

# Epigenetische Aspekte der fetalen und perinatalen Programmierung

*Die Epigenetik als Erklärungsmodell für Erkrankungen in der Kindheit und im Erwachsenenalter basierend auf einer intrauterinen Programmierung*

H. Lehnen<sup>1</sup>, R. Maiwald<sup>2</sup>, U. Gembruch<sup>3</sup>, U. Zechner<sup>4</sup>

**Verschiedene epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass ein niedriges Körpergewicht und eine geringe Körpergröße zum Zeitpunkt der Geburt und im Säuglingsalter mit einer erhöhten Rate von metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter assoziiert sind (2, 9, 15, 22, 34). Das Prinzip der fetalen Reprogrammierung erklärt diese Beobachtungen mit adaptiven Antworten des Fetus auf den Gesundheits- und Ernährungszustand der Mutter. Diese adaptiven Antworten können vaskuläre, metabolische oder endokrine Prozesse umfassen, die die Entwicklung und Funktion von verschiedenen Organen möglicherweise dauerhaft beeinflussen (13).**

Bereits Anfang der 1970er Jahre führte Dörner (10) der Begriff der sogenannten „Perinatalen Programmierung“ ein und inaugurierte damit den neuen entwicklungsmedizinischen Teilbereich der funktionellen Teratologie.

Anfang der 1990er Jahre wurde der Begriff „Fetale Programmierung“ verwendet, der entscheidend durch Hales und Barker (15) mit der Arbeit „Type 2 (non-insuline-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis“ geprägt wurde. Die Zusammenhänge beim „thrifty phenotype“

können durch die während der Fetalperiode eine zentrale Rolle spielende maternale Ernährungssituation erklärt werden. Eine mangelhafte Versorgung führt zu Problemen bei der metabolischen Anpassung.

Die Ergebnisse der daraufhin folgenden Untersuchungen lassen vermuten, dass die perinatale Beeinflussung bei einem geringfügigen Wachstum des Feten in utero mit einer ansteigenden Nahrungszufuhr assoziiert ist, die zu einer erheblichen Gewichtszunahme während der Kindheit und zu Adipositas im Verlauf des weiteren Lebens führt (3, 33).

Weiterhin fand sich ein Bezug zu einem erhöhten Risiko für koronare Herzerkrankungen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus Typ 2. Dies wurde in eine kontinuierliche Relation zum Geburtsgewicht und dem zukünftigen Erkrankungsrisiko gesetzt. Überdies wurde die Frühgeburtlichkeit interpretatorisch mit einer Insulinresistenz und Glukoseintoleranz sowie erhöhtem Blutdruck bei präpubertären Kindern in Zusammenhang gebracht (18).

Neben den bereits erwähnten Beobachtungen bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht haben Langzeitstudien bei Kindern von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft maßgeblich zur Erforschung des Prinzips der fetalen Programmierung beigetragen.

Nach Angaben der Deutschen Diabetes-Gesellschaft haben etwa 7–8% der erwachsenen deutschen Bevölkerung einen Diabetes mellitus. Neuen Schätzungen zufolge werden zukünftig 20% aller Schwangeren einen Gestationsdiabetes entwickeln (11, 23). Bei Kindern von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft wurde ein erhöhtes Risiko für Übergewicht und Adipositas in der späteren Entwicklung zusammen mit Störungen des Glukosestoffwechsels nachgewiesen (15). Nach Ergebnissen der ersten deutschen Kinder- und Jugendgesundheitsurvey sind 15% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3–17 Jahren übergewichtig (25).

Im Kontrast hierzu konnte die sogenannte „Dutch Hunger Winter“-Studie 1944/1945 (44) paradoxerweise zeigen, dass Kinder von Müttern mit Mangelernährung während der Schwangerschaft eine erhöhte Suszeptibilität für Diabetes, Adipositas, kardiovaskuläre Erkrankungen und Schizophrenie aufweisen. Aus dieser Studie ergab sich der weitere hochaktuelle Befund, dass Individuen, die während des Hungerwinters gezeugt wurden, im Vergleich zu ihren Geschwistern eine niedrigere Methylierung des für die embryonale und fötale Entwicklung wichtigen geprägten Insulin-like Growth Factor 2 (IGF2)-Gens aufweisen (16). Ravelli et al. (39) zeigten bereits im Jahr

<sup>1</sup> Frauenklinik, Städtische Kliniken Mönchengladbach, Elisabeth-Krankenhaus Rheydt

<sup>2</sup> MVZ für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik, Mönchengladbach

<sup>3</sup> Abteilung für Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Universitäts-Frauenklinik, Bonn

<sup>4</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

1977 eine Assoziation für Mangelernährung im ersten und zweiten Trimester und ein erhöhtes Adipositasrisiko für die Nachkommen. Dagegen zeigte eine Mangelernährung im dritten Trimester und in den ersten fünf Lebensmonaten ein vermindertes Adipositasrisiko.

Somit bestehen zwei verschiedene Entitäten, d.h. Überernährung, Adipositas und Gestationsdiabetes einerseits sowie Hunger andererseits mit erstaunlicherweise gleichartigen Konsequenzen für die Nachkommen.

### Was verbirgt sich hinter dem Begriff der Epigenetik?

Der Begriff „Epigenetik“ geht auf den Entwicklungsbiologen und Evolutionsforscher Conrad Waddington (1905–1975) zurück. Er definierte die Epigenetik als Interaktion der Gene mit ihrer Umwelt, die den Phänotyp hervorbringt (49). Die moderne Epigenetik beschäftigt sich mit Vererbung und Variation von Genexpressionszuständen und damit verbundenen Veränderungen des Phänotyps, die primär durch Chromatinmodifikationen und DNA-Methylierung und nicht durch die kodierenden Abschnitte der DNA gesteuert werden. Zu den wichtigsten Formen der epigenetischen Genregulation zählen die X-Inaktivierung, d.h. die völlige oder weitgehende Stilllegung von einem der beiden X-Chromosomen in weiblichen Individuen, und das genomische Imprinting, das die Aktivierung bzw. Stilllegung von Genen in Abhängigkeit von ihrer elterlichen Herkunft steuert (47). Störungen im genomischen Imprinting können zu Erkrankungen wie z.B. dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom, dem Angelman-Syndrom und dem Prader-Willi-Syndrom führen. Epigenetische Prozesse spielen zudem eine wichtige Rolle in der Stammzellbiologie und bei der Krebsentstehung.

Die am besten untersuchte epigenetische Modifikation von DNA in Säugern ist die Methylierung von Cyto-

sinen in CpG-Dinukleotiden. Die andere Hauptgruppe von epigenetischen Modifikationen umfasst posttranslationale Modifikationen von Histonen, zu denen die Azetylierung, Phosphorylierung, Ubiquitinierung und Methylierung zählen. Diese Veränderungen interagieren häufig miteinander, um die Chromatinstruktur und -funktion zu modifizieren (47). Die für die DNA-Methylierung verantwortlichen Enzyme werden DNA-Methyltransferasen (DNMTs) genannt, zu deren wichtigsten Vertretern die für die Aufrechterhaltung der Methylierung verantwortliche DNMT1 sowie die für die De-novo-Methylierung verantwortlichen DNMT3A und DNMT3B zählen (29, 31).

Die DNA-Methylierung wird in zwei verschiedenen Phasen des Lebenszyklus reprogrammiert (s. Abb. 1) (40). Dabei bleiben die während der Gametogenese im ersten Reprogrammierungsprozess etablierten Methylierungsmuster zur Steuerung des genomischen Imprintings von dem zweiten während der frühen Embryonalentwicklung stattfindenden Reprogrammierungsprozess unberührt und daher erhalten.

### Auswirkungen umweltbedingter Einflüsse auf epigenetische Prozesse

In der Vergangenheit wurde gezeigt, dass Umweltbedingungen die epigenetische Reprogrammierung beeinflussen können. So sind Methylierungsprozesse stark von der Verfügbarkeit von Methylgruppen und Kofaktoren abhängig und diese wiederum wird weitgehend durch die Aufnahme mit der Nahrung in vivo bzw. durch das Kulturmedium in vitro bestimmt. Methylgruppendonoren des menschlichen Stoffwechsels sind vor allem Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure und die Aminosäure Methionin. Sie sind für den Menschen essenzielle Nahrungsbestandteile.

Der perikonzeptionelle Abschnitt ist sehr vulnerabel für einen spezifischen Mangel an Vitamin B<sub>12</sub>, Folsäure und Methionin. Yajnik et al. (52) zeigten beim Menschen eine kindliche Insulinresistenz bei Vorliegen einer Imbalance zwischen Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure. Ein Mangel an Folsäure verursacht zum einen eine Hypomethylierung der DNA und zum anderen eine eingeschränkte

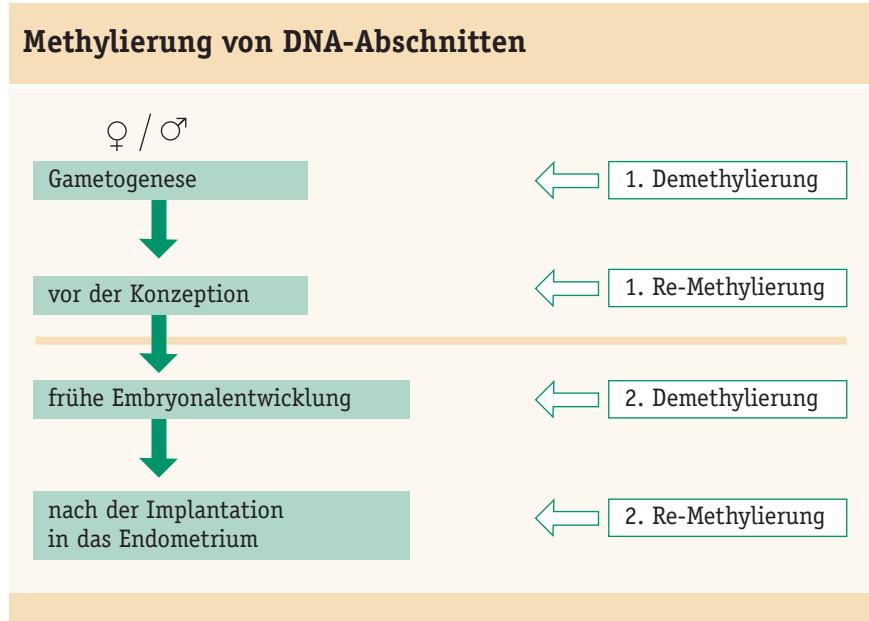


Abb. 1: Die Methylierung von DNA-Abschnitten ist ein epigenetischer Prozess, der durch Umweltfaktoren beeinflusst wird und eine wichtige Rolle in der Gametogenese sowie in der frühen Embryogenese und Ontogenese spielt.

DNA-Synthese und -Reparatur. Aber auch andere umweltbedingte Einflüsse können bei der Methylierungsreprogrammierung eine Rolle spielen. Verschiedene Studien geben erste Hinweise darauf, welche molekularen Mechanismen involviert sein könnten.

Wichtige Einblicke lieferten hierbei Untersuchungen an der „viable yellow“ Agouti(A(vy))-Maus. Bei dieser Maus-Mutante wird die Fellfarbe durch die variable ektopische Expression des Agouti-Gens reguliert. Die Expression dieses Gens wird wiederum durch ein Retrotransposon gesteuert. Es wurde gezeigt, dass eine folsäurehaltige Diät der Muttertiere während der Schwangerschaft über einen Anstieg der CpG-Methylierung am A(vy)-Locus phänotypische Veränderungen der A(vy)/a-Nachkommen induziert (50).

In Bezug auf die Entwicklung der Plazenta und damit auch für die embryonale und fetale Entwicklung scheinen geprägte Gene in der chromosomalen Region 11p15 (u.a. IGF2) eine kritische Rolle zu spielen (30). Die meisten Gene in dieser Region werden in der Plazenta exprimiert und unterliegen dem genomischen Imprinting.

Bestehen ungünstige Umweltbedingungen in utero im letzten Trimester der Schwangerschaft, kann das Kind bei der Geburt eine Wachstumsverzögerung aufweisen (1, 27). Diese SGA-Kinder unterliegen einem pathologischen Prozess, der durch eine Beeinträchtigung der plazentaren Versorgung bedingt ist. Bei SGA-Kindern finden sich später häufiger Störungen des Fettstoffwechsels, eine vorzeitige Adrenarche und das polyzystische Ovarsyndrom (PCO). Eine reduzierte Insulinsensitivität führt vermutlich zu verschiedenen anderen metabolischen Störungen wie Diabetes mellitus Typ 2, koronarer Herzkrankung, arterieller Hypertonie, zerebrovaskulären Ereignissen und Krebs (12, 17, 27). Beobachtet wurde auch

eine verringerte IGF1-Response auf Wachstumshormon bei SGA-Kindern (38). Insgesamt sind die metabolischen Veränderungen zurzeit noch recht unklar.

Bei gezielter Zufuhr von Glukokortikoiden während bestimmter Gestationsabschnitte wurde in Rattenmodellen gezeigt, dass die Nachkommen im späteren Leben eine Hypertension (28) und eine Insulinresistenz (33) entwickeln können. Bei den Nachkommen wurden zudem Veränderungen in der Genexpression im sich entwickelnden Gehirn und eine erhöhte Sensitivität für postnatalen Stress nachgewiesen (51). Bei Ratten führt überdies eine Mangelernährung während der Schwangerschaft möglicherweise zu Nachkommen, die im späteren Leben eine zentrale Adipositas, eine reduzierte Skelettmuskelmasse, eine veränderte Insulinsensitivität, einen veränderten hepatischen Metabolismus, eine reduzierte Zahl von Nephronen, Bluthochdruck und eine veränderte endotheliale Funktion kombiniert mit Veränderungen in der Appetitregulation, dem Aktivitätslevel und der neuroendokrinen Kontrolle (5, 26, 48) zeigen.

In diesem Zusammenhang wurde auch im Rattenmodell beobachtet, dass eine mütterliche diätetische Imbalance während der Schwangerschaft bei den Nachkommen zu einer gestörten Nephrogenese und Bluthochdruck führt (26, 53).

### **Diskordanz von monozygoten Gemini – bekanntes Phänomen in neuem Licht**

Die phänotypische Diskordanz von monozygoten Zwillingen wurde in der Vergangenheit zumeist auf unterschiedliche Umwelteinflüsse und Unterschiede in der DNA-Sequenz zurückgeführt. Neuere Studien weisen hingegen auf die Bedeutung von epigenetischen Unterschieden als weitere Ursache für diese Diskordanz hin.

In einer hochaktuellen Studie führten Kaminsky et al. (20) eine Mikroarray-basierte Analyse der DNA-Methylierung von Leukozyten, Wangenschleimhautzellen und Darmbiopsien von 114 monozygoten Zwillingen im Vergleich zu Leukozyten und Wangenschleimhautzellen von 80 dizygoten Zwillingen durch. Dabei wurden in allen untersuchten Geweben in einem hohen Maße Unterschiede in der Methylierung bei monozygoten Ko-Zwillingen nachgewiesen.

In einer Arbeit von Oates et al. (35) wurde ein monozygoten Zwillingenpaar beschrieben, das diskordant für das sogenannte „Caudal Duplication Syndrome“ war und keine Mutation des bei dieser Erkrankung involvierten AXIN1-Gens zeigte. Interessanterweise fand sich aber beim betroffenen Zwilling eine signifikant erhöhte Methylierung des AXIN1-Promotors als vermutliche Ursache der Erkrankung.

Weitere Studien konzentrierten sich auf spezifische epigenetische Phänomene wie das genomische Imprinting und die X-Inaktivierung. Die präferenzielle Inaktivierung eines X-Chromosoms („skewed X-inactivation“) wurde dabei bereits mehrfach als Ursache für die Diskordanz von monozygoten Zwillingen bezüglich des Auftretens von X-gebundenen genetischen Erkrankungen wie z.B. dem Fragilen X-Syndrom, der Muskeldystrophie Duchenne, der Achromasie und der Hämophilie beschrieben (19, 24, 42, 54).

### **Exemplarischer Mechanismus perinataler Fehlprogrammierung und klinische Folgen**

Wie kann der intrauterine Einfluss der Ernährungs- und Gesundheitssituation der Mutter auf die Entstehung von Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter mechanistisch erklärt werden? Hierzu existieren bereits Modelle, die auch eine Beteiligung von epigenetischen Prozessen plausibel erscheinen lassen.

Feten mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) zeigen durch Beeinträchtigung der placentaren 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit signifikant erhöhten AT-II-Serumspiegeln bei unveränderter AT-II-Rezeptordichte. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse ist aktiviert. Die Kortisolkonzentration ist bedingt durch den Mangel an placentarer 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase beim Feten erhöht, da ein Abbau von Kortisol und Kortikosteron in seine inaktiven Metabolite nicht erfolgt. Dies führt zu erheblichen Veränderungen der Anpassungsvorgänge beim Feten. Diese intrauterin sich determinierenden Fehlfunktionen diverser Regelsysteme, die einem biokybernetischen Regelkreislauf ähneln, finden ein mögliches Erklärungsmodell im NEIS (Neuro-Endokrino-Immun-System) nach Plagemann (37). Hier werden die Weichen für die sich später im adulten Alter etablierenden Folgekrankheiten wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinaemie, Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas gestellt. IUGR-Feten durchlaufen intrauterine Kompensationsmechanismen in morphologischen, pathobiochemischen und pathophysiologischen Bereichen, insbesondere im Gefäßaufbau und in der Gefäßelastizität. Diese Veränderungen führen zu einer endokrinen Stressantwort.

Die unbalancierte perikonzeptionelle maternale Ernährung führt zu einem erhöhten fetalen Kortisolspiegel und verändert die Expression des Glukokortikoidrezeptors. Dieser beeinflusst das Wachstum und die Entwicklung der fetalen Organe. Solche Veränderungen bedingen eine Frühgeburtlichkeit und den Langzeiteffekt auf viele Organe (4).

### Epigenetik und Geburt

Einige Publikationen weisen auf einen Zusammenhang von Kaiserschnitt und einem erhöhten Risiko für Asthma, Allergien, Typ-1-Diabetes, kindliche Leukämie und Hodentumoren hin (6–8, 14, 21, 32, 36, 41, 46).

Erst kürzlich wurde in einer schwedischen Arbeit bei 21 vaginal und 16 per Sectio caesarea Neugeborenen die DNA-Methylierung in Leukozyten zum Zeitpunkt der Geburt und 3–5 Tage später untersucht. Die im Nabelschnurblut zum Zeitpunkt der Geburt gemessene DNA-Methylierung war bei den per Sectio geborenen Kindern deutlich höher als bei den vaginal geborenen Kindern ( $p < 0,001$ ). Am postnatalen Tag 3–5 war die in peripherem Blut gemessene Methylierung hingegen bei den per Sectio geborenen Kindern nicht mehr erhöht und im Vergleich zu den vaginal geborenen Kindern nicht mehr signifikant unterschiedlich. Dies wurde als Hinweis für einen nachteiligen perinatalen Stress gewertet (43).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die Widerstandsfähigkeit und/oder das Kompensationspotenzial der epigenetischen DNA-Signatur dafür verantwortlich sind, dass sich nur bei bestimmten Kindern nach Sectio die oben erwähnten Erkrankungen manifestieren (45). Diese und viele andere offene Fragen werden noch zu klären sein.

### Ausblick

Die Epigenetik als Erklärungsmodell für induzierte Veränderungen in der Perinatalperiode nimmt konkretere Gestalt an. Die Zukunft wird uns weitere Einblicke in dieses Gebiet ermöglichen. Hieraus ergeben sich mögliche neue positive therapeutische Einflussbereiche in der Begleitung von Schwangerschaften durch den Frauenarzt, die in ihrem Ausmaß zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht endgültig absehbar sind. Aktuell kann die Schwangere bereits im Sinne einer Vermeidungsstrategie auf eine mögliche durch ihre Lebensführung verursachte Krankheitsbelastung für ihr Kind hingewiesen werden.

### Literatur

1. Albertsson-Wikland K, Karlberg J: Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Suppl* 399 (1994) 4–70.
2. Barker DJ, Osmond C: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1 (1986) 1077–1081.



3. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH et al.: Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 350 (2004) 865–875.
4. Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulis CD et al.: Brief undernutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology* 144 (2003) 2933–2940.
5. Brawley L, Itoh S, Torrens C et al.: Dietary protein restriction in pregnancy induces hypertension and vascular defects in rat male offspring. *Pediatr Res* 54 (2003) 83–90.
6. Cardwell CR, Stene LC, Joner G et al.: Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-analysis of observational studies. *Diabetologia* 51 (2008) 726–735.
7. Cnattingius S, Zack M, Ekblom A et al.: Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4 (1995) 441–445.
8. Cook MB, Graubard BI, Rubertone MV, et al.: Perinatal factors and the risk of testicular germ cell tumors. *Int J Cancer* 122 (2008) 2600–2606.
9. Cooper C, Fall C, Egger P et al.: Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 56 (1997) 17–21.
10. Dörner G: Problems and terminology of functional teratology. *Acta Biol Med Germ* 34 (1974) 1093–1095.
11. Engel C, Simon J, Schwuchow C et al.: Screening auf Gestationsdiabetes – eine prospektive Multicenterstudie in Ostthessen. *Diabetologie* 1 (2006) S56.
12. Facchini FS, Hua N, Abbasi F et al.: Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 3574–3578.
13. Gluckman PD, Hansen MA, Cooper C et al.: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359 (2008) 61–73.
14. Hakansson S, Kallen K: Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy* 33 (2003) 757–764.
15. Hales CN, Barker DJ: Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35 (1992) 595–601.
16. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD et al.: Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 (2008) 17046–17049.
17. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM et al.: Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 402–406.
18. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG et al.: Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 356 (2007) 2053–2063.
19. Jørgensen AL, Philip J, Raskind WH et al.: Different patterns of X inactivation in MZ twins discordant for red-green color-vision deficiency. *Am J Hum Genet* 51 (1992) 291–298.
20. Kaminsky ZA, Tang T, Wang SC et al.: DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins. *Nat Genet* 42 (2009) 240–245.
21. Kaye SA, Robinson LL, Smithson WA et al.: Maternal reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 68 (1991) 1351–1355.
22. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI 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 (2005) 980–987.
23. Kleinwächter H for the Diabetes Working Group of the Ministry of Health of Schleswig-Holstein, Kiel, Germany: The government sponsored model project Gestational Diabetes (GDM) Schleswig-Holstein: Prevalence and foetal outcome in unselected pregnant women following the successful implementation of screening for GDM. *Diabetologia* 43 Suppl 1 (2000) A56.
24. Kruyer H, Milà M, Glover G et al.: Fragile X syndrome and the (CGG)<sub>n</sub> mutation: two families with discordant MZ twins. *Am J Hum Genet* 54 (1994) 437–442.
25. Kurth BM: Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS). *Bundergesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50 (2007) 736–743.
26. Langley-Evans SC, Welham SC, Jackson AA: Fetal exposure to a maternal low protein diet impairs nephrogenesis and promotes hypertension in the rat. *Life Sci* 64 (1999) 965–974.
27. Leger J, Levy-Marchal C, Bloch J et al.: Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* 315 (1997) 341–347.
28. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes SC et al.: Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 64 (1996) 412–418.
29. Li E: Chromatin modification and epigenetic reprogramming in mammalian development. *Nat Rev Genet* 3 (2002) 662–673.
30. Maccani MA, Marsit CJ: Epigenetics in the placenta. *Am J Reprod Immunol* 62 (2009) 78–79.
31. Manoharan M, Ramachandran K, Soloway MS et al.: Epigenetic targets in the diagnosis and treatment of prostate cancer. *Int Braz J Urol* 33 (2007) 11–18.
32. Metsala J, Kilkinen A, Kaila M et al.: Perinatal factors and the risk of asthma in childhood – a population-based register study in Finland. *Am J Epidemiol* 168 (2008) 170–178.
33. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ et al.: Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 101 (1998) 2174–2181.
34. Osmond C, Barker DJ, Winter PD et al.: Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 307 (1993) 1519–1524.
35. Oates NA, van Vliet J, Duffy DL et al.: Increased DNA methylation at the Axin1 gene in a monozygotic twin from a pair discordant for a caudal duplication anomaly. *Am J Hum Genet* 79 (2006) 155–162.
36. Pistiner M, Gold DR, Abdulkerim H et al.: Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 122 (2008) 274–279.
37. Plagemann A: Fetale Programmierung und funktionelle Teratologie. In: Ganten D, Ruckpaul K: *Molekulargenetische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen*. Springer Verlag (2005) 325–344.
38. Ranke MB: Sensitivity to IGF-I in short children born small for gestational age. *J Endocrinol Invest* 29 1 Suppl (2006) 21–26.
39. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW: Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 295 (1976) 349–353.
40. Reik W, Dean W, Walter J: Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 293 (2001) 1089–1093.
41. Roduit C, Scholtens S, de Jongste JC et al.: Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax* 64 (2009) 107–113.
42. Rosa A, Picchioni MM, Kalidindi S et al.: Differential methylation of the X-chromosome is a possible source of discordance for bipolar disorder female monozygotic twins. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B (2008) 459–462.
43. Schlinzig T, Johansson S, Gunnar A et al.: Epigenetic modulation at birth – altered DNA-methylation in white blood cells after Caesarean section. *Acta Paediatrica* 98

- (2009) 1096–1099.
44. Smith CA: The effect of wartime starvation in Holland upon pregnancy and its product. *Am J Obstet Gynecol* 53 (1947) 599–508.
  45. Szyf M: Early life, the epigenome and human health. *Acta Paediatrica* 98 (2009) 1082–1084.
  46. Tollanes MC, Moster D, Daltveit AK et al.: Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatrics* 153 (2008) 112–116.
  47. Van der Maarel SM: Epigenetic mechanisms in health and disease. *Ann Rheum Dis* 67 (2008) Suppl 3: iii97–iii100.
  48. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS et al.: Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279 (2000) E83–E87.
  49. Waddington C: "The epigenotype". *Endeavour* 1 (1942) 18–20.
  50. Waterland RA, Jirtle RL: Transportable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 23 (2003) 5293–5300.
  51. Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC: Prenatal glucocorticoid programming of brain corticoid receptors and corticotrophin-releasing hormone: possible implications for behaviour. *Neuroscience* 104 (2001) 71–79.
  52. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA et al.: Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 51 (2008) 29–38.
  53. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM: Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 47 (2006) 502–508.
  54. Zneimer SM, Schneider NR, Richards CS: In situ hybridization shows direct evidence of skewed X inactivation in one of monozygotic twin females manifesting Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 45 (1993) 601–605.



## Für die Autoren

**Dr. med.**

**Harald Lehnen**

Chefarzt der Frauenklinik  
Städtische Kliniken Mönchengladbach

Betriebsstätte:

Elisabeth-Krankenhaus Rheydt

Hubertusstr. 100

41239 Mönchengladbach

harald.lehnen@sk-mg.de