

Leitthema

Gynäkologie 2007 · 40:241–247
 DOI 10.1007/s00129-007-1962-2
 Online publiziert: 14. März 2007
 © Springer Medizin Verlag 2007

Redaktion

E. Schlußner, Jena
 H. Schneider, Kehrsatz

E. Beinder

Departement Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich/Schweiz

Fetale Wachstumsrestriktion und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter

Die arterielle Hypertonie als wichtigster Risikofaktor von Herz-Kreislauf-Erkrankungen manifestiert sich vor einem komplexen Hintergrund von genetischer Veranlagung, Umwelteinflüssen und Verhaltensgewohnheiten. Ein gestörtes intrauterines Milieu könnte ein weiterer Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein: Der Fet adaptiert sich an eine Plazentainsuffizienz mit metabolischen, endokrinen und hämodynamischen Veränderungen, die möglicherweise nach der Entbindung persistieren und mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einhergehen.

Epidemiologische Bedeutung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind nicht nur die mit Abstand häufigste Todesursache in Deutschland (■ **Abb. 1**), sondern auch verantwortlich für schwere Morbidität. Der Schlaganfall beispielsweise ist in Deutschland der häufigste Grund für eine krankheitsbedingte Behinderung bei Erwachsenen [24]. Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wiederum ist die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus, die sich vor einem komplexen Hintergrund genetischer Faktoren, Umweltbedingungen und erworbener Risikofaktoren manifestieren. Mehr als 50% der Menschen in Deutschland, die älter als 35 sind, leiden an Bluthochdruck [30]

und haben deshalb ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

■ **Die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehört zu den dringlichsten Aufgaben unseres Gesundheitssystems.**

Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Nur sehr selten entsteht die arterielle Hypertonie auf dem Boden einer monogenen Erkrankung wie beispielsweise beim Liddle-Syndrom (Mutation des Amilorid-sensitiven Natriumkanals mit der Folge einer gesteigerten Natriumrückresorption) oder der Mutation der 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, die mit einem Hyperkortisolismus einhergeht. Häufiger sind Genpolymorphismen der Prostacyclin-Synthase, des AT₁-Rezeptors, des Angiotensinogen-Gens, des MTHFR-Gens und anderer Gene nachweisbar, die aber isoliert betrachtet nur eine geringe Assoziation mit arterieller Hypertonie aufweisen. Auch wenn die Risikofaktorprofile beispielsweise für Herzinfarkt und Schlaganfall nicht identisch sind, überlappen sie sich dennoch breit, und die gemeinsame Endstrecke beider Profile ist die Arteriosklerose unterschiedlich großer elastischer sowie muskulärer Arterien.

Die arterielle Hypertonie erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Herz-Kreislauf-Erkrankung massiv und zwar bereits bei

milder Erhöhung des Blutdrucks: In der Langzeitstudie NHANES I wurde gezeigt, dass 17,4% der Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie (systolischer RR >160 mm Hg, diastolischer RR <90 mm Hg) und 10% der Patienten mit einem isolierten diastolischen Hochdruck (RR >90 mm Hg) einen Schlaganfall erleiden, während dies bei normotonen Kontrollen nur in 3,4% der Fall war [23].

Beim Diabetes mellitus steht pathophysiologisch die Mikroangiopathie im Vordergrund, die zu einer Erhöhung der Rate an Herz-Kreislauf-Erkrankungen um den Faktor 2–3 beiträgt [22]. Unbeeinflussbare Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Alter, Geschlecht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie. Risikofaktoren, die zumindest teilweise erworben sind, sind in ■ **Tab. 1** aufgeführt.

Die angegebenen Risikozahlen gelten jeweils univariat, d. h. die Zahlen sind nur bei isoliertem Auftreten der Risikofaktoren anwendbar, tatsächlich sind diese häufig kombiniert und resultieren dann in einer mehr als additiv gesteigerten Risikosituation.

Epidemiologische Untersuchungen weisen dem gestörten intrauterinen Milieu ebenfalls den Status eines Risikofaktors für das Jahrzehnte spätere Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu: In einer Untersuchung aus Helsinki beispielsweise wurde gezeigt, dass ein geringes Geburtsgewicht mit einer erhöhten Rate an Todesfällen aufgrund einer koronaren Herzer-

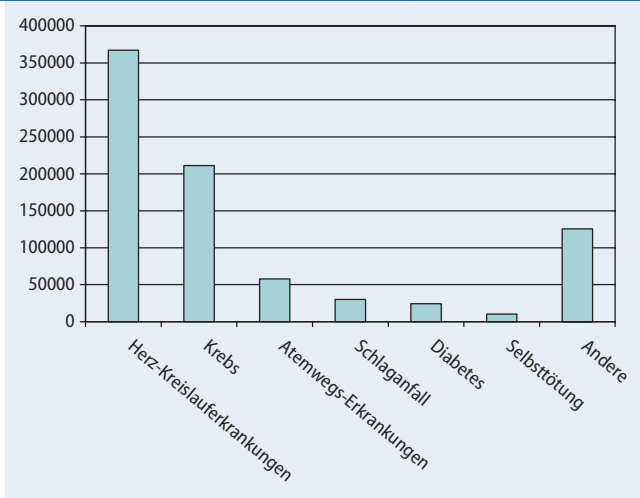


Abb. 1 ◀ Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes, Statistisches Jahrbuch 2006

Tab. 1 Erhöhung des Schlaganfallrisikos durch verschiedene Risikofaktoren in univariater Analyse. (Mod. nach [22])

Risikofaktor	Risikoerhöhung
Arterielle Hypertonie	++
Zigarettenrauchen	++
Diabetes mellitus	++
Adipositas	+
Bewegungsmangel	+
Fettstoffwechselstörung	?
Starker Alkoholkonsum	+
Hyperhomozysteinämie	+

++ entspricht dem 2- bis 4fachen, + dem bis zu 2fachen Risiko in univariater Analyse.

krankung einhergeht. Diese Assoziation war weitaus stärker, wenn der Ponderal-Index dieser Kinder untersucht wurde, der gut mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion assoziiert ist: Ein niedriger Ponderal-Index (relative „Dünnheit“) ging dabei mit einem doppelten Risiko einher [9].

Epidemiologische Beobachtungen

Viele der publizierten epidemiologischen Untersuchungen zur Assoziation von intrauteriner Wachstumsrestriktion und Hypertonie weisen methodische Mängel auf. In den klassischen Untersuchungen von Barker wurde ein Geburtsgewicht von weniger als 2500 g als Hinweis für ein gestörtes intrauterines Milieu angesehen. Das Risiko eines Versterbens an koronarer Herzkrankheit wurde bei fast 16.000 Menschen, die zwischen 1911 und 1930 in Hertfordshire geboren wurden, untersucht. Dabei zeigte sich, dass dieses Risiko bei einem Geburtsgewicht von unter 2,5 kg gegenüber einem Geburtsgewicht

zwischen 3,8 und 4,3 kg doppelt so groß war [20]. Dem folgten bald weitere Studien dieser Autoren, sowie retrospektive Auswertungen großer US-amerikanischer Kohorten, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen vermindertem Geburtsgewicht und dem vermehrten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen im Erwachsenenalter beschrieben [7]. In diesen Untersuchungen wurde allerdings nicht ausreichend berücksichtigt, ob das Gewicht des Neugeborenen durch eine intrauterine Wachstumsrestriktion, aufgrund von Frühgeburtlichkeit oder wegen einer genetischen Disposition (das „kleine Kind kleiner Eltern“) unter 2500 g lag oder ob etwa eine Mischung dieser Ursachen vorliegt. Das Risiko für eine koronare Herzerkrankung scheint vor allem bei den Menschen erhöht zu sein, die bei Geburt im Verhältnis zum Schwangerschaftsalter leicht sind („small for gestational age“, SGA), aber nicht bei denjenigen, die aufgrund einer Frühgeburtlichkeit lediglich ein niedriges Geburtsgewicht aufweisen [4].

Aber auch die Begrenzung der Studienpopulation auf SGA-Neugeborene lässt kein homogenes Kollektiv von Feten zu, die intrauterin einem ungünstigen Milieu ausgesetzt waren. Idealerweise sollten sich somit epidemiologische Untersuchungen zur Bedeutung des intrauterinen Milieus auf Feten mit einer chronischen fetalen Wachstumsrestriktion („intrauterine growth restriction“, IUGR) konzentrieren. Klarer definiert sind die Ursachen des ungünstigen intrauterinen Milieus im sog. Holländischen Hungerwinter von 1944/45. Damals herrschte im Westen der Niederlande eine akute Hungersnot. Die Prävalenz von koronarer Herzkrankheit im späteren Leben war bei den Menschen, die dieser Unterversorgung in der Frühschwangerschaft ausgesetzt waren, signifikant höher als bei nicht exponierten Personen aus anderen Landesteilen der Niederlande (8,8 vs. 3,2%, 95%-Konfidenzintervall 1,1–8,1; [26]). Es ist aber nicht klar, ob die allgemein verminderte Kalorienzufuhr oder der Mangel an einem spezifischen Substrat für diesen Unterschied verantwortlich sind. Zudem konnte eine weitere epidemiologische Untersuchung aus dem belagerten Leningrad der Jahre 1943–1945 die Assoziation von Hungern in der Schwangerschaft und dem späteren Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beim Kind nicht bestätigen [28]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten damit erklärt werden, dass die Nahrungszufuhr bei den holländischen Kindern kurze Zeit nach Beendigung des Krieges wieder ausreichend war, während in den zuvor umkämpften Städten Russlands noch lange nach dem Krieg Hunger herrschte. Diese Studien liefern somit zugleich indirekte Hinweise darauf, dass die pathophysiologischen Ursachen erhöhter kardiovaskulärer Risiken nach gestörter intrauteriner Entwicklung nicht nur pränatal, sondern auch postnatal zu suchen sein könnten.

Intrauterine Anpassung des Feten an eine Plazentainsuffizienz

Unbekannt sind bisher noch die Mechanismen, die die intrauterine Wachstumsrestriktion zu einem Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden lassen. Es kann davon ausgegangen

werden, dass bei einer Störung des intrauterinen Milieus durch eine mütterliche Mangelernährung oder durch Plazentainsuffizienz verschiedene metabolische, endokrine und immunologische Regelsysteme verändert werden, um dem Feten eine Anpassung an diese intrauterine Situation zu ermöglichen. Es wird vermutet, dass die intrauterinen Bedingungen die erwarteten Umweltbedingungen ex utero vorwegnehmen, sodass sich der Fet bereits in utero optimal an die erwarteten Bedingungen post partum adaptieren kann. Sind die Umweltbedingungen im späteren Leben anders als erwartet, kann diese pränatale „Fehlprogrammierung“ für verschiedenen Krankheiten prädisponieren.

Folgende metabolische, hämodynamische und endokrine Veränderungen sind beim Feten mit Wachstumsrestriktion nachweisbar:

- Bei der chronischen Plazentainsuffizienz finden sich regelmäßig Blutflussmusteränderungen in fetalen Arterien, die für eine Sauerstoffsparhaltung zugunsten des fetalen Gehirns sprechen. Dabei zeigt sich eine Weitstellung fetaler Hirngefäße (dieses Phänomen der bevorzugten Hirndurchblutung wird auch als „brain sparing“ bezeichnet) auf Kosten der Versorgung des übrigen Körpers (mit Ausnahme von Herz- und Nebennierenversorgung). Daneben steigen als Ausdruck der Aktivierung des kardiovaskulären Sympathikus der fetale Blutdruck und die Herzfrequenz an, die Herzfrequenzvariabilität nimmt ab.
- Feten mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion zeigen intrauterin und postpartal eine Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron)-Systems mit signifikant erhöhten AT-II-Serumspiegeln bei unveränderter AT-II-Rezeptordichte [15]. Daneben ist auch die HPA (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde)-Achse aktiviert: die Kortisolkonzentration ist im Nabelschnurblut von IUGR-Feten signifikant erhöht [8]. Die Plazenta bildet eine strukturelle und biochemische Barriere für mütterliches ACTH, Glukokortikoide und Katecholamine, sodass der Fet vor diesen Substanzen

Zusammenfassung · Abstract

Gynäkologe 2007 · 40:241–247 DOI 10.1007/s00129-007-1962-2
© Springer Medizin Verlag 2007

E. Beinder

Fetale Wachstumsrestriktion und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter

Zusammenfassung

Epidemiologische Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang von intrauteriner Wachstumsrestriktion und arterieller Hypertonie beim Menschen hin. Tierversuche bestätigen, dass eine von der genetischen Grundausstattung unabhängige inverse Relation zwischen Geburtsgewicht und arteriellem Blutdruck besteht. Der Fet adaptiert sich an ein gestörtes intrauterines Milieu mit metabolischen, endokrinen und hämodynamischen Veränderungen, die in ihrer Gesamtheit zu einer Blutdruckerhöhung führen und über die Neugeborenenzeit bis in die Erwach-

senzeit persistieren könnten. Falls die intrauterine Wachstumsrestriktion als unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestätigt wird, könnten sich in der Zukunft mannigfaltige Ansätze zur primären und früh einsetzenden Prophylaxe dieser Erkrankungen bei entsprechend exponierten Neugeborenen ergeben.

Schlüsselwörter

Plazentainsuffizienz · Fetalzeit · Programmierung von Erkrankungen · Diabetes mellitus · Arteriosklerose

Fetal growth restriction and adult cardiovascular diseases

Abstract

Epidemiological studies in different populations have revealed an association between low birth weight and cardiovascular disease later in life. Animal studies confirm that placental insufficiency results in low birth weight offspring destined to develop hypertension, the main risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease in later life. The fetus adapts towards an adverse intrauterine environment with metabolic, endocrine and hemodynamic changes. It is hypothesized that these changes persist after delivery and predispose the individual to hypertension and atherosclerosis. Cardiovascu-

lar disease is by far the most relevant factor in overall mortality in Germany. If intrauterine growth restriction is confirmed to be an independent risk factor for cardiovascular disease, this knowledge will have a great impact on health care systems and on the primary prophylaxis of cardiovascular diseases in persons born with intrauterine growth restriction.

Keywords

Placental insufficiency · Fetal origin · Programming of diseases · Diabetes mellitus · Arteriosclerosis

weitgehend abgeschirmt wird. Bei der Plazentainsuffizienz wird plazentare 11 β Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (HSD 2), die Kortisol und Corticosteron in weitgehend inaktive Metabolite umwandelt, vermindert exprimiert [19], sodass der Fet zusätzlich von Steroiden der Mutter überschwemmt wird.

Erhöhte Kortisol- und AT-II-Konzentrationen in Verbindung mit einer Aktivierung des sympathoadrenergen Nervensystems sind vermutlich die Ursache der Blutdruckerhöhung beim SGA-Feten [31].

— **Die Plazentainsuffizienz geht mit metabolischen, hämodynamischen und endokrinen Veränderungen beim Feten einher, die in ihrer Gesamtheit zu einer Blutdruckerhöhung führen.**

Ob die intrauterin noch plastischen Regelkreise, die den arteriellen und diastolischen Blutdruck beeinflussen, wie das kardiovaskuläre Sympathikus-Parasympathikussystem, das RAAS und die HPA-Achse, intrauterin geprägt und bei gestörtem intrauterinem Milieu fehlprogrammiert werden und so zu einem erhöhten Blutdruck führen, ist Gegenstand aktueller Forschungsanstrengungen.

Intrauterine Wachstumsrestriktion und arterielle Hypertonie

In einer Metaanalyse von Law u. Shiell [16] wurden 34 Studien mit etwa 66.000 Menschen zur Assoziation von Geburtsgewicht und Blutdruck in verschiedenen Lebensaltern ausgewertet. Es zeigte sich in dieser Untersuchung, dass bereits der Blutdruck bei Kindern invers mit dem Geburtsgewicht korreliert. Noch stärker ist dieser Zusammenhang im späteren Leben ausgeprägt. In dieser Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Zunahme des Geburtsgewichtes um 1 kg mit einer Abnahme des Blutdrucks um im Mittel 3,5 mm Hg assoziiert ist. Diese Differenz erscheint gering; epidemiologische Untersuchungen zeigen allerdings, dass die Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks um 10 mm Hg in einer normalen Population mit einer Reduktion der Mortalität an hochdruckbedingter Mor-

talität von 30% einhergeht [25]. Ein Update des Reviews von Law u. Shiell im Jahr 2000, das Daten von über 367.000 Menschen enthält, bestätigt eine inverse Korrelation von -2 mmHg/kg [12]. Die angeführten Metaanalysen zur Korrelation von Geburtsgewicht und Blutdruck wurden allerdings später kritisiert [13], da Untersuchungen eingegangen sind, die keine Angaben zum Schwangerschaftsalter bei Geburt, zum aktuellen Gewicht und Geschlecht und zu den sozioökonomischen Verhältnissen der untersuchten Personen gemacht haben. Zudem können diese Untersuchungen keine Aufschlüsse darüber geben, ob das gestörte intrauterine Milieu einen unabhängigen Einfluss auf den Blutdruck hat oder ob eine eventuell vorhandene genetische Veranlagung die Ursache sowohl für vermindertes Geburtsgewicht als auch erhöhten Blutdruck ist. Aufgrund dieser Untersuchungen kann auch nicht entschieden werden, ob tatsächlich das gestörte intrauterine Milieu oder aber Umwelteinflüsse in der Kindheit und Jugend für das Auftreten einer Blutdruckerhöhung im Erwachsenenalter verantwortlich sind.

Aufschluss über diese Fragen könnten Zwillingsuntersuchungen geben: Zwillinge sind genetisch nah verwandt bzw. identisch und wachsen meist im selben sozialen Milieu auf. Dennoch weisen sie bei der Geburt häufig erhebliche Wachstumsunterschiede auf. Es liegen derzeit mindestens drei solcher Untersuchungen vor:

- In einer Untersuchung aus Schweden [10] wurden 132 gleichgeschlechtliche erwachsene Zwillinge in einer Case-control-Studie untersucht, die bezüglich des Auftretens eines Herzinfarktes diskordant waren. Die entsprechenden Geburtsgewichte, die Körperlänge und der Kopfumfang bei Geburt waren bei diesen Zwillingen aber nicht signifikant unterschiedlich gewesen.
- In der Birmingham-Zwillingsuntersuchung [3] wurden 58 monozygote und 140 dizygoten Zwillinge untersucht. Es zeigt sich hierbei keine Assoziation von Geburtsgewicht oder Ponderal-Index mit dem Blutdruck oder der Glukosetoleranz im Alter von 46–50 Jahren.

- In der „Minnesota Twin Family Study“ [6] wurden 1311 Zwillingspaare untersucht. Es ließ sich dabei eine inverse Korrelation von Geburtsgewicht und Blutdruck von -1,88 mmHg/kg nachweisen, was den Ergebnissen bei Einlingen entspricht. Die Unterschiede waren allerdings geringer, wenn eine Analyse zwischen den einzelnen Zwillingspärchen gemacht wurden (-0,64 mmHg/kg).

Es kann festgehalten werden, dass sich aus all den hier angeführten umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen zwar Hinweise auf eine Assoziation von intrauteriner Wachstumsrestriktion und erhöhtem Blutdruck in verschiedenen Lebensaltern ergeben, aber eine kausale Beziehung kann nicht abgeleitet werden. Dies liegt zum einen daran, dass keine Unterscheidung des niedrigen Geburtsgewichtes in Frühgeburt, SGA und intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) gemacht wurde. Zum anderen wurden in den meisten Untersuchungen Ernährung, sportliche Betätigung, Körpergewicht, Rauchen und Alkoholkonsum nicht als unabhängige Risikofaktoren für eine Hypertonie in die Auswertung einbezogen. Die vorhandenen Zwillingsuntersuchungen sind aufgrund der kleinen Untersuchungszahlen von eingeschränkter Aussagekraft.

Letztlich können nur Tierversuche so weit standardisiert werden, dass der Einfluss der intrauterinen Wachstumsrestriktion auf den Blutdruck unabhängig von der genetischen Ausstattung und den postpartalen Umweltbedingungen untersucht werden kann. Alexander zeigte in einem Tiermodell, in dem die intrauterine Wachstumsrestriktion durch die Drosselung der uteroplazentaren Perfusion erfolgte, eindrucklich, dass sowohl weibliche wie auch männliche Tiere mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion in verschiedenen Lebensaltern einen erhöhten Blutdruck aufweisen [1].

Pathophysiologische Mechanismen

Eine intrauterine Wachstumsrestriktion könnte durch verschiedene Pathomechanismen zu einer über die Fetalzeit hinaus persistierenden arteriellen Hypertonie

Hier steht eine Anzeige.



und somit zu kardiovaskulären Risiken im späteren Leben führen.

Durch die metabolischen, hämodynamischen und endokrinen Veränderungen beim wachstumsretardierten Feten könnten der *Aufbau der Arterienwand* und die *Funktion des Endothels* direkt verändert werden: In einer Untersuchung von Leeson et al. [17] wurde gezeigt, dass geringes Geburtsgewicht mit einer eingeschränkten Endothelfunktion in großen Arterien von Kindern im Alter zwischen 9 und 11 Jahren und bei jungen Erwachsenen mit 20–28 Jahren einhergeht. Eine aktuelle Untersuchung von Skilton et al. [27] zeigt, dass bereits Neugeborene mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion eine signifikant höhere Intima-Media-Dicke der abdominalen Aorta in der Ultraschallmessung aufweisen als zeitgerecht entwickelte Neugeborene.

— **Die sonographisch gemessene Intima-Media-Dicke der abdominalen Aorta gilt als ein genauer und sensitiver Marker des Arteriosklerosisrisikos bei Kindern [14].**

Eigene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Nabelarterien von Feten mit Wachstumsrestriktion steifer sind als die von Kontrollarterien zeitgerecht entwickelter Feten. Noch unpublizierte Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe legen nahe, dass eine verminderte Elastinexpression in Blutgefäßen von Feten mit einer Wachstumsrestriktion die Ursache der erhöhten Steifigkeit dieser Gefäße ist. In Tierversuchen wurde bei intrauteriner Wachstumsrestriktion eine endotheliale Funktionsstörung mit gestörter NO-abhängiger und NO-unabhängiger Vasorelaxation und eine reduzierte Expression und Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) nachgewiesen (Überblick in [2]).

Ein weiterer, in diesem Zusammenhang relevanter Pathomechanismus könnte in *strukturellen Veränderungen der Niere* begründet sein. Die Nieren spielen eine wichtige Rolle in der Langzeitkontrolle des arteriellen Blutdrucks vor allem über die Regelung des Na- und Wasserhaushaltes. Histopathologische Untersuchungen weisen auf eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der Nephron-

zahl hin [11]. Im Tierversuch kann in vielen verschiedenen Tiermodellen eine solche Assoziation von Wachstumsrestriktion und verminderter Nephronzahl nachgewiesen werden, und es gibt Hinweise darauf, dass in diesen Modellen eine gesteigerte Apoptoserate von Nierenzellen vorhanden ist. Doch die verminderte Nephronzahl ist vermutlich nicht der alleinige Link zwischen IUGR und Hypertonie, da in einigen dieser Tiermodelle keine verminderte Nephronzahl nachgewiesen wurde (Überblick in [2]).

Ein weiterer pathophysiologischer Mechanismus könnte eine intrauterine Fehlprogrammierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (*HPA-Achse*) sein. Es ist bekannt, dass im Tierversuch eine exogene Exposition mit Glukokortikoiden in der Schwangerschaft mit einer Blutdruckerhöhung im Erwachsenenalter einhergeht [5]. Eine Untersuchung von Phillips et al. [21] beim Menschen spricht dafür, dass die HPA-Achse durch die intrauterine Wachstumsrestriktion permanent fehlprogrammiert wird und Nüchtern-Plasma-Kortisol-Konzentrationen bei diesen Menschen auch postpartal erhöht sind. Obwohl Einzelmessungen von Plasma-Kortisol-Konzentrationen gravierende Einschränkungen haben, lassen diese Beobachtungen doch vermuten, dass es eine Verbindung zwischen Geburtsgewicht und adrenokortikotroper Hormonaktivität im Erwachsenenleben gibt. Der definitive Beweis für die Persistenz einer gesteigerten HPA-Achsenaktivität beim Menschen von der Fetalzeit bis in das Erwachsenenalter steht allerdings aus, da entsprechende longitudinale Untersuchungen bisher nicht durchgeführt wurden.

Bei der Plazentainsuffizienz tritt eine fetale Tachykardie und eine verminderte Herzfrequenzvariabilität (HRV) auf, beides Zeichen für eine Aktivierung des kardiovaskulären sympathischen Nervensystems. Ein aktiviertes kardiovaskuläres Nervensystem wird als wichtiger Faktor in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie angesehen [18]. Die vorhandenen Studien beim Menschen liefern diskrepante Resultate zur Frage, ob ein in utero aktivierter kardiovaskulärer Sympathikus auch post partum persistiert. In verschiedenen Tiermodellen wurden bei erwach-

senen Tieren nach intrauteriner Wachstumsrestriktion erhöhte Norepinephrinspiegel im Serum als Ausdruck eines aktivierten Sympathikussystems gemessen (Überblick in [2]).

Ein weiterer wichtiger endokriner Regulator des Blutdrucks und der Flüssigkeitsbilanz ist das *Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)*, dessen Bedeutung bei der intrauterinen Prägung der arteriellen Hypertonie in zahlreichen Tiermodellen untersucht wurde. Dabei zeigt sich, dass ein in utero aktiviertes RAAS post partum persistiert und durch eine erhöhte Natrium-Reabsorption und erhöhte AT-II-Serumspiegel zu einer arteriellen Hypertonie führen kann (Überblick in [2]).

➤ **Bei der IUGR werden kardiovaskuläre, autonom-nervale und endokrine Systeme simultan aktiviert**

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei intrauteriner Wachstumsrestriktion kardiovaskuläre, autonom-nervale und endokrine Systeme simultan aktiviert werden. Die Bedeutung einzelner oder einer Kombination dieser Regelkreise in der intrauterinen Prägung der arteriellen Hypertonie kann derzeit nicht definitiv beantwortet werden, da entsprechende longitudinale Untersuchungen beim Menschen fehlen.

Prophylaxe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Obwohl epidemiologische Untersuchungen darauf hinweisen, dass einige Formen der arteriellen Hypertonie bereits intrauterin geprägt werden, sind umfangreiche Forschungsbemühungen notwendig, um den Stellenwert der intrauterinen Wachstumsrestriktion an der Pathogenese der arteriellen Hypertonie genauer zu definieren. Falls ein gestörtes intrauterines Milieu tatsächlich ein unabhängiger Risikofaktor ist, werden folgende Fragen im Mittelpunkt stehen:

— Wie kann die intrauterine Fehlprogrammierung von kardiovaskulären, autonom-nervalen und endokrinen Systemen, die mit der postpartalen

Entwicklung einer arteriellen Hypertonie einhergehen, verhindert werden?

Hauptgrund für ein gestörtes intrauterines Milieu in westlichen Ländern ist nicht mehr Hunger der Mutter, sondern die Plazentainsuffizienz. Psychosozialer Stress in der Schwangerschaft, ungünstige Arbeitsbedingungen, eine unausgewogene Ernährung, mütterliche Erkrankungen, die Einnahme von Drogen und Nikotinkonsum sind modifizierbare Ursachen, die eine fetale Wachstumsrestriktion zur Folge haben können. Künftige Forschungsanstrengungen müssen deshalb der Frage nachgehen, wie die Schwangerschaft für Mutter und Kind möglichst gesund gestaltet werden kann, wie Gesundheitsberatung in der Schwangerschaft erfolgen soll und welche Berufstätigkeit mit einer gesunden Schwangerschaft vereinbar ist.

Falls eine manifeste Plazentainsuffizienz eingetreten ist, kann durch eine Nahrungssubstitution, die Verabreichung von Vitaminen oder anderer Nahrungsergänzungstoffe oder durch eine Infusionstherapie nach derzeitigem Wissen kein substanzieller therapeutischer Nutzen erreicht werden. Ziel der weiteren Schwangerschaftsbeobachtung ist dann die Vermeidung der extremen Frühgeburt, des intrauterinen Fruchttodes und der perinatalen Asphyxie. In der Zukunft wird auch die Erkennung und – möglichst – die Vermeidung einer intrauterinen Fehlprogrammierung zu einem wichtigen Ziel der Schwangerschaftsüberwachung werden.

— Wie sollen Neugeborene, die mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion geboren wurden, post partum behandelt werden?

Es ist bekannt, dass durch die Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und damit arteriosklerotischer Folgekrankheiten bei Risikopersonen durch eine Veränderung des Lebensstils erheblich vermindert werden kann [29]. Falls die aktuellen Forschungsanstrengungen das gestörte intrauterine Milieu als unabhängigen Risikofaktor von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bestätigen, könnten sich in der Zukunft mannigfaltige Ansätze zur primären und früh einsetzenden Prophyla-

xe dieser Erkrankungen bei entsprechend exponierten Neugeborenen ergeben.

Korrespondierender Autor

PD Dr. E. Beinder



Departement Frauenheilkunde,
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstr. 10,
8091 Zürich, Schweiz
ernst.beinder@usz.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Alexander BT (2003) Placental insufficiency leads to development of hypertension in growth-restricted offspring. *Hypertension* 41: 457–462
- Alexander BT (2006) Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290: R1–R10
- Baird J, Osmond C, MacGregor A et al. (2001) Testing the fetal origins hypothesis in twins: the Birmingham twin study. *Diabetologia* 44: 33–39
- Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield G (1993) The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *Br Med J* 306: 422–426
- Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J et al. (1993) Glucocorticoid exposure in utero: a new model for adult hypertension. *Lancet* 341: 339–341
- Christensen K, Stoving H, McGue M (2001) Do genetic factors contribute to the association between birth weight and blood pressure? *J Epidemiol Community Health* 55: 583–587
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB et al. (1996) Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. *Circulation* 94: 3246–3250
- Economides DL, Nicolaides KH, Linton EA et al. (1988) Plasma cortisol and adrenocorticotropic in appropriate and small for gestational age fetuses. *Fetal Therapy* 3: 158–164
- Forsén T, Eriksson JG, Tuomilehto J et al. (1997) Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study. *BMJ* 315: 837–840
- Hübinette A, Chattingius S, Ekborn A et al. (2001) Birthweight, early environment, and genetics: a study of twins discordant for acute myocardial infarction. *Lancet* 357: 1997–2001
- Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R et al. (2003) Glomerula number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney Int* 63: 2113–2122
- Huxley RR, Shiell AW, Law CM (2000) The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 18: 815–831
- Huxley R, Neil A, Collins R (2002) Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure. *Lancet* 360: 659–656
- Jarvisalo M, Jartti L, Nanto-Salonen K et al. (2001) Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 104: 2943–2947
- Kingdom JC, McQueen J, Connell JMC et al. (1993) Fetal angiotensin II levels and vascular (type I) angiotensin receptors in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 476–482
- Law CM, Shiell AW (1996) Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 14: 935–941
- Leeson C, Kattenhorn M, Morley R et al. (2001) Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 103: 1264–1268
- Lohmeier TE (2001) The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation. *Am J Hypertens* 14: 14–54
- McTernan CL, Draper N, Nicholson H et al. (2001) Reduced placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase Type 2 mRNA levels in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction; an analysis of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metabol* 86: 4979–4983
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD (1993) Early growth and death from cardiovascular disease in women. *Br Med J* 307: 1519–1524
- Phillips DI, Walker BR, Reynolds RM et al. (2000) Low birth weight predicts elevated plasma cortisol concentrations in adults from three populations. *Hypertension* 35: 1301–1306
- Prospective studies collaboration (1995) cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 346: 1647–1653
- Qureshi AL, Suri MF, Mohammad Y et al. (2002) Isolated and borderline isolated systolic hypertension relative to long-term risk and type of stroke: a 20 year follow-up of the national health and nutrition survey. *Stroke* 33: 2781–2788
- Ringelstein EB, Knecht S (2006) Bluthochdruck und isolierter systolischer Hypertonus – wichtigste Risikofaktoren des Schlaganfalls. *Deutsch Arztebl* 110: 1906–1911
- Rose G (1985) Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 14: 32–38
- Roseboom TJ, Meulen JH van der, Osmond C et al. (2000) Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–1945. *Heart* 84: 595–598
- Skilton MR, Evans N, Griffiths KA et al. (2005) Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 365: 1484–1486
- Stanner SA, Bulmer K, Andres C et al. (1997) Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 315: 1342–1348
- Wirth A, (2004) Lebensstiländerung zur Prävention und Therapie von arteriosklerotischen Krankheiten. *Deutsch Arztebl* 101: 1398–1305
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. (2003) Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA* 289: 2363–2369
- Young BJ (2002) Programming of sympatho-adrenal function. *Trends in Endocrinol Metabol* 2002;13: 381–385
- Matthews SG (2006) Early programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Trends Endocrinol Metab* 13: 363