



Umweltfaktoren und Lebensstil der Schwangeren können den Phänotyp von Immunzellen verändern.

Leben im Mutterleib

Eine prägende Zeit

Aktuelle Forschungen setzen sich mit der Frage auseinander, wie Umwelteinflüsse und Lebensstil Schwangerer die Entwicklung ihrer ungeborenen Kinder beeinflussen. In kritischen embryonalen Entwicklungsphasen können Organe und ihre Systeme langfristig in ihrer Funktion verändert werden. Dies kann bis hin zu einer Veränderung der genetischen Ausstattung des Kindes gehen.

Die Einflüsse können sich positiv, aber auch negativ auf das Erkrankungsrisiko im späteren Leben auswirken.

> Prof. Dr. Petra Arck, Dr. Anke Diemert, Dr. Manuela Tavares de Sousa, Prof. Dr. Kurt Hecher

Wohlstand und medizinischer Fortschritt haben zu einer Abnahme von Infektionskrankheiten und Mangelernährung in der westlichen Welt geführt (Bach 2002). Allerdings nehmen chronisch immunologische Erkrankungen zu, wie Allergien, multiple Sklerose, Diabetes mellitus Typ 2, entzündliche Darmerkrankungen, aber auch Adipositas, kardiovaskuläre und psychiatrische Erkrankungen. Man weiß, dass sich das menschliche Genom während der letzten fünf Jahrzehnte nicht signifikant verändert hat. Daher geht man heutzutage davon aus, dass die Interaktion von Genen und veränderten Umweltfaktoren beziehungsweise einem anderen Lebensstil dafür verantwortlich ist (Gluckmann et al. 2008, Holt & Strickland 2009). Besonders empfindlich ist die Pränatalphase. So konnte eine Vielzahl von Studien zeigen, dass externe Umweltfaktoren und der Lebensstil von Schwangeren die intrauterinen „Umweltbedingungen“ verändern (Gluckmann et al. 2008, Holt & Strickland 2009). Treten diese externen und intrauterinen Einflüsse während kritischer embryonaler Entwicklungsphasen auf, so können Organe und Organsysteme langfristig in ihrer Funktion verändert werden. Derartige Veränderungen – die sich als fetale Plastizität beschreiben lassen – können sich positiv, aber auch negativ auf das Erkrankungsrisiko im späteren Leben auswirken (Barker & Osmond 1986). Aus diesem Grund wird die Theorie der fetalen Plastizität auch als „Developmental Origin of Health and Disease“ zusammengefasst. In Tabelle 1 sind zentrale Studien dargestellt, die Erkenntnisse aus Kohortenstudien zu externen Einflüssen, fetaler Plastizität und dem Risiko beziehungsweise Schutz vor Erkrankungen im späteren Leben aufzeigen.

Die Plazenta als Modulator

Die Erkenntnisse aus den in Tabelle 1 genannten Studien werfen eine zentrale Frage auf: Über welche Mechanismen modulieren externe Einflüsse die Entwicklung des Embryos und das Erkrankungsrisiko? Zahlreiche Arbeiten dazu konzentrieren sich auf Untersuchungen der Plazenta. Die Plazenta reguliert die Versorgung des Embryos mit Nährstoffen und Sauerstoff und produziert Hormone, die für den Schwangerschaftserhalt und das embryonale Wachstum wichtig sind. Diese Funktionen sind das Resultat von fein abgestimmten plazentaren Entwicklungskaskaden über den gesamten

Zeitraum der Schwangerschaft. Störungen können die plazentare Vaskularisierung verändern, was die embryonale Entwicklung beeinträchtigt. Immunzellen der Mutter, die sich an der fetomaternalen Grenzzone nachweisen lassen, üben einen wesentlichen Einfluss auf die plazentare Vaskularisierung und deziduale Gefäßneubildung gerade im ersten Trimenon der Schwangerschaft aus. Hierzu zählen beispielsweise deziduale natürliche Killerzellen, die Trophoblastzellen regelrecht „anlocken“ und über Zellbotenstoffe, beispielsweise Zytokine, die Vaskularisierung fördern (Hanna et al. 2006).

An einem erfolgreichen Verlauf der Schwangerschaft ist auch eine Zellpopulation beteiligt, die als regulatorische T-Zellen bezeichnet wird. Eine Abnahme dieser Zellpopulation konnte mit einem erhöhten Risiko für Fehlgeburten assoziiert werden (Sasaki et al 2004). Erkenntnisse über die Präsenz dieser Zellpopulationen liegen aus Studien vor, die unter anderem an Gewebe aus elektiven Schwangerschaftsabbrüchen vorgenommen wurden, da es aus ethischen Gründen nicht vertretbar ist, die Präsenz dieser Zellpopulationen in der Gebärmutter Schleimhaut zu testen. Es gibt jedoch Hinweise, dass sich ein Abbild der immunologischen Geschehnisse in der Gebärmutter Schleimhaut auch im Blut von schwangeren Frauen nachweisen lässt. Da sich hierdurch möglicherweise Hinweise für Risikoschwangerschaften frühzeitig identifizieren lassen, wird die Analyse von Immunzellen im Blut von schwangeren Frauen gegenwärtig intensiv erforscht.

Veränderungen von Immunzellen

Umweltfaktoren und Lebensstil der Schwangeren, wie eine erhöhte Stressbelastung, Rauchen oder Umweltverschmutzung, können den Phänotyp von Immunzellen verändern. Somit könnten sie über diese immunologischen Imbalancen Veränderungen in der Plazentafunktion bewirken, die die fetale Entwicklung beeinträchtigen (Karimi & Arck 2010). Die beteiligten Zellpopulationen und Botenstoffe, über welche das Krankheitsrisiko des ungeborenen Kindes im Mutterleib geprägt wird, sind jedoch noch nicht hinreichend bekannt. Diese zu erforschen, ist das Ziel der Labors für Experimentelle Feto-Maternale Medizin an der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Hier werden in klinischen Studien und

Modellen der Grundlagenforschung zielgerichtet Fragestellungen beantwortet: Wie vermitteln Zellen der Mutter während der Schwangerschaft die Prägung von Gesundheit oder Krankheit des Kindes? Wird diese Prägung epigenetisch, das heißt außerhalb der DNA-Sequenz kodiert? Auf diese Erkenntnisse aufbauend können dann Therapien vorgeschlagen werden, die bereits im Mutterleib die Weiche zur Gesundheit im späteren Leben des Kindes stellen.

Die Plazenta stellt eine physiologische Barriere zum Schutz des Fötus vor maternalen Glucokortikoiden dar. Einerseits sind Glucokortikoide, wie zum Beispiel das Kortisol, wichtig für die fetale Organentwicklung, wie beispielsweise die Lungenreifung. Andererseits gehen hohe Glucokortikoidspiegel – wie sie nach exogener Gabe von Glucokortikoiden oder Stress bei der Mutter auftreten können – mit fetaler Wachstumsretardierung, Hyperglykämie und Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse des Fötus einher. Dies kann in neuropsychiatrische Krankheitsbilder im späteren Leben des Kindes übergehen und seine Gehirnfunktion beeinträchtigen. Als molekulare Mechanismen, die dieser Programmierung der Gehirnfunktion zugrunde liegen, werden permanente Veränderungen beispielsweise des Glucokortikoidrezeptors diskutiert. Interessanterweise können diese Veränderungen auch auf die Kindeskiner übertragen werden (Seckl 2004).

Die Plazenta nimmt ihre Funktion als physiologische Barriere vor Glucokortikoiden über die Expression von 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 2 (11 β HSD2) wahr. 11 β HSD2 ist ein Enzym, welches die Interkonversion zwischen aktiven und inaktiven endogenen beziehungsweise synthetischen Glucokortikoiden katalysiert. Die plazentare Expression von 11 β HSD2 bei Menschen steigt während der Gestationszeit und wird durch die Sauerstoffsättigung moduliert (Murphy & Clifton 2003).

Wichtige Hinweise für die Bedeutung von 11 β HSD2 für die embryonale Entwicklung konnten bei Menschen mit einer 11 β HSD2-Genmutation gewonnen werden. Diese Genmutation geht mit einer Funktionseinbuße des Enzyms einher, sie äußert sich in niedrigem Geburtsgewicht und manifestiert sich als „scheinbarer Mineralokortikoid-Überschuss“ (Wilson et al. 2001). Sie geht durch eine Kreuzreaktion des im Überschuss vorhandenen Kortisols mit dem Mineralokortikoid-Rezeptor hervor, wo-

durch aldosteron-ähnliche Effekte aktiviert werden, die dann zu Bluthochdruck und Hypokaliämie führen.

Prägung bis in die Gene

Bis heute sind die Kenntnisse noch sehr begrenzt, inwiefern Umweltfaktoren und Lebensstil die placentare Expression des für die embryonale Entwicklung kritischen Enzyms 11 β HSD2 beeinflussen. Exemplarisch für die Interaktion von Umweltfaktoren und placentarer 11 β HSD2-Expression konnte in Trophoblast-Kulturen gezeigt werden, dass der Umweltschadstoff Cadmium die 11 β HSD2-Expression vermindert (Yang et al. 2001). Dagegen scheint der Lebensstil der Mutter wie Rauchen oder Alkoholtrinken keinen Einfluss auf die 11 β HSD2-Expression zu haben (Benediktsson et al. 1997). Die Trophoblastkulturen wurden zum Beispiel mittels immortalisierten Zelllinien aus Choriokarzinom-Zellen durchgeführt. Bis heute ist ungeklärt, inwiefern Stressbelastung der Mutter einen Einfluss auf die placentare 11 β HSD2-Aktivität ausübt. Im Rahmen der Stressantwort werden Glucokortikoide vermehrt produziert und fetale Glucokortikoidbelastungen bei unzureichendem Schutz

durch verringerte placentare 11 β HSD2-Expression scheint ein denkbarer Mechanismus, die Prägung des fetalen Immunsystems zu beeinflussen. Dies würde ein Erklärungsmodell für den beschriebenen Zusammenhang zwischen pränatalem Stress und einem erhöhten Allergierisiko im späteren Leben bieten (Sausenthaler et al. 2009, Wright et al. 2004). Derzeit ist es Gegenstand intensiver Forschungsvorhaben.

Weiterhin wird die placentare und embryonale Entwicklung maßgeblich über die elternspezifische Prägung, das sogenannte „Imprinting“ von Genen begrenzt (Peterson & Sapienza 1993). Ergebnisse aus einer Vielzahl von Studien aus der Grundlagenforschung, beispielsweise Untersuchungen an Mäusen mit genetisch gerichteter Mutation, unterstreichen, dass paternale Gene das fetale Wachstum generell fördern, wohingegen maternales Imprinting dies eher unterdrücken (Reik et al. 2003). Daraus lässt sich für die Schwangerschaft beim Menschen ableiten, dass „Mutter Natur“ durch die paternalen Gene dafür sorgt, dass das fetale Wachstum optimal gefördert wird und somit „starke“ Nachkommen zur Welt kommen. Gleichzeitig

regulieren die Gene der Mutter einem „super-optimalen“ Wachstum entgegen, um zu verhindern, dass ein „ungebärbares“ Kind heranwächst.

Epigenetische Modulation

Epigenetischen Mechanismen wird seit einigen Jahren eine große Bedeutung bei der embryonalen Entwicklung beigemessen. Der Begriff Epigenetik beschreibt vererbare Veränderungen der Genexpression, wobei diese außerhalb der DNA-Sequenz kodiert sind. Hierbei werden Zelleigenschaften vererbt, die auf eine Änderung der Genregulation und -expression zurückzuführen sind. Das am meisten zitierte Beispiel zu epigenetischen Mechanismen bei der embryonalen Entwicklung ist möglicherweise „Copy Cat“, die erste geklonte Katze. Diese weist eine andere Fellzeichnung auf als ihr genetischer DNA-Donor, da die Fellzeichnung der epigenetischen Prägung unterliegt.

Weitere Hinweise für epigenetische Reprogrammierungen während der embryonalen Entwicklung stammen aus Studien an Mäusen. Hierzu zählt die Beobachtung, dass die Supplementierung einer trächtigen Mutter mit Folsäure, einem Methyl-donor, zur Inaktivierung des Runx3-Gens

Externe Einflüsse und Einflussfaktoren während der Schwangerschaft	Häufige fetale/neonatale Auffälligkeit	Erhöhte Prävalenz bei den Nachkommen	Referenz
Mangelernährung der Mutter, niedriges oder hohes Alter, Erstgebärende, Mehrlingsschwangerschaften, eingeschränkte Plazentafunktion, Vorerkrankung der Mutter	Niedriges Geburtsgewicht bei Geburtsreife	Koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, Diabetes mellitus Typ 2, Adipositas, Metabolisches Syndrom, Osteoporose, Infertilität, Mangel an Immunität, vorzeitiges Altern	Barker & Osmond 1986, Ken-sara et al. 2005, Osmond et al. 1993, Hales & Barker 1992, Cooper et al. 1997, McDade et al. 2001, Sayer et al. 1998
Übergewicht der Mutter, Hyperglykämie	Fetale Hyperinsulinämie	Metabolisches Syndrom	Boney et al. 2005, Hillier et al. 2007
Rauchen	Niedriges Geburtsgewicht bei Geburtsreife	Allergien	Lannerö et al. 2006
Erhöhte Stresswahrnehmung	Keine unmittelbaren anthropometrischen Merkmale, evtl. niedriges Geburtsgewicht bei Geburtsreife	Allergien Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätssyndrom Depressionen	Sausenthaler et al. 2009, Wright et al. 2004, Weinstock 2005
Umweltbelastungen (Dichlordiphenyltrichlorethan, Methylquecksilber)	Keine unmittelbaren anthropometrischen Merkmale	Allergien, verringerter IQ	Davidson et al. 1999
Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft (Acetaminopfen)		Allergien	Eyers et al. 2011
Ländliche Umgebung	Keine unmittelbaren anthropometrischen Merkmale	Schutz vor Allergien	Schaub et al. 2009
Omega 3 ungesättigten Fettsäuren/ Fischöl Supplementierung	Keine unmittelbaren anthropometrischen Merkmale	Möglicher positiver Einfluss auf Geburtsgewicht, verbesserte Immunität des Neugeborenen und vermindertes Allergierisiko im Kindesalter	Muthayya et al. 2009, Dunstan et al. 2003
Nahrungsergänzung mit probiotischen Produkten	Keine unmittelbaren anthropometrischen Merkmale	Mögliche Verminderung des Allergierisikos (Atopische Dermatitis) im Kindesalter	Wickens et al. 2008, Kukkonen et al. 2007

Tabelle 1: Aufstellung zentraler Studien zu externen Einflüssen, fetaler Plastizität und dem Risiko für Erkrankungen im späteren Leben der Nachkommen.

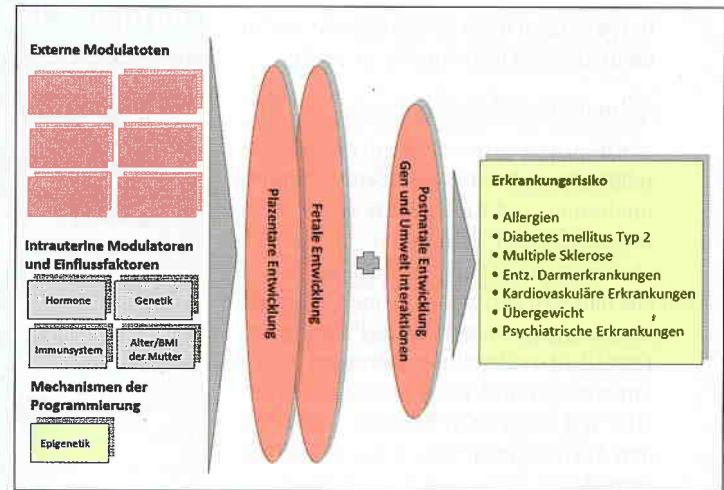
bei den Nachkommen führt. Runx3 ist für die Unterdrückung von Atemwegsentzündungen wichtig, daher führt dessen Inaktivierung zu einer asthmaähnlichen Symptomatik (Hollingsworth et al. 2008). Die Übertragung dieser Beobachtungen auf das Asthma- und Allergierisiko beim Menschen ist ebenfalls Gegenstand von laufenden Forschungsvorhaben.

Eine sehr detailliert charakterisierte, epigenetische Veränderung mit Relevanz für die embryonale Entwicklung beim Menschen betrifft den Insulin-like growth factor II (IGF2). Hierbei handelt es sich um ein Gen der Mutter, welches Wachstum und Entwicklung begrenzt und bis weit in das Erwachsenenalter stabil ist, so dass epigenetische Veränderungen dieses Gens, beispielsweise durch Umweltfaktoren während der frühen Entwicklungsphasen, noch Jahrzehnte später nachgewiesen werden können (Smith et al. 2006). Beispielweise sind pränatale Hungerphasen bis zu sechs Jahrzehnte später mit Veränderungen der Methylierung von IGF2 bei den Nachkommen assoziiert (Hejmans et al. 2008). Diese Veränderungen wurden mit der in den vergangenen fünf Jahrzehnten beobachteten steigenden Häufigkeit von chronisch-immunologischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, wie zum Beispiel Diabetes Typ 2 (Shao et al. 2008, Murphy et al. 2008). Hier ist weitere Abklärung dringend nötig (siehe Seite 34ff.).

Methodische Möglichkeiten

Zahlreiche experimentelle Modelle tragen zu dem Erkenntnisgewinn und dem Verständnis der Plastizität der embryonalen Entwicklung bei. Hierzu zählen

Abbildung 1:
Die Plastizität der embryonalen Entwicklung



Studien an Mäusen, Meerschweinchen oder Schafen. Weitere wichtige Hinweise ergeben sich aus epidemiologischen Studien, wie in Tabelle 1 (siehe Seite 42) zusammengestellt. Darüber hinaus gilt die Zwillingsforschung zum Verständnis der fetalen Plastizität als sehr bedeutsam. Aus genetischer Sicht fast identische monozygote Zwillinge weisen signifikante Abweichungen im Auftreten von Erkrankungen auf, wofür der Einfluss der Umwelt üblicherweise verantwortlich gemacht wird. Diese Umwelteinflüsse ergeben mit zunehmenden Alter der Zwillinge ein unterschiedliches Muster an epigenetischen Modifikationen, welches die Empfänglichkeit für Erkrankungen beeinflusst (Fraga et al. 2005).

Bei Zwillingsstudien bleibt jedoch häufig ungeklärt, inwiefern die Ursachen für diese Unterschiede pränatal programmiert wurden und auf bestimmte Plazentaphänomene zurückzuführen sind. Diese Limitierung kann durch Studien

an monozygoten Zwillingen mit feto-fetalem Transfusionsyndrom eingegrenzt werden. Bei diesem Syndrom liegt die Krankheitsursache in der Plazenta. Einer der Zwillinge, der sogenannte Rezipient, wird während der Schwangerschaft mit überproportional viel Blut versorgt, wodurch dessen Herz-Kreislaufsystem extrem belastet wird. Dahingegen bleibt der andere Zwilling, der sogenannte Donor, während der Schwangerschaft unterversorgt. Dieses Ungleichgewicht kann sich signifikant auf das Geburtsgewicht auswirken, so werden Unterscheide von über 15 Prozent beobachtet. Minimal invasive intrauterine Operationstechniken erlauben heutzutage, das Überleben beider Zwillinge beim feto-fetalen Transfusionsyndrom zu sichern (Huber et al. 2008). Da dem feto-fetalen Transfusionsyndrom eine Plazentastörung zugrunde liegt, scheint dieses Syndrom ein „perfektes Modell“ zu sein, um plazentaabhängige epigenetische Veränderungen

bei genetisch identischen Individuen zu identifizieren (Gardiner et al. 2003).

Aktuelle Forschungsprojekte

In einem interdisziplinären Forschungsprojekt am UKE arbeiten Geburtshelferinnen und Kinderärzte ebenso mit wie Radiologen, Immunologen oder Psychologen. Sie gehen der Frage nach, welche biologischen Mechanismen während der Schwangerschaft für die Prägung von Krankheitsrisiken im späteren Leben verantwortlich sind. Diese Untersuchungen sind Teil eines zehnjährigen Verbundprojektes unter dem Titel „Feto-Maternal Immune Cross Talk: Short- and long-term consequences for mother and child“. Es ist im Oktober 2011 angelaufen und wird bis 2013 mit zwei Millionen Euro von der Forschungs- und Wissenschaftsstiftung Hamburg gefördert.

Ein Teilprojekt des Forschungsverbundes ist die „Prince“-Studie (Prenatal Identification of Children's Health, siehe auch www.uke.de/prince). In der Prince-Studie werden Studienteilnehmerinnen vom Beginn ihrer Schwangerschaft bis zur Geburt regelmäßig untersucht. So werden Stressbelastung, Lebensqualität und soziale Unterstützung mittels etablierter Fragebögen erfasst, sowie der Hormon- und Immunstatus der Mutter sorgfältig dokumentiert. Mittels Ultraschall werden die Durchblutung der Plazenta und die Entwicklung der fetalen Immunorgane, wie beispielsweise der Thymus, der Lunge und der Nebennieren gemessen. Auch Größe, Gewicht und Kopfumfang des Embryos werden festgehalten. Nach der Geburt erhalten die Mütter regelmäßig einen Fragenkatalog, der über die Entwicklung des Kindes Auskunft geben soll. Diese klinischen Beobachtungen werden mit Ansätzen der Grundlagenforschung zur Entwicklung des fetalen Immunsys-

Virtueller Embryo für die Forschung

Die klassische Embryonaltoxikologie/Teratologie untersucht seit Jahrzehnten, welche Chemikalien und Medikamente die Entwicklung des Embryos negativ beeinflussen könnten. Da ständig neue Stoffe produziert werden, sind auch immer wieder neue Untersuchungen erforderlich. In der Regel wird dies in Tierversuchen mit schwangeren Ratten und Mäusen ermittelt, was zeitaufwändig und teuer ist. Forscher der Umweltbehörde EPA der USA haben daher vor vier Jahren in dem Programm **ToxCast** begonnen, virtuelle Embryos zu entwickeln, um zukünftig toxikologisch bedenkliche Stoffe per Computersimulation zu ermitteln. Eine Simulation eines kompletten Embryos von der Befruchtung bis zur Geburt wäre unwahrscheinlich komplex. Deshalb fokussieren sich die Forscher zunächst auf spezifische Prozesse wie die Entwicklung der Blutbahnen und Ausbildung der Gliedmaßen. Die nach biologischer Vorlage simulierten Zellen interagieren untereinander wie im realen Leben. Allerdings werden die virtuellen Zellen nicht von Genen, sondern von der Software kontrolliert. Das Programm ermittelt, wie Botenstoffe und Chemikalien in den Zellen wirken. Am Ende folgt das System ganz ähnlichen Mustern, wie man sie anatomisch während einer normalen Zellentwicklung beobachten würde. Noch ist die Software in der Erprobungsphase. Erst einmal testen die Forscher im Modell die embryotoxische Wirkung bekannter Problemchemikalien, um vergleichen zu können inwieweit die Simulation der Realität entspricht. Man probte zunächst anhand des Stoffes Thalidomid, der dafür bekannt ist, Blutgefäße zu stören und so die Entwicklung von Armen und Beinen beim Embryo zu hemmen. Aufgrund der Ergebnisse sind die Forscher der Überzeugung, dass die virtuellen Zellmodelle vielleicht in fünf bis zehn Jahren Tierversuche verbessern und beschränken können. Wenn die Simulationen immer raffinierter werden, die Rechenkapazität weiter zunimmt, besteht die Hoffnung, eines Tages Tierversuche ganz zu ersetzen.

(Deutschlandfunk 26.9.2011/Heimbach)

tems verbunden. Zum Beispiel wird das Nabelschnurblut auf den Reifegrad des kindlichen Immunsystems – wie die Frequenz von regulatorischen T-Zellen – zum Zeitpunkt der Geburt untersucht. Die Wissenschaftler und Ärzte vermuten, dass Stress und Umweltfaktoren während der Schwangerschaft das Risiko für chronisch-immunologische Erkrankungen wie Asthma oder Neurodermitis, Diabetes, Multiple Sklerose oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei den Kindern erhöhen. Durch die Prince-Studie sollen bei der werdenden Mutter Marker identifiziert werden, die in Verdacht stehen, das Immunsystem des ungeborenen Kindes negativ zu beeinflussen. Wenn dies gelingt, so wird es in Zukunft möglich sein, früh Schwangerschaften zu erkennen, die ein

hohes Risiko für das ungeborene Kind bergen, im späteren Leben an einer immunologischen Erkrankung zu leiden. Zwillingsschwangerschaften stellen eine wichtige Untergruppe in der Prince-Studie dar. So werden in der „Prince-Gemini-Gruppe“ schwangere Frauen mit Zwillingen eingeschlossen, unter anderem nach Behandlung des Zwillingstransfusionsyndroms, um Marker für die fetale Prägung von Erkrankungen an genetisch identischen Kindern zu identifizieren.

Ausblick

Die fetale Plastizität stellt ein Risiko für Erkrankungen im späteren Leben des Kindes oder im Erwachsenenalter dar. Externe Einflüsse wie Lebensstil und veränderte Umweltfaktoren, denen die werden-

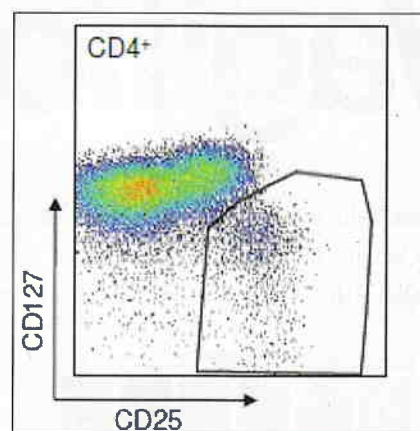


Abbildung 2: Arbeitssituation im Forschungslabor und Darstellung von Nabelschnurblutanalysen. Eva Beifuß (links) und Agnes Wiczorek bei der Aufbereitung von Nabelschnurblut zum Nachweis fetaler Immunzellen. Darstellung von regulatorischen T-Zellen im Nabelschnurblut mittels Durchflusszytometrie (rechts).

de Mutter während der Schwangerschaft ausgesetzt war, können zu manifesten Veränderungen von physiologischen Funktionen führen und das Risiko von Erkrankungen erhöhen. Der derzeitige Wissensstand lässt erkennen, dass die embryonale Entwicklung einen hohen Grad an Plastizität aufweist, die von einer Vielzahl von Faktoren moduliert wird (Abbildung 1). Die bis dato bekannten Mechanismen erlauben möglicherweise nur, die „Spitze des Eisbergs“ zu erkennen. Inter- und transdisziplinäre Forschungen sind zwingend notwendig, um ein verbessertes Verständnis der bei der fetalen Plastizität involvierten Mechanismen zu erlangen. Dies würde die Identifizierung von Risikogruppen erlauben und eine Primärprävention oder Risikominimierung von Erkrankungen ermöglichen. Epigenetische Prägungen scheinen hierbei eine zentrale Rolle zu spielen, da diese reversibel oder durch Hemmung von epigenetischen Enzymen therapierbar sein könnten ●

Die AutorInnen

Prof. Dr. med. Petra Arck studierte Humanmedizin an der Universität Tübingen und leitet seit 2010 das Labor für Experimentelle Feto-Maternale Medizin am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE). Kontakt: p.ark@uke.de

Dr. med. Anke Diemert studierte Humanmedizin in Lübeck, Wien und New York, ist Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe und spezialisiert sich derzeit am UKE im Bereich Pränatalmedizin. Kontakt: a.diemert@uke.de

Dr. med. Manuela Tavares de Sousa studierte Humanmedizin an der Universität Hamburg und in Lissabon, ist Fachärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe und seit 2011 Oberärztin an der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin des UKE. Kontakt: m.tavares-de-sousa@uke.de

Prof. Dr. med. Kurt Hecher studierte Humanmedizin an der Universität Graz und ist seit 2004 Direktor der Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin am UKE. Kontakt: k.hecher@uke.de

Literatur

Bach, J. F.: The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 347: 911–20 (2002)

Barker, D. J.; Osmond, C.: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet.* 1: 1077–81 (1986)

Benediktsson, R. et al.: Lack of effect of nicotine or ethanol on the activity of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 63: 303–7 (1997)

Boney, C. M. et al.: Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 115: e290–e296 (2005)

Cooper, C., Fall, C., Egger, P., Hobbs, R., Eastell, R., Barker D.: Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis.* 56: 17–21 (1997)

Davidson, P. W. et al.: Association between prenatal exposure to methylmercury and developmental outcomes in Seychellois children: effect modification by social and environmental factors. *Neurotoxicology.* 20: 833–41 (1999)

Dunstan, J. A. et al.: Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 112: 1178–84 (2003)

Eyers, S., Weatherall, M., Jefferies, S., Beasley, R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 41: 482–9 (2011)

Fraga, M. F. et al.: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102: 10604–9 (2005)

Gardiner, H. M. et al.: Twin-twin transfusion syndrome. The influence of intrauterine laser photocoagulation on arterial distensibility in childhood. *Circulation.* 107: 1906–11 (2003)

Gluckman, P. D. et al.: Effect of in utero and earlylife conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 359: 61–73 (2008)

Hales, C.N.; Barker, D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 35: 595–601 (1992)

Hanna, J. et al.: Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med.* 12: 1065–74 (2006)

Heijmans, B. T. et al.: Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105:17046–9 (2008)

Hillier, T. A. et al.: Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care.* 30: 2287–92 (2007)

Hollingsworth J. W. et al.: In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest.* 118 (10): 3462–9 (2008)

Holt, P. G.; Strickland, D. H.: Soothing signals: transplacental transmission of resistance to asthma and allergy. *J Exp Med.* 21: 2861–64 (2009)

Huber, A. et al.: Laser coagulation of placental anastomoses with a 30 degrees fetoscope in severe mid-trimester twin-twin transfusion syndrome with anterior placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 31: 412–6 (2008)

Karimi, K.; Arck PC. Natural Killer cells: keepers of pregnancy in the turnstile of the environment. *Brain Behav Immun.* 24:339–47 (2010)

Kensara, O. A. et al.: Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr.* 82:980–7 (2005)

Kukkonen, K. et al.: Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 119:192–8 (2007)

Lannerö, E. et al.: Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res.* 7: 3 (2006)

McDade, T. W. et al.: Prenatal nutrition, postnatal environments, and antibody response to vaccination in adolescence. *Am J Clin Nutr.* 74: 543–8 (2001)

Murphy, R. et al.: Severe intrauterine growth retardation and atypical diabetes associated with a translocation breakpoint disrupting regulation of the insulin-like growth factor 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 93: 4373–80 (2008)

Murphy, V.E.; Clifton, V.L. Alterations in human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour. *Placenta.* 24: 739–44 (2003)

Muthayya, S. et al.: The effect of fish and omega-3 LCPUFA intake on low birth weight in Indian pregnant women. *Eur J Clin Nutr.* 63: 340–6 (2009)

Osmond, C. et al.: Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 307: 1519–24 (1993)

Peterson, K.; Sapienza, C. Imprinting the genome: imprinted genes, imprinting genes, and a hypothesis for their interaction. *Annu Rev Genet.* 27:7–31 (1993)

Reik, W. et al.: Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes. *J Physiol.* 547: 35–44 (2003)

Sasaki, Y. et al.: Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod.* 10: 347–53 (2004)

Sausenthaler, S. et al.; LISA Study Group. Stress-related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 19:481–7. (2009)

Sayer, A. A. et al.: Are rates of ageing determined in utero? *Age Ageing.* 27:579–83 (1998)

Schaub, B. et al.: Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 123: 774–82 (2009)

Seckl, J. R.: Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol.* 151: U49–62 (2004)

Shao, W. J. et al.: Alterations in methylation and expression levels of imprinted genes H19 and Igf2 in the fetuses of diabetic mice. *Comp Med.* 58: 341–6 (2008)

Smith, F. M. et al.: Regulation of growth and metabolism by imprinted genes. *Cytogenet Genome Res.* 113: 279–91 (2006)

Weinstock, M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun.* 19: 296–308 (2005)

Wickens, K. et al, Probiotic Study Group. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 122: 788–94 (2008)

Wilson, R. C. et al.: Apparent mineralocorticoid excess. *Trends Endocrinol Metab.* 12: 104–11 (2001)

Wright, R. J. et al.: Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *Clin Immunol Allergy.* 113: 1051–57 (2004)

Yang, K. et al.: Cadmium reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290: E135–E142 (2006)