechte „Vererbung“, eine intragenerative Weitergabe eines erworbenen Merkmals, in dem Fall eines Merkmals mit Krankheitswert, stattfindet.

### Das Sättigungszentrum ist lebenslang unterentwickelt

Ob tatsächlich das Gehirn die zentrale Rolle bei diesem Geschehen spielt, haben wir in einem weiteren Experimentalmodell untersucht: Neugeborene Ratten bekamen lediglich während einer bestimmten Phase in der Neugeborenenentwicklung direkt in den Hypothalamus Insulin implantiert. Das heißt, nur die sich entwickelnden Nervenzellen der Tiere waren in ihrer kritischen Entwicklung für zwei, drei Tage zu hohen Insulinkonzentrationen im Hypothalamus ausgesetzt. Die Folge: Diese Tiere entwickeln im späteren Leben all das, was mit dem metabolischen Syndrom zusammenhängt. Sie werden übergewichtig, entwickeln eine basale Hyperinsulinämie und eine gestörte Glucosetoleranz.

Welche Mechanismen liegen dem zugrunde? Offenbar führt die Exposition der Kerngebiete im Hypothalamus gegenüber zu hohen Insulinspiegeln dazu, dass der Nucleus ventromedialis hypothalami, der normalerweise das Gefühl der Sättigung und eine Hemmung der Insulinproduktion reguliert, lebenslang unterentwickelt ist. Er ist hypoplastisch, hypotroph, die Zellzahl ist vermindert, die Nervenzellen sind verkleinert.

Daraus lässt sich als Teilmechanismus metabolischer Prägung, perinataler Programmierung also, ableiten, dass infolge eines perinatal induzierten Ungleichgewichtes zwischen dem Zentrum, das Sättigung und Hemmung der Insulinproduktion vermittelt, und dem Zentrum, das Hunger und Stimulation der Insulinsekretion vermittelt, eine Disposition in Richtung Hyperphagie, Übergewicht und Hyperinsulinämie zustande kommen kann.

### Erhöhte neonatale Gewichtszunahme erhöht das Adipositasrisiko

Eine weitere Frage stellt sich im Zusammenhang mit der Programmierung immer wieder: Welchen Einfluss hat das Geburtsgewicht, vor allem die neonatale Gewichtsentwicklung, auf das spätere Gesundheitsrisiko? Eine Studie wird dazu immer wieder zitiert und diente auch als wichtige Grundlage für die Barker-Hypothese: die Beobachtung der Häufigkeit von Adipositas bei jungen Männern, deren Mütter während der Schwangerschaft Hunger litten. Das war in Holland während des Hungerwinters durch die deutsche Okkupation der Fall. Dabei zeigte sich, dass Kinder, deren Mütter in den ersten zwei Trimestern hungerten, im späteren Leben eine erhöhte Adipositashäufigkeit aufwiesen. In derselben Studie publiziert, aber weit weniger reflektiert wurde der Befund, dass die Exposition gegenüber einer mütterlichen Unterernährung im letzten Trimenon und in den ersten fünf Monaten dagegen zu einer verminderten Adipositashäufigkeit führte. Daraus lässt sich ableiten, dass offenbar eine erhöhte neonatale Gewichtsentwicklung zu einer später erhöhten Adipositasdisposition führen müsste. Genau dies wurde kürzlich in einer Reihe von Studien der Arbeitsgruppe um Stettler in Philadelphia gezeigt, an großen Kollektiven mit 19.000 Kindern: Unabhängig vom Geburtsgewicht ist die neonatale Gewichtsentwicklung, die erhöhte neonatale Gewichtszunahme, ein prädisponierender Faktor für Adipositas.

Eine erhöhte neonatale Gewichtszunahme dürfte maßgeblich durch eine neonatale Überernährung zustande kommen. Im Experimentalmodell kann man das untersuchen, indem man Ratten neonatal überernährt. Sie werden offenbar ebenfalls dahingehend fehlprogrammiert, dauerhaft adipös zu sein. Auch dies ist mit dem metabolischen Syndrom assoziiert: Die Leptinspiegel sind erhöht, ebenso der Körperfettgehalt und die mittlere tägliche Nahrungsaufnahme, die Glucosetoleranz ist gestört, der systolische Blutdruck erhöht.

Wie bei den Nachkommen diabetischer Mütter haben wir auch hier nach hypothalamischen Mechanismen gefahndet, die solche Fehlprogrammierungen begründen können, und sind auf einen weiteren Mechanismus gestoßen, der zu Programmierungs-

prozessen beitragen kann: Infolge eines perinatalen Hyperinsulinismus wird im Hypothalamus eine Art Resistenz gegenüber den peripheren Sättigungssignalen Insulin und Leptin programmiert, die normalerweise nach dem Essen oder bei einem erhöhtem Fettgehalt des Körpers dem Gehirn signalisieren, die Nahrungsaufnahme zu drosseln. Diese zentralnervöse „Resistenz“ mit der Folge einer dauerhaft erhöhten Expression solcher Neuropeptide, etwa des Neuropeptid Y, die den Appetit anregen, führen damit letzten Endes zu einer dauerhaften Entkopplung dieser Regelsysteme und somit zu erhöhter Nahrungsaufnahme.

### Fazit

Infolge eines mütterlichen Diabetes, einer mütterlichen Glucoseintoleranz in der Schwangerschaft, aber auch infolge einer frühen postnatalen Überernährung kann es dazu kommen, dass die Nachkommen eine dauerhaft erhöhte Disposition für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes und metabolischem Syndrom aufweisen. Dies ist experimentell, epidemiologisch und klinisch, phänomenologisch und empirisch gut belegt. Ursächlich hierfür könnte nach experimentellen Daten eine Fehlprogrammierung solcher Regelzentren im Gehirn sein, die lebenslang die Nahrungsaufnahme, den Stoffwechsel und das Körpergewicht regulieren. Dies dürfte auch ein Mechanismus sein, der das „small baby syndrome“ maßgeblich mit begründet und erklärt, dass es bei untergewichtigen Neugeborenen infolge einer neonatalen Überernährung zu derartigen Fehlprogrammierungsprozessen kommen kann. Darüber hinaus ist durchaus denkbar, dass Fehlkonzentrationen, gestörte und erhöhte Konzentrationen auch anderer Hormone, wie etwa des Kortisols, für solche Prozesse eine entscheidende Rolle spielen.

Gesundheitspolitisch interessant ist, dass wir hier offenbar die Möglichkeit der Primärprävention in Händen halten. Durch Verhinderung derartiger Störungen in der Schwangerschaft, etwa eines mütterlichen Diabetes oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung, ist die Primärprävention von Erkrankungen möglich, die sonst einer Primärprävention nicht zugänglich sind.

Vor dem Hintergrund solcher Erkenntnisse möchte ich auch eine Erweiterung der allgemeinen Ätiopathologie vorschlagen. In unserem Denken ist nach wie vor verbreitet, dass Krankheit und Gesundheit das Ergebnis von Lifestyle und Genen sind. Wir lernen aber immer mehr, dass es darüber hinaus eine epigenetische Krankheitsdisposition gibt, also Genetik und Epigenetik gleichermaßen zur Pathogenese beitragen, wie am Beispiel des metabolischen Syndrom X dargestellt. Krankheitsentstehung dürfte also das Ergebnis genetischer Disposition in Interaktion mit der natürlichen und sozialen Umwelt, also dem Lifestyle sein und darüber hinaus epigenetischer, vor allem perinatal programmierter, erworbener Krankheitsdisposition.

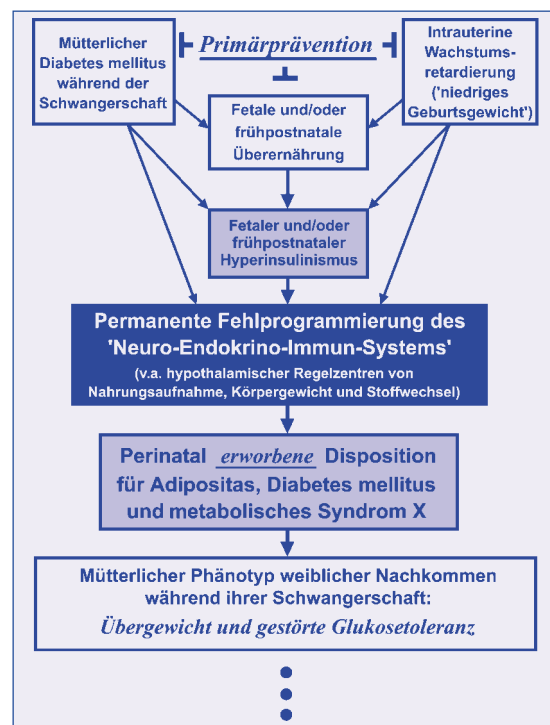


Abb. 3: Zusammenfassendes Konzept zur perinatalen Fehlprogrammierung und möglichen Primärprävention materno-fetaler Transmission eines erhöhten Adipositas-, Diabetes- und Syndrom-X-Risikos über mehrere Generationen der jeweils mütterlichen Familienseite.

Wichtig ist vor allen Dingen, dass wir genetische Dispositionen nicht verhindern können und unseren Lifestyle – leider – nicht ändern wollen, dass wir aber durchaus bereit wären, epigenetische Dispositionen, die unseren Kindern während kritischer Entwicklungsphasen mit auf den Weg gegeben werden, präventiv zu beeinflussen. Dies birgt meines Erachtens große Chancen für die Präventivmedizin der Zukunft und das bedeutet letztlich vor allem: Wir brauchen mehr Forschung und deren Förderung auf diesem Gebiet.

---

**Literaturhinweise**

- Aerts, L. et al.: In: *Diabetes Metab Rev* 6 (1990) S. 147-167.
- Barker, D.J.B.: In: *Clinical Science* 95 (1998) S. 115-128.
- Dabelea, D. et al.: In: *Diabetes* 49 (2000) S. 2208-11.
- Davidowa, H./Plagemann, A.: In: *NeuroReport* 11 (2000) S. 2795-2798.
- Dörner, G.: *Hormones and brain differentiation*. Amsterdam, Oxford, New York: Elsevier, 1976.
- Dörner, G./Plagemann, A.: In: *Horm Metab Res* 26 (1994) S. 213-21.
- Freinkel, N.: In: *Diabetes* 29 (1980) S. 1023-1035.
- Hales, C.N./Barker, D.J.: In: *Diabetologia* 35 (1992) S. 595-601.
- Harder, T. et al.: In: *Diabetic Medicine* 18 (2001) S. 634-639.
- Harder, T. et al.: In: *Neurosci Lett* 299 (2001) S. 85-88.
- Levin, B.E.: In: *Obes Res* 8 (2000) S. 342-347.
- Lucas, A. et al.: In: *BMJ* 319 (1999) S. 245-249.
- Plagemann, A. et al.: In: *Diabetes Care* 25 (2002) S. 16-22.
- Plagemann, A. et al.: In: *J Nutr* 130 (2000) S. 2582-2590.
- Plagemann, A. et al.: In: *Brain Res* 836 (1999) S. 146-55.
- Plagemann, A. et al.: In: *J Neuroendocrinol* 11 (1999) S. 541-6.
- Plagemann, A. et al.: In: *NeuroReport* 10 (1999) S. 3211-3216.
- Pettitt, D.J. et al.: In: *N Engl J Med* 308 (1983) S. 242-5.
- Ravelli, G.P. et al.: In: *N Engl J Med* 295 (1976) S. 349-53.
- Silverman, B.L. et al.: *Diabetes Care* 18 (1995) S. 611-17.
- Stettler et al.: In: *Pediatrics* 109 (2002) S. 194-99.
- Schmidt, I. et al.: In: *Am J Physiol - Physiol Genomics* 3 (2000) S. 113-120.
- Schmidt, I. et al.: In: *Int J Obesity* 25 (2001) S. 1168-1174.
- Whitaker, R.C./Dietz, W.H.: In: *J Pediatr* 132 (1998) S. 768-776.

PD Dr. Klaus Mohnike

Zentrum für Kinderheilkunde, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

## Intrauterine Wachstumsverzögerung und ihr Einfluss auf das Risiko chronischer Erkrankungen

### Lightweights have it harder

#### Intrauterine developmental delay and its influence on the risk chronic diseases

##### Zusammenfassung

Die Assoziation zwischen vorgeburtlicher Wachstumsverzögerung und chronischen Erkrankungen im Erwachsenenalter konnte durch zahlreiche Untersuchungen nachgewiesen werden. Erkrankungen des metabolischen Syndromkomplexes wie Hypertonie, Typ-2-Diabetes, Fettstoffwechselstörungen und Hyperandrogenismus sind in dieser Population häufiger. Eine veränderte Stoffwechsel-, „Programmierung“ in kritischen Phasen der fetalen und früh-postnatalen Entwicklung wurde als Ursache dieser Erkrankungen postuliert. Während die Arbeitsgruppe um Barker den vorgeburtlichen „Sparhaushalt“ vermutet, wurde von der Arbeitsgruppe um Dörner die verstärkte postnatale Gewichtszunahme ursächlich für die Symptomatik im Erwachsenenalter angeschuldigt.

Um diesen epidemiologischen Zusammenhang für eine präventivmedizinische Strategie zu nutzen, ist die weitere Erforschung der kausalen Zusammenhänge notwendig. Über 70 Syndrome sind mit einer vorgeburtlichen Wachstumsverzögerung verbunden. Neben monogen und polygen determinierten Syndromen haben tierexperimentelle und klinische Studien gezeigt, dass spezifische Genpolymorphismen das Krankheitsrisiko beeinflussen. Grundsätzlich sind Kofaktoren („confounder“) wie die sozioökonomischen Bedingungen, genetisch bedingte Krankheiten der Mutter und des Kindes von solchen Variablen abzugrenzen, die potenziell beeinflussbar sind.

##### Abstract

The association between developmental delay before birth and chronic diseases in the adult years has been demonstrated in numerous studies. Diseases of the metabolic syndrome complex, such as hypertension, type 2 diabetes, disorders of fat metabolism and hyperandrogenism are more common in this population. An altered metabolic “programming” in critical phases of fetal and early postnatal development has been postulated as a cause of these diseases. While Barker's group suspect the prenatal “balance”, the group of Dörner accuse intensified postnatal weight gain for being responsible for the symptoms in adult years.

In order to use these epidemiological connections for a preventative medical strategy, further research into the causes is necessary. Over 70 syndromes are related to prenatal developmental delay. In addition to monogenically and polygenically determined syndromes, animal experiments and clinical studies have shown that specific genetic polymorphisms influence disease risk. Fundamentally, cofactors (confounders) which may have an influence, such as socioeconomic circumstances, have to be separated from genetically determined diseases of mother and child.

### Intrauterine Wachstumsverzögerung

Von 750.000 Geburten pro Jahr in Deutschland sind etwa 20.000 von einer vorgeburtlichen Wachstumsverzögerung betroffen. In zahlreichen epidemiologischen Studien wird diese pränatale Gedeihstörung mit chronischen Krankheiten im Erwachsenenalter in Bezie-

hung gebracht. In dieser Population sind vor allem Fettstoffwechselstörungen, chronische ischämische Herzkrankheiten, die Insulinresistenz, eine gestörte Glucosetoleranz, der Typ-2-Diabetes und Bluthochdruck häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung. Ein weiterer Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen vorgeburtlicher Wachstumsverzögerung

und Hypertonie gibt der Befund einer vorzeitigen Aktivierung der Nebennierenrinde. Neben der Krankheitsprävention hat die Untersuchung dieser Patientengruppe auch therapeutische Relevanz, da bei etwa zehn Prozent ein permanenter Kleinwuchs beobachtet wurde. Da es sich um eine sehr heterogene Gruppe handelt, ist die erhöhte Prävalenz der Befunde zunächst nicht auf einzelne Ursachen zurückzuführen.

### Ursachen der Assoziation

- › genetischer Defekt
- › **pränatale** Prägung (Barker-Hypothese)
- › überproportionale **postnatale** Gewichtszunahme
- › weitere postnatale Faktoren

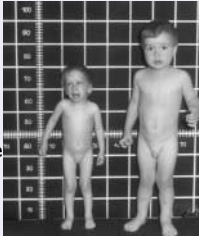


Abb. 1: Morbidität bei SGA im Erwachsenenalter.

### Intrauterine Wachstumsverzögerung kann viele Ursachen haben

Ausgangspunkt der fetalen Gedeihstörung sind Erkrankungen der Schwangeren, der Plazenta oder des Feten selbst bzw. kombinierte Störungen. Eine Erfassung der Ursachen für eine Assoziation zwischen SGA und metabolischem Syndrom muss zunächst diese Faktoren berücksichtigen.

(1) Mehrlingsgeburten sind mit einer verminderten fetalen Wachstumsrate assoziiert. Auch eine proteinarme Ernährung, Hypoxie, Gefäßschäden, Nierenerkrankungen oder ein mütterlicher Diabetes können Wachstumsverzögerungen bewirken. Wichtig sind außerdem Umweltfaktoren, etwa Alkohol und Drogen: Ein Kind mit einem fetalen Alkoholsyndrom hat ein um etwa 1.000 Gramm niedrigeres Geburtsgewicht als ein Kind, dessen Mutter in der Schwangerschaft keinen Alkohol getrunken hat. Rauchen ist für etwa 300 Gramm fehlendes Geburtsgewicht verantwortlich.

(2) Genetische Störungen oder fetale/plazentare Infektionen wie die Toxoplasmose, Zytomegalie, HIV, Röteln u. a. sind zu beachten. In der ärztlichen Praxis ist es aber nicht selten, dass Chromosomenveränderungen und Fehlbildungen verschiedener Art weder bei der Geburt noch später erkannt werden. So wird das Ullrich-Turner-Syndrom (etwa 1:3.500 weibliche Neugeborene) häufig verkannt, jedoch sind

Adipositas, Glucoseintoleranz, Hypertonie und Kleinwuchs charakteristisch.

(3) Ursachen, die in der Schwangerschaft wirksam sind, können die Entwicklung des Kindes auch später beeinflussen: Eine Frau, die in der Schwangerschaft raucht, wird auch danach nicht aufhören. Und eine Frau, die Medikamente nimmt und diese über die Muttermilch an ihr Kind weitergibt, hat wahrscheinlich auch schon in der Schwangerschaft diese Medikamente genommen.

### Mutter

- ✓ Schwangerschaft: Anzahl, Mehrlinge u. a.
- ✓ Ernährung
- ✓ Hypoxie
- ✓ Gefäßschäden
- ✓ Nierenerkrankungen
- ✓ Diabetes mellitus u. a. Stoffwechselstörungen
- ✓ Umweltfaktoren
- ✓ Medikamente

### Plazenta

- ✓ Bis zur 36.-38. Woche paralleles Wachstum von Fetus und Plazenta, dann Rückbildung
- ✓ Fetales Wachstum korreliert mit Plazentagewicht und Kapillaroberfläche
  - ✓ Plazentainsuffizienz
  - ✓ Infarkt
  - ✓ Abbruch
  - ✓ Gefäßveränderungen

### Fetal

- ✓ Hormone, Wachstumsfaktoren
- ✓ Chromosomenveränderungen
- ✓ Angeborene Stoffwechselerkrankungen
- ✓ Fehlbildungen
- ✓ Infektionen

Neerhoff MG. Clin Perinatol. 1995;22:375.  
Pollak RN, Divon MY. Clin Obstet Gynecol. 1992;35:99.

Abb. 2: Ursachen für IUGR.

Diese Differenzierung ist wichtig, um sinnvolle präventive Programme zu entwickeln, die von der Proteinzufuhr während der Schwangerschaft bis zur Ernährung des jungen Säuglings reichen. Große Bedeutung für die Assoziation zwischen vermindertem Geburtsgewicht und Erkrankungen des Erwachsenen hat möglicherweise auch die postnatale Überernährung, das

heißt, weniger die pränatale Gedeihstörung als die postnatale überproportionale Gewichtszunahme sind für die Erkrankung im Erwachsenenalter bedeutsam.

### Viel zitiert: Die Barker-Hypothese

Während die Assoziation vielfach bestätigt wurde, ist der kausale Zusammenhang weithin unklar und durch sehr unterschiedliche Hypothesen erklärt. In der sehr populären Barker-Hypothese wird die pränatale Situation des Mangelstoffwechsels auf eine lebenslang wirksame Programmierung übertragen.

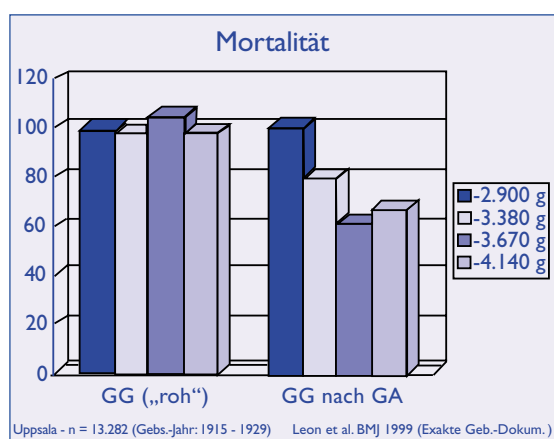


Abb. 3: Koronare Herzkrankungen.

Die Assoziation von koronarer Herzkrankheit und vorgeburtlicher Wachstumsverzögerung geht auf die ständig zitierte Untersuchung von Barker zurück: Aus einer Geburtskohorte in England wurden 15.726 Erwachsene befragt und deren Angaben mit dem Geburtsgewicht korreliert. Dabei stellte er ein zweifach erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheiten fest, wenn eine intrauterine Wachstumsverzögerung vorgelegen hatte. Er hat das Ergebnis an einer anderen Kohorte überprüft, bei der sich eine ähnliche Assoziation ergab. Doch wenn 50- bis 70-Jährige mit einer chronisch ischämischen Herzkrankheit nach ihrem Geburtsgewicht befragt werden, ist das eine unsichere Sache, weil fast immer keine dokumentierten Angaben über Geburt und Schwangerschaftsverlauf existieren. So war es auch bei Barker: Das Geburtsgewicht war nur bei 51 Prozent der Befragten dokumentiert, daher kommt es zu Ungenauigkeiten in der Auswertung.

Jedoch wurde die Barker-Hypothese in vielen anderen Populationen bestätigt, etwa in den USA in der nurses-study (= Krankenschwestern, die an einer Beob-

achtungsstudie teilnahmen). Auch hier wurde eine doppelte Häufigkeit koronarer Herzkrankungen bei ehemaligen Untergewichtigen im Vergleich zu den normalgewichtigen Neugeborenen beschrieben. Auch in vielen Studien in Entwicklungsländern konnte man diese Korrelation nachweisen. Am gründlichsten sind Arbeiten aus Skandinavien, bei denen man Folgendes zeigen konnte: Bezieht man nicht nur das Geburtsgewicht, sondern auch die Schwangerschaftswoche in die Analyse ein, stellt sich heraus, dass für eine Korrelation mit der Mortalität nicht allein das Geburtsgewicht ausschlaggebend ist, sondern auch das Gestationsalter, das heißt die Schwangerschaftsdauer.

Entsprechend der Barker-Hypothese führt die pränatale Gedeihstörung zu einer permanenten Stoffwechselfprägung, die das Individuum zeitlebens auf einen „Sparhaushalt“ justiert. Dagegen sagen Kritiker von Barker: Warum soll gerade die Zeit vor der Geburt schädlich gewesen sein? Kann es nicht auch die Zeit nach der Geburt gewesen sein, die postnatale Gewichtszunahme? Um dies zu klären, wurden Männer über 65 in derselben Kohorte zur Glucosetoleranz untersucht. Es wurde festgestellt, dass der 2-Stunden-Wert in der Gruppe der ehemals untergewichtigen Neugeborenen zu 40 Prozent erhöht ist. Das heißt: 40 Prozent der ehemals untergewichtigen Neugeborenen haben eine gestörte Glucosetoleranz.

### Assoziation oder Kausalität ?

In unterschiedlichen Populationen wurden folgende Assoziationen gefunden: Intrauterin wachstumsverzögerte Neugeborene haben ein Risiko im Erwachsenenalter, das zweifach für chronische Herzkrankheiten, sechsfach für Typ-2-Diabetes und achtzehnfach für das metabolische Syndrom erhöht ist. Allerdings wurden in diesen Arbeiten oft Selektionsfehler vermutet, da meist nur ein kleiner Anteil untersucht wurde.

Das Geburtsgewicht kann auch ethnisch bedingt unterschiedlich sein. Kinder, die in Holland geboren werden, haben ein höheres Geburtsgewicht als Kinder, die in Peru in einer Höhe von über 3.000 Metern geboren werden. Das heißt, es gibt für die Assoziation zwischen Geburtsgewicht und späteren Erkrankungen, die zweifellos besteht, eben auch andere Erklärungen. Eine Frau, die in der Schwangerschaft alkoholisiert



ist, hat oft ein schlechteres sozioökonomisches Umfeld. Fast alle Faktoren, die in der Schwangerschaft eine Rolle spielen, sind auch später für das Kind wichtig, da es in dieser Umgebung aufwächst. Daneben finden sich einige Widersprüche in den Barker-Studien: So wurde die Korrelation zwischen Geburtsgewicht und chronisch ischämischer Herzkrankheit für Frauen nachgewiesen, nicht aber für Männer.

Tab. 1: Widersprüche der Barker-Studien.

Risiko für chronisch ischämische Herzkrankungen		
	Männer	Frauen
Geburtsgewicht	×	✓
Gewicht mit 1 Jahr	✓	×
Total Cholesterol	×	×
LDL:HDL	✓	✓
Blutdruck	×	×
Fibrinogen	×	×
Glukoseintoleranz	×	✓

### Magdeburger Kohortenstudie

In der ehemaligen DDR wurde es administrativ geregelt, alle Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht aus dem Umland von Magdeburg zentral in einem Frühgeborenenzentrum zu betreuen. Kinder von unter 2.500 Gramm Geburtsgewicht haben bei uns die ersten postnatalen Wochen erlebt. Dies war die Basis einer Kohortenstudie ohne Selektionsbias. Wir haben uns zunächst um Referenzkurven für Länge, Gewicht und Kopfumfang gekümmert und die Gruppe unterteilt in Kinder, die das fehlende Wachstum aufholen, und solche, die es nicht aufholen. Etwa zehn Prozent holen nie auf, von 2.000 bleiben etwa 200 permanent zu klein. Erfasst wurden die Geburtsjahrgänge 1969 bis 1978. Von 750 Kindern mit einem erniedrigten Geburtsgewicht haben wir 230 Endlängen erfasst. Die Ergebnisse: Es besteht eine enge Korrelation, ein starker genetischer Einfluss seitens der Eltern (Abb.). Fazit: Kleine Eltern haben eben häufig kleine Kinder.

Bei der Diskussion um den Zusammenhang von niedrigem Geburtsgewicht und späteren Herz-Kreislaufkrankheiten muss man diese enge familiäre Korrelation berücksichtigen. In der Folgestudie untersuchen wir die inzwischen 20- bis 30-Jährigen und ihre gesunden Geschwister in einem umfangreichen Programm zu kardiovaskulären Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen

sowie zur Lebensqualität. Interessanterweise spielte die Fettsucht bei den bisher untersuchten 40 Probanden keine große Rolle. Auch Fettstoffwechselstörungen waren nur vereinzelt vorhanden und konnten auch bei normalgewichtig geborenen Geschwisterkindern nachgewiesen werden. Der orale Glucose-toleranz-Test war bei 18 Normalgewichtigen und bei 40 Untergewichtigen normal; eine Insulinresistenz fand sich lediglich bei zwei. Der Einfluss der postnatalen Ernährung wird gegenwärtig untersucht.

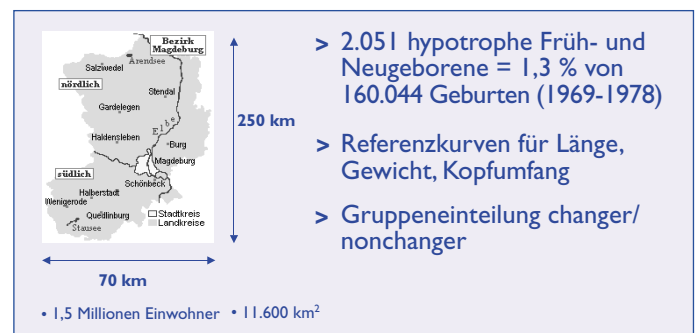


Abb. 4: Magdeburger Kohortenstudie.

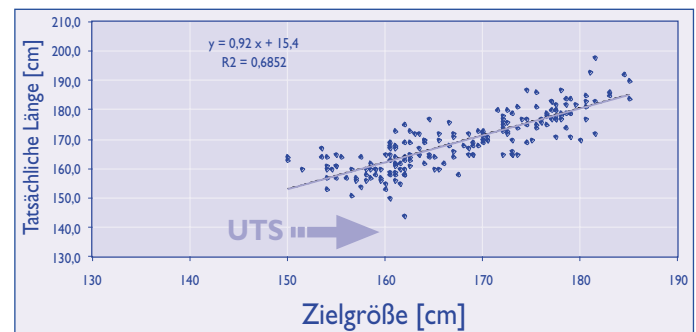


Abb. 5: Erwachsenenlänge und Elterngröße von 230 untergewichtigen Neugeborenen.

### Fazit

Es besteht zweifellos eine Assoziation zwischen pränataler Gedeihstörung und chronisch ischämischer Herzkrankheit, Störungen des Glucosestoffwechsels u. a. Erkrankungen im Erwachsenenalter. Neben fetalen Noxen gibt es mehr als 70 genetische Syndrome mit hoher Morbidität im Erwachsenenalter, die kausal zu berücksichtigen sind. Jede Hypothese, auch die Barker-Hypothese zur permanenten Prägung eines Sparhaushaltes, muss diese Ursachen berücksichtigen. Ein für die Prävention wichtiger tierexperimentell durch Plagemann et al. untersuchter Zusammenhang ist auch die postnatal überschießende Gewichtszunahme bei untergewichtigen Neugeborenen und Erkrankungen des Erwachsenen.

---

**Literaturhinweise**

Barker, D.J. et al.: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced foetal growth. In: *Diabetologia* 36 (1993) S. 62-67.

Cambien, F. et al.: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism modulates the consequences of in utero growth retardation on plasma insulin in young adults. In: *Diabetes* 47 (1998) S. 470-475.

Dörner, G./Plagemann, A.: Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. In: *Horm Metab Res* 26 (1994) S. 213-221.

Dunger, D.B. et al.: Association of the INS VNTR with size at birth. ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. In: *Nat Genet* 19 (1998) S. 98-100.

Ginsberg, H.N.: Insulin resistance and cardiovascular disease. In: *J Clin Invest* 106 (2000) S. 453-458.

Hales, C.N. et al.: Foetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. In: *Br Med J* 303 (1991) S. 1019-1022.

Ibanez, L. et al.: Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced foetal growth. In: *J Clin Endocrinol Metab* 83 (1998) S. 3558-3562.

Jaquet, D. et al.: Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. In: *J Clin Endocrinol Metab* 85 (2000) S. 1401-1406.

Lascaux-Lefebvre, V./Ruidavets, J./Arveiler, D. et al.: Influence of parental history of hypertension on blood pressure. In: *J Human Hypertension* 13 (1999) S. 631-636.

Leger, J. et al.: Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. In: *Br Med J* 315 (1997) S. 341-347.

Leger, J. et al.: Syndrome X: a consequence of intrauterine malnutrition? In: *J Pediatr Endocrinol Metab* 13 (2000) S. 1257-1259.

Lindsay, R.S. et al.: Type 2 diabetes and low birth weight: the role of paternal inheritance in the association of low birth weight and diabetes. In: *Diabetes* 49 (2000) S. 445-449.

Ong, K.K. et al.: Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. In: *Br Med J* 320 (2000) S. 967-971.

Plagemann, A. et al.: Perinatal elevation of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome x-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. In: *Brain Res* 836 (1999) S. 146-155.

Plagemann, A. et al.: Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. In: *Neuro Report* 10 (1999) S. 3211-3216.

Ravelli, A.C./Stein, Z.A./Susser, M.W.: Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. In: *New Eng J Med* 295 (1976) S. 349-353.

Prof. Dr. Renate Bergmann

Klinik für Kinderheilkunde, Charité, Berlin

## Bedeutung der mütterlichen Ernährung für die intra- und extrauterine Entwicklung des Kindes

### Prevention starts in the womb

### The importance of maternal nutrition for intra- and extrauterine development of the child

#### Zusammenfassung

Die Ernährung in der Schwangerschaft hat kurz- und langfristige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes. Problematisch ist sowohl ein erniedrigtes als auch ein erhöhtes Geburtsgewicht. Hauptursachen einer fetalen Unterernährung ist eine Plazenta-insuffizienz bei rauchenden Müttern. Hauptursache einer Makrosomie ist ein zu hohes Anfangsgewicht und eine übermäßige Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Beide Konstellationen erhöhen das Risiko dieser Kinder für Adipositas, Typ-2-Diabetes und koronare Herzkrankheiten. Gegensteuern lässt sich mit Bewegung und mit maßvoller Ernährung. Sie ist für alle Schwangeren empfehlenswert, vor allem aber für übergewichtige. In Deutschland herrscht für manche Mikronährstoffe ein „hidden hunger“, vor allem für Folsäure und Eisen. Durch entsprechende Präparate lassen sich spätere Gesundheitsprobleme des Kindes verhindern. Für Jod hat sich die Versorgungslage in den letzten Jahren dagegen entspannt.

#### Abstract

Nutrition during pregnancy has short- and long-term effects on the health of the child. Both reduced and increased birth weights are problematic. The most important cause of fetal malnourishment is placental insufficiency in smoking mothers, while the most important cause of macrosomy is increased starting weight and excessive weight gain in pregnancy. Both constellations increase the risk of obesity, type 2 diabetes and coronary heart disease in the children. This can be counteracted with exercise and moderate nourishment. This is recommendable for all pregnant women, especially for the overweight. In Germany, a „hidden hunger“ prevails for a number of micronutrients, especially for folic acid and iron. The corresponding preparations allow for the prevention of later health problems for the children. In comparison, the situation regarding iodine provision has eased in recent years.

#### Ernährungszustand der Mutter

Der Ernährungszustand der Mutter lässt sich an zwei Faktoren festmachen: am Body Mass Index (BMI) und der Gewichtszunahme in der Schwangerschaft. Der BMI ist ein Indikator für den langfristigen Ernährungszustand, die Gewichtszunahme für die Nahrungszufuhr in der Schwangerschaft. Bereits vor längerer Zeit wurde gezeigt, dass das Geburtsgewicht des Kindes vom Ausgangsgewicht der Mutter bzw. dem BMI vor der Schwangerschaft abhängig ist (Abrams, Laros 1986). Das entstehende Kind profitiert von den Reserven, die seine Mutter schon vor der Schwangerschaft angesammelt hat und außerdem von dem, was sie in der Schwangerschaft isst. Je dünner die Mutter zu Beginn der Schwangerschaft ist und je mehr sie zunimmt, desto mehr wiegt das Neugeborene (Institute of Medicine 1990).

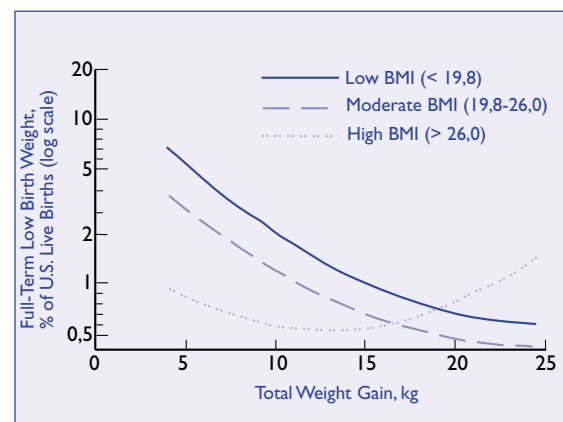


Abb. 1: Prozentualer Anteil an Neugeborenen (Einlingen) mit niedrigem Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom mütterlichen Ausgangs-Body-Mass-Index und ihrer Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (aus Institute of Medicine: Nutrition During Pregnancy. National Academy Press Washington DC, 1990).

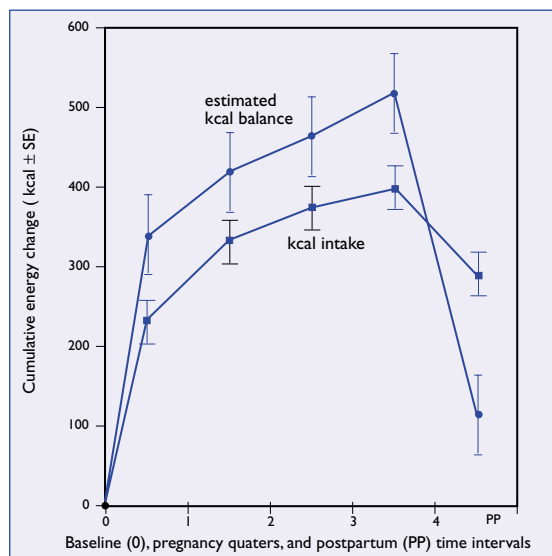


Abb. 2: Zusätzlicher Energiebedarf und zusätzliche Energieaufnahme während des Schwangerschaftsverlaufes (aus Brown, J.E./Kahn, S.B.: Maternal nutrition and their outcome of pregnancy. Clinics in Perinatology 24 (1997) S. 433-448).

### Mehr Kinder mit erniedrigtem Geburtsgewicht in Deutschland

Zum niedrigen Geburtsgewicht führt eine Frühgeburt oder eine intrauterine Wachstumsrestriktion (Kramer et al. 2000). Eine Analyse der Perinatalstatistik Berlins aus den vergangenen zehn Jahren zeigt, dass die Zahl und der Anteil der Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht zunehmen (Bergmann et al. 2001). Andere Indikatoren für die Bevölkerungsgesundheit in Deutschland, wie Mütter- oder Säuglingssterblichkeit, haben einen fallenden Trend, was eine günstige Entwicklung anzeigt. Neben Frühgeburten sind Mehrlingsgeburten an der Zunahme des niedrigen Geburtsgewichtes beteiligt. Dies spiegelt die Aktivität der Reproduktionsmedizin wider. Häufig ist für das Geburtsgewicht jedoch die Konstitution verantwortlich. Eine der Ursachen für eine „short stature“ ist eine kleine Mutter: Kleine Mütter bekommen kleine Kinder, die eher klein bleiben.

### Plazentainsuffizienz durch Rauchen

Eine intrauterine Wachstumsrestriktion ist vorwiegend plazentar bedingt, und der größte Anteil lässt sich durch Rauchen erklären (Nordentoff et al. 1996, Kramer et al. 2000). Rauchen führt zur Unterversorgung des wachsenden Fetus, weil es durch eine Verengung der Gefäße eine Plazentainsuffizienz und

damit eine Minderversorgung mit Sauerstoff und Blut bewirkt.

Eine andere Ursache für eine intrauterine Wachstumsverzögerung ist die schwangerschaftsbedingte Hypertonie: Auch sie geht mit einer Minderversorgung durch die Plazenta einher. Zudem gibt es ethnische Gründe: Aus Afrika stammende Amerikaner haben kleinere Neugeborene, schwarze Kinder haben also ein geringeres Geburtsgewicht bei gleicher Größe. Eine Rolle spielt außerdem, ob eine Frau ihr erstes Kind bekommt oder schon mehrere Geburten hatte. Mit jedem Kind steigt das Geburtsgewicht an: Die Mutter sammelt Energiereserven und erzeugt dadurch größere Kinder. Alkohol und Drogen sind natürlich Faktoren, die zu einem verminderten Geburtsgewicht führen, aber ein Teil der Ursachen ist unbekannt. Auch kongenitale Fehlbildungen können eine Rolle spielen, wenn ein Kind zu klein auf die Welt kommt oder wachstumsrestringiert ist. Bei Frühgeborenen sind genitale Infektionen bedeutsam, zum großen Teil sind die Ursachen allerdings unbekannt (Kramer et al. 2000).

### Erst wenn die Mutter genug Reserven hat, gibt sie dem Kind etwas ab

Die mütterlichen Reserven, ihr Ausgangsgewicht, entscheiden darüber, ob dem Kind wirklich zugute kommt, was sie isst. Es gibt eine Nachanalyse von weltweiten Studien, in denen Mütter Kaloriensupplemente erhielten mit dem Ziel, das Geburtsgewicht ihrer Kinder zu erhöhen (Kramer et al. 1993). In manchen Ländern gelang es nicht. In anderen Ländern, etwa bei den zierlichen Thai-Müttern, haben Energiesupplemente durchaus bewirkt, dass seltener ein niedrigeres Geburtsgewicht auftrat. Die Gesamtanalyse vermittelte jedoch den Eindruck, dass Energiesupplemente nicht so sehr viel bringen und wenn, dann offensichtlich nur bei den Frauen, die zu Beginn der Schwangerschaft nicht genug Reserven hatten.

Eine Studie in Guatemala hat gezeigt, dass Nahrungssupplemente bei Müttern nicht viel bewirkten. Bei der statistischen Nachanalyse fiel Folgendes auf: Bei der Betrachtung aller reproduktiven Zyklen zeigte sich, dass die Mütter zwischen der einen und der nächsten Gravidität unterschiedlich viel Gewicht zulegten und die Geburtsgewichte zwischen der einen und der benachbarten Schwangerschaft verschieden waren (Winkvist

et al. 1998). Die Studie war in vier Dörfern durchgeführt worden: In zwei Dörfern bekamen die Frauen ein nährstoffreiches, hochkalorisches Supplement, in den anderen zwei Dörfern eine niedrigkalorische Limonade. Es wurde registriert, was die Mütter bis zum nächsten Zyklus gegessen hatten. Die Auswertung der Daten ergab: Das mütterliche Gewicht war signifikant erhöht bei den Frauen, die das hochkalorische Energiesupplement erhalten hatten. Ob auch das Kind davon profitierte, hing davon ab, ob das mütterliche Gewicht beim Beginn der vorhergehenden Schwangerschaft verglichen zur nächsten hoch oder niedrig war. Die Mutter bediente sich zuerst selbst, sie wurde bis zur nächsten Schwangerschaft dicker. Erst wenn sie genug Gewicht hatte, gab sie dem Kind etwas ab.

Aber wo gibt es denn bei uns noch zu dünne Mütter, denen man rät, viel zu essen, damit das Kind ausreichend groß wird (Kramer 1998)? Das sind Ausnahmefälle. Die meisten Frauen haben hier zu Lande ein gutes Gewicht oder sie sind zu dick.

### Wie entwickeln sich Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht?

Tab. 1: Konstanz der fettfreien Körpermasse (lean body mass) im Kindesalter bei 86 Kindern von 7,4 ± 1,9 Jahren und 78 Jugendlichen von 14,8 ± 0,9 Jahren. Multivariate Regressionsanalyse, in der für Alter, Sozialstatus, körperliche Aktivität, körperliche Reife und Größe kontrolliert wurde.  $\beta$  = Änderung der Körperzusammensetzung je Geburtsgewichtseinheit (Z-Score).

	$\beta$	P
<b>Kinder</b>		
fettfreie Körpermasse	0,3	0,04
Fettmasse	0,04	0,24
Body Mass Index	0,4	0,06
<b>Jugendliche</b>		
fettfreie Körpermasse	1,3	0,04
Fettmasse	0,04	0,24
Body Mass Index	0,4	0,08

(Nach Singhal, A. et al.: In: Am. J. Clin. Nutr. 77 (2003) S. 726)

In einer Studie in England an 78 Jugendlichen und 86 Schulkindern wurde ausgewertet, wie sich Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht entwickeln (Singhal et al. 2003). Untersuchungskriterien waren die Hautfaldendicke und die Fettmasse. Bei den Jugendlichen blieb die fettfreie Körpermasse konstant. Das heißt, das zierliche Kind bleibt zierlich, aber es kann Fett zulegen. Bei den Schulkindern fanden sich ähnliche Zusammenhänge. Die fettfreie Körpermasse des Neugeborenen und des Schulkindes zeigten einen signi-

fikanten Zusammenhang. Die Fettmasse hatte nichts mit dem Gewicht am Anfang zu tun. Die Knochen, Muskeln und Organe eines kleinen Kindes bleiben klein. Wird dieses Kind überernährt, dann wird es fett, bekommt eine Stammfettsucht und ein metabolisches Syndrom.

### Übergewichtige Mutter – hohes Geburtsgewicht – übergewichtiges Kind

In Deutschland nimmt nicht nur das niedrige Geburtsgewicht zu, auch die Makrosomiehäufigkeit steigt an (Bergmann et al. 2003). Warum ist das so? Einflussfaktoren sind die Größe der Mutter, ihr Alter, ihre Parität, der mütterliche BMI, ihre Gewichtszunahme, die Diabeteshäufigkeit. Die letzten drei Faktoren kann man beeinflussen. Günstig ist, wenn eine Frau nicht mit so viel Körpermasse in die Schwangerschaft startet, das heißt, wenn sie nicht übergewichtig ist und nicht so viel zunimmt. Jede Schwangere sollte aber zunehmen, selbst eine sehr dicke Frau sollte mindestens sieben Kilo zunehmen, weil dies häufiger zu einem günstigen Schwangerschaftsausgang führt (Institute of Medicine 1990).

Die Ergebnisse an 1.300 Kindern aus der multizentrischen Allergiestudie zeigten, dass nicht nur das Übergewicht der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft das Risiko eines Kindes mit sechs Jahren adipös zu sein um das Dreifache erhöht, sondern das Rauchen in der Schwangerschaft es auf das Doppelte erhöht, während ein hoher Sozialstatus gegenüber einem niedrigen es um die Hälfte senkt (Bergmann et al. 2003).

Ende der 70er-Jahre haben wir eine Studie durchgeführt, bei der die Frage geklärt werden sollte, ob Kinder diabetischer Mütter oder Väter später unterschiedlich dick werden. Wir haben das Übergewicht und die Hautfaldendicken gemessen (Bergmann et al. 1984): Kinder diabetischer Mütter waren sehr viel häufiger übergewichtig als Kinder diabetischer Väter. Sie hatten auch höhere Geburtsgewichte.

Eine neue Studie fasst alle diese Erkenntnisse zusammen. Die Kinder der Krankenschwestern aus der „Nurses Health Study“ wurden gefragt, wie viel sie turnen, wie lange sie täglich fernsehen – nach Faktoren also, deren Einfluss auf das Körpergewicht und

die Fettsucht bekannt ist. In die Auswertung dieser Daten wurde auch das Gewicht der Mutter und ihre Zunahme in der Schwangerschaft einbezogen. Das höhere Geburtsgewicht per se, der mütterliche Diabetes und der mütterliche BMI waren Risikofaktoren für späteres Übergewicht (Gillman et al. 2003).

### **Intelligenz korreliert mit dem Geburtsgewicht**

In einer Studie in Dänemark, wo die Menschen groß sind und ein Geburtsgewicht von über 4.000 g nicht ungewöhnlich ist, fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Intelligenz von Rekruten und ihrem Geburtsgewicht (Sörensen et al. 1997). Je größer, kräftiger und schwerer ein Neugeborenes war, desto intelligenter war es später – allerdings galt dieser Zusammenhang nur bis zu 4.200 Gramm.

Im Diabeteszentrum in Chicago fand man, dass die Intelligenz von Kindern diabetischer Mütter davon abhängig war, wie gut die Mütter in der Schwangerschaft eingestellt waren: Je schlechter die Stoffwechsellkontrolle der Mutter, desto geringer war der Intelligenzquotient (Rizzo et al. 1997).

### **Sport in der Schwangerschaft schützt vor Insulinresistenz**

In New York wurde untersucht, wie der BMI der Mütter am Anfang der Schwangerschaft mit der Diabetesrate zusammenhängt (Dye et al. 1997). Bei denen, die in der Schwangerschaft keinen Sport getrieben hatten, stieg ab einem BMI von 30 die Diabetesprävalenz steil an. Bei den Sport treibenden dagegen betrug die Diabetesrate bei Schwangeren mit hohem BMI kaum mehr als bei denen mit normalem BMI. Das heißt, Sport trägt dazu bei, die physiologische Insulinresistenz der Schwangerschaft zu überwinden und schützt vor Schwangerschaftsdiabetes.

### **Nahrungssupplemente**

In unserer Überflusgesellschaft gibt es einen hidden hunger, einen Mikronährstoffmangel.

### **Folsäure**

Die Folsäure wurde 1930 von einer Frau Willis ent-

deckt und nach ihr zunächst „Willis-Faktor“ genannt (Czeizel 1995). Später wurde entdeckt, dass Neuralrohrdefekte gehäuft in armen Gegenden vorkamen, in denen die Menschen wenig Obst und Gemüse verzehrten, sich vorwiegend von „Fish & Chips, Pies and Marmelade“ ernährten und außerdem Bleirohre in der Wohnung hatten (Bound et al. 1997). Blei interferiert metabolisch mit Zink. Sowohl Zink als auch Folsäure sorgen für eine geordnete Entwicklung von embryonalen Strukturen. Zum Beispiel erfolgt der Schluss des kindlichen Neuralrohres mit 21 Tagen. Dazu ist die Anwesenheit von genügend Folsäure und Zink nötig. In randomisierten Studien hat sich gezeigt, dass die Häufigkeit von Neuralrohrdefekten zurückging, wenn die Frauen genügend Folsäure über Multivitaminpräparate aufgenommen hatten (MCR 1991). Auch kardiovaskuläre und andere Fehlbildungen wurden offensichtlich durch die Gabe von Multivitaminpräparaten seltener (Czeizel 1995). Folsäure muss bereits vier Wochen vor der Schwangerschaft und in den ersten zehn Wochen gegeben werden. Das heißt, eine Frau sollte in die Schwangerschaft mit hinreichenden Folsäurereserven starten, denn gerade in den ersten Tagen und Wochen weiß sie in der Regel noch nichts von ihrer Schwangerschaft (Koletzko, von Kries 1995).

In USA werden Cerealien mit Folsäure angereichert (Honein et al. 2001), bei uns gibt es seit kurzem ein Salz, das Folsäure enthält, und im Herbst dieses Jahres wird ein entsprechendes Mehl auf den Markt kommen. Erwachsene brauchen 400 Mikrogramm Folsäure pro Tag, Schwangere zusätzlich 200 Mikrogramm, also insgesamt 600 Mikrogramm pro Tag (DACH 2000). Schwangere, die bereits ein Kind mit Neuralrohrdefekt geboren haben, brauchen wahrscheinlich höhere Folsäuremengen und bekommen zur Rezidivprophylaxe vier Milligramm täglich.

Wie weit wir von einer guten Folsäureversorgung der Schwangeren entfernt sind, zeigen Daten aus Berlin: 24 Prozent der Frauen einjähriger Kinder hatten erniedrigte Folsäurewerte im Serum und aus einer Befragung im Jahr 2001 ging hervor, dass nur die Hälfte der Frauen Folsäuresupplemente in der Schwangerschaft bekommen hatten (Bergmann et al. 2003).

### Jod

Kinder mit Jodmangel haben alle Symptome einer verminderten Schilddrüsenfunktion. In einer Gegend in China mit endemischem Jodmangel fand man einen verminderten Kopfumfang von Kindern in den ersten Lebensmonaten als Ausdruck eines geringeren Gehirnwachstums (Xue et al. 1994). Wurden bereits die Mütter in der Schwangerschaft mit Jod supplementiert, dann wirkte sich dies auf das Kopfwachstum der Kinder am günstigsten aus, wenn Jod möglichst früh in der Schwangerschaft gegeben wurde. In anderen Untersuchungen in einem Jodmangelgebiet wurde bereits jungen Mädchen Jod intramuskulär verabfolgt. Ihre Kinder hatten später viel bessere Überlebenschancen als die von Müttern, die statt dessen ein Placebo erhalten hatten (Pharoah 1991). Bei uns wird Jodsalz angeboten und selbst bei der industriellen Herstellung von Lebensmitteln verwandt. Inzwischen ist die Jodversorgung in der Bundesrepublik befriedigend (Roth et al. 2001). Der Arbeitskreis Jodmangel empfiehlt ein niedrigeres Jodsupplement in der Schwangerschaft, sofern die Schwangere immer Jodsalz benutzt hat.

### Vitamin B<sub>12</sub>

Gestillte Kinder streng vegetarischer Mütter, die weder Fleisch noch andere tierische Produkte essen, können neurologische Defekte entwickeln als Zeichen eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels (Kühne et al. 1991; von Schenk et al. 1997). Bei Veganerinnen muss man an einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel denken, der unbemerkt langfristige Auswirkungen auf das Kind haben kann.

### Eisen

Auch der Eisenbedarf steigt in der Schwangerschaft, die Absorption reicht nicht aus, um den Bedarf zu sättigen. Wir haben in Berlin bei Schwangeren, bei Müttern nach der Geburt und auch bei einjährigen Kindern häufig Zeichen für einen zellulären Eisenmangel gefunden (Bergmann et al. 2002). Die langfristige Eisenversorgung des Kindes hängt von den Reserven ab, die es von der Mutter mitbekommen hat, das heißt, von ihrer Eisenversorgung in der Schwangerschaft. Auch Eisen ist für die Gehirn- und Intelligenzentwicklung notwendig (Algarin et al. 2003). Deshalb sind Eisensupplemente in der Schwangerschaft empfehlenswert.

### Fettsäuren

Fettsäuren spielen eine wichtige Rolle für die Entwicklung des Kindes (Cheruku et al. 2002). Aus ihnen werden wichtige Gewebshormone und Botenstoffe gebildet. Die Docosahexaensäure (DHA), eine langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäure, ist ein Baustoff der Zellwände im Nervengewebe. Kürzlich wurde beschrieben, dass in Populationen mit hohem Fischkonsum (Omega-3-Fettsäuren) seltener postpartale Depressionen vorkommen (Hibbel 2002). In Norwegen zeigte eine Nachuntersuchung von Frauen, die in der Schwangerschaft randomisiert Lebertran (Omega-3-Fettsäuren) oder Corn oil erhalten hatten, dass dies vier Jahre später am Intelligenzquotienten des Kindes ablesbar war (Helland et al. 2003): Die Entwicklungsquotienten waren signifikant besser, wenn die Mütter Lebertran bekommen hatten.

### Probiotische Bakterien

In einer finnischen Untersuchung bekamen Mütter in der Schwangerschaft zwei bis vier Wochen vor der Entbindung und bis zu sechs Wochen nach der Geburt ein Probiotikum, nämlich *Lactobacillus GG*. Das endogene Ekzem bzw. die Neurodermitis kam bei ihnen nur noch halb so häufig vor wie in einer Kontrollgruppe (Kalliomäki et al. 2001).

### Fazit

Die Ernährung in der Schwangerschaft hat intra- und extrauterine Konsequenzen. Eine kalorische Unterversorgung ist bei uns eher selten und kommt zum Beispiel bei Frauen vor, die strenge Diäten einhalten. Eine intrauterine Unterversorgung ist bei uns vorwiegend plazentar bedingt, etwa durch Rauchen. Eine kalorische Überversorgung kann direkt oder verstärkt durch mütterlichen Diabetes beim Kind ebenfalls zu Diabetes und dauerhafter metabolischer Prägung führen. Adipositas und Diabetes sind die Folgen. Eine Unterversorgung mit bestimmten Vitaminen und Spurenelementen kann beim Kind zu bleibenden Schäden führen. Deshalb sind niedrig dosierte Supplemente für alle Schwangeren empfehlenswert.

**Literaturhinweise**

- Algarin, C./Peirano, P./Garrido, M. et al.: Iron deficiency anemia in infancy: Long-lasting effects on auditory and visual system functioning. In: *Pediatr Res* 53 (2003) S. 217-223.
- Bergmann, K.E./Bergmann, R.L./Eisenberg, A.: Offspring of diabetic mothers have a higher risk for childhood overweight than offspring of diabetic fathers. In: *Nutr Res* 4 (1984) S. 545-552.
- Bergmann, K.E./Bergmann, R.L./von Kries, R. et al.: Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast feeding. In: *Int J Obes* 27 (2003) S. 162-172.
- Bergmann, R.L./Richter, R./Dudenhausen, J.W.: Warum nimmt die Prävalenz von niedrigem Geburtsgewicht zu? In: *Geburtsh Frauenheilkd* 61 (2001) S. 686-691.
- Bergmann, R.L./Gravens-Müller, L./Hertwig, K. et al.: Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany. In: *Europ J Obstet Gynecol* 102 (2002) S. 155-160.
- Bergmann, R.L./Richter, R./Bergmann, K.E. et al.: Secular trends in neonatal macrosomia in Berlin: influences of potential determinants. In: *Pediatr Perinatal Epidemiol* 17 (2003) S. 244-249.
- Bergmann, R.L./Schütz, C./Bergmann, K.E. et al.: Folsäureversorgung von jungen Frauen in Berlin. In: *Vorbereitung*.
- Bound, J.B./Harvey, P.W./Francis, B.J. et al.: Involvement of deprivation and environmental lead in neural tube defects: a matched case-control-study. In: *Arch Dis Child* 76 (1997) S. 107-112.
- Cheruku, S.R./Montgomery-Downs, H.E./Farkas, S.L. et al.: Higher maternal plasma docosahexaenoic acid during pregnancy is associated with more mature neonatal sleep-state pattern. In: *Am J Clin Nutr* 76 (2002) S. 608-613.
- DACH: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Frankfurt am Main: Umschau, Braus, 2000, S. 117-122.
- Dye, T./Knox, K.L./Aubry, R.H. et al.: Physical activity, obesity, and diabetes in pregnancy. In: *Am J Epidemiol* 146 (1997) S. 961-965.
- Gillman, M.W./Rifas-Shiman, S./Berkey, C.S. et al.: Maternal gestational diabetes, birth weight and adolescent obesity. *Pediatrics* 111 (2003) e221-e226.
- Helland, I./Smith, L./Saaren, K. et al.: Maternal supplementation with very long chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation. In: *Pediatrics* 111 (2003) e39-e44.
- Hibbel, J.: Seafood consumption, the DHA content of mother's milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-sectional ecologic analysis. In: *J Affective Disorders* 69 (2002) S. 15-29.
- Honein, M./Paulozzi, L.J./Mathews, T.J. et al.: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. In: *Jama* 285 (2001) S. 2981-2986.
- Institute of Medicine, National Academy of Sciences: *Nutrition during Pregnancy*. Washington DC: National Academy Press, 1990, S. 137-211.
- Kalliomäki, M./Salminen, S./Arvilommi, H. et al.: Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. In: *Lancet* 357 (2001) S. 1076-1079.
- Kramer, M.S./Séguin, L./Lydon, J. et al.: Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? In: *Paediatr Perinat Epidemiol* 14 (2000) S. 194-210.
- Kramer, M.S.: Maternal nutrition, pregnancy outcome and public health policy. In: *Can Med Ass* 159 (1998) S. 663-665.
- Nordentoft, M./Lou, H./Hansen, D. et al.: Intrauterine growth retardation and premature delivery: The influence of maternal smoking and psychosocial factors. In: *Am J Publ Health* 86 (1996) S. 347-353.
- Olsen, S.F./Secher, N.J./Tabor, A. et al.: Randomized clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. In: *Br J Obstet Gynecol* 107 (2000) S. 382-395.
- Pharoah, P.: Iodine deficiency disorders. In: Chandra, R.K. (ed): *Trace elements in nutrition of children*. II. Nestlé Nutrition Workshop Series 23 (1991) S. 91-104.
- Rizzo, T.A./Metzger, B.E./Dooley, S.L. et al.: Early malnutrition and child neurobehavioral development: Insights from the study of children of diabetic mothers. In: *Child Develop* 68 (1997) S. 26-38.
- Roth, C./Meller, J./Bobrzik, S. et al.: Die Jodversorgung des Neugeborenen. In: *Dsch Med Wschr* 126 (2001) S. 321-325.
- von Schenk, U./Bender-Götze, C./Koletzko, B.: Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. In: *Arch Dis Child* 77 (1997) S.137-139.
- Singhal, A./Wells, J./Cole, T.J. et al.: Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease. In: *Am J Clin Nutr* 77 (2003) S. 726-730.
- Sörensen, H.T./Sabrol, S./Rothman, K.J. et al.: Birth weight and cognitive function in young adult life: historical cohort study. In: *BMJ* 315 (1997) S. 401-3.
- Winkvist, A./Habicht, J.P./Rasmussen, K.E.: Linking maternal and infant benefits of a nutritional supplement during pregnancy and lactation. In: *Am J Clin Nutr* 68 (1998) S. 656-661.
- Xue-Yi, C./Xin-Min, J./Zhi-Hong, D.: Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. In: *N Engl J Med* 331 (1994) S.1739-1744.



Prof. Dr. Berthold Koletzko

Dr. von Haunersches Kinderspital, Universität München

## Neonatale Ernährung und ihre Auswirkungen auf die gesundheitliche Entwicklung

### Baby's health and pains!

### Neonatal nutrition and its effects on healthy development

#### Zusammenfassung

Die Ernährung des Säuglings spielt eine entscheidende Rolle für seine spätere Gesundheit, denn die Substratversorgung in diesem Alter hat ausgeprägte Langzeiteffekte auf das Nervensystem, die Immunfunktion, das Adipositasrisiko, die Knochengesundheit und andere Endpunkte. Optimal ist die Ernährung in den ersten Lebensmonaten mit Muttermilch: Gestillte Kinder haben im Vergleich zu nicht gestillten Kindern Vorteile in ihrer kognitiven Entwicklung, erkranken seltener an Magen-Darm-Infektionen, bösartigem Lymphdrüsenkrebs, Diabetes mellitus und Morbus Crohn. Stillen schützt außerdem vor späterem Übergewicht. Es gibt starke Anhaltspunkte, dass die Effekte auf das frühkindliche Wachstum durch die Zusammensetzung der Muttermilch erklärbar sind. In einer europäischen Multizenterstudie wird zurzeit die Rolle der unterschiedlichen Eiweißzufuhr gestillter und nicht gestillter Säuglinge auf endokrine Reaktionen, wie die Insulinausschüttung, untersucht. Eine bei flaschenernährten Kindern übliche höhere Eiweißzufuhr induziert eine erhöhte Insulinsekretion, die wiederum das Wachstum und die Differenzierung von Fettzellen stimuliert. Endgültige Ergebnisse werden 2011 erwartet.

Nach der Geburt spielt die Ernährung des Neugeborenen eine sehr wichtige Rolle. Wie prägend die Art der frühkindlichen Ernährung sein kann, weiß man von den Bienen: Königin und Arbeiterbienen unterscheiden sich nicht in der genetischen Ausstattung, sondern nur durch die Tatsache, dass die Larve der Königin in den ersten Tagen länger Gelée Royale, den vitamin- und nährstoffreichen Weiselfuttersaft, bekommt. Die Folgen: Arbeiterbienen leben nur sechs Monate, die Königin lebt drei Jahre und hat eine

#### Abstract

Infant nutrition plays a decisive role in later health, as provision of substrates at this age has distinct long term effects on the nervous system, immune function, risk of obesity, bone health and other end-points. Nourishment through mothers' milk in the first few months is optimal. Breast-fed children have advantages compared to non breast-fed children in terms of their cognitive development, less frequent infections of the stomach and intestines, malignant lymphoma, Diabetes mellitus and Crohn's disease. Additionally, breast feeding protects against later obesity. There are strong clues that the effects of the composition of mother's milk on early infant development are explicable. In an European multicentre study, the role of differences in protein provision between breast-fed and non breast-fed children on endocrine reactions, such as insulin distribution is currently being investigated. An increased influx of protein, typical for bottle-fed children, induces increased insulin secretion, which in turn stimulates growth and development of fat cells. Final results are expected in 2011.

ungeheure Reproduktivität. Die frühkindliche Ernährung entscheidet also, wer Königin wird und wer nicht.

Die Ernährung hat auch beim Säugling einen enormen Einfluss. Das liegt an den besonderen biologischen Bedingungen, vor allem an der rasanten Gewichtszunahme: Ein Neugeborenes verdoppelt sein Gewicht in vier bis fünf Monaten, ein Fetus im Mutterleib oder ein Frühgeborenes kann das bei der richtigen Ernährung sogar in nur sechs Wochen schaffen.

Man stelle sich das bei einem Erwachsenen vor: Anfang Juli wiegt er 70 kg, Mitte August 140 kg. Selbst wenn man jeden Tag eingeladen würde, könnte man das nicht schaffen. Für einen Fetus ist die Gewichtsverdoppelung in dieser kurzen Zeitspanne ganz normal. Das zeigt, welch große metabolische Leistung das ist und wie sehr das Kind abhängig von einer hochwertigen Substratversorgung ist.

Wegen seines raschen Wachstums braucht das Kind sehr viele Nährstoffe pro Kilogramm Körpergewicht, zum Beispiel dreimal mehr Energie als ein Erwachsener. Durch sein niedriges Geburtsgewicht hat es aber nur sehr geringe körpereigene Reserven. Zudem sind manche physiologische Funktionen noch unreif, etwa die Resorption von Nährstoffen und die Verstoffwechslung mancher Aminosäuren. Cystein zum Beispiel kann ein Neugeborenes nicht selbst produzieren, deshalb ist es in dieser Zeit essentiell. Auch die Konzentrationsfähigkeit der Niere ist beim Säugling noch unreif.

Es gibt also ganz besondere Anforderungen an die Ernährung und kritische Entwicklungsphasen der Gewebe und Organe, die Langzeiteffekte bewirken – sei es bei der neurologischen Entwicklung, auf das Immunsystem, auf die Entwicklung von Allergien, auf die Knochengesundheit und das Adipositasrisiko. Die Substratversorgung in diesem Alter ist wichtiger als in jeder anderen Lebensphase, und die Ernährung hat niemals größere Bedeutung als beim Säugling.

### Säuglingsernährung und Gehirnentwicklung

Kinder haben einen großen Kopf und ein großes Gehirn, das 14 Prozent des Körpergewichts ausmacht. Bei Erwachsenen sind es dagegen nur noch zwei Prozent. Weil es rasch wächst, braucht das Gehirn viel Substrat: Von der Geburt bis zum zweiten Lebensjahr erreicht es schon mehr als 80 Prozent des Erwachsenengewichts, während das Körpergewicht noch nicht einmal 20 Prozent des Erwachsenengewichts ausmacht. Ein derart rasches Gehirnwachstum ist natürlich stark abhängig von Baustoffen, also Nährstoffen. Parallel zur Gewichtszunahme erfolgt mit der Verschaltung von Synapsen, der Bildung von Verzweigungen etc. zudem eine ungeheure Differenzierung und Reifung des Gehirns.

Viele Studien haben bewiesen, dass die Ernährung auf die neurologische Entwicklung einen großen Einfluss hat. Zum Beispiel eine randomisierte Interventionsstudie bei Frühgeborenen, von denen ein Teil eine Formelnahrung mit niedrigem Eiweiß- und Energiegehalt, der andere Teil eine Formelnahrung mit hohem Eiweiß- und Energiegehalt bekommen hatte – und zwar jeweils nur für die ersten 30 Lebens-tage, die die Säuglinge im Krankenhaus verbrachten. Diese verschiedenen Ernährungsbedingungen bewirkten mit 18 Monaten einen Unterschied im Entwicklungsindex von zehn Prozent, in der psychomotorischen Entwicklung von 20 Prozent. Das heißt: 30 Tage Ernährung erreichen diesen dramatischen Effekt, den wahrscheinlich 13 Jahre Schulbesuch nicht erreichen können.

### Gestillte Kinder sind intelligenter

Auch Stillen beeinflusst die neurologische Entwicklung. Es gibt viele Studien, die gestillte und nicht gestillte Kinder hinsichtlich ihrer späteren Entwicklung verglichen haben. Eine Metaanalyse mit insgesamt 40.000 Kindern, bei denen später Entwicklungstests gemacht wurden, zeigte: Die gestillten Kinder haben im späteren Alter einen Vorteil hinsichtlich ihrer Entwicklung, auch wenn man für Störfaktoren, wie sozioökonomischen Status, Ausbildungsgrad der Mutter und dergleichen mehr korrigiert. Im Mittel haben gestillte Kinder einen IQ-Vorteil von drei Punkten. Das wirkt sich im Alltagsleben zwar nicht aus, aber trotzdem ist die Frage spannend, warum Muttermilch einen Effekt auf die kognitive Entwicklung hat.

Ein Faktor sind die unterschiedlichen Fette in der Muttermilch, langkettige Polyenfettsäuren wie die Docosahexaensäure. Das zeigen Tests mit Säuglingen, die zwei Bilder sehen – ein bekanntes und ein neues. Gemessen werden die Sekunden des Blickkontaktes. Ein pfiffiges Kind schaut das neue Bild bevorzugt an, weil es interessanter ist. Gestillte Kinder verbringen etwa 60 Prozent der Zeit damit, das neue Bild anzuschauen. Kinder, die eine Flaschennahrung ohne langkettige Fettsäuren bekommen haben, liegen bei knapp 55 Prozent. Die Kinder, die kurz nach der Geburt Docosahexaensäure bekommen haben, sind gleichauf mit den gestillten Kindern. Langkettige Poly-

fettsäuren haben also tatsächlich einen Effekt auf die kognitive Entwicklung. Solche Wirkungen kann man bis zu einem Alter von fünf Jahren zeigen.

### Wichtig fürs Gehirn: Eisen und Zink

Eisen ist nicht nur für die Blutbildung wichtig, sondern auch für den Stoffwechsel der Neurotransmitter im Nervensystem. Kinder, die im Säuglingsalter Eisenmangel mit Blutarmut und niedrigen Hämoglobinwerten im Blut hatten, sind in ihrer psychomotorischen Entwicklung mit einem Jahr deutlich zurück. Bei Kindern mit einem leichten Eisenmangel ohne Anämie sind die Defizite mit einem Jahr zwar nicht wirklich ausgeprägt, doch beeinträchtigt ein Eisenmangel immer die Entwicklung des Nervensystems; das belegen viele Daten aus tierexperimentellen Studien.

Zink hat starke Effekte auf das Längenwachstum. In einer randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass Zinksupplemente bei Kindern mit einer knappen Zinkversorgung die Körperlänge erhöhen, und außerdem die Grob- und Feinmotorik signifikant verbessern.

Fazit ist: Die Qualität der frühen Nährstoffversorgung beeinflusst ganz sicher die Gehirnentwicklung und kognitive Leistungsfähigkeit – nicht nur während der frühen Entwicklung, sondern auch später. Wir sind daher aufgefordert, einer hochwertigen Ernährung im Säuglingsalter sehr viel Aufmerksamkeit zu widmen.

### Säuglingsernährung und Immunsystem

Dass die Säuglingsernährung bei der Entwicklung des Immunsystems eine große Rolle spielt, ist schon lange bekannt. Zahlen aus Deutschland von 1885 zeigen, dass die Säuglingssterblichkeit bei gestillten Kindern bis zu einem Alter von sieben bis zehn Monaten nur sieben Prozent gegenüber 46 Prozent bei flaschenernährten Kindern betrug. Heute gibt es zwar keinen Unterschied mehr in der Sterblichkeit zwischen gestillten und flaschenernährten Kindern. Aber die Zahlen sind trotzdem eindrucksvoll, weil die Tatsache, dass Muttermilch vor Infektionen schützt, auch heute noch relevant ist.

### Stillen schützt vor Infektionen

Ursache der hohen Säuglingssterblichkeit damals waren Infektionen, vor allem des Gastrointestinaltraktes. Muttermilch enthält ein breites Spektrum von immunologischen Faktoren, von denen einer besonders wichtig ist: Das sekretorische Immunglobulin A, ein Antikörper, der den Magen-Darm-Trakt wie ein Schutzanstrich auskleidet, Fremdartige und Bakterien bindet. Doch Muttermilch enthält noch weitere immunologisch aktive Substanzen, die für starke antiinfektiöse und antiinflammatorische Effekte sorgen. Auch heute noch zeigen Studien aus ganz Europa, dass voll- oder teilgestillte Kinder etwa vier- bis fünfmal seltener Magen-Darm-Infektionen haben als Kinder, die ausschließlich Flaschennahrung bekommen.

### Langfristige Folgen

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang, dass es nicht nur unmittelbare, sondern auch langfristige Effekte der Säuglingsernährung auf das Immunsystem gibt. Das zeigen Studien, in denen man das relative Risiko nicht gestillter Kinder und gestillter Kinder hinsichtlich später auftretender Erkrankungen verglichen hat. Die Ergebnisse sind spannend: Bösartiger Lymphdrüsenkrebs tritt 1,5fach häufiger auf, wenn Kinder nicht gestillt worden sind. Diabetes mellitus Typ 1 kommt bis zu viermal häufiger bei nicht gestillten Kindern vor; die chronisch entzündliche Darmerkrankung von der Crohnschen Krankheit tritt ebenfalls viermal häufiger bei nicht gestillten Kindern im Vergleich zu gestillten Kindern auf.

Wie funktioniert es, dass sich das Immunsystem eines Kindes 20 Jahre später daran erinnert, was in den ersten Wochen nach der Geburt passiert ist? Woran liegt es, dass ehemals gestillte Kinder eine andere biologische Bereitschaft haben als ehemals nicht gestillte Kinder? Welche Mechanismen stecken dahinter, welches biologische Gedächtnis ist hier aktiv?

Ein eindrucksvolles Beispiel stammt aus Gambia, wo der Medical Research Council seit vielen Jahren eine Außenstation betreibt. Dort gibt es in der Regenzeit zwischen Juli und September wenig zu essen, denn die Vorräte sind aufgebraucht. Kinder, die in dieser

Zeit geboren werden, haben eine schwere, ausgeprägte Wachstumsretardierung. Sie bekommen zu wenig Kalorien und wachsen in dieser Periode langsamer. Die Sterblichkeit der Menschen, die dort zwischen 1939 und 1994 geboren wurden, ist insgesamt hoch. Mit 15 Jahren leben nur noch etwa zwei Drittel. Aber nach dem Alter von 15 Jahren klafft die Schere deutlich auseinander: Menschen, deren erste Lebenswochen und -monate in die Hungerperiode fallen, haben eine 3,7fach höhere Wahrscheinlichkeit für den vorzeitigen Tod. Ursache ist eine gehäufte Infektionsrate. Wir haben es also mit einem Langzeiteffekt auf das Immunsystem zu tun.

### Stillen schützt vor Allergien

Relevant sind vor allem die langzeitigen Effekte der frühkindlichen Ernährung auf das Allergierisiko. Es gibt viele Daten zum Stillen, zum Beispiel aus einer großen Studie, der German Nutrition Intervention Study, mit 2.500 Säuglingen. Die Häufigkeit der Neurodermitis als wichtigster Manifestation ist mit einem Jahr unterschiedlich, je nachdem, welche Säuglingsnahrung in den ersten Lebensmonaten gegeben worden ist. Mit Hydrolysatnahrungen kann man das Risiko des Kindes für solche schweren, belastenden Hauterkrankungen deutlich reduzieren. Probiotische Bakterien nach der Geburt haben offensichtlich ebenfalls einen günstigen Einfluss auf die atopische Dermatitis. Die frühkindliche Ernährung hat starke, sowohl unmittelbar als auch langfristig prägende Effekte auf die Immunfunktion und birgt ein großes Potenzial für eine Prävention von Krankheiten.

### Säuglingsernährung und Adipositas

Deutschland steht vor einer Adipositasepidemie. Daten von Schulanfängern in Bayern zeigen, dass das Übergewicht pro Jahr um 0,3 Prozent, die Fettsucht um 0,1 Prozent steigen. Das ist eine drastische, rasante Zunahme. Schon jetzt sind etwa zwölf Prozent aller Kinder beim Schuleintritt übergewichtig. Generell kommt Übergewicht in den neuen Bundesländern häufiger vor als in den alten Bundesländern; in Brandenburg sind es zum Beispiel über 15 Prozent. Dies hat nicht nur für das Lebensschicksal der Betroffenen Folgen, sondern auch für

die Kosten der Sozialversicherungen. Die Weltgesundheitsorganisation bezeichnet die Adipositas wegen der Prävalenz und des Schweregrades als globale Epidemie. Sie trifft nicht nur Deutschland und die USA, sondern auch Entwicklungsländer. Selbst im ländlichen China steigt die Zahl der Übergewichtigen. Die heutigen Therapiemaßnahmen sind alles andere als zufriedenstellend, sodass wir die Aufgabe haben, eine effektive Primärprävention zu etablieren.

Das Risiko des Einzelnen, übergewichtig zu werden, ist stark von der Veranlagung abhängig. Die Gene allein können die rasante Zunahme der Adipositas aber nicht erklären. Die Ursachen werden im allgemeinen dem aktuellen Lebensstil, sprich dem Rückgang der Bewegung, zugeschrieben.

Die Frage ist, welche Rolle die metabolische Prägung spielt, welche prä- und postnatalen Faktoren das Risiko für den Einzelnen steigern, adipös zu werden. Diese Frage wurde im Tierexperiment bereits in den 60er-Jahren erfolgreich untersucht: Versorgt man verschiedene Tierspezies frühzeitig in der Entwicklung mit wenig Futter und lässt sie dann frei futtern, holen sie den Rückstand nicht vollständig auf, sondern bleiben permanent kleiner. Versorgt man die Tiere zu einem späteren Zeitpunkt mit wenig Futter, holen sie alles wieder auf. Das ist offensichtlich auch beim Menschen so – bekanntes Phänomen ist der Jojo-Effekt.

### Gestillte Kinder sind seltener übergewichtig

Wir haben untersucht, ob auch das Stillen einen Einfluss auf das Adipositasrisiko hat. Bei den Schulinganguntersuchungen in Bayern wurden Körperlänge und Gewicht gemessen und daraus der BMI der Kinder berechnet. In zwei ländlichen Regionen wurden zusätzlich Fragebögen ausgegeben, in denen eine Reihe verschiedener Risikofaktoren für Übergewicht und Adipositas abgefragt wurden. Um ein halbwegs homogenes Probandengut zu bekommen, wurden nur deutsche Kinder im Alter von fünf und sechs Jahren inkludiert. Von 9.200 Kindern bekamen wir informative Fragebögen mit Daten zum Stillen: 4.000 wurden nie gestillt, 5.000 wurden gestillt. Das Ergebnis: Gestillte Kinder waren im Schulalter seltener übergewichtig und fettsüchtig. Das war nicht sehr beeindruckend, denn es ist bekannt, dass stillende

Mütter in Deutschland einen höheren Bildungsgrad und ein höheres Einkommen haben, weniger rauchen etc.

Doch dann haben wir entdeckt, dass es eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt. Das war beeindruckend, denn es legt nahe, dass bei höherer Dosis mehr passiert, also eine Kausalität vorliegt. Selbst nach Ausschluss der Störfaktoren, wie Rauchen, niedriges Geburtsgewicht, Größe der Wohnung ..., blieb der Schutzeffekt des Stillens gleich:

Wenn ein Kind gestillt worden ist, hat es zu 20 Prozent weniger Übergewicht, zu 25 Prozent weniger Adipositas.

Das heißt: Stillen schützt vor späterem Übergewicht. Wenn ein Kind drei bis fünf Monate gestillt worden ist, hat es nur noch zwei Drittel des Risikos, im Schulalter fettig zu sein, wie ein Kind, das nicht gestillt worden ist.

Aber wie kann das sein? Immer mehr Frauen stillen doch in Deutschland und gleichzeitig gibt es mehr dicke Kinder? Das Stillen verhindert nicht Adipositas und Übergewicht, es reduziert nur das relative Risiko. Wenn Kinder trotzdem mehr Fernsehen und vor dem Computer sitzen, wird die Adipositas tendenz insgesamt zunehmen, aber die Gestillten haben relativ eine geringere Wahrscheinlichkeit.

Tabelle 1: Für Störfaktoren adjustierte Odds Ratio (OR) und 95%-Konfidenzintervalle (KI) für Übergewicht und oder Adipositas (Referenzgruppe: nicht gestillte Kinder). Nach Oberle, D./Toschke, A.M./von Kries, R./Koletzko, B.: Metabolische Prägung durch frühkindliche Ernährung: Schützt Stillen gegen Adipositas? In: Monatsschr Kinderheilkunde 151 (2003) S. 58-64.

Land	Stichprobengröße (N)	Alter	Übergewicht OR (95%-KI)	Adipositas	Dosis-Wirkungs-Beziehung	Autor/Jahr
Kanada	517	12-18	0,85	0,57	Ja	Kramer 1981
Deutschland	9.357	5-6	0,79 (0,68-0,93)	0,75 (0,57-0,98)	Ja	von Kries 1999
USA	15.341	9-14	0,78 (0,66-0,91)	-	Ja	Gillman 2001
USA	2.656	3-5	0,63 (0,41-0,96)	0,84 (0,62-1,13)	-	Hediger 2001
Deutschland	2.126	9-10	0,66 (0,52-0,87)	-	Ja	Liese 2001
Neuseeland *	677	3	0,71 (0,44-1,14)	-	Ja	Poulton 2001
Schottland	32.200	3	-	0,70 (0,61-0,80)	-	Armstrong 2002
Tschechische Republik	33.768	6-14	0,80 (0,71-0,90)	0,80 (0,66-0,96)	Ja, nur Übergewicht	Toschke 2002
Deutschland *	918	6	0,53 (0,31-0,89)	0,46 (0,23-0,92)	-	Bergmann 2003

\* Prospektive Studie

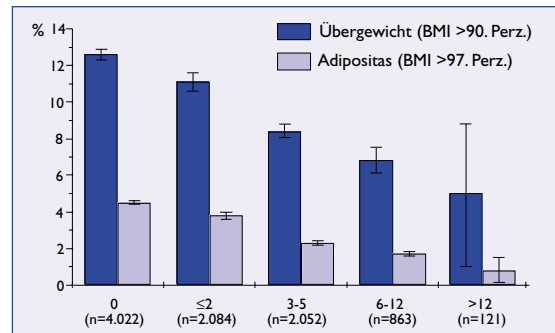


Abb. 1: Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei in Bayern eingeschulter Kindern in Abhängigkeit von der Stilldauer. Nach von Kries et al. In: Brit Med J 319 (1999) S.147-150.

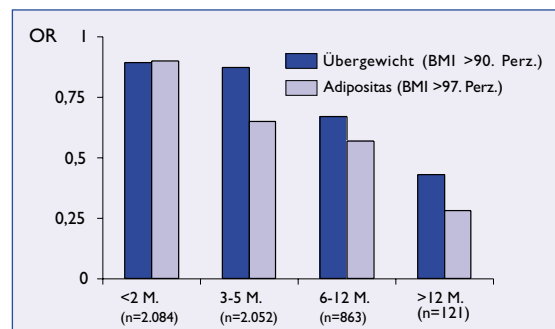


Abb. 2: Für Störfaktoren adjustierte Odds Ratio (OR) für Übergewicht und Adipositas bei 9.357 in Bayern eingeschulter Kindern in Abhängigkeit von der Stilldauer. Nach von Kries et al. In: Brit Med J 319 (1999) S.147-150.

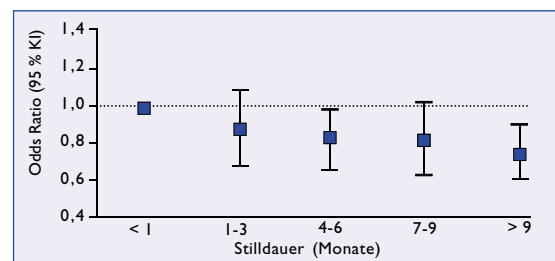


Abb. 3: Für Störfaktoren adjustierte Odds Ratio (OR) für Übergewicht bei 15.341 amerikanischen Kindern (9-14 Jahre) in Abhängigkeit von der Stilldauer. Nach Gillman et al. In: Jama 285 (2001) S. 2461-7.

Es stellt sich trotzdem die Frage, ob es wirklich ein Effekt der Muttermilch ist oder ob es andere assoziierte Faktoren gibt, die mit dem Stillen zusammenhängen. Also Frauen, die stillen und sich im Lebensstil von anderen unterscheiden. Ob der westliche Lebensstil eine Rolle spielt, konnten wir durch eine Studie in der Tschechischen Republik überprüfen – zu einer Zeit, als dort noch sehr homogene Lebensbedingungen herrschten. 1991 lief in Tschechien eine Querschnittsstudie mit fast 34.000 Schulkindern im Alter von sechs bis 14 Jahren, also Kinder, die in den 80er-Jahren aufgewachsen sind. Das Ergebnis: Stillen schützt vor Adipositas, auch wenn man für Ausbildung, Übergewicht, Geburtsgewicht, Rauchen, Fernsehen etc. korrigiert. Gestillte Kinder haben ein 20 Prozent geringeres Risiko für Übergewicht und Adipositas auch unter den dortigen Lebensbedingungen von 1991.

### **Geheimnis Muttermilch: Warum schützt sie vor Übergewicht?**

Es wurde also immer wahrscheinlicher, dass die Muttermilch selbst den Adipositas-Schutzeffekt bewirkt. Auch in anderen Populationen konnte dieser Zusammenhang nachgewiesen werden. Es gibt inzwischen 100.000 Menschen, die überall auf der Welt bis ins Erwachsenenalter untersucht worden sind: Immer sind schützende Effekte des Stillens zu sehen, in vielen Studien zeigt sich auch eine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Es spricht also vieles dafür: Stillen reduziert das Risiko für Übergewicht um etwa 20 bis 35 Prozent bis hinein ins Erwachsenenalter.

Warum ist das so? Man kann überlegen, ob es am unterschiedlichen Verhalten gestillter und nicht gestillter Kinder liegt. Kinder saugen anders an der Brust und an der Flasche. Gestillte Kinder regulieren ihre Nahrungsintervalle und ihre Nahrungsmenge in höherem Maße selbst. Muttermilch riecht und schmeckt jeden Tag anders, Flaschenmilch schmeckt immer gleich. Vielleicht hat das Effekte auf das Erlernen von Nahrungsperzeption und die spätere Nahrungsauswahl. Das sind alles Spekulationen, die wir nicht beantworten können.

Es gibt jedoch starke Anhaltspunkte, dass es etwas mit der Zusammensetzung der Muttermilch selbst zu tun hat, mit den Effekten auf das frühkindliche

Wachstum, der Menge an Energie und Eiweiß, die das Kind aufnimmt und den endokrinen Reaktionen auf die unterschiedliche Ernährung. Genau das ist das Thema unseres „Child and Obesity Programs“, das untersucht, ob die Eiweißzufuhr im Säuglingsalter der Schlüssel für den protektiven Effekt des Stillens ist. Wir vermuten das, weil wir wissen, dass gestillte Kinder anders wachsen als nicht gestillte. Das durchschnittliche Wachstum gestillter Kinder ist in den ersten Lebensmonaten schneller, reguliert sich aber von selbst: Die Babys sind mit einem Jahr deutlich schlanker als die nicht gestillten. Eine Analyse von 19 Studien aus wohlhabenden Populationen rund um den Globus zeigt, dass Kinder, die neun Monate Muttermilch bekommen, mit einem Jahr immerhin 400 Gramm leichter und einen Zentimeter kürzer sind als nicht gestillte. Je mehr Gewicht ein Kind frühzeitig zunimmt, je schneller ein Kind wächst, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit von Übergewicht im Schulalter.

### **Zu viel Eiweiß in der Säuglingsnahrung?**

Möglicherweise spielt die Eiweißzufuhr eine Rolle, weil nicht gestillte Kinder in den ersten Lebensmonaten 1,6- bis 1,8-mal mehr Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht zu sich nehmen. Eine erhöhte Eiweißaufnahme ist mit einer erhöhten Ausschüttung von Insulin assoziiert, das höhere Spitzenkonzentrationen erreicht. Tatsächlich haben nicht gestillte Kinder eine viel höhere Insulinausschüttung als gestillte. Die Insulinsekretion wird durch Protein induziert, stimuliert in den ersten zwei Jahren das Wachstum und die Differenzierung der Fettzellen.

Ein weiterer Hinweis ist eine Untersuchung aus England an ehemaligen Frühgeborenen; die Gewichtszunahme in den ersten zwei Wochen nach der Geburt spielt eine Rolle für die Insulinresistenz in der Jugend. Je schneller die Kinder zugenommen hatten, umso höher ist das Maß der Insulinresistenz in der Jugend.

Im „Child and Obesity Program“ wollen wir gestillte und nicht gestillte Kinder untersuchen, sie auf eine eiweißreiche und eiweißarme Säuglingsmilchnahrung randomisieren und bis zu einem Alter von acht Jahren nachuntersuchen, um zu sehen, ob die unterschiedliche Eiweißzufuhr nicht nur das kurzfristige Wachstum, sondern auch das langfristige Risiko

beeinflusst. Das ist ein langfristiges Projekt mit vielen Teilnehmern in acht Ländern. Wir erwarten die endgültigen Ergebnisse erst 2011.

### Fazit

Wir sind ganz sicher, dass es ausgeprägte Langzeiteffekte der Säuglingsernährung auf das Nervensystem, die Immunfunktion, das Adipositasrisiko, die Knochengesundheit und andere Endpunkte gibt. Wir können folgern, dass Stillen in jeder Hinsicht eine gute Sache ist, die es zu schützen und zu fördern gilt. Aber wir dürfen auch nicht versäumen, Säuglingsmilchnahrung zu optimieren. Deshalb müssen wir weiter forschen, brauchen experimentelle und Interventionsstudien, um die Mechanismen aufzuklären.

---

### Literaturhinweise

Koletzko, B.: Beeinflusst die frühkindliche Substratzufuhr die spätere Gesundheit und Entwicklung? In: *Monatsschr Kinderheilkunde* 146 (1998) S. 99-110.

Koletzko, B./Girardet, J.P./Klish, W. et al.: Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions. In: *J Ped Gastroenterol Nutr* 35 (2002) S. 205-212.

von Kries, R./Koletzko, B./Sauerwald, T. et al.: Breast feeding and obesity: cross sectional study. In: *BMJ* 319 (1999) S. 147-50.

Oberle, D./Toschke, A.M./von Kries, R. et al.: Metabolische Prägung durch frühkindliche Ernährung: Schützt Stillen gegen Adipositas? In: *Monatsschr Kinderheilkunde* 151 (2003) S. 58-64.

Toschke, A.M./Vignerova, J./Lhotska, L. et al.: Overweight and obesity in 6- to 14-year-old Czech children in 1991: protective effect of breastfeeding. In: *J Pediatrics* 141 (2002) S. 764-769.

Prof. Dr. Volker Mersch-Sundermann

Institut für Innenraum- und Umwelttoxikologie, Justus-Liebig-Universität, Gießen

## Das Lebensmittelangebot – ernährungsphysiologische Qualität und toxikologische Unbedenklichkeit

**Pure health for mother and child?**

**The food on offer – nutritional physiological quality and toxicological perfection**

### Zusammenfassung

Berichte über Fremd- oder Schadstoffe in Lebensmitteln sorgen insbesondere bei Schwangeren und Müttern immer wieder für Verunsicherung hinsichtlich der Lebensmittelsicherheit. In meinem Vortrag möchte ich daher eine gesundheitliche Bewertung von Rückständen, Kontaminationen, biogenen Stoffen sowie von Stoffen vornehmen, die bei der Lagerung und Zubereitung von Lebensmitteln entstehen können. Dem Krebsrisiko durch natürliche und zubereitungsbedingte Stoffe in Lebensmitteln sowie der Chemoprävention durch Pflanzenstoffe wird dabei ein besonderer Stellenwert beigemessen. Insgesamt soll verdeutlicht werden, dass die ernährungsphysiologische und ernährungstoxikologische Qualität der Lebensmittel in den westlichen Industrienationen sehr hoch ist. Gesundheitsrisiken durch chemische Rückstände und Kontaminationen sind nicht anzunehmen. Gewisse Gefahren lauern bei Schimmelbefall und beim zu intensiven Braten und Grillen von tierischen Lebensmitteln. Eine ausgewogene Ernährungsweise und die gezielte Auswahl von Lebensmitteln sowie einer adäquaten Lagerung und Zubereitung sind die wichtigsten Voraussetzungen, um die Aufnahme von Schadstoffen über die Ernährung zu vermeiden. Durch den Verzehr von Obst und Gemüse, Gewürzen und Tees sowie probiotischen Lebensmitteln kann die Aufnahme chemopräventiver, antikanzergen Stoffe erhöht werden.

### Abstract

Reports of foreign or harmful substances in foodstuffs cause particular concern to pregnant women and mothers about the safety of foodstuffs. Therefore, in my lecture, I would like to undertake an evaluation of the health effects of residues, contaminants, biogenic substances and substances arising from the storage and preparation of foodstuffs. Particular status is ascribed to the cancer risk from natural and preparation-generated substances in foods, as well as chemoprevention by plant substances. Altogether it should be made clear that the nutritional, physiological and toxicological quality of foodstuffs in the Western industrialised nations is very high. Health risks from chemical residues and contamination are not to be assumed. Certain risks lurk in mould and in intensive grilling and frying of meat and fish. A balanced diet and a well-directed selection of foodstuffs, as well as adequate storage and preparation are the most important prerequisites for avoiding uptake of harmful substances in foodstuffs. Eating fruit and vegetables, spices and teas, as well as probiotic foodstuffs, can increase the intake of chemopreventive, anticarcinogenic substances.

### Die Frage nach dem Risiko

Welche Stoffe, die Mutter und Kind über Lebensmittel aufnehmen, besitzen ein potenzielles Risiko und wie sind sie gesundheitlich einzuordnen? Immer wieder tauchen Stoffe auf, die von den Medien plötzlich als Schadstoffe thematisiert werden und die nach

kurzer Zeit wieder verschwinden. In der Toxikologie nennt man diese Substanzen etwas zynisch „Schadstoff der Woche“, so etwa Acrylamid, Nitrofen, Phthalate, Antibiotika oder Hormone in tierischen, Pestizide in pflanzlichen Lebensmitteln. Als Toxikologe muss man bewerten, ob diese Stoffe den Men-



schen schädigen können. Dabei bewegt man sich auf einem schmalen Grat: Einerseits müssen eventuelle Risiken dargestellt werden. Dies muss aber wissenschaftlich gut begründet sein, damit keine Fehlinterpretationen und unangemessenen Panikreaktionen provoziert werden. Bei Lebensmitteln stehen neben biogenen Stoffen Rückstände und Kontaminanten sowie Stoffe, die bei der Zubereitung und Lagerung von Lebensmitteln entstehen können, im Brennpunkt des toxikologischen Interesses.

### Rückstände

Rückstände sind Stoffe, die einem Lebensmittel während Wachstum oder Reifung zugesetzt werden und von denen Reste im Lebensmittel verbleiben können. Ein Beispiel ist der Einsatz von Pflanzenschutzmitteln in der Landwirtschaft: Reste der dort eingesetzten Pestizide können im verzehrfertigen Produkt, d. h. in Getreide, Obst oder Gemüse, erscheinen. Durch die engmaschige Lebensmittelüberwachung in Deutschland wissen wir allerdings sehr gut, welche Stoffe in welchem Lebensmittel zu finden sind. Mit Hilfe der modernen Analytik lassen sich Rückstände bis in den Bereich von millionstel oder milliardstel Gramm pro Kilogramm Lebensmittel nachweisen. In der Regel sind diese Werte toxikologisch jedoch belanglos.

Wie gewährleistet man die Sicherheit vor toxischen Effekten durch Rückstände in Lebensmitteln? Dazu gibt es Reglements. In der Regel kennt man von den rückstandsbildenden Stoffen den „No Observed Effect Level (NOEL)“, das ist die höchste Konzentration eines Stoffes, bei der – zumeist im Tierversuch – kein Effekt mehr beobachtbar war. Von diesem Wert ausgehend wird mit einem Sicherheitsabstand von 10 bis 1.000 auf eine Konzentration heruntergerechnet, die für den Menschen als tolerabel erachtet wird. Hieraus kann dann der „Acceptable Daily Intake (ADI)“ abgeleitet werden, also die Menge des Stoffes, dessen tägliche Aufnahme über die gesamte Lebenszeit akzeptabel ist. Auf der Grundlage des ADI-Wertes kann unter Berücksichtigung der Verzehrgewohnheiten auch ermittelt werden, welche Höchstmengen an Rückständen in einem bestimmten Lebensmittel aus toxikologischer Sicht als unbedenklich anzusehen

sind. In aller Regel bleiben die tatsächlichen Rückstandskonzentrationen deutlich unterhalb dieser Höchstmengen, sodass von den einzelnen Stoffen kein Gesundheitsrisiko zu erwarten ist.

Zu den rückstandsbildenden Stoffen in tierischen Lebensmitteln zählen Antibiotika und andere Tierarzneimittel. Auch für sie gilt: Sie kommen in unseren Lebensmitteln in Konzentrationen vor, die in der Regel weit unter den pharmakologisch wirksamen Dosen liegen und sind daher für den Menschen nicht von Interesse.

Fazit: Nicht der Nachweis eines Stoffes macht das Gift im Lebensmittel, sondern seine Konzentration.

### Kontaminanten

Unter Kontaminanten versteht man Stoffe, die in Lebensmitteln eigentlich nichts zu suchen haben. Sie stammen aus Umweltquellen, etwa aus Abgasen oder anderen Emissionsquellen des Menschen, und gelangen ungewollt in die Lebensmittel.

Von Interesse waren hierbei immer chlororganische Verbindungen mit der Eigenschaft zur Bioakkumulation, d. h. Stoffe, die sich im Körper anreichern können. Bei den polychlorierten Biphenylen (PCB) beispielsweise können beim Menschen Kumulationsfaktoren um den Faktor 10 hoch 6, also 1:1.000.000 oder mehr beobachtet werden. PCB werden hauptsächlich über tierische Lebensmittel (Fleisch, Fisch, Milch) aufgenommen, über die Plazenta und die Frauenmilch von der Mutter auf das Kind übertragen und finden sich daher auch schon im Organismus des Neugeborenen. In der Vergangenheit fanden sich dabei relativ hohe PCB-Konzentrationen im menschlichen Fettgewebe. Nach wie vor stehen die PCB im Verdacht, neurotoxisch zu sein und Tumore auszulösen.

An diesem Punkt beginnt die Bredouille der Toxikologie: In den letzten 20 bis 30 Jahren wurden viele Studien zu PCB durchgeführt. Bis heute wurde allerdings keine Evidenz gefunden, dass sie in den tatsächlich vorkommenden Konzentrationen irgendeinen gesundheitlichen Effekt beim Menschen auslösen. Zwar gab es Studien, die beschrieben, dass Kinder von Müttern mit hohen PCB-Konzentrationen diffile Entwicklungsverzögerungen oder neurologische

Defizite aufwiesen. Dies kam zum Beispiel in Gegenden vor, in denen die Menschen hochgradig mit PCB belastet waren, etwa durch Verzehr kontaminierter Fische aus den Great Lakes in den USA. Diese Zusammenhänge wurden vielfach untersucht – mit positiven und negativen Ergebnissen, sodass wir heute prinzipiell so schlau sind wie vor 20 Jahren und konstatieren müssen: Vielleicht bewirken die PCB ein Gesundheitsrisiko, vielleicht aber auch nicht. Positiv daran ist sicherlich, dass, wenn die Toxikologie mit ihren empfindlichen Methoden derart unsicher ist, ein eventuell ausgelöster Effekt durch PCB nur sehr gering sein kann.

Seit dem Produktionsverbot 1989 ist bei den PCB ein relativ starker Rückgang der Umweltkonzentrationen zu verzeichnen, der die Belastung der Kinder über die Frauenmilch um mehr als 50 Prozent reduziert hat. Sie beträgt bei einem gestillten Säugling durchschnittlich aber immer noch 1 bis 3 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag, das ist etwa das Zehnfache der Erwachsenenmengen. Der ADI-Wert liegt bei 1 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht, wobei zu bedenken ist, dass ein Kind nur über einen kurzen Zeitraum mit diesen relativ hohen Konzentrationen in Berührung kommt, der ADI aber die tägliche Aufnahme über die gesamte Lebensspanne von 70 Jahren berücksichtigt, ohne dass hieraus ein Risiko abzuleiten wäre. Die 1 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht markieren

also nicht den Beginn der Toxizität, sondern den Bereich, in dem es mit hoher Sicherheit keine gibt.

### Kanzerogene

Von besonderem Interesse ist der Zusammenhang zwischen chemischen Ernährungsfaktoren und Krebs. Für die Risikobewertung ist dabei die Grundannahme, der zufolge die Initiation eines Tumors schon durch ein einziges Molekül möglich ist, problematisch. Das bedeutet nämlich: Selbst sehr kleine Konzentrationen an Kanzerogenen sollen in großen Populationen zu einer Häufung von Tumoren führen. Es gibt mittlerweile starke Zweifel an dieser Theorie, die eine Dosis-Wirkungs-Beziehung voraussetzt, bei der erst eine Nullkonzentration auch einen Nulleffekt hat.

Wir wissen allerdings, dass Ernährungsfaktoren insgesamt mit 45 Prozent zur Krebsmortalität beitragen. Zu den Risikofaktoren gehören der Alkoholkonsum, aber auch die Aufnahme von Mykotoxinen und Nitrosaminen. Viele der Beziehungszusammenhänge zwischen Krebs und Ernährungsfaktoren sind bisher spekulativ. Welche Rolle spielt etwa das Fleisch, welche das Fett? Einer Hypothese zufolge ist Fett an der Tumorentstehung im Darm beteiligt, entweder durch die vermehrte Bildung sekundärer Gallensäuren, die die Tumorentstehung im Darm mitbedingen, oder durch die Aufnahme von Eisen, das prooxidative Wirkungen ausübt. All das ist

letztlich noch unbewiesen. Trotzdem ist das rote Fleisch – also Schwein, Rind und Schaf – geächtet, weil sein Konsum scheinbar die Darmkrebsinzidenz erhöht. Eine weitere offene Frage betrifft die faserarme Ernährung: Wer faserarm und fleischreich isst, scheint mehr Tumore zu entwickeln als Menschen mit einer faserreichen und fleischarmen Ernährung. Insgesamt

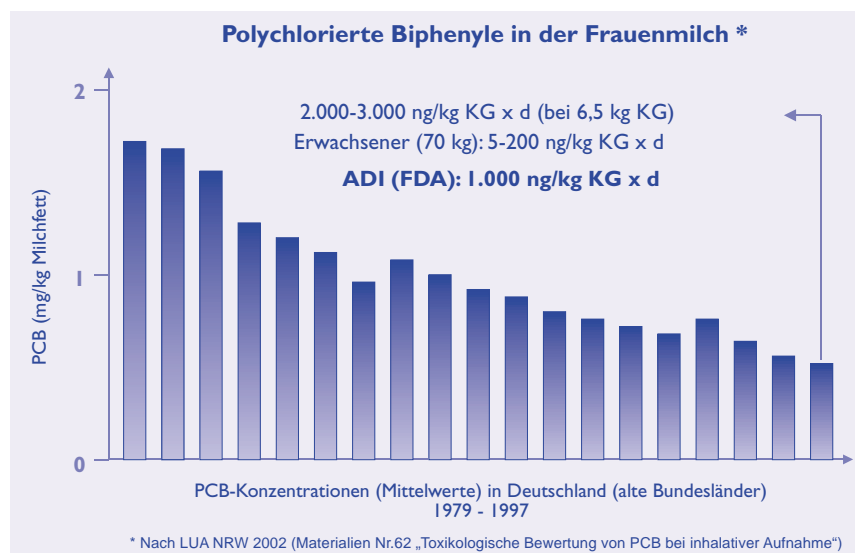


Abb. 1: Konzentration von polychlorierten Biphenylen in der Frauenmilch zwischen 1979 und 1997. Obwohl die Konzentrationen rückläufig sind, wird beim vollgestillten Kind der Wert für die akzeptable tägliche Aufnahme (ADI) überschritten. Auch transplazentar findet eine Übertragung von der Mutter auf das Ungeborene statt. Der toxikologische Stellenwert ist derzeit noch Gegenstand kontroverser Diskussionen.

wird nach wie vor intensiv diskutiert, welche Einzel-faktoren einer ganz normalen Diät – also ohne Berücksichtigung von Rückständen, Kontaminanten oder chemischen Fremdstoffen – ihren Beitrag zur Krebsentstehung leisten.

In der Tat gibt eine Reihe von Krebs verursachenden bzw. die Tumorgenese modulierenden Stoffen, die in Lebensmitteln vorkommen. Solche Stoffe finden sich schon bei den normalen Nahrungsbestandteilen, sie gehen teilweise über die Plazenta von der Mutter aufs Kind über. Es ist allerdings nie untersucht worden, inwiefern dies prägende Eigenschaften auf Entwicklungsprozesse hat. Man kann sich gut vorstellen, dass bestimmte Stoffe in bestimmten engen Entwicklungsfenstern der Embryogenese wirksam werden können. Auch die Toxikologie braucht hier mehr Forschung, um zu erkennen, ob es eine Beziehung zwischen der Einwirkung bestimmter Stoffe und der Krebsentstehung gibt. Hierbei ist allerdings besonders erschwerend, dass zwischen Einwirkung eines tumor-erzeugenden Reizes und der Krebsentstehung unter Umständen Latenzzeiten von 20, 30 oder 40 Jahren liegen können.

Erwähnung verdienen auch Stoffe, die bei der Zubereitung oder Lagerung von Lebensmitteln entstehen können. So können beim roten Fleisch die Fette eine Rolle bei der Kanzerogenese spielen, ebenso aber auch Substanzen, die bei der Zubereitung entstehen, wie heterozyklische Amine, Nitrosamine oder polyzyklische Aromaten. Diese Stoffe bilden sich beim Grillen und Braten von Fleisch und sind in jüngster Zeit ins Zentrum toxikologischer Forschung gerückt.

Zudem gibt es auch eine Vielzahl natürlicher Gifte, wie etwa die Pilzgifte (Mykotoxine). Die Meinung, man könne Schimmel aus Brot oder Milchprodukten problemlos und großzügig entfernen, ist heute nicht mehr haltbar. Generell lautet die Empfehlung, nichts Verschimmelter zu essen. Je feuchter und wasserhaltiger ein Lebensmittel ist, desto gefährlicher wird es, wenn Schimmel darauf gewachsen ist.

### Das kanzerogene Potenzial: Schwierig zu ermitteln

Das kanzerogene Potenzial eines Stoffes wird zumeist durch Tierexperimente ermittelt, in denen

die Tiere sehr hohen Stoffkonzentrationen ausgesetzt werden. Im positiven Fall wird hieraus eine Dosis-Wirkungs-Kurve konstruiert, die hohe Dosen mit hohen Tumorrisiken darstellt. Die Exposition des Menschen liegt in der Regel jedoch um viele Zehnerpotenzen niedriger als im Tierversuch, sodass anhand der ermittelten Dosis-Wirkungs-Beziehung in den Niedrigdosisbereichen extrapoliert werden muss. So extrapolierte Risikopotenziale für den Menschen liegen dann nicht selten im Bereich von einem oder wenigen zusätzlichen Tumorfällen, die über die gesamte Lebenszeit von 100.000 oder gar 1 Million Exponierten auftreten sollen. Das heißt, wir liegen mit den gesamten Risikoextrapolationen in einem Grundrauschen, was allein auf der Annahme beruht, dass es bei genotoxischen Kanzerogenen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ohne Wirkungsschwellenwert gibt. Prinzipiell spekulieren wir also über ein Risiko, das sich tatsächlich nicht nachweisen lässt. Zum Beispiel Acrylamid: Es hat sich in vielen Tierversuchen in relativ hohen Dosen als kanzerogen und mutagen erwiesen. Auch wenn man Zellkulturen anschaut, findet man ein DNA-schädigendes Potenzial von Acrylamid, es ist also vermutlich ein genotoxisches Kanzerogen. Epidemiologisch konnte aber auch bei relativ hoher Exposition, etwa von Arbeitern, die in der Kunststoffindustrie Gele und Polymere hergestellt haben, keine signifikante Erhöhung der Krebshäufigkeit festgestellt werden. Frage ist also: Wie aussagekräftig ist die Extrapolation von Tumorrisiken mittels Tierversuchen?

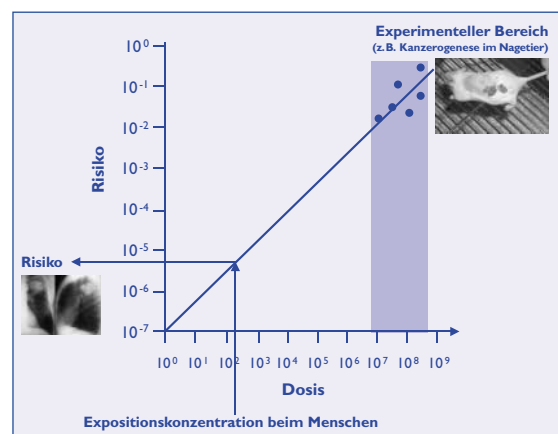


Abb. 2: Extrapolation eines Tumorrisikos vom Hochdosis-Tierexperiment auf die Expositionssituation beim Menschen.

In der Epidemiologie wird es noch komplizierter. Hier betreibt man zunehmend Effektmonitoring, das heißt, man beobachtet direkt beim Menschen,

ob und was in zellulären Systemen passiert, ob sich z. B. ein biologischer Parameter verändert. Der Weg von der Exposition gegenüber einem chemischen Stoff bis hin zum biologischen Effekt ist allerdings sehr lang. Wenn man einen Stoff im Lebensmittel misst, heißt das nämlich noch lange nicht, dass er nach Aufnahme im Menschen auch einen biologischen Effekt erzeugt. Eine Wirkung an einer empfindlichen Zielzelle kann auf vielen Stufen und durch viele Mechanismen blockiert werden – man denke z. B. an toxi-kokinetische Faktoren wie Resorption, Metabolisation und Exkretion, an enzymatische Aktivitäten, Apoptose und Reparaturmechanismen. Solche Faktoren können den Körper effektiv vor der Einwirkung toxischer Stoffe schützen. Wir führen heute eine Reihe von Monitoringuntersuchungen durch, angefangen vom Lebensmittelmonitoring auf potenzielle Schadstoffe bis hin zum aussagekräftigen Effektmonitoring in Blut- oder Schleimhautzellen des Menschen, die uns auch in Interventionsstudien mit Lebensmitteln eine einigermaßen brauchbare Auskunft über toxische Wirkpotenziale beim Menschen geben sollen.

### Verschimmelte Lebensmittel immer wegwerfen

Bei den toxischen Stoffen, die während der Lagerung von Lebensmitteln entstehen können, spielen die Schimmelpilze eine wichtige Rolle. Schimmelpilze sind neben Bakterien die stärksten Toxinproduzenten, die wir kennen. Deshalb sollte man die Aufnahme verschimmelter Lebensmittel unbedingt vermeiden!

Acrylamid entsteht primär bei der Zubereitung stärkehaltiger Lebensmittel, wir haben aber gegenwärtig keine valide Einschätzung des Krebsrisikos für den Menschen. Deshalb sollte man postulieren, dass die Acrylamid-entstehung durch Zubereitungsprozesse, das heißt durch eine Temperaturreduktion bei der Herstellung von Knäckebrot oder Kartoffelchips, so weit wie möglich zu reduzieren ist. Zum Beispiel bei Pommes frites: Je heißer das Fett, desto mehr Acrylamid entsteht. Die Acrylamid-Konzentrationen können dabei um den Faktor 10 und mehr variieren. Deshalb sollte man Pommes frites bei <200 °C vergolden und nicht bei >220 °C verkohlen.

Die Aufnahme weiterer, potenziell Krebs erzeugender Stoffe, die ebenso bei der Zubereitung „auf heißer

Flamme“ entstehen können – wie die schon erwähnten polyzyklischen Aromate, heterozyklischen Amine oder Nitrosamine – kann ebenso durch Änderung der Zubereitungsweise minimiert werden.

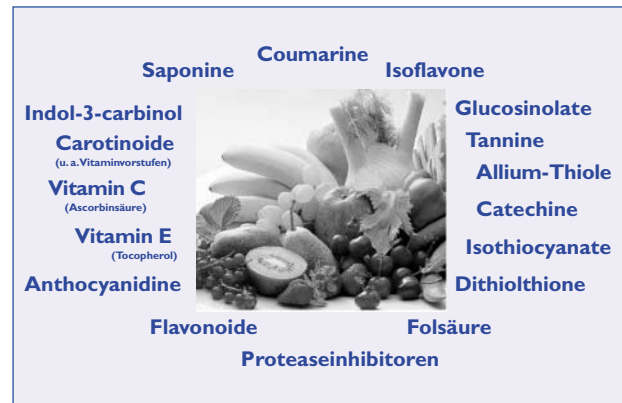


Abb. 3: Pflanzenstoffe, deren chemopräventive Eigenschaften belegt sind bzw. im Zusammenhang mit antikanzerogenen Eigenschaften diskutiert werden.

Tatsache ist: Man kann die Aufnahme von schädlichen Stoffen über Lebensmittel nicht vollständig vermeiden. Eine gesunde Ernährung bedeutet daher auch die Herstellung eines Gleichgewichtes zwischen potenziell schädlichen und schützenden, z. B. chemoprotektiven Einflüssen. Zum Beispiel die Probiotika: Man weiß, dass bestimmte Bakterienarten im Darm antikanzerogene und antimutagene Eigenschaften besitzen. Außerdem gibt es in vielen Nahrungspflanzen eine große Anzahl chemoprotektiver Stoffe, die vor Krebs und anderen Erkrankungen schützen können, so etwa Vitamine, Flavonoide, Carotinoide, Glucosinolate, Tannine, Thiole usw. Der Einfluss chemoprotektiver Pflanzenstoffe ist mittlerweile auch epidemiologisch nachgewiesen, und man kann in den Publikationen des World Cancer Research Fund nachlesen, welche Ernährungsfaktoren vor welchen Tumorarten schützen sollen. Im Laborexperiment mit menschlichen Zellen lassen sich die Effekte und Mechanismen darstellen: So untersuchten wir an humanen Leberzellen die Wirksamkeit des starken Mutagens und Kanzerogens Benzo[a]pyren (BaP) unter Einfluss einer Reihe von Flavonoiden, einer Gruppe von im Pflanzenreich weit verbreiteten Stoffen. Wir konnten dabei zeigen, dass Flavonoide die DNA-schädigende Eigenschaft von BaP in den Zellen nahezu vollkommen aufheben können. Ähnliches konnte für Knoblauch, dessen antioxidative und antikanzerogene Wirksamkeit beschrieben ist, für Extrakte verschiedener Kohllarten sowie für Vitamin C und beta-Carotin gezeigt werden. Enzyminduktionen, Abfangmechani-

men von Radikalen, der gesteuerte Zelltod (Apoptose) und zahlreiche andere Mechanismen spielen bei diesen Schutzeffekten von Pflanzenstoffen eine Rolle. Zahlreiche Gemüse- und Obstsorten, Gewürze und Tees besitzen chemoprotektive Pflanzenstoffe.

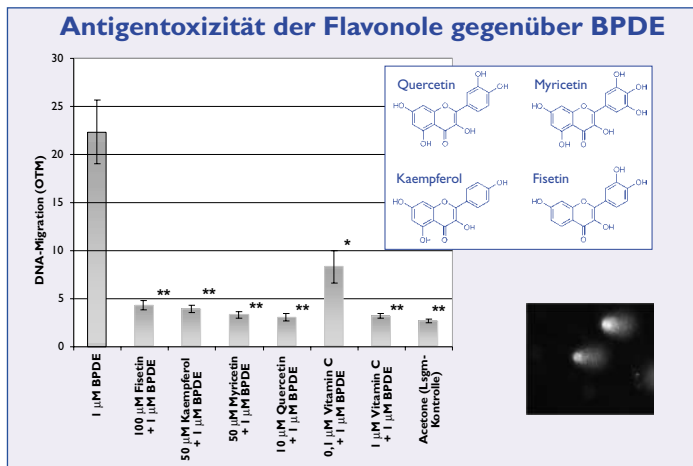


Abb. 4: Untersuchung der Antigentoxizität der Flavonole Quercetin, Myricetin, Kaempferol und Fisetin gegenüber dem Mutagen und Kanzerogen Benzo[a]pyren-diolepoxid (BPDE) in humanen HepG2-Hepatomzellen mittels Einzelzellelektrophorese (Kometassay). Durch Vorbehandlung der Zellkulturen mit den Flavonolen werden durch BPDE verursachte DNA-Schäden fast vollständig verhindert (zum Vergleich die bekannte, ebenfalls chemopräventive Wirkung von Vitamin C).

Die Frage ist nun: Was isst man, um gesund zu bleiben? Wir haben aus einem riesigen Nahrungsmittelangebot das richtige auszuwählen. Hierbei können einige Leitsätze helfen. Erstens: Lebensmittel sind in Deutschland ernährungsphysiologisch und toxikologisch durchgehend von hoher Qualität. Zweitens: Die Konzentrationen an Rückständen und Kontaminanten sind in der Regel sehr klein. Eine Beziehung zwischen der Aufnahme von Rückständen und Kontaminanten über Lebensmittel und Gesundheitsschäden beim Menschen ist nicht erkennbar. Daher kann man sagen, dass wir durch die Ernährungsweise, die Auswahl der Lebensmittel sowie die Form der Aufbewahrung und Zubereitung zum großen Teil selbst steuern können, welche schädlichen Stoffe wir aufnehmen wollen und welche nicht.

Beim ökologischen versus konventionellen Anbau lässt sich in puncto Rückstände sagen: Produkte aus ökologischer Landwirtschaft sind auf Grund ihrer nachhaltigen Produktionsweise zu empfehlen, aus gesundheitlicher Sicht gibt es jedoch keine erkennbaren Unterschiede. Bis auf die Nitratbelastung scheint die Rückstandssituation bei den ökologischen Lebensmitteln den Lebensmitteln aus konventionellem Anbau vergleichbar.

#### Literaturhinweise

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission Lebensmittelsicherheit (SKLM): Carcinogenic and anticarcinogenic factors in food. Wiley-VCH, 2000.

Deutsche Gesellschaft für Ernährung: Ernährungsbericht 2000. Frankfurt am Main, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), 2000.

Laky, B./Knasmüller, S./Gminski, R. et al.: Protective effects of Brussels sprout towards BaP induced DNA damage: a model study with the single cell gel electrophoresis (SCGE)/Hep G2 assay. In: Food and Chemical Toxicology 40 (2001) S. 1077-83.

Kassie, F./Laky, B./Gminski, R. et al.: Protective effects of garden and water cress juices and their constituents, benzyl and phenethyl isothiocyanates, towards benzo[a]pyrene-induced DNA damage: a model study with the single cell gel electrophoresis. In: Chemo-Biological Interactions 142 (2003) S. 285-296.

Kassie, F./Mersch-Sundermann, V./Edenharder, R. et al.: Development and application to test methods for the detection of dietary constituents which protect against heterocyclic aromatic amines. In: Mutation Research 523-524 (2003) S. 183-192.

Mersch-Sundermann, V./Hanf, V./Leitzmann, C. et al.: Fremdstoffe in Frauenmilch – eine Bewertung. In: Pädiatrische Praxis 56 (1999) S. 555-568.

Mersch-Sundermann, V.: Fremd- und Schadstoffe in Lebensmitteln. In: Mersch-Sundermann, V. (Hrsg.): Umweltmedizin, Stuttgart, New York: Thieme, 1999, S. 350-358.

Reddy, C.S./Hayes, A.W.: Food-Borne Toxicants. In: Hayes, W.A. (ed.): Principles and methods of Toxicology, New York: Raven Press, 1994, S. 317-360.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer. Washington DC, 1997.

Prof. Dr. Dr. Gerald Hüther

Psychiatrische Klinik, Georg-August-Universität, Göttingen

## Einfluss der intrauterinen Versorgung auf die Genexpression im kindlichen Organismus

### Limits of genetic programming

### Influence of intrauterine provision on gene expression in the infant organism

#### Zusammenfassung

Die Hirnentwicklung ist ein im Vergleich zu anderen Entwicklungsprozessen im menschlichen Organismus besonders leicht von außen beeinflussbarer Prozess. Die endgültige Ausreifung komplexer Verschaltungen wird in besonderer Weise durch frühe Entwicklungsbedingungen und eigene Erfahrungen gelenkt. Frühe Erfahrungen sind bedeutsamer und bestimmen die weitere Strukturierung der plastischen Bereiche des Menschen nachhaltiger als die zu späteren Zeitpunkten gemachten Erfahrungen. Da die ersten Erfahrungen bereits vor der Geburt gemacht werden, können weitaus mehr Verhaltensmerkmale, als wir bisher glauben, angeboren, aber (im genetischen Sinn) nicht vererbt sein.

#### Abstract

In comparison with other developmental processes, development of the brain in man is comparatively resistant to influence by external processes. The final maturation of complex circuitry is guided in particular ways by early developmental conditions and personal experiences. Early experiences are more relevant, and more persistently determine the future structure of the plastic regions than experiences at later timepoints. As the first experiences occur before birth, it may be that far more characteristics than we once thought are inborn, and not (in a genetic sense) inherited.

#### Genetische Programme

Lange Zeit waren Biologen und Mediziner der Ansicht, dass es für jedes Merkmal, das ein Lebewesen besitzt, auch ein spezifisches Gen gäbe, das die Ausbildung dieses Merkmals lenkt. Inzwischen hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die meisten phänotypischen Merkmale äußerst komplex und viele Gene an der Regulation ihrer Ausprägung beteiligt sind. Das gilt vor allem für so komplizierte Organe wie das Gehirn und für so komplizierte Leistungen wie das Verhalten. Deshalb wird man wohl auch in Zukunft vergeblich nach einzelnen Genen suchen, die z. B. Schizophrenie oder die so genannte ADHS-Symptomatik verursachen.

Im Lauf der Evolution haben sich die Beziehungen der verschiedenen Lebensformen immer wieder verändert. In einer sich ständig verändernden Welt konnten sich diejenigen Arten am erfolgreichsten durchsetzen, deren Hirnentwicklung und deren Verhalten nicht durch starre genetische Programme determiniert wurde, deren genetische Programme

also so beschaffen waren, dass sie nachträgliche Veränderungen der das Verhalten bestimmenden neuronalen Verschaltungsmuster zuließen. Die fortschreitende Öffnung der ehemals starren genetischen Programme wurde zu einer Voraussetzung für Anpassungs- und damit Überlebensfähigkeit. Diesem Umstand verdanken wir die Fähigkeit, lernen zu können, Erfahrungen machen zu können, uns im Leben immer wieder an neue Verhältnisse anpassen und die unserem Denken, Fühlen und Handeln zugrunde liegenden biologischen Strukturen verändern zu können. Einerseits bot die Öffnung genetischer Programme somit eine einzigartige Chance zu immer neuen Anpassungsleistungen. Andererseits lag in dieser Öffnung aber auch eine Gefahr. Wenn die genetischen Programme nicht mehr genau festlegen, wie sich das Nervensystem zu entwickeln hat, müssen andere Regelmechanismen gefunden werden, die diesen Prozess lenken.

Keine einzige Nervenzelle weiß, wann und wie lange sie sich zu teilen und wohin sie zu wandern hat. Es

gibt auch kein Programm dafür, das bestimmt, wohin eine Nervenzelle ihre Fortsätze auswachsen soll. Wenn eine Nervenzelle gebildet wird, so gelangt sie in bestimmte umweltlokale Bedingungen. Der dort auf sie einwirkende charakteristische Cocktail von Hormonen, Botenstoffen, Substraten und Metaboliten bewirkt, dass sie eine ihrer vielen Funktionen einschaltet. Sie verfügt über ein Spektrum genetischer Programme, die aber eher als Handlungsanleitungen, als Optionen, zu verstehen sind. Was daraus wird, hängt davon ab, wie diese Optionen abgerufen werden und unter welchen Bedingungen diese zur Entfaltung kommen. Die Rahmenbedingungen hierfür werden von den jeweiligen Eltern bereits pränatal (als charakteristische intrauterine Entwicklungsbedingungen) und in noch stärkerem Maß postnatal (als familiär tradierte nachgeburtliche und juvenile Entwicklungsbedingungen) bestimmt. Dieses Prinzip, dass die Rahmenbedingungen für die Entwicklung der Nachkommen von der jeweiligen Elterngeneration festgelegt werden, ist bereits bei den ersten Vielzellern nachweisbar. Beispielsweise bei den kugelförmigen Volvox-Algen. Sie vermehren sich, indem eine Mutterkugel eine einzelne Zelle in den Innenraum fallen lässt, aus der sich eine neue Tochterkugel bildet. Niemals könnte eine neue Tochterkugel entstehen, wenn sie sich außerhalb dieses lenkenden Rahmens der Mutterkugel entwickeln müsste. Damit Tochterkugeln entstehen, braucht es den geschützten Raum, das von den Eltern vorgegebene Milieu, die von ihnen festgelegten Rahmenbedingungen. Diese sind nicht nur bei Volvox, sondern bei allen Vielzellern normalerweise genau so beschaffen, dass sich das neu entwickelnde Lebewesen optimal entfalten und seine genetischen Potenzen auch wirklich „programmgemäß“ umsetzen kann.

### **Einfluss der Ernährung auf die Hirnentwicklung**

Auch die Embryonalentwicklung ist beeinflussbar, etwa durch nutritive Faktoren. Biogene Amine beispielsweise, die im erwachsenen Gehirn als Transmitter benutzt werden, erfüllen während der Embryogenese ganz andere Aufgaben. Sie wirken dort als Signalstoffe, die bestimmte Entwicklungsprozesse in bestimmte Richtungen lenken. So spielt etwa das Serotonin eine wichtige Rolle bei der Herausbildung

des Gesichtsschädels von Säugetieren. Es muss zum richtigen Zeitpunkt in den richtigen Konzentrationen im Bereich des sich herausbildenden Gesichtsschädels bereitgestellt werden, damit die dort angesiedelten Zellen in die richtige Richtung wandern können und sich in einer bestimmten Weise anordnen. Die Synthese und Freisetzung von Serotonin ist bereits während der Embryonalentwicklung beeinflussbar, sie ist abhängig von der Tryptophan-Verfügbarkeit und durch verschiedene pharmakologische Manipulationen veränderbar. Frühe Eingriffe in die Synthese und Bereitstellung von Serotonin können daher zu morphogenetischen Fehlentwicklungen führen. Aber nicht nur Serotonin, sondern viele andere, später im erwachsenen Gehirn als Botenstoffe verwendete Substanzen, mit denen Nervenzellen kommunizieren, werden während der frühen Entwicklung als Signalstoffe genutzt, um bestimmte Weichen zu stellen. Sie lenken die Induktion der Genexpression.

Die Bereitstellung dieser Signalstoffe ist von außen beeinflussbar. Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt man experimentelle Veränderungen des „Signalcocktails“ erzeugt, können sehr unterschiedliche Entwicklungsprozesse in andere Richtungen gelenkt werden. Verabreicht man beispielsweise schwangeren Ratten eine Diät, die fünfmal so viel Tryptophan enthält wie normales Rattenfutter, so besitzen die Jungen nach der Geburt ein etwas anders ausgebildetes serotonerges System. Auch die Position eines Rattenembryos im Uterus beeinflusst seine Versorgung. Rattenmütter haben einen v-förmigen Uterus mit zwei Uterushörnern, in denen die Embryonen perlschnurartig hintereinander aufgereiht liegen. In der Mitte eines jeden Hornes gibt es jedoch eine Region, in der die Versorgung der Embryonen am schlechtesten ist. Wer dort liegt, kommt unabhängig von seinen genetischen Anlagen als kleinere Ratte zur Welt, jedenfalls im Vergleich zu den anderen Geschwistern, die an besseren Positionen angesiedelt waren und eine bessere Versorgungslage hatten. Man kann nun aus dem Wurf einer Mutter die jeweils schwersten und die leichtesten gleichgeschlechtlichen Geschwister markieren und sie so lange aufziehen, bis sie erwachsen sind, um anschließend die Frage zu stellen: Hat das Geburtsgewicht gleichgeschlechtlicher Geschwister einen Einfluss auf deren weitere Entwicklung?

Wir sind dieser Frage unlängst im Rahmen einer wissenschaftlichen Untersuchung nachgegangen und haben herausgefunden, dass diejenigen Ratten, die mit einem geringeren Geburtsgewicht als ihre gleichgeschlechtlichen Geschwister zur Welt kommen, als erwachsene Tiere eine geringere serotonerge Innervationsdichte in ihrem frontalen Cortex aufweisen. Dieser Befund erinnert an eine Arbeit, die im Rahmen der Zwillingsforschung von René Spitz durchgeführt worden ist. Normalerweise untersucht man ja in der Zwillingsforschung, wie unterschiedlich sich eineiige Zwillinge entwickeln, wenn sie kurz nach der Geburt getrennt werden. Im Gegensatz dazu ist René Spitz am Beispiel des Zwillingspaares Kathy and Josie der Frage nachgegangen, wie unterschiedlich eineiige Zwillinge werden können, wenn sie zusammenbleiben und in der gleichen Familie aufwachsen. Der einzige Unterschied zum Zeitpunkt der Geburt zwischen diesen beiden Mädchen bestand darin, dass Kathy etwas schwerer war und als Erste geboren wurde. René Spitz hat die Mädchen 18 Jahre lang beobachtet und auf eindringliche Weise nachweisen können, wie diese frühen unterschiedlichen Anfangsbedingungen spätere Reifungsprozesse beeinflussen. Das etwas kräftiger entwickelte Mädchen lernte zunächst schneller laufen und entwickelte eine besonders gute Motorik. Sie war sehr aktiv und explorierte die Welt bis zum Alter von ein bis zwei Jahren außerordentlich intensiv. Das andere Mädchen konnte mit dieser Entwicklung nicht mithalten. Es konzentrierte sich stärker darauf, seine Beziehungen zu anderen zu gestalten. Sie erwarb eine hohe nonverbale kommunikative Potenz, lernte früh sprechen und erwies sich bei der Herstellung von Kontakten mit anderen als außerordentlich kompetent, war sehr charmant und anziehend. Mit etwa fünf Jahren war so aus dem einen Zwillingsmädchen eine motorische Künstlerin geworden, aus dem anderen sozusagen eine „Sozialkünstlerin“. Diese unterschiedlichen Fähigkeiten blieben auch während der weiteren Entwicklung erhalten und bestimmten schließlich sogar die Wahl der späteren beruflichen Laufbahn.

### Feinschmecker schon im Mutterleib

Zum frühen Erfahrungsspektrum, das auf den sich entwickelnden Fötus einwirkt und seine Entwicklung bestimmt, gehören auch sensorische Einflüsse. Im letzten Schwangerschaftsdrittel hört der Embryo

bereits die Stimme der Mutter, er kann bestimmte Melodien, die ihm vorgespielt werden, wiedererkennen, lässt sich durch Geräusche aufschrecken und durch das Vorsingen oder Vorspielen häufig gehörter Lieder oder Musikstücke beruhigen. Das ist inzwischen allgemein bekannt. Weniger bekannt ist, dass der sich entwickelnde Fötus auch über Geruchs- und Geschmacksempfindungen verfügt, die bereits vor der Geburt aktiviert werden. Alle neugeborenen Säugetiere suchen nach der Geburt instinktiv die Brustwarze der Mutter. Kaninchen beispielsweise kriechen nach der Geburt am Bauchfell der Mutter entlang und finden auf diese Weise die Brustwarzen. Wenn man nun bei einer Kaninchenmutter die Brustwarzen mit Seife abwäscht, so finden die Neugeborenen die Brustwarzen nicht mehr. Träufelt man dann das Fruchtwasser der betreffenden Kaninchenmutter auf ihren Rücken, so suchen die neugeborenen Kaninchen die Brustwarzen auf dem Rücken der Mutter. Das heißt, die Neugeborenen suchen in Wirklichkeit keine Brustwarzen, sondern einen bestimmten Geruch, den sie bereits intrauterin kennen gelernt und mit der dort herrschenden Geborgenheit assoziiert haben. Wenn sie auf die Welt kommen, suchen sie das, was sie bereits kennen und was ihnen bis dahin Sicherheit und Geborgenheit vermittelt hat: Nicht nur das Schaukeln der Mutter, nicht nur ihre Stimme, sondern eben auch ihren Duft. An den Brustwarzen der Mutter werden die identischen Pheromone abgegeben, die auch im Fruchtwasser enthalten sind. Ändert man die „Duftstruktur“ des Fruchtwassers, beispielsweise indem man vor der Geburt durch eine Injektion Zitronenaroma zufügt, suchen die neugeborenen Kaninchen die Brustwarzen nach der Geburt überall dort, wo es nach Zitronenaroma riecht.

Auch beim Menschen gibt es Hinweise darauf, dass bereits intrauterin kennen gelernte Aromastoffe, also beispielsweise Zimt oder Knoblauch, von dem ungeborenen Kind wahrgenommen und mit der im Mutterleib herrschenden Geborgenheit assoziiert werden. Das Ungeborene erkennt also gewissermaßen, was zum normalen Ernährungsspektrum der Mutter gehört, und es findet dann in der Muttermilch bekannte Geschmacksnoten wieder, die es aus seinem vorgeburtlichen Leben im Mutterleib



bereits kennt. Es lässt sich dann auch mit Zimtgeruch oder mit Knoblauchduft besonders gut beruhigen. Diese Erkenntnisse bedeuten nicht, dass Mütter ihre Kinder schon pränatal zu Gourmets machen sollen, indem sie möglichst viele unterschiedliche Gewürze und Speisen zu sich nehmen, sondern dass das ungeborene Kind bereits vor der Geburt darauf vorbereitet wird, wie die Milch der betreffenden Mutter schmeckt.



Abb. 1: Ein Fötus im Mutterleib.

### Erfolgreich bewältigte Probleme stärken das Selbstbewusstsein

Mit der Geburt verlässt jedes Kind eine bis dahin schützende geborgene Welt. Wie wir alle noch immer als Erwachsene, versucht auch ein Neugeborenes, sich in dieser fremden Welt zurechtzufinden, indem es das aussucht und wiederfindet, was es bereits kennt, mit dem es vertraut ist. Wenn es schreit und sein inneres Bedürfnis nach Geborgenheit zum Ausdruck bringt, so löst es auf diese Weise bei der Mutter eine Reaktion aus, die ihm hilft, mit seiner Angst umzugehen und seine Angst zu überwinden. Jedes Mal, wenn das gelingt, macht das Kind zwei wichtige Erfahrungen. Es lernt, dass es in der Lage ist, Probleme zu bewältigen, und dass es jemanden gibt, der ihm bei der Bewältigung dieser Probleme behilflich ist. Diese Erfahrung festigt die emotionale Bindung zur Mutter und das Vertrauen in die mütterlichen Kompetenzen. Je häufiger Kinder die Erfahrung machen können, dass Probleme auf diese Weise lösbar werden, desto sicherer werden die Bindungsbeziehungen zu den betreffenden Bezugspersonen. Wer keine Pro-

bleme hat, kann weder sichere Bindungen ausbilden, noch die Erfahrung machen, dass die Aneignung eigener Kompetenzen Spaß macht und das Selbstwirkungskonzept stärkt. In gewisser Weise gilt das auch schon für Tiere. Ein Beispiel aus der Jagdhundezucht:

Wenn man einen Wurf Welpen nicht an der Mutterbrust, sondern mit einer Flasche großzieht, kann man diese Flaschen mit unterschiedlich großen Öffnungen versehen; mit kleinen Öffnungen, die dazu führen, dass die Tiere deutlich länger als normalerweise an der Mutterbrust saugen müssen, mit sehr großen Öffnungen, die dazu führen, dass die Tiere bereits innerhalb von wenigen Minuten satt sind, und mit Öffnungen, die so beschaffen sind, dass die Welpen mit diesen Flaschen etwa genauso schnell satt werden wie auch normalerweise an der Mutterbrust. Zieht man nun die Welpen eines Wurfs Jagdhunde unter diesen drei verschiedenen Bedingungen auf, so stellt man fest, dass diejenigen Tiere später die besten Ausbildungsleistungen erbringen, denen man das Leben während der frühen Entwicklung mit dem kleinen Loch in der Flasche besonders schwer gemacht hatte. Offenbar hatten sie besonders früh gelernt, Probleme zu bewältigen, ohne daran zu verzweifeln.

Ein Kind, das eine sichere Bindungsbeziehung entwickelt hat, übernimmt all das, was diese Bindungspersonen selbst an Kompetenzen, Fähigkeiten und Haltungen überliefern. Sogar die angeborene Furcht vor Schlangen beispielsweise kann völlig überlagert werden, wenn ein Kind bei einem Vater aufwächst, der ihm in schwierigen Situationen zur Seite steht, mit dem es gemeinsam viele Probleme lösen, aber auch viel Freude teilen kann und der eben zufälligerweise auch noch ein großer Schlangennarr ist.

### Erfahrungen prägen Verschaltungsmuster im Gehirn

Seit kurzem erst haben sich die Hirnforscher von einem Modell verabschiedet, das die Entwicklung des menschlichen Gehirns so ähnlich beschrieb wie den Zusammenbau einer Maschine, beispielsweise eines Autos: Man glaubte, unreife Verschaltungen würden nach einem Masterplan zu komplexen Verschaltungen herausgeformt, anschließend würde dieses Gehirn eine Zeit lang benutzt, dabei nutzte es

sich im Laufe der Jahre mehr und mehr ab, bis es schließlich nicht mehr zur Lebensbewältigung eignete und degenerierte. Dieses lineare mechanistische Modell ist inzwischen durch ein dynamisches Modell ersetzt worden. Dieses neue Modell geht davon aus, dass es die jeweiligen Nutzungsbedingungen sind, die die spätere Strukturierung der neuronalen Verschaltungen im Gehirn lenken und steuern. Um komplexe Verschaltungen in seinem Gehirn aufbauen zu können, braucht ein Mensch stabilisierende Einflüsse. Daneben gibt es aber auch destabilisierende Einflüsse, die bereits entstandene komplexe Verschaltungen wieder einfacher werden lassen. Das heißt, die Art der Nutzung des Gehirns ist entscheidend dafür, welche neuronalen Verschaltungsmuster im Gehirn aufgebaut und stabilisiert werden können. Während der Embryonalphase werden viel mehr Nervenzellen angelegt, als später gebraucht werden. Etwa ein Drittel der Nervenzellen findet keinen Kontakt zu anderen. Weil es ihnen nicht gelingt, sich in funktionelle Netzwerke zu integrieren, gehen sie zugrunde. Am Leben bleiben nur diejenigen Nervenzellen, die in funktionelle Regelkreise eingebettet werden können. Das gleiche Entwicklungsprinzip gilt auch für die Ausreifung von Fortsätzen und für die Ausbildung von neuronalen Verschaltungen, die sich in den verschiedenen Hirnregionen von kaudal nach rostral, also von hinten nach vorn, sequenziell vollzieht.

### Gesang der Nachtigall: Wie der Vater, so der Sohn

Wenn wir dem Prozess der Entwicklung des menschlichen Gehirns vor der Geburt und während der frühen Kindheit zuschauen könnten, würde uns wohl vor Faszination der Atem stillstehen. Wir würden sehen, wie von einer unsichtbaren Hand gesteuert zunächst Millionen und Abermillionen Nervenzellen durch Zellteilungen gebildet werden und sich zu Zellhaufen ordnen. Wir könnten aus diesen Nervenzellen auswachsende Fortsätze erkennen, die mit anderen Zellen in Kontakt treten, und wir müssten zuschauen, wie ein erheblicher Teil dieser Nervenzellen einfach abstirbt und für immer verschwindet, weil es ihnen nicht gelungen war, sich in ein Netzwerk einzuordnen und dort eine bestimmte Funktion zu übernehmen. Die verbliebenen Nervenzellen formieren sich anschließend zu deutlich voneinan-

der abgegrenzten Verbänden, so genannten Kerngebieten, und beginnen ein immer dichteres Netzwerk von Fasern und Fortsätzen innerhalb dieser Kerngebiete und zwischen diesen verschiedenen Kerngebieten herauszubilden. Während dieser Phase, die sich in den einzelnen Bereichen des Gehirns in einer zeitlichen Reihenfolge von hinten (Hirnstamm) nach vorn (Stirnhirn) vollzieht, scheint es so, als ob sich jede Nervenzelle mit jeder anderen über so viele Kontakte wie nur irgendwie möglich verbinden wollte. Zu diesem Zeitpunkt (im Hirnstamm liegt er bereits vor der Geburt, im Stirnhirn wird er etwa im sechsten Lebensjahr erreicht) ist die Anzahl der Nervenzellkontakte (Synapsen) so groß wie niemals wieder im späteren Leben. All jene Kontakte, die nicht „gebraucht“, also nicht durch entsprechende Nutzung und Stimulation gefestigt und stabilisiert werden, werden wieder zurückgebildet und aufgelöst.

Worauf es für eine erfolgreiche Stabilisierung hochkomplexer Verschaltungsmuster ankommt, lässt sich besonders eindringlich anhand der Herausformung des „Gesangszentrums“ im Gehirn von Singvögeln beobachten. In dieser Region entsteht ein riesiges Überangebot an Nervenzellkontakten, wenn der kleine Vogel, also beispielsweise eine Nachtigall, noch im Nest sitzt. Wenn nun der Vater in der Nähe des Nestes seine bezaubernd vielfältigen Lieder singt, entstehen im Gesangszentrum der Jungvögel entsprechend komplexe Aktivierungsmuster. Je komplizierter der Gesang, desto komplexer werden diese Muster und um so mehr Verschaltungen und Verbindungen können dann auch „benutzt“ und stabilisiert werden. Wenn der Nachtigallenhahn keine Lust zum Singen hat, vertrieben oder gar totgeschossen wird, so kann im Gesangszentrum seiner Jungen auch kein so kompliziertes Netzwerk von Verbindungen stabilisiert werden. Dann geht der größte Teil der „synaptischen Angebote“ zugrunde und mit dem, was übrig bleibt, wird im nächsten Jahr kaum noch ein Sängerstreit um eine hübsche Nachtigallenbraut zu gewinnen sein. „Nutzungsabhängige Stabilisierung synaptischer Netzwerke“ heißt das, was nicht nur im Gesangszentrum der Singvögel, sondern in noch viel stärkerem Maß und über noch viel längere Zeiträume im menschlichen Gehirn passiert. Die Region, in der sich während der frühen Kindheit besonders intensive Nervenzellkontakte herausbilden und darauf

warten, dass sie möglichst komplex benutzt und stabilisiert werden, ist freilich nicht das Gesangszentrum, sondern die Hirnrinde, und hier ganz besonders der vordere, zuletzt ausreifende Bereich, der so genannte Stirnlappen. Diese für unser menschliches Hirn besonders typische Region brauchen wir, wenn wir uns ein Bild von uns selbst und unserer Stellung in der Welt machen wollen (Selbstwirksamkeitskonzepte), wenn wir unsere Aufmerksamkeit auf bestimmte Wahrnehmungen richten, Handlungen planen und die Folgen von Handlungen abschätzen (Motivation, Impulskontrolle), wenn wir uns in andere Menschen hineinversetzen und Mitgefühl entwickeln (Empathiefähigkeit, soziale und emotionale Kompetenz). Genau diese Fähigkeiten brauchen Kinder mehr als alles andere, wenn sie sich später in der Schule und im Leben zurechtfinden, lernbereit, wissensdurstig und neugierig bleiben und mit anderen gemeinsam nach brauchbaren Lösungen suchen wollen. Die für diese Fähigkeiten verantwortlichen hochkomplizierten Nervenzellverschaltungen in ihrem Hirn, und dort speziell im Frontallappen, stabilisieren sich jedoch nicht von allein. Sie müssen – wie im Gesangszentrum der kleinen Nachtigallen – durch eigene Erfahrungen anhand entsprechender Vorbilder herausgeformt und gefestigt werden.

### **Nachkommen übernehmen die Eigenschaften der Mutter, bei der sie aufwachsen**

Erst in den letzten Jahren haben Forscher einen Weg gefunden, um herauszufinden, welche Verhaltensweisen erworben und welche vererbt sind. Man benutzt dazu eine Technik, die als Cross-Fostering bezeichnet wird. So hat man beispielsweise unmittelbar nach der Geburt die Jungen von Rattenmüttern vertauscht, die sich bei der Aufzucht vorangegangener Würfe als entweder besonders kompetent und umsichtig oder aber als eher inkompetent und nachlässig erwiesen hatten. Das Ergebnis war eindeutig: Um eine kompetente Rattenmutter zu werden, kommt es nicht auf die genetischen Anlagen an, sondern auf die frühen Erfahrungen. Man kann also auch von einer „schlechten“ Mutter abstammen und wird – wenn man das Glück hat, unmittelbar nach der Geburt bei einer „guten“ Mutter zu landen – selbst eine gute Rattenmutter. Um zu erfahren, ob bestimmte Verhaltensmerkmale bereits intrauterin angelegt und geprägt

werden, gingen die Wissenschaftler kürzlich sogar noch einen Schritt weiter: Sie vertauschten nicht nur die Neugeborenen, sondern bereits die Embryonen von Mäusemüttern, die aus zwei Inzuchtstämmen mit unterschiedlichen Verhaltensmerkmalen stammten. Man wählte dazu Tiere eines Stammes aus, die in einer neuen Umgebung vorsichtiger sind und mehr Zeit brauchen, um sich dort zurechtzufinden. Die Tiere des anderen Stammes zeichneten sich dadurch aus, dass sie sich räumlich besser orientieren können und eine gut ausgeprägte Impulskontrolle aufweisen. Würden nun die Embryonen unmittelbar nach der Befruchtung vertauscht, also durch Embryotransfer den weiblichen Tieren des jeweils anderen Stammes eingepflanzt, so verhielten sich die jeweiligen Tiere später, wenn sie geboren und erwachsen geworden waren, genau so, wie die Maus, die sie ausgetragen und aufgezogen hatte, und nicht so, wie die Mütter des Stammes, von denen sie eigentlich abstammten. Das scheinbar genetisch bedingte und programmierte Verhalten, in einer neuen Umgebung ängstlich zu sein, Orientierungsschwierigkeiten zu haben und schlechter zu lernen, ist also offenbar durch frühe intrauterine Erfahrungen und Entwicklungsbedingungen bestimmt.

Diese Versuche haben auch gezeigt, dass es nicht reicht, wenn die Jungen nur bei dieser Mutter aufwachsen, sie müssen bereits intrauterin in dieser Mutter heranwachsen, um die Verhaltensmerkmale des neuen Stammes zu übernehmen. Angesichts dieser Befunde müssen wir uns fragen, wie viele Eigenschaften, die bisher der Macht genetischer Programme zugeschrieben worden sind, in Wirklichkeit durch frühe intrauterine Erfahrungen geprägt und angelegt werden. Bisher ist die Bedeutung dieser intrauterinen Phase für die Merkmalsausbildung wohl stark unterschätzt worden. Die Zwillingsforschung hat eine Vielzahl von phänotypischen Eigenschaften insbesondere auf der Ebene des Verhaltens gefunden, die offenbar angeboren sind. Ob sie aber auch wirklich vererbt, also genetisch weitergegeben oder durch weitgehend gleichartige intrauterine Entwicklungsbedingungen eineiiger Zwillinge nur in gleicher Weise erworben werden, lässt sich mit den Methoden der Zwillingsforschung nicht klären. Vielleicht müssen wir warten, bis die ersten Frauen sich entschließen, das eigene befruchtete Ei von einer ande-

ren Frau austragen zu lassen. Es ist keinesfalls sicher, mit welchen Eigenschaften und Verhaltensreaktionen das betreffende Kind dann zur Welt kommt: mit denen der biologischen Mutter oder mit denen der jeweiligen Leihmutter.

---

#### Literaturhinweise

- Crabbe, J.C./Phillips, T.J.: Mother nature meets mother nature. In: *Nature neuroscience* 6 (2003) S. 440-442.
- Francis, D.D./Szegda, K./Campbell, G. et al.: Epigenetic sources of behavioral differences in mice. In: *Nature neuroscience* 6 (2003) S. 445-446.
- Gebauer, K./Hüther, G.: *Kinder brauchen Wurzeln*. Düsseldorf: Walter, 2001.
- Gebauer, K./Hüther, G.: *Kinder suchen Orientierung*. Düsseldorf: Walter, 2002.
- Gebauer, K./Hüther, G.: *Kinder brauchen Spielräume*. Düsseldorf: Walter, 2003.
- Geuter, U.: Im Mutterleib lernen wir die Melodie unseres Lebens. In: *Psychologie Heute* 1 (2003) S. 20-26.
- Hüther, G.: Stress and the adaptive self-organization of neuronal connectivity during early childhood. In: *Int J Devl Neurosci* 16 (1998) S. 297-306.
- Hüther, G./Bonney, H.: *Neues vom Zappelphilipp*. Düsseldorf: Walter, 2002.
- Hüther, G./Thömke, F./Adler, L.: Administration of tryptophan-enriched diets to pregnant rats retards the development of the serotonergic system in their offspring. In: *Developmental Brain Research* 68 (1992) S. 175-181.
- Krens, I./Krens, H.: Die pränatale Beziehung – Überlegungen zur Ätiologie der Persönlichkeitsstörungen. In: *Persönlichkeitsstörungen* 1 (2003) S. 17-31.
- Liu, D./Diorio, J./Day, J.C. et al.: Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. In: *Nature neuroscience* 3 (2000) S. 799-806.
- Thoemke, F./Hüther, G.: Breeding rats on amino acid imbalanced diets for three consecutive generations affects the concentrations of putative amino acid transmitters in the developing brain. In: *Int J Devl Neuroscience* 2 (1984) S. 567-574.
- Wiesel, T.N.: Genetics and Behavior. In: *Science* 264 (1994) S. 1647.

## Das Institut Danone für Ernährung stellt sich vor

Das Institut Danone wurde im November 1992 durch die Danone Deutschland GmbH gegründet. Als unabhängige Einrichtung greift das Institut aktuelle Themen im Bereich Ernährungsmedizin und Gesundheit auf und fördert ausgewählte Forschungsprojekte. Ziel hierbei ist es, ernährungsbedingte Probleme sowie vorhandene Defizite in der Bevölkerung zu erkennen und zu einer zeitgemäßen Ernährungsaufklärung beizutragen.

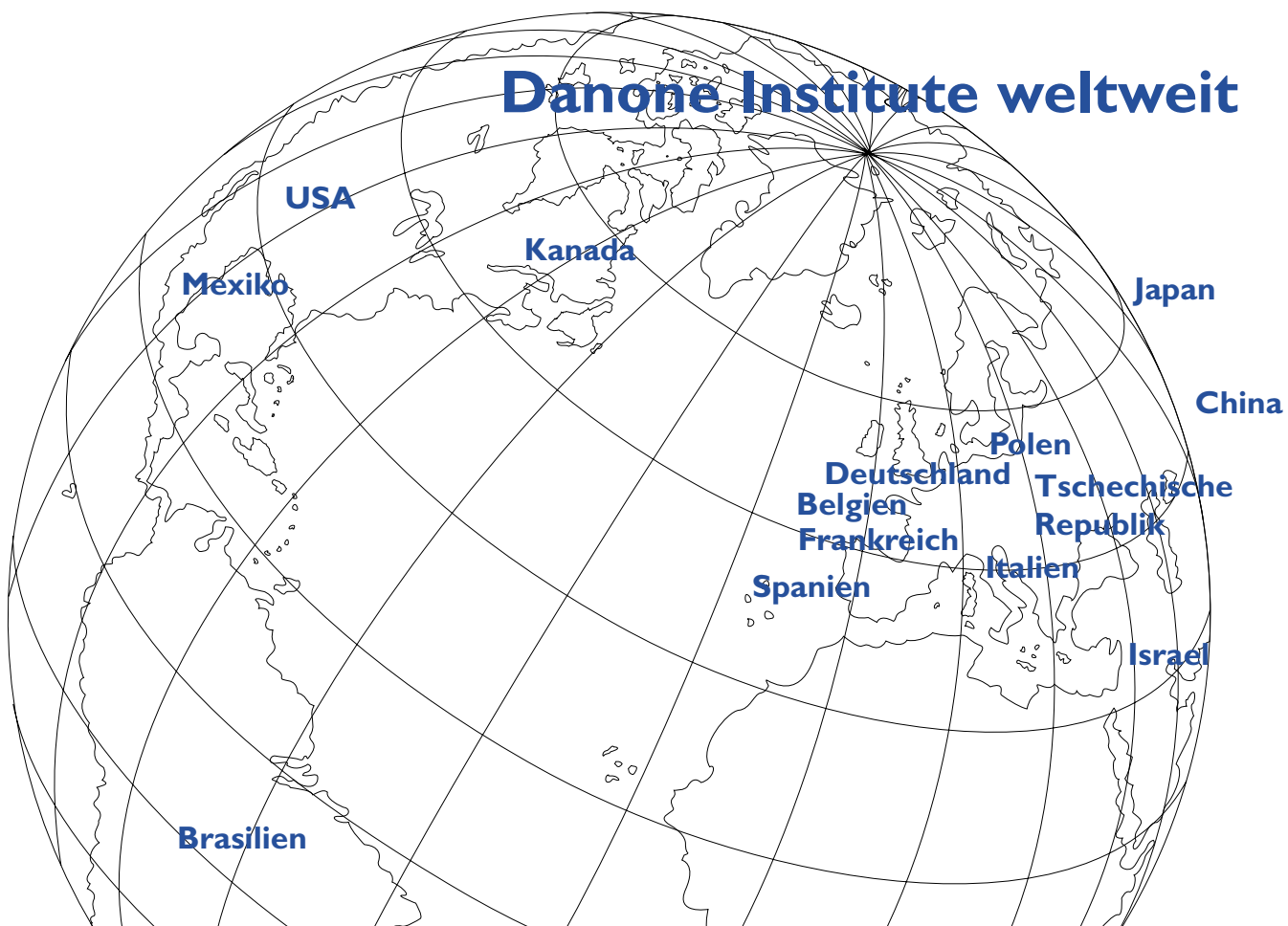
Damit leistet Danone einen wertvollen Beitrag, der weit über die Aufgaben eines Lebensmittelherstellers hinausgeht. Der Verein fördert die Forschung und bietet Wissenschaftlern, Ärzten, Pädagogen und der Öffentlichkeit eine anerkannte Dialogplattform sowie Zugang zu aktuellen ernährungswissenschaftlichen, -psychologischen und -medizinischen Erkenntnissen.

Das Institut Danone ist eingebunden in ein internationales Netzwerk. Weltweit gibt es 14 eigenständige Danone Institute.

Das Institut Danone ist ein unabhängiges Institut und als gemeinnütziger Verein eingetragen. Namhafte internationale Experten bilden Vorstand und wissenschaftlichen Beirat. Über die Auswahl der Projekte und förderungswerten Forschungsvorhaben entscheidet der Vorstand auf Basis der Empfehlungen, die vom Beirat unterbreitet werden. Die strategische und administrative Koordination der Aktivitäten erfolgt durch die Geschäftsstelle.

Durch den kontinuierlichen Austausch mit nationalen und internationalen Experten ist das Institut Danone stets über den aktuellen Forschungs- und Aufklärungsbedarf in den Bereichen Nahrung, Ernährung und Gesundheit informiert. Auf diese Weise erfolgt eine gezielte Unterstützung vor allem von solchen Forschungsvorhaben, die einen Nutzen für breite Teile der Bevölkerung versprechen.

Das Institut Danone entwickelt Informationsmaterialien für die medizinische Praxis, für Pädagogen, Eltern und Kinder im Kindergarten- und Grundschulalter.



## Vorstand

**Prof. Dr. Günther Wolfram, Vorsitzender,**  
Institut für Ernährungswissenschaft der  
Technischen Universität München-Weihenstephan

**Prof. Dr. Heinrich Kasper,**  
Medizinische Universitätsklinik Würzburg

**Thomas Reuther,**  
Danone GmbH, München

**Andreas Ostermayr,**  
Danone GmbH, München

**Russell Ward,**  
Danone GmbH, Rosenheim

**Marion Fürst,**  
Danone GmbH, München

## Leiterin der Geschäftsstelle

**Maria C. Airainer**

## Redaktionelle Betreuung

**Hilka de Groot,**  
Lebensmittelchemikerin und  
Wissenschaftsjournalistin

## Wissenschaftlicher Beirat

**Prof. Dr. Kurt Baerlocher,**  
Ostschweizerisches Kinderspital, St. Gallen

**Prof. Dr. Christian Barth,**  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung,  
Potsdam-Rehbrücke

**Dr. Heiner Boeing,**  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung,  
Bergholz-Rehbrücke

**Prof. Dr. Ibrahim Elmadfa,**  
Institut für Ernährungswissenschaften  
der Universität Wien

**Prof. Dr. Helmut F. Erbersdobler,**  
Institut für Humanernährung und  
Lebensmittelkunde der Universität Kiel

**Prof. Dr. Dr. Peter Fürst,**  
Institut für Biologische Chemie und  
Ernährungswissenschaft der Universität  
Stuttgart-Hohenheim

**Prof. Dr. Hans Hauner,**  
Else-Kröner-Fresenius-Zentrum für  
Ernährungsmedizin, München

**Prof. Dr. Berthold Koletzko,**  
Dr. von Haunersches Kinderspital,  
Universität München

**Prof. Wolfgang Langhans,**  
Veterinärmedizinische Fakultät der  
Universität Zürich, Schwerzenbach

**Prof. Dr. Volker Pudel,**  
Ernährungspsychologische Forschungsstelle  
der Universität Göttingen

**Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir,**  
Institut für Physiologie und Biochemie der  
Ernährung, Bundesanstalt für Milchforschung, Kiel

**Prof. Dr. Florian J. Schweigert,**  
Institut für Ernährungswissenschaft, Potsdam

**Prof. Dr. Peter Stehle,**  
Institut für Ernährungswissenschaft, Bonn

**Prof. Dr. Dr. Hans Steinhart,**  
Institut für Biochemie und Lebensmittelchemie  
der Universität Hamburg

**Prof. Dr. Radvan Urbanek,**  
Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Wien

**Dr. Jean-Michel Antoine,**  
Danone, Internationale wissenschaftliche  
Koordination, Paris

# Ernährungsforum

---



## INSTITUT DANONE FÜR ERNÄHRUNG

Institut Danone für Ernährung e. V.

Geschäftsstelle  
Richard-Reitzner-Allee 1  
85540 Haar

Tel.: 089 / 62733 - 338  
Fax: 089 / 62733 - 659

[kontakt@institut-danone.de](mailto:kontakt@institut-danone.de)  
<http://www.danone-institut.de>