

Perinatale Programmierung

Eva Nüsken, Felix Lechner, Kai-Dietrich Nüsken

Modifizierte Version der Erstveröffentlichung aus:
Pädiatrie up2date 2016; 1: 15–30; DOI: 10.1055/s-0042-100054

Übersicht

Einleitung	335	Studien über Auswirkungen verschiedener intrauteriner und mütterlicher Pathologien auf die normale kindliche Entwicklung	339
Historische Entwicklung des Forschungsfelds	335		343
Ursachen und Mechanismen perinataler Programmierung	337	Zusammenfassung	344
Methodische Aspekte	338		

Einleitung

Ausgehend von epidemiologischen Beobachtungen hat sich in den letzten Jahrzehnten ein Forschungsfeld entwickelt, das sich mit der Entstehung von Erkrankungen im späteren Lebensalter durch ungünstige Einflüsse während der Entwicklung beschäftigt. Nach ersten wegweisenden Arbeiten in den 1970er-Jahren wurde das Thema einem breiten Publikum durch die retrospektiven Analysen einer Kohorte von mehr als 16 000 Männern und Frauen aus Hertfordshire (UK) bekannt, die den statistischen Zusammenhang zwischen erniedrigtem Geburtsgewicht und einem später erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zeigten [1, 2].

In der Folge veröffentlichte Artikel verwendeten zunehmend den Begriff der *fetalen oder perinatalen „Programmierung“* [3], um den Zusammenhang zwischen früher Entwicklung und späteren Erkrankungen zu betonen (Abb. 1). Während sich dieser Begriff im Deutschen durchgesetzt hat, gibt es im Englischen für das Forschungsfeld darüber hinaus die etwas weiter gefasste und anschaulichere Beschreibung des „entwicklungsbedingten Ursprungs von Gesundheit und Erkrankung“ (DoHaD, Developmental Origins of Health and Disease) [4].

Beiden Begriffen liegt die Vorstellung zugrunde, dass der Organismus sowohl pränatal als auch in bestimmten postnatalen Entwicklungsfenstern in der Lage ist, auf veränderte Umweltbedingungen mit komplexen Anpassungsprozessen zu reagieren. Diese sichern ein Überleben in der Akutsituation, können jedoch gleichzeitig unwiderrufliche Veränderungen auf struktureller und funktioneller Ebene verursachen und damit den Grundstein für spätere Erkrankungen legen (Abb. 2).



Abb. 1 Prägung findet bereits im Mutterleib statt.

Quelle: Fotolia

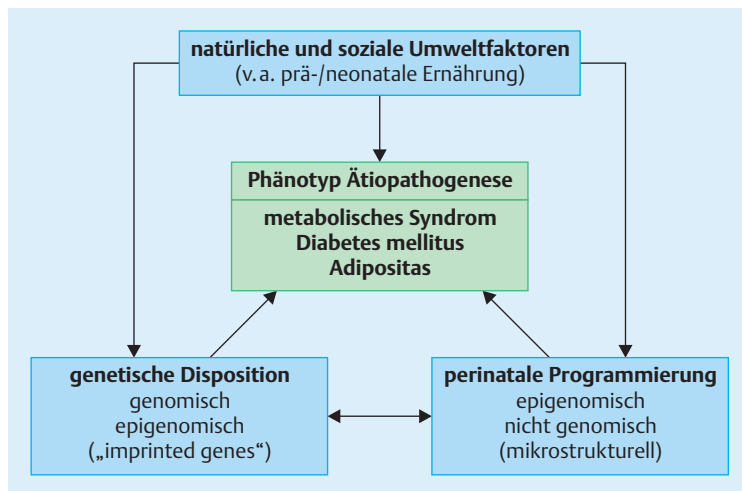


Abb. 2 Ernährungsmedizin: Bedeutung der perinatalen Programmierung für die allgemeine Ätiopathologie, z. B. des Metabolischen Syndroms (aus: Plagemann A. Prävention beginnt im Mutterleib. Aktuelle Ernährungsmedizin 2013; 38 (S01): 16–20).

Historische Entwicklung des Forschungsfelds

Im Jahr 1933 wurde in einer im Lancet veröffentlichten Analyse festgestellt, dass die Lebensbedingungen in den ersten 15 Lebensjahren einen großen Einfluss auf die Gesundheit im Laufe des gesamten Lebens haben. Zudem wurde postuliert, dass der Rückgang der Sterblichkeitsrate von Kleinkindern im Wesentlichen auf eine Verbesserung der mütterlichen Gesundheit zurückzuführen sei [5].

Funktionelle Teratologie. Anfang der 1970er-Jahre veröffentlichte eine Berliner Arbeitsgruppe um Prof. Günter Dörner Artikel, die das Konzept der funktionellen Teratologie vorstellten [6]. Fast alle großen Erkrankungsbereiche, bei denen heute ein pathogenetischer Zusammenhang mit der frühkindlichen Entwicklung als gesichert gilt, wurden auch von Dörner in diesem Kontext erwähnt. So gibt es Arbeiten, die einen möglichen Zusammenhang zwischen perinataler Ernährung und Adipositas, Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Gehirnentwicklung und neurokognitiven Störungen diskutieren [7–10].

Zeitfenster. Mitte der 1970er-Jahre wurde erstmals auch in einer großen epidemiologischen Studie gezeigt, dass die Söhne von Müttern, die während der Frühschwangerschaft der holländischen Hungersnot 1944–45 ausgesetzt waren, eine erhöhte Prävalenz für Adipositas im Alter von 19 Jahren aufwiesen. Waren die Mütter jedoch zu Beginn der Hungersnot bereits im

letzten Trimenon, konnte keine erhöhte Rate an Fettleibigkeit bei den Nachkommen nachgewiesen werden [11]. Diese Studie zeigt somit auch einen weiteren Aspekt perinataler Programmierung. Nicht allein das Vorliegen einer intrauterinen Pathologie an sich, sondern auch die betroffene Entwicklungsphase in utero beeinflusst das daraus resultierende spätere Erkrankungsrisiko.

In einer anderen epidemiologischen Studie aus Norwegen wurde eine positive Korrelation zwischen der Anzahl frühkindlicher Sterbefälle (gewertet als Index für die Qualität der frühkindlichen Versorgung) in einer Kohorte und der Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle im Alter von 40–69 Jahren berichtet [12]. Zu dieser Zeit wurde auch der Begriff der *Nährstoff-vermittelten Teratogenese* [13] entwickelt, der auf die möglichen Folgen einer gestörten mütterlichen Glukosetoleranz mit einer Über- statt Unterversorgung auf die langfristige Gesundheit der Nachkommen hinweisen soll.

Thrifty Phenotype Hypothesis. Eine knappe Dekade später zeigte die Arbeitsgruppe um Barker in retrospektiven Analysen einer Kohorte (Hertfordshire, UK), dass ein niedriges Geburtsgewicht zu einer erhöhten Inzidenz von Herzinfarkt [2], arterieller Hypertonie [14] und gestörter Glukosetoleranz [15] im Erwachsenenalter führte. Als mögliche Erklärung für diese Beobachtung entwickelten Hales und Barker die Thrifty Phenotype Hypothesis („Hypothese des sparsamen Phänotyps“) [16]. Die zugrunde liegende Idee war, dass der Organismus durch intrauterinen Mangel auf maximale Energiegewinnung aus dem verfügbaren Nährstoffangebot geprägt wird. Insbesondere wenn dies mit einer postnatalen Überflusssituation zusammentrifft, kann sich die frühe Stoffwechselprägung im späteren Lebensalter negativ auswirken. Dieser Gedanke wurde fortgeführt und in der „Mismatch-Theorie“ aufgegriffen, die vor allem die grundsätzliche Veränderung der Umweltbedingungen prä- versus postnatal für die spätere Entstehung von Krankheiten verantwortlich macht.

Aufholwachstum entscheidend. In diesem Zusammenhang werden auch die Studien diskutiert, in denen die Überlebenden der Belagerung von Leningrad [17] und die Überlebenden der holländischen Hungersnot 1944–45 [18, 19] untersucht wurden. In der niederländischen Kohorte, in der sich die Versorgungslage nach der Hungersnot kontinuierlich verbesserte, konnte eine Assoziation zwischen Hungerexposition in utero und gestörter Glukosetoleranz [18] bzw. koronarer Herzerkrankung im späteren Erwachsenenalter [19] nachgewiesen werden.

In der Kohorte aus Leningrad hingegen, die ebenfalls in utero der Hungersnot ausgesetzt war, aber anschließend keine vergleichbare Verbesserung der Lebensbedingungen erfuhr, ließ sich kein erhöhtes Risiko für Glukoseintoleranz oder arterielle Hypertonie nachweisen. Auch wenn es sowohl methodikbedingt als auch pathophysiologisch weitere Erklärungsansätze für die unterschiedlichen Ergebnisse aus beiden Kohorten gibt, so ist mittlerweile unumstritten, dass ein rasches Aufholwachstum nach Mangelgeburt durch ein Überangebot an Nährstoffen einen zusätzlichen Risikofaktor für die spätere Entwicklung von Erkrankungen darstellt [20].

Obwohl man ursprünglich von der Mangelgeburt ausgehend diese Hypothese entwickelt hatte, zeigte sich ein ungünstiger Effekt einer übermäßigen Gewichtszunahme auch unabhängig vom Geburtsgewicht. So wurde beispielsweise eine perzentilenkreuzende Gewichtszunahme im frühen Kindesalter unabhängig vom Geburtsgewicht als wichtiger Risikofaktor für erhöhte Insulinkonzentrationen im Alter von 9–12 Jahren identifiziert [21].

Fazit für die Praxis

Zusammenfassend zeigt sich, dass es einen fließenden Übergang gibt zwischen Erkrankungen, die durch ungünstige Umwelteinflüsse in utero („perinatale Programmierung“ im engeren Sinne) bis hin zu Erkrankungen, die auf einen „prägenden“ Einfluss der Lebensumstände (z. B. Nährstoffangebot, Bewegung) in anderen wichtigen Entwicklungsfenstern zurückzuführen sind.

In den letzten Jahren hat sich aus dieser Erkenntnis heraus im englischsprachigen Raum mit dem „Life Course Approach to Chronic Disease“ ein neues Schlagwort entwickelt, das alle diese Aspekte berücksichtigen soll (Abb. 3) [22].

Ursachen und Mechanismen perinataler Programmierung

Ausgehend von den epidemiologischen Studien aus den späten 1970er- und 1980er-Jahren, in denen vor allem eine schlechte perinatale Versorgungslage bzw. ein niedriges Geburtsgewicht als Risikofaktor für spätere Erkrankungen imponierte [2, 11, 12], war die Programmierung nach intrauterinem Mangel von Anfang

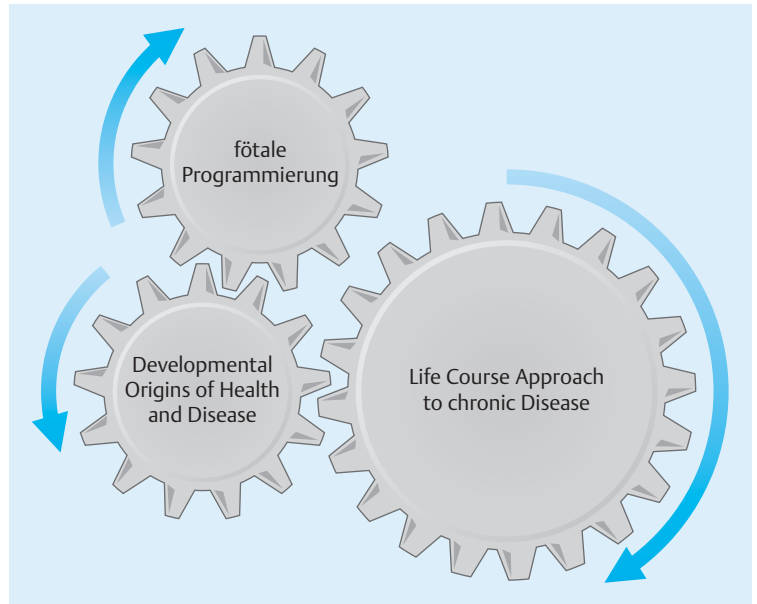


Abb. 3 Perinatale Programmierung: Lebensumstände und pränatale Einflüsse greifen beim Entstehen chronischer Erkrankungen ineinander.

an ein Schwerpunkt des Forschungsfelds. Inzwischen haben sich weitere Forschungsschwerpunkte herauskristallisiert. Man weiß heute, dass verschiedenste Einflüsse während der Schwangerschaft (z. B. Präeklampsie, Gestationsdiabetes, maternale Adipositas, maternaler Stress) bzw. Einflüsse in anderen wichtigen Entwicklungsfenstern (z. B. postnataler Mangel/Überfluss an Mikro- und Makronährstoffen) zu einer Programmierung von Erkrankungen führen können.

Ein Organsystem ist umso anfälliger für „programmierende“ Einflussfaktoren, je größer die Plastizität zu dem Zeitpunkt des Einflusses ist.

Plastizität der Organentwicklung. Am Beispiel der *Leptin-Knock-out-Maus* konnte dies exemplarisch sehr schön gezeigt werden. Normalerweise vermittelt Leptin über eine Stimulation von Neuronen im Nucleus arcuatus des Hypothalamus eine Reduktion der Nahrungsaufnahme. Die für die sättigungsvermittelnde Wirkung verantwortlichen neuronalen Projektionen bilden sich jedoch nur aus, wenn in der plastischen Phase (bei der Maus früh postnatal) auch Leptin im Organismus vorhanden ist. Bei der *Leptin-Knock-out-Maus* bewirkt eine Leptingabe im Erwachsenenalter daher keine Reduktion der Nahrungsaufnahme, da sich die hierfür notwendigen neuronalen Projektionen durch den Mangel an funktionellem Leptin nicht ausgebildet haben. Behandelt man die Maus hingegen früh postnatal mit Leptin, so können sich die entsprechenden neuronalen Projektionen des Nucleus arcuatus

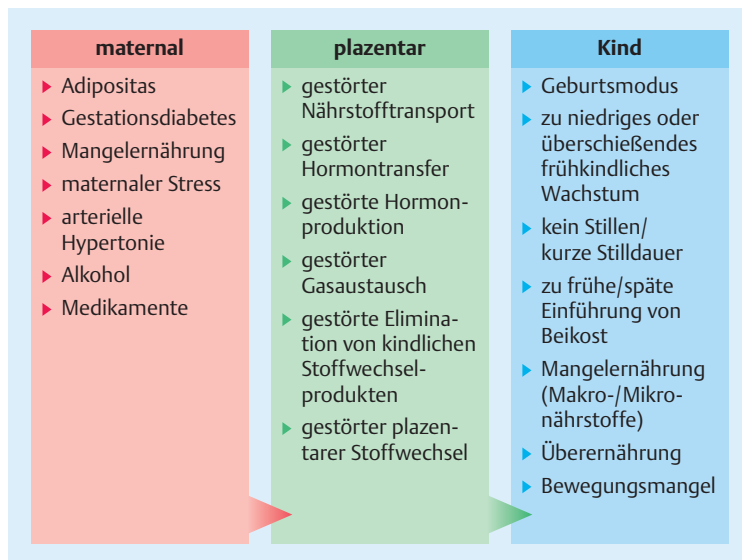


Abb. 4 Risikofaktoren: Maternale, plazentare und kindliche Faktoren, die einen „programmierenden Effekt“ haben können.

normal entwickeln, und eine Leptinbehandlung im späteren Lebensalter führt zu einer Reduktion der Nahrungsaufnahme und Gewichtsabnahme [23].

Auch beim Menschen zeigen Studien, dass eine intrauterine Pathologie zu einer *veränderten Organstruktur* führen kann. So wurde beispielsweise in histologischen Untersuchungen von Nieren verstorbener IUGR-Kinder eine verminderte Nephronanzahl nachgewiesen [24]. Daneben spielen hormonelle Veränderungen, z. B. Störungen des Glukokortikoidhaushalts, vermutlich eine wichtige pathogenetische Rolle [25, 26].

Molekulare Mechanismen. Im Hinblick auf die Aufklärung molekularer Mechanismen konnte sowohl in verschiedenen Tiermodellen [27] als auch beim Menschen [28, 29] gezeigt werden, dass eine veränderte Methylierung von Genen eine wichtige Rolle spielen könnte. Besondere Beachtung verdient hierbei die Tatsache, dass Änderungen des Methylierungsstatus von Genen zum Teil über mehrere Generationen nachweisbar sind (Transgenerationseffekt) [30]. Auch die veränderte Struktur, Expression und Funktion von Histonproteinen [31] oder micro-RNAs [32] werden als wichtige Mechanismen diskutiert (Abb. 4).

Methodische Aspekte

Lange Zeit war in der Literatur eine Vermischung der Begrifflichkeiten zu beobachten. Von *intrauterinem Mangel* über *Intrauterine Growth Restriction (IUGR)* und

Small for Gestational Age (SGA)

Einer internationalen Leitlinie entsprechend gilt ein Kind als SGA-geboren, wenn das Geburtsgewicht und/oder die Geburtslänge mehr als zwei Standarddeviationen unterhalb des mittleren Geburtsgewichts/der mittleren Geburtslänge aller Kinder gleichen Gestationsalters der Referenzpopulation liegt [33]. Daneben gibt es Definitionen, nach denen ein Kind als SGA-geboren gilt, wenn das Geburtsgewicht unterhalb der 3., 5. oder 10. Gewichtsperzentile für das jeweilige Gestationsalter liegt.

Small for Gestational Age (SGA) bis hin zu *Low Birth Weight (LBW) Infants* gab es in den Studien immer wieder ungenaue oder fehlende Abgrenzungen.

Beachtung des gesamten Schwangerschaftsverlaufs

Ein niedriges Geburtsgewicht allein sagt jedoch wenig über die Versorgung im Mutterleib aus. Nur wenn Daten über den Schwangerschaftsverlauf und das Wachstum in utero vorliegen, kann anhand des Perzentilenkreuzenden Wachstums des Feten eine intrauterine Wachstumsrestriktion diagnostiziert werden. Insbesondere bei großen Eltern ist es schwierig, anhand des Geburtsgewichts auf eine IUGR zurückzuschließen, bei fehlenden Daten aus der Schwangerschaft wird hier die IUGR unterdiagnostiziert.

Grundsätzlich weist die Diagnose einer IUGR darauf hin, dass der Wachstumsrestriktion eine maternale, fetale oder plazentare Pathologie zugrunde liegt. Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass auch beim Menschen verschiedene intrauterine Pathologien zu unterschiedlichen Programmierungsphänotypen bei gleichzeitig ähnlichen Wachstumsrestriktionsphänotypen führen können [34].

Tipp für die Praxis

Die häufigste und in Zusammenhang mit Programmierung am besten untersuchte IUGR-Ursache in westlichen Ländern ist die Plazentainsuffizienz, die mittels dopplersonografischer Untersuchung der fetoplazentaren Blutflussverhältnisse diagnostiziert werden kann [35].

Heterogene Ursachen – eine Auswirkung

Gerade in großen retrospektiven epidemiologischen Untersuchungen ist es nahezu unmöglich, die Ursachen eines niedrigen Geburtsgewichts in den Analysen für alle Kinder herauszufinden und zu berücksichtigen.

Dies bedeutet, dass Kohorten von „SGA“-Kindern relativ heterogen zusammengesetzt sein können aus

1. Kindern, die aufgrund der Elterngröße klein geboren wurden und eine völlig unauffällige Entwicklung in utero durchlaufen haben,
2. Kindern, die aufgrund einer schwangerschafts-unabhängigen Pathologie (z. B. Syndrom) zu klein geboren wurden, und
3. Kindern, die aufgrund einer Schwangerschaftspathologie klein geboren wurden und ein Perzentilen-kreuzendes Wachstum durchlaufen haben („echte IUGR“).

Erschwerend kommt hinzu, dass nicht in allen Studien ausreichende und vor allem longitudinale Daten vorliegen, die eine getrennte Analyse des Einflusses der intrauterinen Pathologie einerseits und der Vielfalt postnataler Faktoren (z. B. Aufholwachstum) andererseits ermöglichen würden.

Studienlage zum Einfluss des intrauterinen Milieus

Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung

Trotz der genannten methodischen Schwierigkeiten gibt es inzwischen hinreichend Daten, die einen Zusammenhang zwischen verschiedensten Störungen des intrauterinen Milieus und der Programmierung von Erkrankungen belegen. Besonders wertvoll in diesem Zusammenhang sind große populationsbasierte Studien (HUNT Research Centre, Norwegen; Generation-R-Study, Niederlande; Avon Longitudinal Study of Parents and Children, England; NHANES III, USA; Northern Finland Birth Cohort Studies, Finland) sowie die prospektiven klinischen Studien gut definierter Kohorten. All diese Studien können jedoch nur Assoziationen belegen und keine kausalen Zusammenhänge aufzeigen. Im Folgenden sollen epidemiologische und klinische Studien vorgestellt werden, die mögliche Auswirkungen verschiedener intrauteriner Pathologien für die normale kindliche Entwicklung aufzeigen.

Programmierung durch intrauterinen Mangel

■ Herz-Kreislauf-System

In der prospektiven Generation-R-Kohortenstudie war ein erhöhter Widerstand der Umbilikalarterien (verbunden mit einem verminderten fetalen Wachstum im 3. Trimester) mit einer verminderten linksventrikulären Masse im Alter von 6 Jahren assoziiert [36]. In verschiedenen anderen IUGR-/SGA-Kohorten konnte gezeigt werden, dass bereits neonatal eine Zunahme der Intima-Media-Dicke [37–39] sowie echokardiografische Auffälligkeiten wie ein erhöhtes Schlagvolumen oder eine linksventrikuläre Hypertrophie [40–42] vermehrt auftreten. Kompensationsmechanismen in der postnatalen Wachstumsphase führen dazu, dass bei longitudinalen Untersuchungen die echokardiografischen und dopplersonografischen Unterschiede zwischen IUGR-/SGA- und Kontrollkindern zum Teil nicht mehr nachweisbar sind [37, 38, 40]. Funktionell konnte bei IUGR-Feten eine verminderte Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen werden [43].

Eine populationsbasierte Analyse aus Dänemark konnte zudem zeigen, dass ehemals SGA-geborene Frauen in der Schwangerschaft ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie haben [44].

Bei IUGR-/SGA-Feten bzw. -Neugeborenen kommt es häufiger zu einer vermehrten Intima-Media-Dicke, zu echokardiografischen Auffälligkeiten und zu verminderter Herzfrequenzvariabilität.

■ Niere

Pränatal konnte bei IUGR-Feten vor allem zu Beginn des 3. Trimenons ein vermindertes Nierenwachstum nachgewiesen werden [45]. In Studien an totgeborenen Kindern bzw. kurz nach der Geburt verstorbenen Kindern zeigte sich eine Reduktion der Nephronenzahl und ein erhöhtes glomeruläres Volumen bei IUGR-Feten und -Kindern [24, 46]. Es ist bekannt, dass diese Veränderungen zu einer glomerulären Hyperfiltration, Proteinurie und arteriellen Hypertonie führen können [47]. Tatsächlich wurde in der prospektiven HUNT-Studie gezeigt, dass nach SGA-Geburt die Kreatinin-Clearance bereits im Kindes- [48] und jungen Erwachsenenalter [49] vermindert sein kann. In einer Kohorte von Kindern mit pathologischem intrauterinem Umbilikalarterien-Doppler konnte bereits im Alter von

18 Monaten eine erhöhte Ausscheidung von Albumin im Urin beobachtet werden [39].

Die Inzidenz von arterieller Hypertonie bei ehemaligen SGA-Kindern im frühen Kindesalter ist erhöht [48], besonders bei Kindern mit ausgeprägtem Aufholwachstum [50,51]. Ursächlich könnten eine Aktivierung des RAAS [45] und eine vermehrte Salzsensitivität des Blutdrucks (definiert als Blutdruckanstieg über 3 mmHg unter salzreicher Diät) eine Rolle spielen [48]. Ebenfalls von Bedeutung für die langfristige Entwicklung von Nierenerkrankungen nach SGA-/IUGR-Geburt könnte eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Noxen wie bei Behandlung mit Aminoglykosiden sein [52].

Fazit für die Praxis

Bei IUGR-Feten kommt es zu einem verminderten Nierenwachstum, sodass die Kreatinin-Clearance bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter vermindert sein kann. Die Inzidenz von arterieller Hypertonie ist bei ehemaligen SGA-Kindern im frühen Kindesalter erhöht.

■ Gehirn

Die Generation-R-Studie konnte zeigen, dass gutes fetales Wachstum in der 2. Schwangerschaftshälfte mit einem verminderten Risiko für neurokognitive (Minnesota Infant Development Inventory) [53] und neuromotorische (adaptierte Touwen's Neurodevelopmental Examination) [54] Entwicklungsauffälligkeiten assoziiert ist. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass intrauterine Wachstumsretardierung einen Risikofaktor für die neurokognitive Entwicklung darstellen kann. Tatsächlich gibt es eine Vielzahl kleinerer Studien, die eine erhöhte Inzidenz entwicklungsneurologischer Auffälligkeiten in SGA/IUGR-Kohorten berichtet [55,56]. Eine prospektive Kohortenstudie, die ehemalige IUGR-Kinder in verschiedenen Altersstufen neuropsychologisch testete, konnte zeigen, dass insbesondere eine erhöhte Inzidenz von Lern- und Gedächtnisschwierigkeiten [57] sowie Störungen der räumlichen Orientierung [58] im Vergleich zu Kontrollen vorlag. Besonders erhöht scheint das Risiko für neuropsychologische und entwicklungsneurologische Störungen bei ehemaligen IUGR-Kindern ohne Aufholwachstum zu sein [50,59].

Auch für psychiatrische Erkrankungen scheint das Risiko nach IUGR-/SGA-Geburt erhöht zu sein. In der prospektiven HUNT-Studie konnte gezeigt werden, dass junge Erwachsene nach SGA-Geburt eine erhöhte Inzi-

denz von Angst- und Depressionserkrankungen aufweisen [60].

■ Stillen scheint im Hinblick auf die neurokognitive Entwicklung hingegen einen protektiven Effekt zu haben [61].

■ Metabolismus

In einer populationsbasierten Studie aus den USA (NHANES III) konnte gezeigt werden, dass SGA-Kinder auch im Alter von 6 Jahren noch signifikant kleiner und leichter sind als die Kontrollen [62,63]. Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko für eine gestörte Körperzusammensetzung mit erhöhtem Gesamtkörperfettanteil [62]. In kleineren Studien zeigt sich, dass dies vor allem auf einem erhöhten viszeralen Fettanteil zu beruhen scheint [64].

In der HUNT-Studie aus Norwegen zeigt sich im frühen Erwachsenenalter, dass hinsichtlich weiterer metabolischer Parameter ein Geschlechtsunterschied vorzuliegen scheint. Bei Männern nach SGA-Geburt waren im Alter von 20–30 Jahren erhöhte Inzidenzen für Adipositas, erhöhte Triglyzeridkonzentrationen im Serum, erniedrigte HDL-Konzentrationen im Serum und gestörte Glukosetoleranz zu beobachten, wohingegen bei Frauen nur eine erhöhte Inzidenz für Adipositas zu beobachten war [65]. Welche Rolle das Aufholwachstum dabei spielt, ist weiterhin Gegenstand der Diskussion.

Tempo des Aufholwachstums. In einer großen Kohortenstudie, in der 1957 termingeborene SGA-Kinder sowie 21 247 Kontrollen über die ersten 7 Lebensjahre verfolgt wurden, zeigte sich, dass bei schnellem Aufholwachstum der SGA-Kinder bis zur 30. Perzentile in den ersten Lebensmonaten mit anschließend langsamerem Aufholwachstum bis zur 50. Perzentile im Alter von 7 Jahren das Risiko für die untersuchten Folgeerkrankungen (Adipositas, erhöhter Blutdruck, niedriger IQ) nicht erhöht war. Exzessives Aufholwachstum hingegen führte zu einem erhöhten Risiko für Adipositas und arterielle Hypertonie [50]. Ungeklärt ist dabei jedoch weiterhin, inwieweit das Aufholwachstum beeinflusst werden sollte, z. B. durch Anreicherung der Nahrung. Phänomenologisch ist bei persistierendem Wachstum = 2 SDS die Therapie mit Wachstumshormon zur Normalisierung der Körperhöhe zugelassen [33].

Stillen. Nach aktueller Studienlage scheint das Stillen einen protektiven Effekt zu haben. So konnte gezeigt werden, dass gestillte SGA-Kinder im Alter von 4 Monaten normale Spiegel von Adiponectin und IGF-1 hatten, wohingegen Formula-ernährte Kinder erhöhte Adiponectin- und IGF-1-Konzentrationen hatten [66]. Im Alter von 12 Monaten hatten die gestillten SGA-Kinder zudem eine bessere Insulinsensitivität [67].

Fazit für die Praxis

Bei SGA-Kindern besteht ein erhöhtes Risiko für eine gestörte Körperzusammensetzung mit erhöhtem Gesamtkörperfettanteil, wobei das Aufholwachstum eine entscheidende Rolle spielen könnte. Stillen scheint einen protektiven Effekt zu haben.

■ Lunge

In den retrospektiven Untersuchungen der von Barker untersuchten Kohorte aus Hertfordshire (UK) wurde erstmals eine Assoziation zwischen erniedrigtem Geburtsgewicht und der Rate an Todesfällen durch chronisch obstruktive Lungenerkrankung gezeigt [68]. In einer großen prospektiven Kohortenstudie aus Bristol fand sich nach SGA-Geburt im Alter von 8–9 Jahren eine signifikant schlechtere Lungenfunktion (FEV1, FVC, FEF 25–75%), im Alter von 14–17 Jahren war der Unterschied nicht mehr signifikant [69]. In einer kleineren Studie, in der Nachuntersuchungen von Kindern aus Mehrlingsschwangerschaften im Alter von 7–15 Jahren publiziert wurden, zeigte sich ebenfalls eine Assoziation von SGA-Geburt mit einem verminderten FEF-50-Wert [70]. Eine Metaanalyse, die 18 Studien umfasste, zeigte eine Korrelation von niedrigem Geburtsgewicht und der Inzidenz von Asthma [71].

Ein niedriges Geburtsgewicht scheint für die Entwicklung von Lungenerkrankungen zu prädestinieren.

Programmierung durch maternale Adipositas

Die prospektive finnische Geburtskohortenstudie identifizierte präkonzeptionelles maternales Übergewicht als unabhängigen Risikofaktor für das Vorliegen einer abdominellen Adipositas der Kinder im Alter von 16 Jahren [72]. In einer weiteren prospektiven Studie an 1090 Mutter-Kind-Paaren wurde gezeigt, dass ein

präkonzeptionell erhöhter maternaler Body-Mass-Index (BMI) zudem positiv mit den kindlichen Leptinwerten, dem HOMA-Index zur Messung der Insulinsensitivität und den systolischen Blutwerten assoziiert war.

Im Hinblick auf die Körperzusammensetzung wurde eine positive Korrelation des maternalen BMI mit einem erhöhten Körperfettanteil der Kinder nachgewiesen [73]. Den Einfluss präkonzeptionellen Übergewichts auf die Gewichtsentwicklung der Kinder belegt auch eine Fallserie, bei der 172 Kinder im Alter von 2–18 Jahren nachuntersucht wurden, deren Mütter aufgrund einer ausgeprägten Adipositas eine biliogastrale Bypass-Operation vor oder nach der Geburt erhalten hatten. Kinder, die vor der Operation geboren worden waren, hatten eine höhere Adipositasprävalenz als Kinder, die nach der Operation geboren worden waren [74].

Zwei prospektive Studien sowie eine Metaanalyse weisen darauf hin, dass auch bei normalem mütterlichen BMI eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft einen unabhängigen Risikofaktor für kindliche Adipositas darstellt [75–77]. Dies scheint jedoch vor allem für eine übermäßige Gewichtszunahme im ersten Trimenon zu gelten [78].

Neben den metabolischen Folgen gibt es auch Hinweise darauf, dass ein erhöhter maternaler BMI sich ungünstig auf die Gehirnentwicklung auszuwirken scheint. Mehrere prospektive Studien aus den USA zeigten eine positive Korrelation zwischen präkonzeptionell erhöhtem maternalem BMI und verminderter Intelligenz [79] bzw. der Inzidenz entwicklungsneurologischer Auffälligkeiten (v. a. ADHS) [80, 81]. Eine kleine Studie an Kindern übergewichtiger Mütter weist zudem auf eine global verminderte Myelinisierung des ZNS im Alter von 2 Wochen hin [82].

In Bezug auf die Lunge gibt es Daten aus 2 großen prospektiven Geburtskohortenstudien, die eine positive Korrelation zwischen maternalem Übergewicht und der Asthmainzidenz bei den Kindern zeigen [83, 84].

Da Stillen als protektiv im Hinblick auf das metabolische und neurokognitive Outcome gilt [61, 66, 67], ist als mögliche Ursache für die genannten Korrelationen zu berücksichtigen, dass in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass übergewichtige Mütter seltener und für kürzere Zeit stillen [85].

Fazit für die Praxis

Bei übergewichtigen Müttern ist die Prävalenz der kindlichen Adipositas erhöht, zudem gibt es bei diesen Kindern Hinweise auf neurokognitive Defizite und erhöhte Asthmainzidenz.

Programmierung durch Gestationsdiabetes

Ob ein Gestationsdiabetes tatsächlich einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Adipositas darstellt, ist nicht vollständig geklärt [86]. Eine prospektive Studie an zu schwer (LGA, Large for Gestational Age) bzw. normalgewichtig geborenen (AGA, Appropriate for Gestational Age) Kindern von Müttern mit und ohne Gestationsdiabetes (GDM) konnte jedoch zeigen, dass die Hälfte aller Kinder aus der LGA/GDM-Gruppe bis zum Alter von 11 Jahren zwei oder mehr Komponenten des metabolischen Syndroms entwickelte [87]. Interessanterweise scheint die Behandlung eines milden Gestationsdiabetes sich zwar in einer verminderten Inzidenz von LGA-Geburten, gleichzeitig jedoch nicht in einer verringerten Inzidenz des metabolischen Syndroms bei den Kindern der behandelten Mütter im Vergleich zu den Kindern nicht behandelter Mütter widerzuspiegeln [88].

Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Outcome gibt es teils widersprüchliche Daten. Aus einer vergleichenden Analyse des schwedischen Geburtenregisters und des nationalen Registers aller verschriebenen Medikamente ergab sich kein Zusammenhang zwischen maternalem Diabetes und der Notwendigkeit einer Medikation für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den Kindern (Follow-up 17–36 Jahre) [89]. In einer 15 Studien umfassenden Metaanalyse, die alle Diabetesformen berücksichtigte, wurden allerdings signifikant höhere

Einfluss des Geburtsmodus

Eine zunehmende Anzahl an Publikationen legt nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsmodus und dem Risiko, verschiedenste Erkrankungen zu entwickeln, geben könnte. Im nationalen dänischen Geburtenregister beispielsweise wurde gezeigt, dass nach Kaiserschnitt eine erhöhte Inzidenz von Asthma, systemischer Sklerose, juveniler Arthritis, entzündlichen Darmerkrankungen, Immundefizienz und Leukämie beobachtet wurde [106]. Eine kleine prospektive Studie an 94 Kindern konnte belegen, dass nach Kaiserschnitt im ersten Lebensjahr erniedrigte Konzentrationen von IL-8, IFN- α sowie eine verminderte CD4-T-Zellantwort auf Tetanusimpfung zu beobachten waren [107].

Blutdruckwerte bei den Kindern diabetischer Mütter nachgewiesen. Handelte es sich um einen Gestationsdiabetes, war bei den Kindern nur der systolische Blutdruck erhöht [90]. In einer Studie an 90 Neugeborenen (50 Kontrollen, 50 Kinder aus diabetischen Schwangerschaften) wurde gezeigt, dass nach diabetischer Schwangerschaft mittels Speckle Tracking und Doppelsonografie frühe Hinweise für systolische und diastolische Dysfunktionen bei ansonsten normaler kardialer Morphologie vorlagen [91]. Bei Neugeborenen von Müttern mit Typ-I-Diabetes konnte eine veränderte Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen werden [92]. In einer weiteren Studie wurde beobachtet, dass Jugendliche, deren Mütter an Gestationsdiabetes gelitten hatten, in einem Stresstest einen stärkeren Blutdruckanstieg und eine stärkere Zunahme des Schlagvolumens hatten als Jugendliche von Kontrollmüttern [93].

Programmierung durch maternalen Nikotinabusus

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht haben, haben ein erhöhtes Risiko zu klein geboren zu werden und später eine Adipositas zu entwickeln [94]. Ob hier vor allem der intrauterine Mangel (z. B. durch Plazentainsuffizienz) oder zusätzliche Faktoren ursächlich eine Rolle spielen, kann derzeit nicht beantwortet werden. Die Generation-R-Studie konnte außerdem belegen, dass mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft zu einem erniedrigten renalen Volumen und einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate [95] sowie einem erhöhten Risiko für Asthma [96] im Schulalter führt.

Verschiedene große epidemiologische Studien zeigen eine erhöhte Rate an externalisierenden und internalisierenden Verhaltensstörungen nach maternalem Zigarettenkonsum in der Schwangerschaft [97–99]. Kleinere Studien konnten zeigen, dass maternaler Nikotinabusus mit erniedrigten kindlichen Kortisolkonzentrationen (basal und stimuliert) in den ersten Lebensmonaten assoziiert ist [100, 101], wohingegen Stressreize im Neugeborenenalter einen höheren Blutdruckanstieg als bei nicht rauchenden Müttern verursachen [102]. In einer populationsbasierten amerikanischen Studie wurde beobachtet, dass nach mütterlichem Zigarettenkonsum in der Schwangerschaft die Konzentrationen von Luteinisierendem Hormon und Inhibin B bei präpubertären Mädchen signifikant erniedrigt waren [103]. Eine epidemiologische Studie aus Schweden diskutiert ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ-1-Diabetes [104].

Obwohl bei all diesen Studien der Einfluss von prä- und postnataler Tabakrauchexposition schwer zu trennen ist, scheint doch insbesondere der Zigarettenkonsum in der Schwangerschaft einen prägenden Einfluss zu haben. Im Hinblick auf das Adipositasrisiko wurde beispielsweise in einer australischen Studie beobachtet, dass Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft geraucht hatten, im Erwachsenenalter im Mittel höhere Body-Mass-Index-Werte und Herzfrequenzwerte aufwiesen. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft mit dem Rauchen aufgehört und später wieder begonnen hatten, zeigten diese Auffälligkeiten nicht [105].

Präventive Ansätze

Die Vermittlung von Wissen über die Zusammenhänge zwischen Störungen der frühen Entwicklung und dem erhöhten Risiko für das spätere Auftreten von Erkrankungen ist ein erster Schritt zur Prävention.

Tipps für die Praxis

Ein enger Austausch zwischen geburtshilflichen und pädiatrischen Kollegen ist wünschenswert, da die Betreuung der schwangeren Frau die Gesundheit des ungeborenen Kindes über den Zeitpunkt der Geburt hinaus beeinflussen kann.

Ernährung und Bewegung. Nicht vergessen werden darf in diesem Zusammenhang, dass auch in Deutschland ein adäquater Ernährungsstatus der Mutter zu Beginn der Schwangerschaft keinesfalls selbstverständlich ist. Eine Fehlernährung mit Mangel an Mikronährstoffen sowie eine Überernährung mit Makronährstoffen und damit einhergehendem Übergewicht betreffen einen nicht unerheblichen Anteil der Bevölkerung. Bei geplantem Kinderwunsch können präkonzeptionell eine Ernährungsumstellung und gesteigerte sportliche Aktivität zur Gewichtsnormalisierung sinnvoll sein (Abb. 5).

Die Erfassung und Weitergabe von Problemen aus der Schwangerschaft (z. B. pathologischer Doppler der Umbilikalarterien, intrauteriner Wachstumsverlauf) an den Kinderarzt kann im 2. Schritt dann dabei helfen, Risikokinder engmaschiger zu kontrollieren (z. B. Blutdruckkontrollen) und frühzeitig zu erkennen. Eine routinemäßige Überprüfung des Mutterpasses im

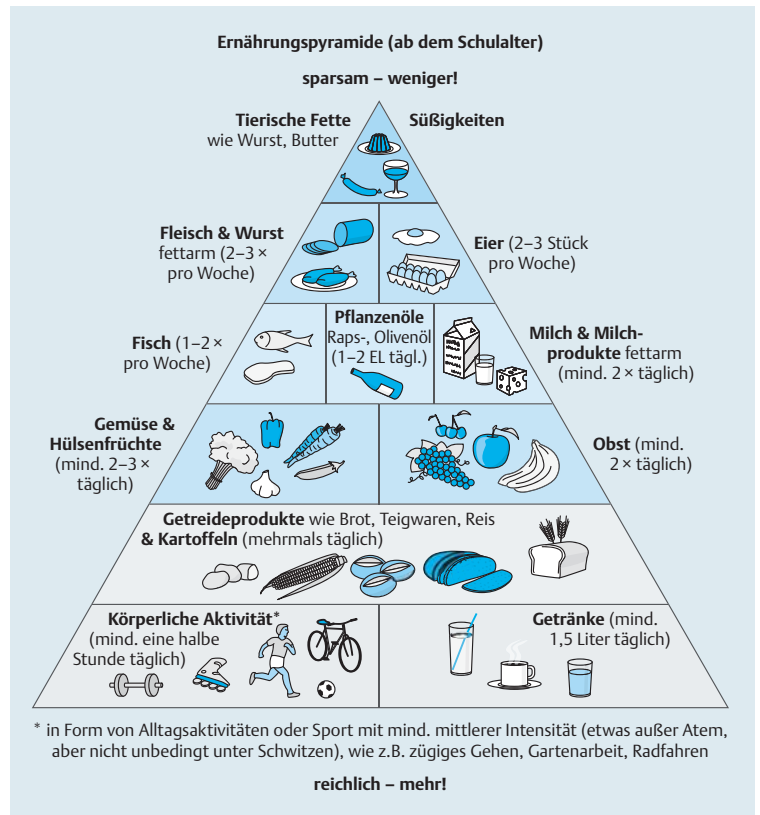


Abb. 5 Ernährungspyramide: Prävention durch Ernährungsumstellung.

Rahmen der U2/U3 könnte beispielsweise diesen Informationsfluss verbessern. Um einem übermäßigen Aufholwachstum vorzubeugen (welches das Risiko für Folgeerkrankungen nach IUGR zusätzlich steigert), kann ferner eine gesonderte Ernährungsberatung sinnvoll sein.

Gefördert durch das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft sowie unterstützt durch die Berufsverbände der Kinder- und Jugendärzte sowie der Frauenärzte wurde in diesem Sinne im Herbst 2015 das Bündnis „Frühkindliche Prävention – gemeinsam vorsorgen“ geschlossen. Ziel ist es, vor dem Hintergrund des Wissens um die mögliche Programmierung von Erkrankungen präventive Beratungsleistungen zu den Themen Ernährung und Bewegung als festen Bestandteil der gesetzlich verankerten Vorsorgeuntersuchungen zu etablieren und deren Qualität und Vergütung zu sichern (<http://www.pebonline.de/358.html>).

Gezielte Forschung. Um gezielte Prävention bei der Programmierung von Erkrankungen betreiben zu können, ist die weitere wissenschaftliche Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen erforderlich. In diesem Zusammenhang ist die Arbeit mit experimentellen

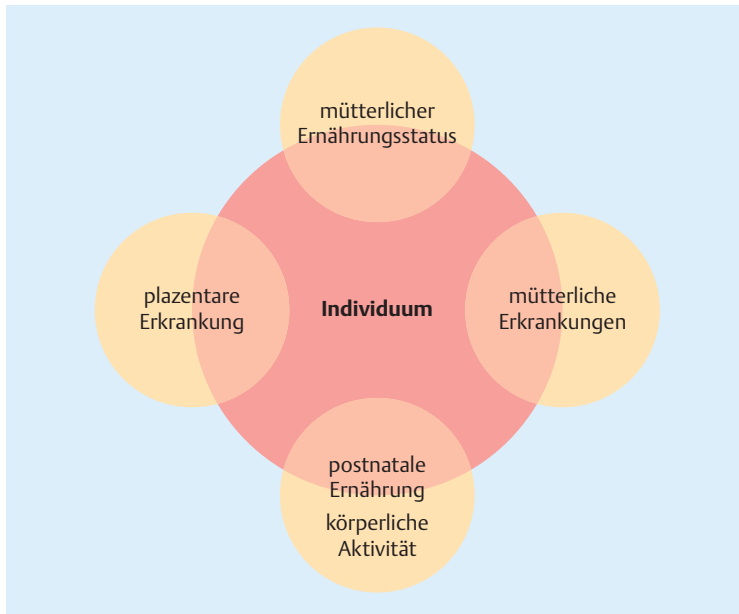


Abb. 6 Perinatale Programmierung: Das Individuum in seiner prä- und postnatalen Umgebung.

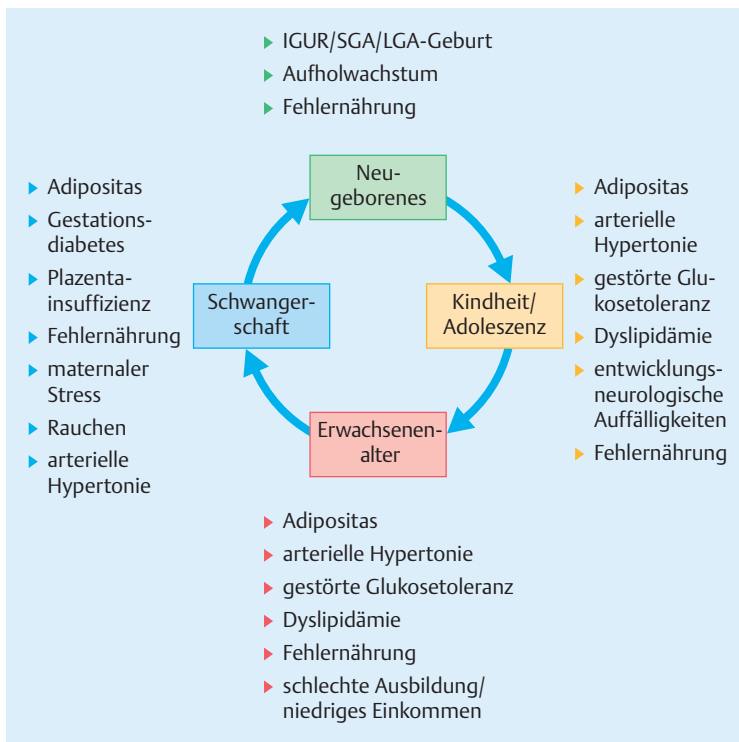


Abb. 7 Transgenerationseffekt (nach: Williams TC, Drake AJ. What a general paediatrician needs to know about early life programming. Arch Dis Child 2015; 100: 1058–1063).

Modellen unerlässlich, da sich in klinischen Studien intrauterine Pathologien meist multifaktoriell begründet darstellen und die Möglichkeiten der gezielten Intervention zur Aufdeckung pathophysiologischer Zusam-

menhänge begrenzt sind. Dennoch gibt es auch Studien zu interventionellen Strategien beim Menschen. Vorwiegend beziehen sich diese Studien auf ernährungs- und/oder bewegungstherapeutische Interventionen bei der Mutter, z. B. zur Verbesserung der Versorgung mit Mikronährstoffen oder zur Steigerung der körperlichen Aktivität [88, 108].

Reprogrammierung möglich? Aus pädiatrischer Sicht interessant sind Überlegungen, ob sich die pränatale „Programmierung“ eines Erkrankungsrisikos postnatal „reprogrammieren“ lässt. Vor dem Hintergrund, dass beispielsweise Stillen einen präventiven Effekt zu haben scheint [61, 66, 67], erscheinen ernährungstherapeutische Interventionen (Supplementation von Mikronährstoffen, Fettsäurezusammensetzung, Proteingehalt der Nahrung etc.) als möglicher Ansatz. Dies ist auch im Hinblick auf die Volksgesundheit von großer Bedeutung.

Fazit für die Praxis

Wer ist betroffen?

- **Risikokinder erkennen:** Bei der Routineversorgung intrauterine Wachstumsverläufe bewusst wahrnehmen (Mutterspass!) und bewerten sowie Schwangerschaftspathologien detailliert erfragen (z. B. Plazentainsuffizienz, Gestationsdiabetes, mütterliche Adipositas).

Was kann man tun?

- **Prävention:** Wenn keine Kontraindikation vorliegt, sollte aufgrund eines möglichen präventiven Effekts nach derzeitiger Studienlagen zum Stillen geraten werden.
- **Früherkennung:** Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen von ehemaligen SGA-/IUGR-Kindern „wachsam“ sein für Risikofaktoren wie ausgeprägtes/fehlendes Aufholwachstum, erhöhte Werte bei spontanen Blutdruckmessungen, Mikroalbuminurie, Entwicklungsverzögerungen.

Fazit

Die Umweltbedingungen, denen ein Individuum in bestimmten Entwicklungsfenstern ausgesetzt ist, haben langfristige Auswirkungen auf die Entwicklung und Funktion verschiedener Organsysteme.

- Die Entstehung einer Erkrankung ist als Summe vieler zusammenwirkender Faktoren im Laufe eines Lebens zu verstehen.

Kernaussagen

Während man unter „Programmierung“ von Erkrankungen ursprünglich die Prädisposition für Erkrankungen infolge von Störungen des intrauterinen Milieus verstand, weiß man heute, dass es einen fließenden Übergang zu Erkrankungen gibt, die auf einen „prägenden“ Einfluss der Lebensumstände (Ernährung, Bewegung, etc.) in wichtigen postnatalen Entwick-

lungsfenstern zurückzuführen sind. Ein Organsystem ist umso anfälliger für „programmierende“ Faktoren, je größer die Plastizität zum Zeitpunkt des Einflusses ist. Ein enger Austausch zwischen geburtshilflichen und pädiatrischen Kollegen ist wünschenswert, um Kinder mit einem „programmiert“ erhöhten Erkrankungsrisiko für z. B. eine arterielle Hypertonie oder Adipositas zu identifi-

zieren. In der Betreuung dieser Kinder sollte man die Möglichkeiten der „Reprogrammierbarkeit“ durch beispielsweise individuell angepasste Ernährung nicht unterschätzen. Die detaillierte Aufklärung der Programmierungs-Mechanismen wird in Zukunft wahrscheinlich weitere spezifische Therapieansätze ermöglichen.

Der Idee des *Life Course Approach to Chronic Disease* folgend konnten zahlreiche prä- und postnatale Faktoren identifiziert werden (Abb. 6), die in bestimmten Entwicklungsfenstern aufgrund ihres „prägenden“ Einflusses auf den Organismus ein Risiko für die normale Entwicklung und langfristige Gesundheit darstellen.

In der pädiatrischen Praxis sehen wir Kinder in vielen unterschiedlichen Entwicklungsstadien und haben die Möglichkeit sowohl früh postnatal (z. B. Beratung zu Stillen, Vermeidung übermäßigen Aufholwachstums) als auch bis in die Adoleszenz hinein (z. B. individuell optimierte Ernährung, adäquate körperliche Aktivität, Früherkennung und -behandlung von arterieller Hypertonie und Komponenten des metabolischen Syndroms) einem „programmierten“ Erkrankungsrisiko entgegen zu wirken. Hiervon profitiert nicht nur das einzelne Kind, sondern aufgrund des Transgenerationseffekts (Abb. 7) ggf. auch die nächste Generation.

Über die Autoren

Eva Nüsken



Jahrgang 1980, Dr. med. 2006 Approbation und Promotion, danach Facharztausbildung an den Kliniken für Kinder- und Jugendmedizin der Universitäten Erlangen und Köln, 2013 Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, derzeit in der Weiterbildung zur pädiatrischen Nephrologin. Seit 2010 wissenschaftliche Tätigkeit mit dem Schwerpunkt „Mechanismen der Programmierung von metabolischen, kardiovaskulären, renalen und neurokognitiven Störungen im späteren Leben durch verschiedene intrauterine Mangelzustände“.

Felix Lechner



Jahrgang 1985, Dr. med. Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München, 2012 Approbation, 2013 Promotion. Seit 2012 in der Weiterbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin; aktuell Assistenzarzt auf der Kinder-Intensivstation am Universitätsklinikum Köln. Seit 2014 wissenschaftliche Tätigkeit mit dem Schwerpunkt „Mechanismen der Programmierung kardiovaskulärer und renaler Störungen im späteren Leben durch intrauterine Mangelzustände“ mit dem Fokus auf plazeranter Insuffizienz.

Kai-Dietrich Nüsken



Jahrgang 1973, Dr. med. 2002 Approbation und Promotion, Facharztausbildung an der Klinik für Kinder- und Jugendliche der Universität Erlangen, seit 2009 Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde, seit 2010 mit dem Schwerpunkt Kindernephrologie; seit 2010 Oberarzt an der Klinik für Kinder- und

Jugendmedizin, Uniklinik Köln. Seit 2006 wissenschaftliche Tätigkeit mit dem Schwerpunkt „Mechanismen der Programmierung von metabolischen, kardiovaskulären, renalen und neurokognitiven Störungen im späteren Leben durch verschiedene intrauterine Mangelzustände“.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Eva Nüsken
 Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin
 Abteilung für pädiatrische Nephrologie
 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Kerpener Straße 62, Gebäude 26
 50937 Köln
 E-Mail: eva.nuesken@uk-koeln.de

Interessenkonflikt: Dr. K.-D. Nüsken erhielt in den letzten 3 Jahren Vortragshonorare von Nestlé, Pfizer und NovoNordisk sowie Drittmittel zur Förderung von wissenschaftlichen Projekten von Nutricia Research und NovoNordisk.

Literatur

- 1 Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077–1081
- 2 Barker DJ, Winter PD, Osmond C et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989; 2: 577–580
- 3 Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95: 115–128
- 4 Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 114–115
- 5 Kermack WO, McKendrick AG, McKinlay PL. Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 678–683
- 6 Dorner G. Problems and terminology of functional teratology. *Acta Biol Med Ger* 1975; 34: 1093–1095
- 7 Dorner G. Possible significance of prenatal and-or perinatal nutrition for the pathogenesis of obesity. *Acta Biol Med Ger* 1973; 30: K19–22
- 8 Dorner G, Grychtolik H. [Significance of early postnatal environmental influences for the late postnatal learning ability in children]. *Acta Biol Med Ger* 1973; 31: K53–K56
- 9 Dorner G, Haller H, Leonhardt W. [Possible significance of pre- and or early postnatal nutrition in the pathogenesis of arteriosclerosis]. *Acta Biol Med Ger* 1973; 31: K31–35
- 10 Dorner G, Mohnike A. [Possible importance of pre- and-or early postnatal nutrition in the pathogenesis of diabetes mellitus]. *Acta Biol Med Ger* 1973; 31: K7–K10
- 11 Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *New Engl J Med* 1976; 295: 349–353
- 12 Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 91–95
- 13 Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023–1035
- 14 Barker DJ, Bull AR, Osmond C et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *Br J Med* 1990; 301: 259–262
- 15 Hales CN, Barker DJ, Clark PM et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *Br J Med* 1991; 303: 1019–1022
- 16 Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595–601
- 17 Stanner SA, Bulmer K, Andres C et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *Br J Med* 1997; 315: 1342–1348
- 18 Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; 351: 173–177
- 19 Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–45. *Heart* 2000; 84: 595–598
- 20 Claris O, Beltrand J, Levy-Marchal C. Consequences of intrauterine growth and early neonatal catch-up growth. *Semin Perinatol* 2010; 34: 207–210
- 21 Fewtrell MS, Doherty C, Cole TJ et al. Effects of size at birth, gestational age and early growth in preterm infants on glucose and insulin concentrations at 9–12 years. *Diabetologia* 2000; 43: 714–717
- 22 Lynch J, Smith GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. *Annu Rev Public Health* 2005; 26: 1–35
- 23 Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004; 304: 108–110
- 24 Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH et al. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 296–301
- 25 Khulan B, Drake AJ. Glucocorticoids as mediators of developmental programming effects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 689–700
- 26 Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE et al. Altered control of cortisol secretion in adult men with low birth weight and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 245–250
- 27 Waterland RA, Lin JR, Smith CA et al. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (Igf2) locus. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 705–716
- 28 Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 17046–17049
- 29 Tobi EW, Lumey LH, Talens RP et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Gen* 2009; 18: 4046–4053
- 30 Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C et al. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr* 2007; 97: 435–439
- 31 Delage B, Dashwood RH. Dietary manipulation of histone structure and function. *Annu Rev Nutr* 2008; 28: 347–366
- 32 Iorio MV, Piovan C, Croce CM. Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: an intricate network. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 694–701
- 33 Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics* 2003; 111: 1253–1261
- 34 Nuesken KD, Schneider H, Plank C et al. Fetal programming of gene expression in growth-restricted rats depends on the cause of low birth weight. *Endocrinol* 2011; 152: 1327–1335
- 35 Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 617–627
- 36 Gaillard R, Steegers EA, Tiemeier H et al. Placental vascular dysfunction, fetal and childhood growth, and cardiovascular development: the generation R study. *Circulation* 2013; 128: 2202–2210

- 37 Cosmi E, Visentin S, Fanelli T et al. Aortic intima media thickness in fetuses and children with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 1109–1114
- 38 Skilton MR, Evans N, Griffiths KA et al. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005; 365: 1484–1486
- 39 Zanardo V, Fanelli T, Weiner G et al. Intrauterine growth restriction is associated with persistent aortic wall thickening and glomerular proteinuria during infancy. *Kidney Int* 2011; 80: 119–123
- 40 Altin H, Karaarslan S, Karatas Z et al. Evaluation of cardiac functions in term small for gestational age newborns with mild growth retardation: a serial conventional and tissue Doppler imaging echocardiographic study. *Early Hum Dev* 2012; 88: 757–764
- 41 Crispi F, Bijlens B, Figueras F et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010; 121: 2427–2436
- 42 Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial indices in infants born small for gestational age: analysis by speckle tracking. *Acta Paediatr* 2014; 103: e49–e54
- 43 Stampalija T, Casati D, Monasta L et al. Brain sparing effect in growth-restricted fetuses is associated with decreased cardiac acceleration and deceleration capacities: a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 2015 Sep 23 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/1471-0528.13607
- 44 Klebanoff MA, Secher NJ, Mednick BR et al. Maternal size at birth and the development of hypertension during pregnancy: a test of the Barker hypothesis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1607–1612
- 45 Konje JC, Bell SC, Morton JJ et al. Human fetal kidney morphometry during gestation and the relationship between weight, kidney morphometry and plasma active renin concentration at birth. *Clin Sci* 1996; 91: 169–175
- 46 Manalich R, Reyes L, Herrera M et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney Int* 2000; 58: 770–773
- 47 Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996; 49: 1774–1777
- 48 Simonetti GD, Raio L, Surbek D et al. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension* 2008; 52: 625–630
- 49 Hallan S, Euser AM, Irgens LM et al. Effect of intrauterine growth restriction on kidney function at young adult age: the Nord Trondelag Health (HUNT 2) Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 10–20
- 50 Lei X, Chen Y, Ye J et al. The optimal postnatal growth trajectory for term small for gestational age babies: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2015; 167: 54–58
- 51 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation* 2007; 115: 213–220
- 52 Giapros V, Papadimitriou P, Challa A et al. The effect of intrauterine growth retardation on renal function in the first two months of life. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 96–103
- 53 Henrichs J, Schenk JJ, Barendregt CS et al. Fetal growth from mid- to late pregnancy is associated with infant development: the Generation R Study. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 644–651
- 54 van Batenburg-Eddes T, de Groot L, Steegers EA et al. Fetal programming of infant neuromotor development: the generation R study. *Pediatr Res* 2010; 67: 132–137
- 55 Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 135: 126–141
- 56 Murray E, Fernandes M, Fazel M et al. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2015; 122: 1062–1072
- 57 Geva R, Eshel R, Leitner Y et al. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. *Pediatrics* 2006; 118: 91–100
- 58 Leitner Y, Heldman D, Harel S et al. Deficits in spatial orientation of children with intrauterine growth retardation. *Brain Res Bull* 2005; 67: 13–18
- 59 Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R et al. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol* 2007; 22: 580–587
- 60 Berle JO, Mykletun A, Daltveit AK et al. Outcomes in adulthood for children with foetal growth retardation. A linkage study from the Nord-Trondelag Health Study (HUNT) and the Medical Birth Registry of Norway. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 501–509
- 61 Rao MR, Hediger ML, Levine RJ et al. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr* 2002; 91: 267–274
- 62 Hediger ML, Overpeck MD, Kuczumski RJ et al. Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics* 1998; 102: E60
- 63 Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A et al. Growth and fatness at three to six years of age of children born small- or large-for-gestational age. *Pediatrics* 1999; 104: e33
- 64 Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L et al. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2079–2083
- 65 Euser AM, Dekker FW, Hallan SI. Intrauterine growth restriction: no unifying risk factor for the metabolic syndrome in young adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2010; 17: 314–320
- 66 de Zegher F, Sebastiani G, Diaz M et al. Body composition and circulating high-molecular-weight adiponectin and IGF-I in infants born small for gestational age: breast- versus formula-feeding. *Diabetes* 2012; 61: 1969–1973
- 67 de Zegher F, Sebastiani G, Diaz M et al. Breast-feeding vs formula-feeding for infants born small-for-gestational-age: divergent effects on fat mass and on circulating IGF-I and high-molecular-weight adiponectin in late infancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1242–1247
- 68 Barker DJ, Godfrey KM, Fall C et al. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Br J Med* 1991; 303: 671–675
- 69 Kotecha SJ, Watkins WJ, Henderson AJ et al. The effect of birth weight on lung spirometry in white, school-aged children and adolescents born at term: a longitudinal population based observational cohort study. *J Pediatr* 2015; 167: 1163–1167
- 70 Nikolajev K, Heinonen K, Hakulinen A et al. Effects of intrauterine growth retardation and prematurity on spirometric flow values and lung volumes at school age in twin pairs. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 367–370
- 71 Mu M, Ye S, Bai MJ et al. Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 511–519
- 72 Pirkola J, Pouta A, Bloigu A et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 1115–1121

- 73 Perng W, Gillman MW, Mantzoros CS et al. A prospective study of maternal prenatal weight and offspring cardiometabolic health in midchildhood. *Ann Epidemiol* 2014; 24: 793–800e1
- 74 Kral JG, Biron S, Simard S et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 2006; 118: e1644–e1649
- 75 Guo L, Liu J, Ye R et al. Gestational Weight Gain and Overweight in Children Aged 3–6 Years. *J Epidemiol* 2015; 25: 536–543
- 76 Tie HT, Xia YY, Zeng YS et al. Risk of childhood overweight or obesity associated with excessive weight gain during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 247–257
- 77 Starling AP, Brinton JT, Glueck DH et al. Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 302–309
- 78 Karachaliou M, Georgiou V, Roumeliotaki T et al. Association of trimester-specific gestational weight gain with fetal growth, offspring obesity, and cardiometabolic traits in early childhood. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 502 e1–e14
- 79 Pugh SJ, Richardson GA, Hutcheon JA et al. Maternal obesity and excessive gestational weight gain are associated with components of child cognition. *J Nutr* 2015; 145: 2562–2569
- 80 Hinkle SN, Schieve LA, Stein AD et al. Associations between maternal prepregnancy body mass index and child neurodevelopment at 2 years of age. *Int J Obes* 2012; 36: 1312–1319
- 81 Jo H, Schieve LA, Sharma AJ et al. Maternal prepregnancy body mass index and child psychosocial development at 6 years of age. *Pediatrics* 2015; 135: e1198–e1209
- 82 Ou X, Thakali KM, Shankar K et al. Maternal adiposity negatively influences infant brain white matter development. *Obesity* 2015; 23: 1047–1054
- 83 Harpsoe MC, Basit S, Bager P et al. Maternal obesity, gestational weight gain, and risk of asthma and atopic disease in offspring: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1033–1040
- 84 Leermakers ET, Sonnenschein-van der Voort AM, Gaillard R et al. Maternal weight, gestational weight gain and preschool wheezing: the Generation R Study. *Eur Resp J* 2013; 42: 1234–1243
- 85 Amir LH, Donath S. A systematic review of maternal obesity and breastfeeding intention, initiation and duration. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7: 9
- 86 Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C et al. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2011; 54: 1957–1966
- 87 Boney CM, Verma A, Tucker R et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: e290–e296
- 88 Landon MB, Rice MM, Varner MW et al. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care* 2015; 38: 445–452
- 89 Stuart A, Amer-Wahlin I, Persson J et al. Long-term cardiovascular risk in relation to birth weight and exposure to maternal diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2653–2657
- 90 Aceti A, Santhakumaran S, Logan KM et al. The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012; 55: 3114–3127
- 91 Al-Biltagi M, Tolba OA, Rowisha MA et al. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 445–453
- 92 Russell NE, Higgins MF, Kinsley BF et al. Heart rate variability in neonates of type 1 diabetic pregnancy. *Early Hum Dev* 2016; 92: 51–55
- 93 Krishnaveni GV, Veena SR, Jones A et al. Exposure to maternal gestational diabetes is associated with higher cardiovascular responses to stress in adolescent Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 986–993
- 94 Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Obes* 2014; 9: e14–e25
- 95 Kooijman MN, Bakker H, Franco OH et al. Fetal smoke exposure and kidney outcomes in school-aged children. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 412–420
- 96 den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AM, de Jongste JC et al. Tobacco smoke exposure, airway resistance, and asthma in school-age children: the generation R study. *Chest* 2015; 148: 607–617
- 97 Dolan CV, Geels L, Vink JM et al. Testing causal effects of maternal smoking during pregnancy on offspring's externalizing and internalizing behavior. *Behav Genet* 2015 Sep 1 [Epub ahead of print]
- 98 Moylan S, Gustavson K, Overland S et al. The impact of maternal smoking during pregnancy on depressive and anxiety behaviors in children: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Med* 2015; 13: 24
- 99 Williams GM, O'Callaghan M, Najman JM et al. Maternal cigarette smoking and child psychiatric morbidity: a longitudinal study. *Pediatrics* 1998; 102: e11
- 100 Stroud LR, Papandonatos GD, Rodriguez D et al. Maternal smoking during pregnancy and infant stress response: test of a prenatal programming hypothesis. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 48: 29–40
- 101 Eiden RD, Molnar DS, Granger DA et al. Prenatal tobacco exposure and infant stress reactivity: role of child sex and maternal behavior. *Dev Psychobiol* 2015; 57: 212–225
- 102 Cohen G, Vella S, Jeffery H et al. Cardiovascular stress hyperreactivity in babies of smokers and in babies born preterm. *Circulation* 2008; 118: 1848–1853
- 103 Gollenberg AL, Addo OY, Zhang Z et al. In utero exposure to cigarette smoking, environmental tobacco smoke and reproductive hormones in US girls approaching puberty. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 36–44
- 104 Mattsson K, Jonsson I, Malmqvist E et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring type 1 diabetes mellitus risk: accounting for HLA haplotype. *Eur J Epidemiol* 2015; 30: 231–238
- 105 Mamun AA, O'Callaghan MJ, Williams GM et al. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors – evidence from a community-based large birth cohort study. *PloS one* 2012; 7: e41106
- 106 Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K et al. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics* 2015; 135: e92–e98
- 107 Puff R, D'Orlando O, Heninger AK et al. Compromised immune response in infants at risk for type 1 diabetes born by Caesarean Section. *Clin Immunol* 2015; 160: 282–285
- 108 Poston L, Bell R, Croker H et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 767–777

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

CME-Fragen

1 Welcher Mechanismus wird *nicht* ursächlich mit perinataler Programmierung in Verbindung gebracht?

- A Mutation von Genen
- B Dysregulation wichtiger Schritte der Organentwicklung
- C Dysregulation hormoneller Regelkreise
- D veränderte Expression und Struktur von Histonproteinen
- E veränderte Methylierung von Genen

2 Welcher Begriff stammt *nicht* aus dem Forschungsfeld der perinatalen Programmierung?

- A Funktionelle Teratologie
- B Qualitative phenomenological Approach
- C Life Course Approach to Chronic Disease
- D Thrifty Phenotype Hypothesis
- E Developmental Origins of Health and Disease

3 Welche Definition ist *nicht* korrekt?

- A SGA = Geburtsgewicht < 10. Gewichtsperzentile für das Gestationsalter
- B SGA = Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge mehr als 2 Standarddeviationen unterhalb des mittleren Geburtsgewichts der Referenzpopulation
- C IUGR = Geburtsgewicht < 3. Gewichtsperzentile für das Gestationsalter
- D IUGR = intrauterine Wachstumsrestriktion
- E IUGR = Fetus kreuzt Wachstumsperzentilen nach unten im Lauf der Schwangerschaft

4 Bei welchem der folgenden Kinder geht man *nicht* primär von einem erhöhten Risiko für die Programmierung von Erkrankungen aus?

- A normales Geburtsgewicht, aber Fetus hat im Verlauf der Schwangerschaft Wachstumsperzentilen nach unten gekreuzt
- B normales Geburtsgewicht, Mutter war im 2. Trimenon mangelernährt
- C normales Geburtsgewicht, erhöhter maternaler BMI präkonzeptionell
- D SGA-geboren, kleinwüchsige Eltern
- E erhöhtes Geburtsgewicht, erhöhte Nüchternblutglukose der Mutter in der Schwangerschaft

5 Welche der folgenden Aussagen über die Kinder von diabetischen Müttern stimmt *nicht*?

- A im Mittel erhöhte Blutdruckwerte
- B erhöhte Inzidenz von Komponenten des metabolischen Syndroms bei schlecht eingestelltem Diabetes
- C bereits neonatal erhöhte Inzidenz von Anzeichen kardialer Dysfunktion im Speckle Tracking
- D normale Inzidenz von Komponenten des metabolischen Syndroms bei gut eingestelltem Diabetes
- E erhöhte Inzidenz von Large for Gestational Age (LGA) geborenen Kindern

6 Welche Maßnahme gilt als protektiv im Hinblick auf die Programmierung von Erkrankungen nach SGA-Geburt?

- A Förderung eines schnelles Aufholwachstums
- B Gabe von Wachstumshormon
- C frühe Beikost vor dem 4. Lebensmonat
- D späte Beikost nach dem 12. Lebensmonat
- E Stillen

7 Welche Maßnahme ist *nicht* sinnvoll, um Kinder mit einem erhöhten Risiko für programmierte Störungen der Gesundheit bei Geburt zu identifizieren?

- A Darstellung des fötalen Wachstums in Perzentilen
- B Berücksichtigung der Körpergröße der Eltern bei der Beurteilung des Geburtsgewichts/der Geburtslänge
- C Glukosetoleranztest in der Schwangerschaft
- D Erfragen des Geburtsgewichts der Mutter (Transgenerationseffekt)
- E Stratifizierung: Alle Kinder mit einem Geburtsgewicht > 10. und < 90. Perzentile sind keine Risikokinder.

8 Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Epidemiologische Studien liefern wichtige Hinweise, können jedoch nur Assoziationen aufzeigen und keine kausalen Zusammenhänge belegen.
- B Zur Aufklärung der Mechanismen sind experimentelle Studien erforderlich.
- C Interventionelle Studien zur Überprüfung von Strategien, die eine Reprogrammierung bewirken sollen, gibt es nur im Tiermodell.
- D Eine frühe postnatale Behandlung der Leptin-Knock-out-Maus mit Leptin ist ein Beispiel für „Reprogrammierung“, da durch die Leptinbehandlung die Entwicklung der sättigungsvermittelnden Projektionen im Hypothalamus ermöglicht wird.
- E Bei der Leptin-Knock-out-Maus bewirkt eine Leptingabe im Erwachsenenalter keine Reduktion der Nahrungsaufnahme.

9 Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Bereits in den 1930er-Jahren wurde der Rückgang der Sterblichkeitsrate bei Säuglingen auf eine verbesserte mütterliche Gesundheit zurückgeführt.
- B Bereits in den 1970er-Jahren wurde ein Einfluss der perinatalen Ernährung auf die Gehirnentwicklung diskutiert.
- C Söhne von Müttern, die während der holländischen Hungersnot 1944/45 schwanger waren, hatten erst im Alter von 60 Jahren eine erhöhte Prävalenz für Adipositas.
- D Entscheidend für das kindliche Risiko, eine Adipositas nach maternalem Nahrungsmangel zu entwickeln, scheint das Trimenon zu sein, in dem sich die Mutter während der Hungersnot befindet.
- E Ein Organsystem ist umso anfälliger für „programmierende“ Einflussfaktoren, je größer die Plastizität zum Zeitpunkt des Einflusses ist.

10 Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Für ehemals SGA-geborene Frauen konnte ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schwangerschaftsassozierten Hypertonie gezeigt werden.
- B Stillen scheint im Hinblick auf die neurokognitive Entwicklung nach IUGR einen protektiven Effekt zu haben.
- C Die Behandlung eines Gestationsdiabetes verringert sowohl die Inzidenz von LGA-Geburten als auch die Inzidenz des metabolischen Syndroms bei den Kindern.
- D Es gibt Hinweise, dass auch der Geburtsmodus das Erkrankungsrisiko für sogenannte „nicht übertragbare“ Erkrankungen (z. B. Asthma, juvenile Arthritis, etc.) beeinflusst.
- E Gutes fötales Wachstum in der 2. Schwangerschaftshälfte ist mit einem verminderten Risiko für neurokognitive und neuromotorische Entwicklungsauffälligkeiten assoziiert.