



Geschlechtsspezifische Aspekte einer Fetalen Programmierung im soziokulturellen Kontext

Maike Pincus

Charité, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

'Fetale Programmierung'

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHLD



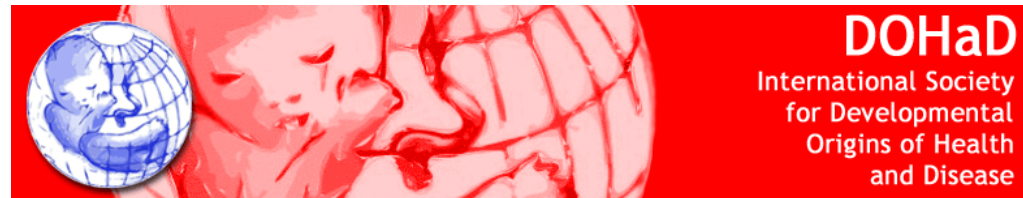
1. Funktionelle Teratogenität (G. Dörner)

2. Fetale Programming (D. Barker)

- thrifty metabolism

→ koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas

3.



Geburtskohorte

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD

1. Trimester

- Rekrutierung
- Hormonanalysen
- psychosoziale Fragebögen

SS-Verlauf

- Dokumentation von Komplikationen

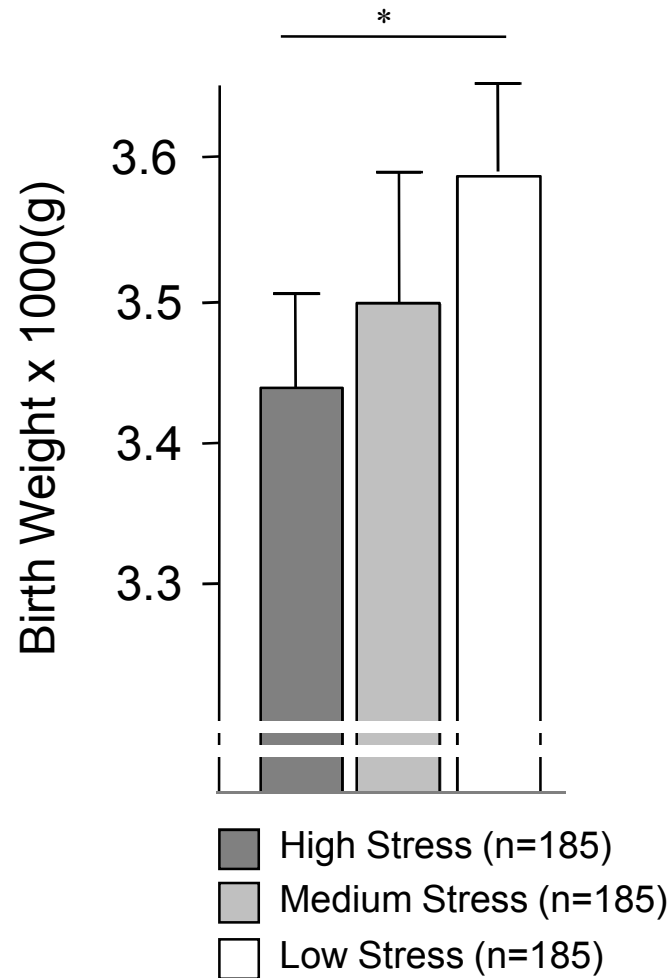
Geburt

- Geburtsgewicht



Stress und Geburtsgewicht (GG)

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD



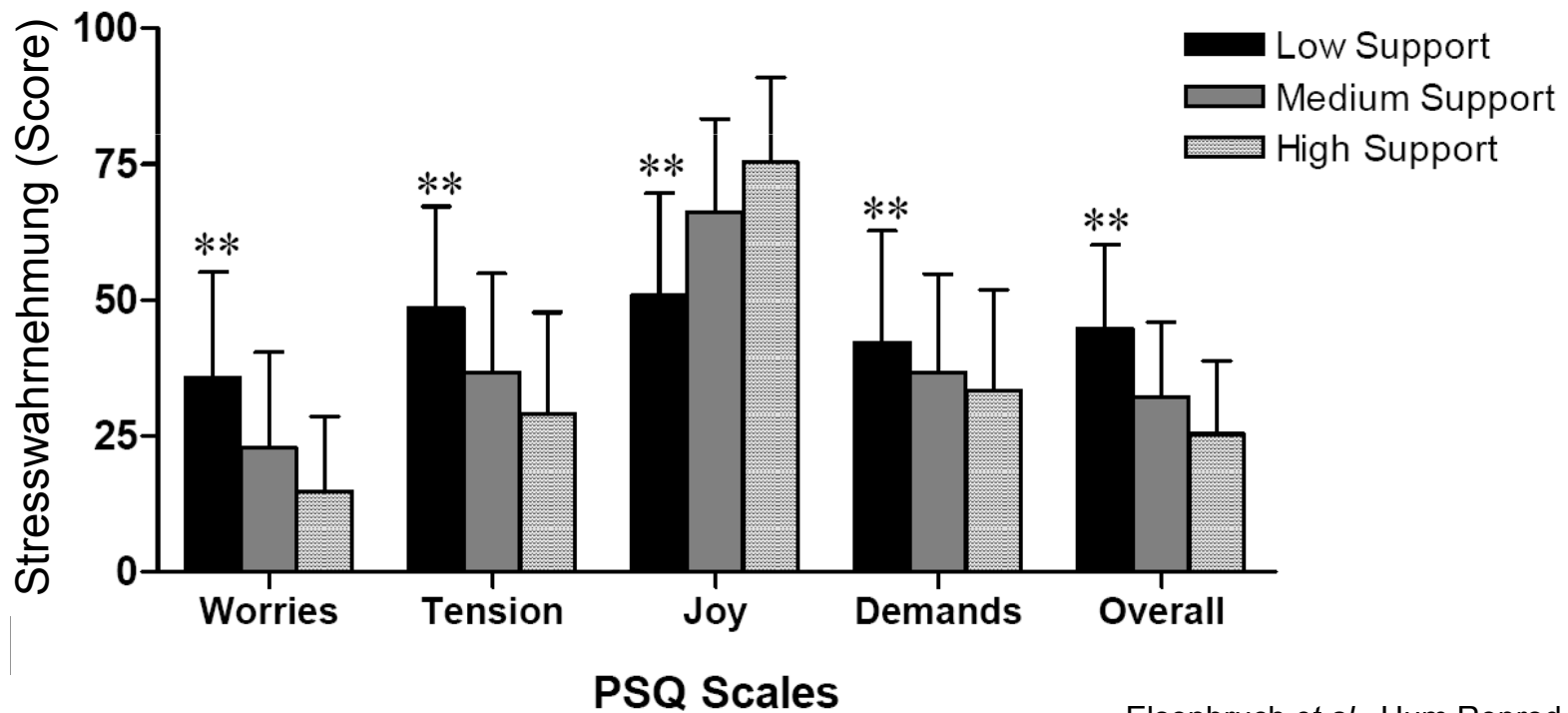
* Gestational age at time of delivery \geq 37 weeks

Soziale Unterstützung, Stress, Rauchen und GG

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD

	Group	Low Support	High Support	P ⁺
Child body weight (in g) *	Non-smoker	3418 ± 384	3542 ± 503	0.001
	Smoker	3175 ± 453	3571 ± 409	0.078

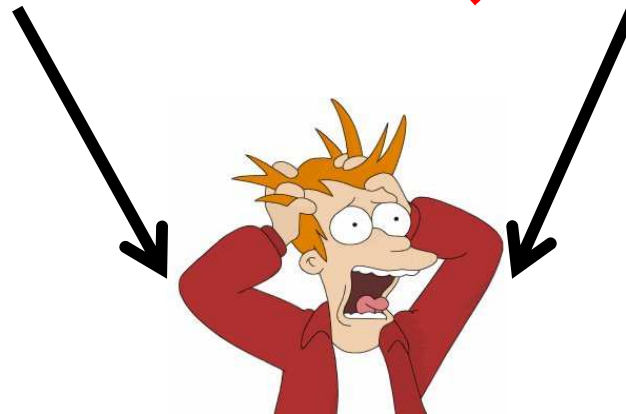
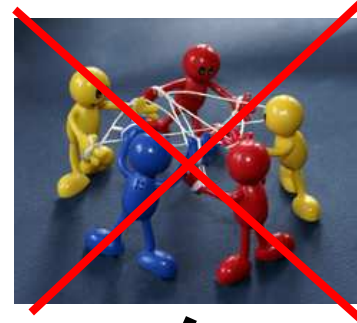
*presented as mean ± standard deviation



Elsenbruch *et al.*, Hum Reprod (2006)

Soziale Unterstützung, Stress, Rauchen und GG

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD



Geburtsgewicht ↓

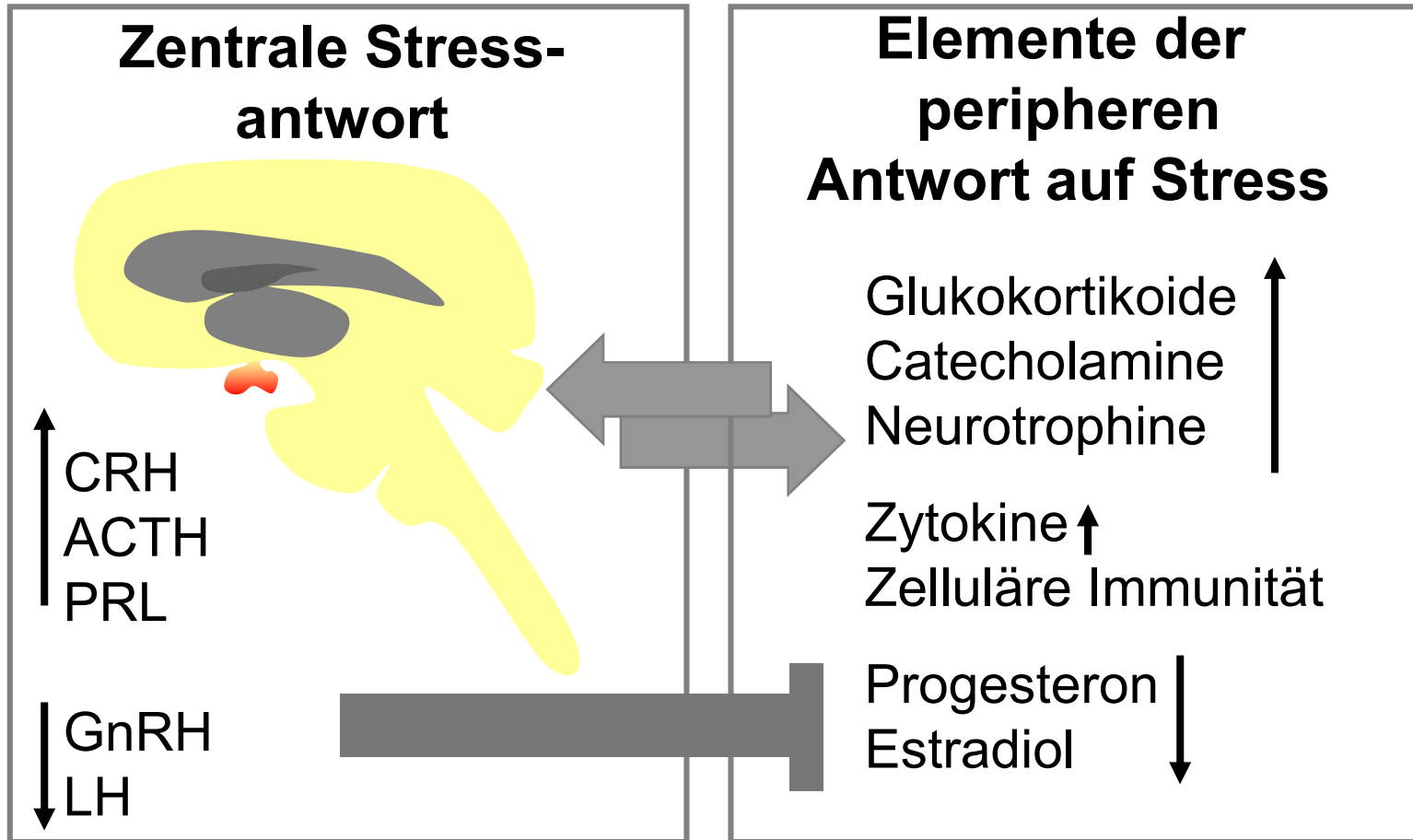
Progesteron und Atopische Dermatitis

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD



'black box'





Geburtskohorte

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD

1. Trimester

- Rekrutierung
- Hormonanalysen
- psychosoziale Fragebögen

SS-Verlauf

- Dokumentation von Komplikationen

Geburt

- Geburtsmodus
- Geburtsgewicht

Jährlicher Kontakt

- Inzidenz von Erkrankungen (atopische Dermatitis)



Progesteron und Atopische Dermatitis

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD

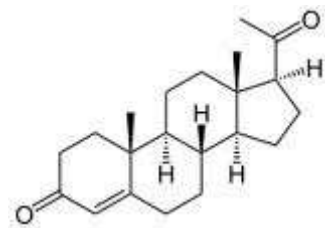
Parameters	Boys (n=149)			Girls (n=124)		
	Crude OR ^a	95% CI	p-Value	Crude OR ^a	95% CI	p-Value
<i>Endocrine</i>						
Progesterone (ng/ml) *	0.99	0.93-1.06	0.78	0.83	0.73-0.94	0.004
Estradiol (ng/ml) *	1.00	0.99-1.00	0.87	1.00	0.99-1.00	0.40
<i>Parental</i>						
2 allergic parents	5.22	1.43-19.1	0.01	4.30	0.56-32.9	0.16
1 allergic parent	3.03	0.97-9.44	0.05	0.63	0.20-2.03	0.44
No allergic parent	1	-	-	1	-	-
<i>Environmental</i>						
Maternal smoking (pregnancy)						
Yes	n.e.	n.e.	n.e.	0.44	0.07-2.98	0.40
No	n.e.	n.e.	n.e.	1	-	-
Postnatal parental smoking						
Regular	1.16	0.32-4.26	0.82	1.11	0.30-4.18	0.88
Irregular	n.e.	n.e.	n.e.	2.45	0.33-17.9	0.38
Never	1	-	-	1	-	-
Older vs. no older siblings	0.85	0.40-1.80	0.67	0.85	0.40-1.80	0.67
Cat ownership						
Yes	0.85	0.20-3.57	0.82	0.31	0.06-1.71	0.18
No	1	-	-	1	-	-

Log. Regressionsanalyse, * = per unit increase

Pincus *et al.*, JACI 2010

Progesteron und Atopische Dermatitis

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD



Progesteron



CHILD Studie

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD



The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study

Ziel n = 5.000 Kinder

Aktueller Rekrutierungsstand n = 1200 Kinder

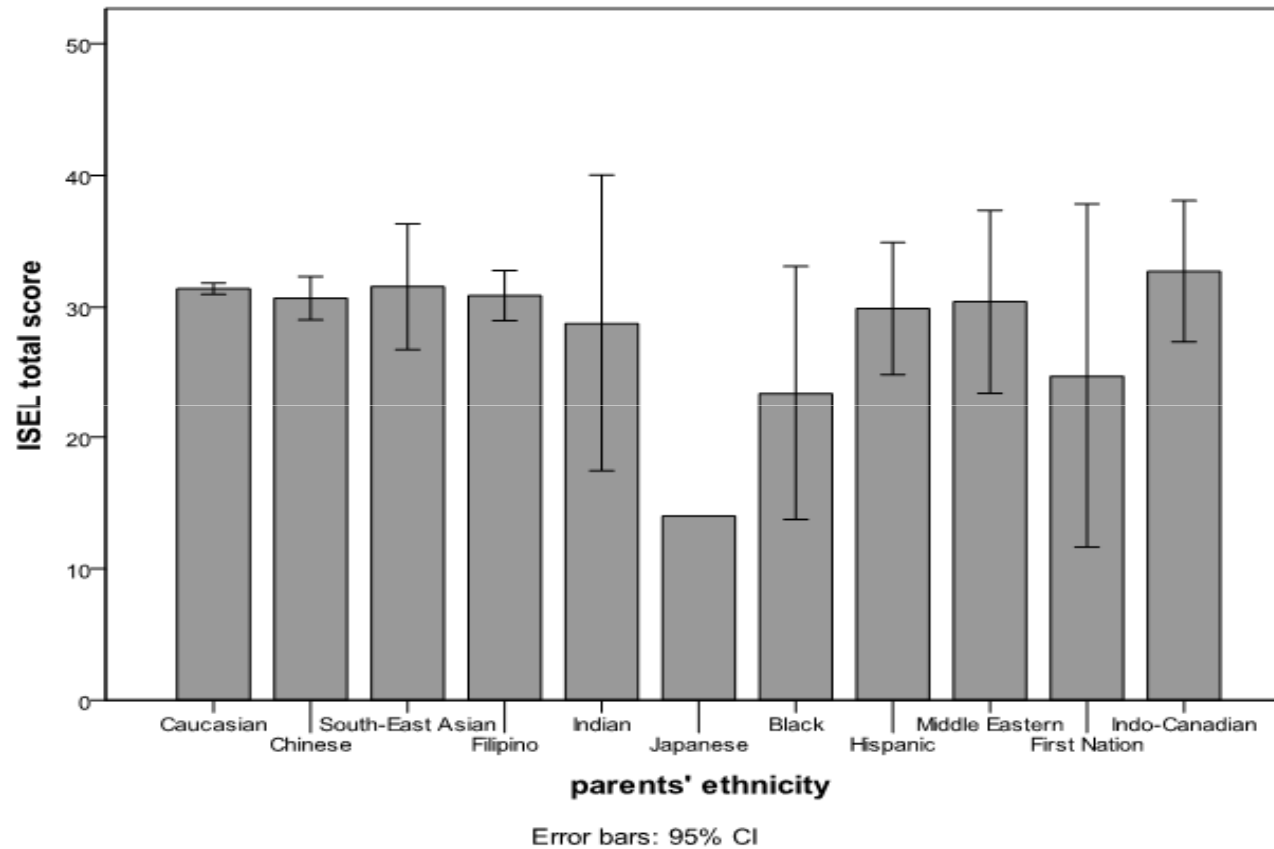
TransCoop-Programm der Alexander von Humboldt



Stiftung / Foundation

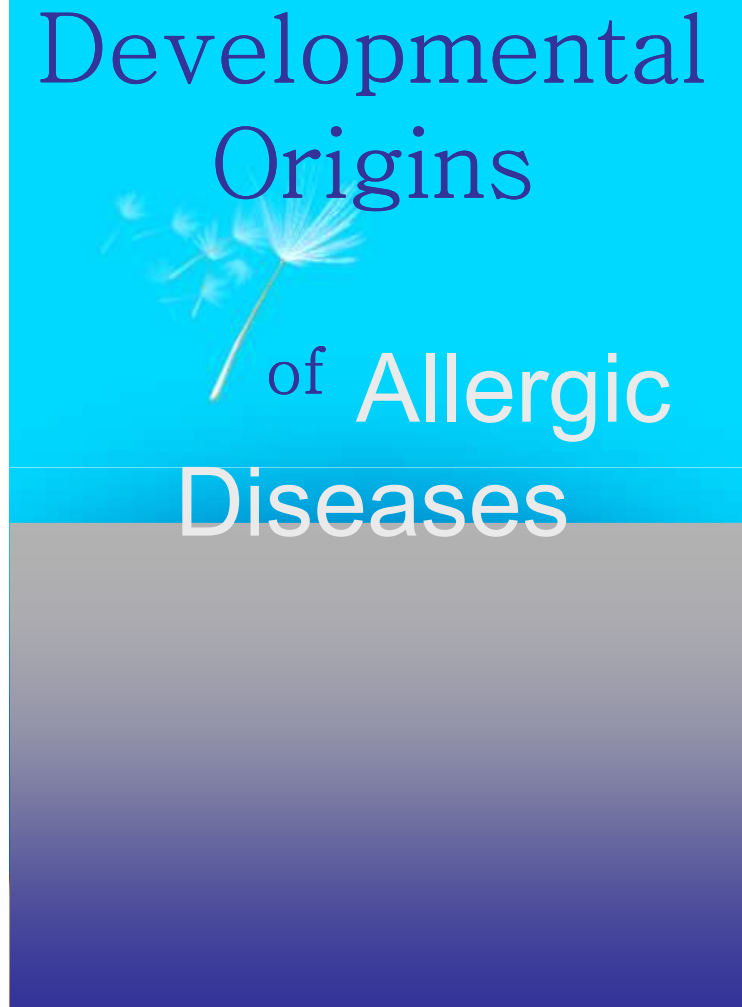
Soziale Unterstützung und Ethnizität

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD



Stress und Ethnizität, GG und Ethnizität

Fetale Programmierung – Geburtskohorte: Geburtsgewicht – Atopische Dermatitis – CHILD



Associations among **maternal childhood socioeconomic status, cord blood IgE levels, and repeated wheeze in urban children**

Michelle J. Sternthal, PhD,^a Brent A. Coull, PhD,^b Yueh-Hsiu Mathilda Chiu, ScD,^a Sheldon Cohen, PhD,^c and Rosalind J. Wright, MD, MPH^{d,*} *Boston, Mass, and Pittsburgh, Pa*





Emilia Solano und Christian Brünahl



Evelin Hagen



Petra Arck und Sandra Blois



Isabel Hartwig



Robert Bosch Stiftung



Stress-Exposition im Mausmodell

Lärmstress, Einsekundengeräusch mit 75 dB, 4 x pro Minute über 24 Stunden



Hormon-Antwort

Corticosterone ↑
ACTH ↑
CRH ↑

Verhalten

Ängstlichkeit ↑
depressives Verhalten ↑
Koordinierung ↓

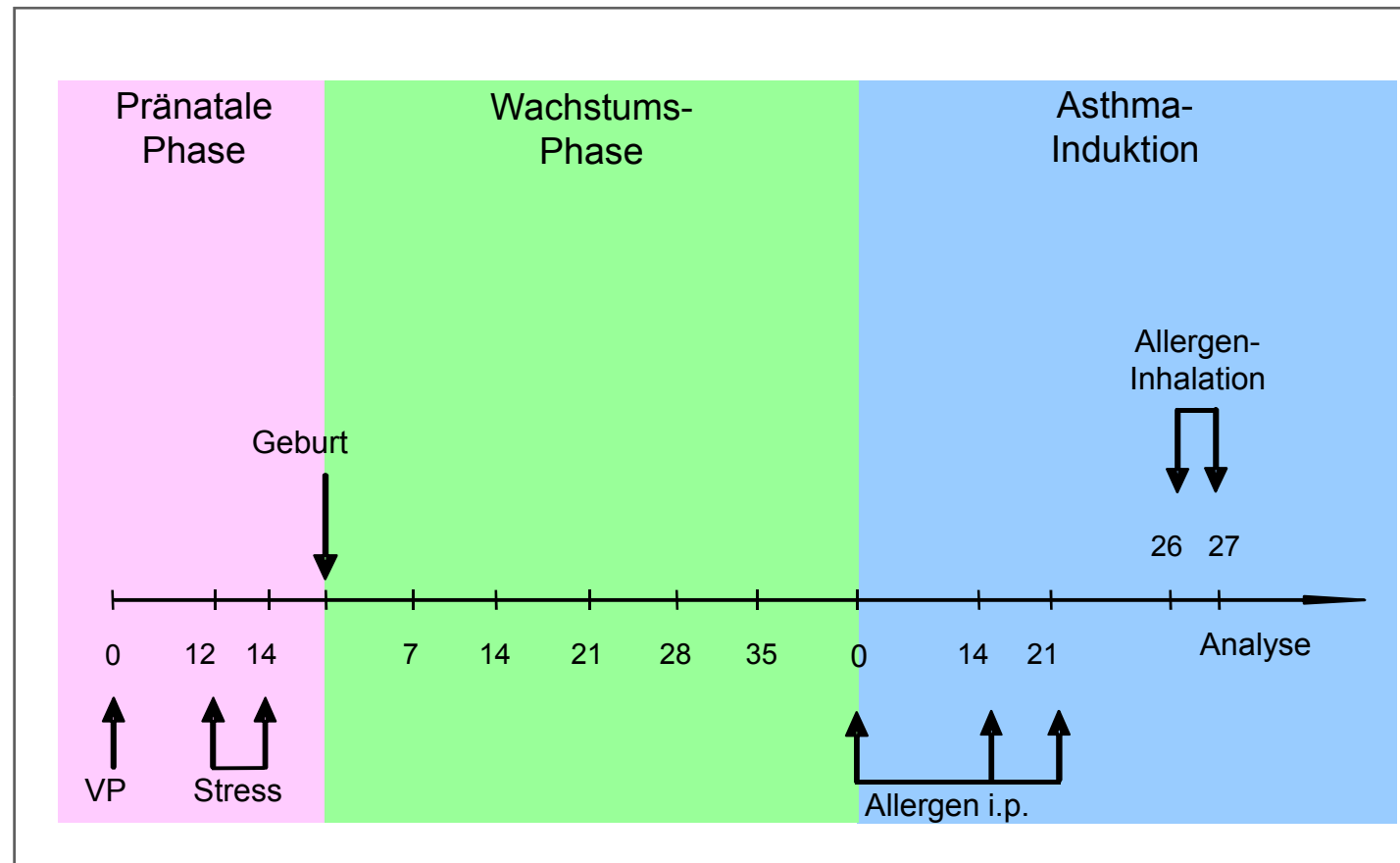
Ernährung

Futteraufnahme ↑
Trinkverhalten =

Gewicht

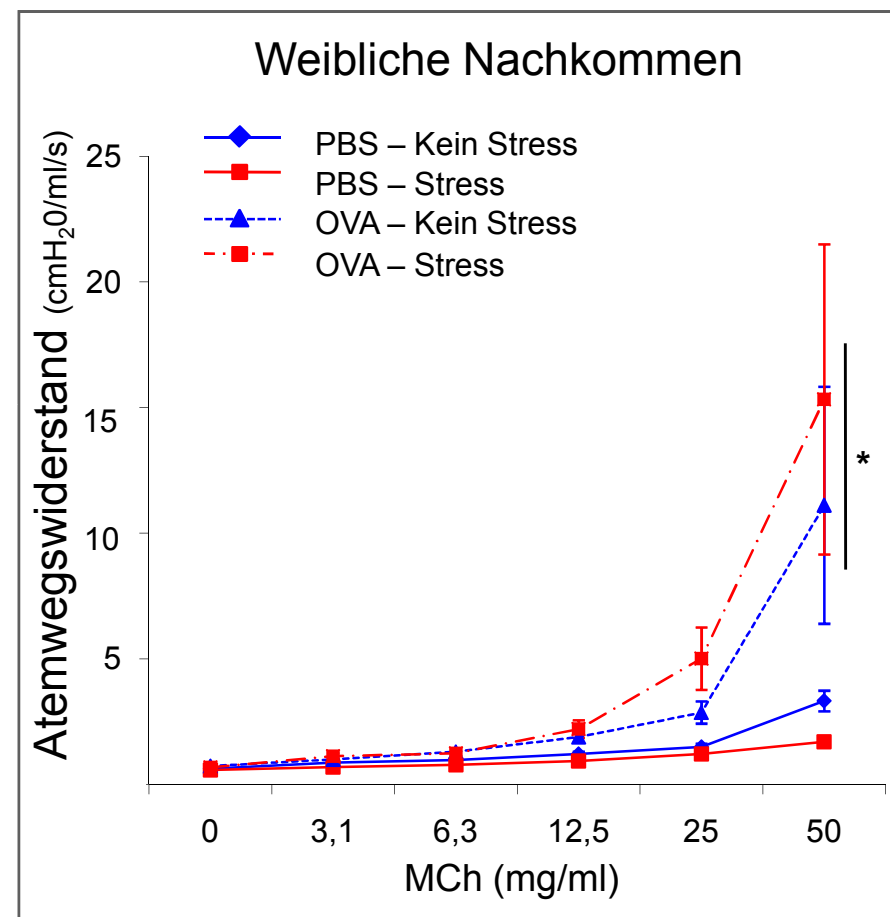
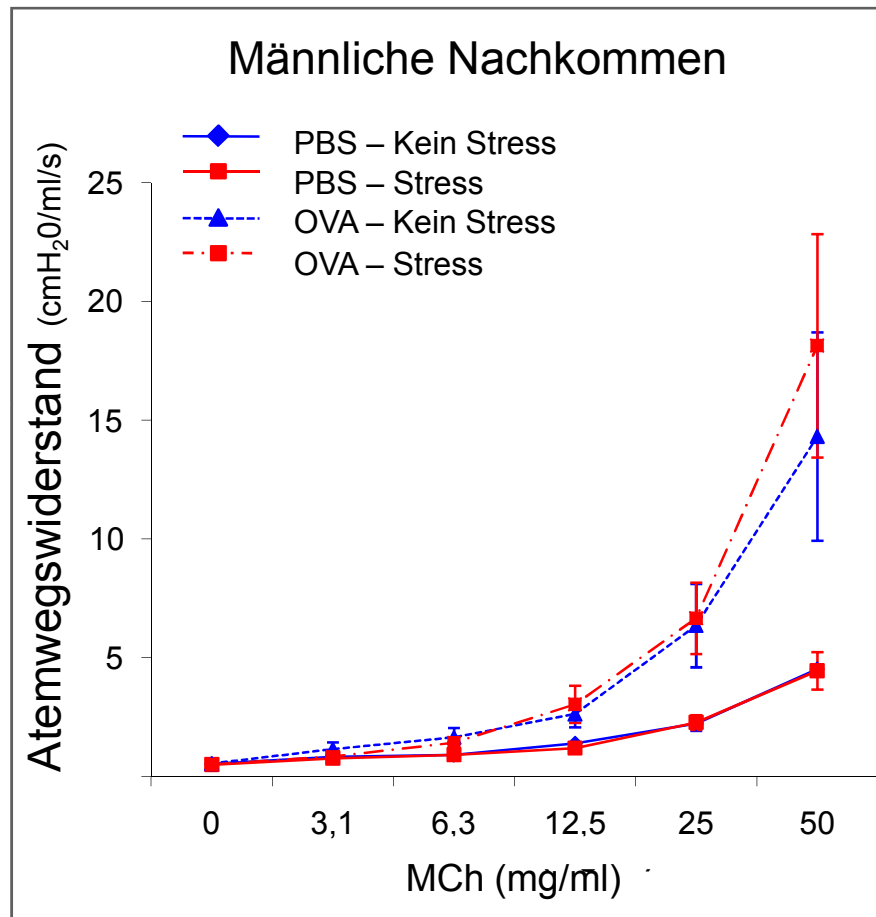
↓

Pränataler Stress- Das Mausmodell



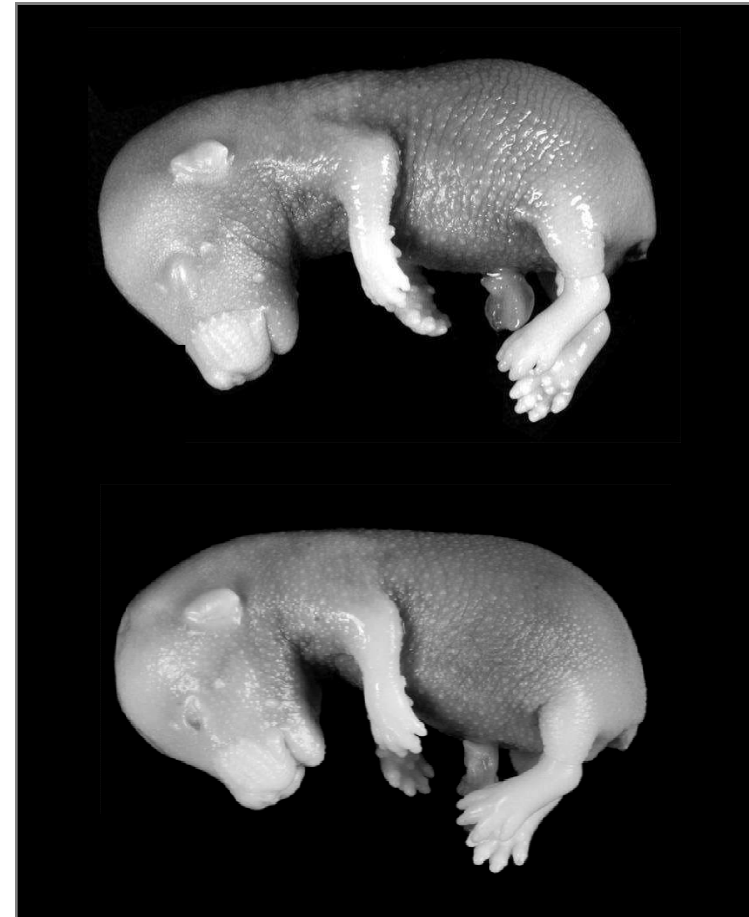
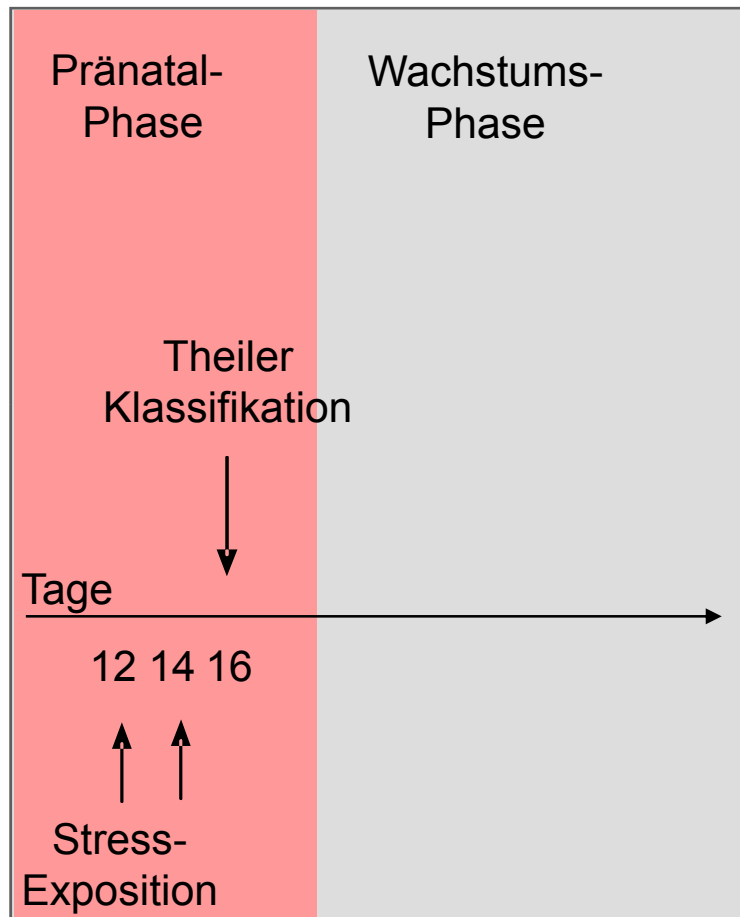
Pincus-Knackstedt *et al.*, J Immunol (2006)

Pränatale Stress-Exposition beeinflusst die Atemwegsreagibilität geschlechtsspezifisch



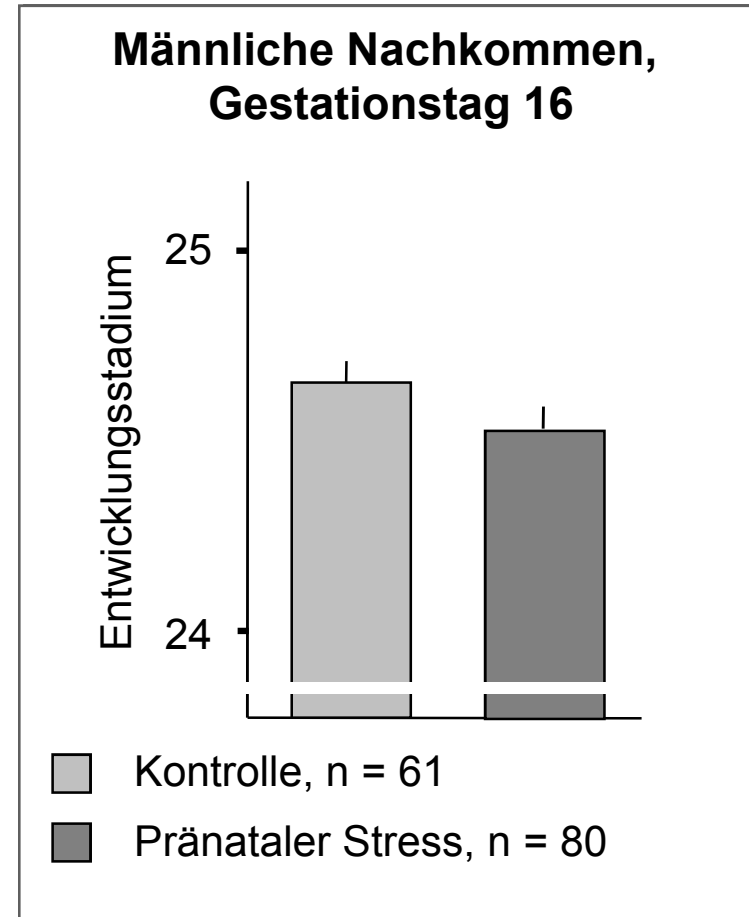
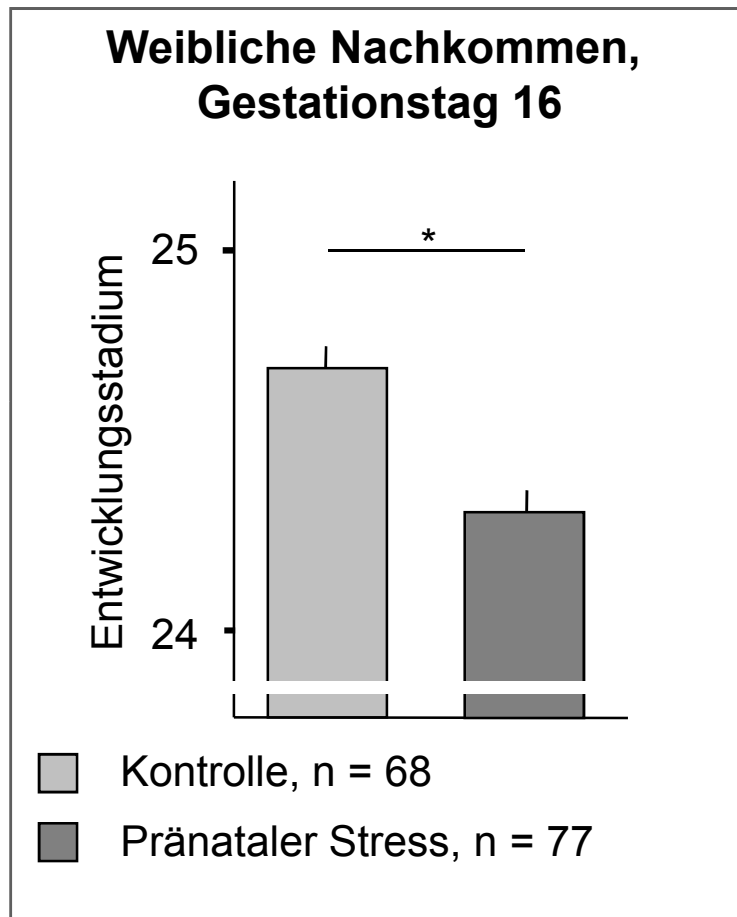
Pincus, Brünahl & Arck (unpubliziert)

Embryonale Entwicklungsstadien der Maus: Theiler-Klassifikation



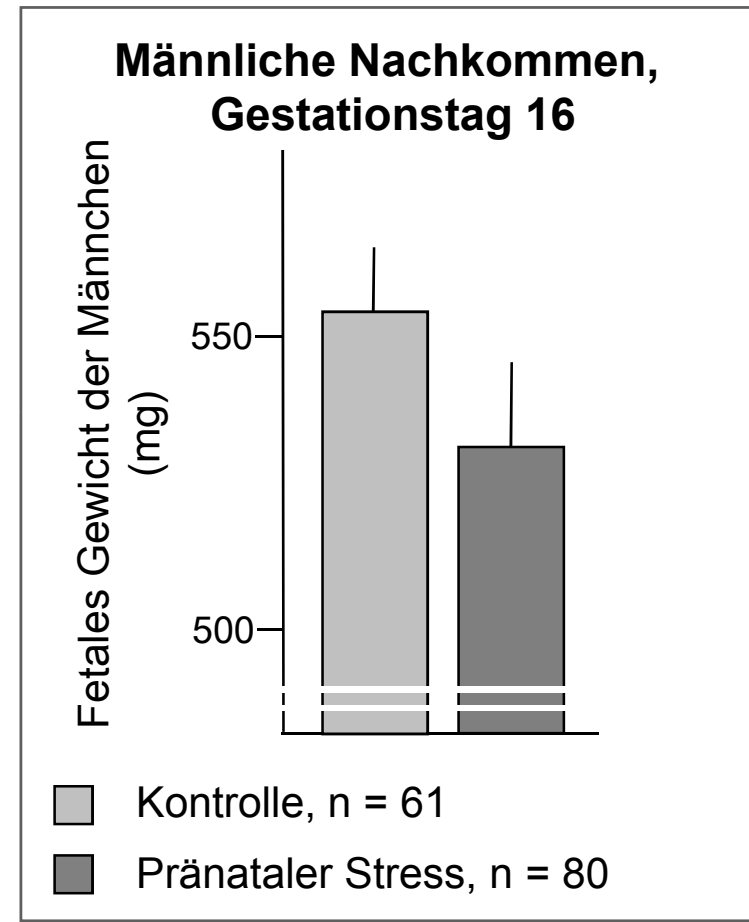
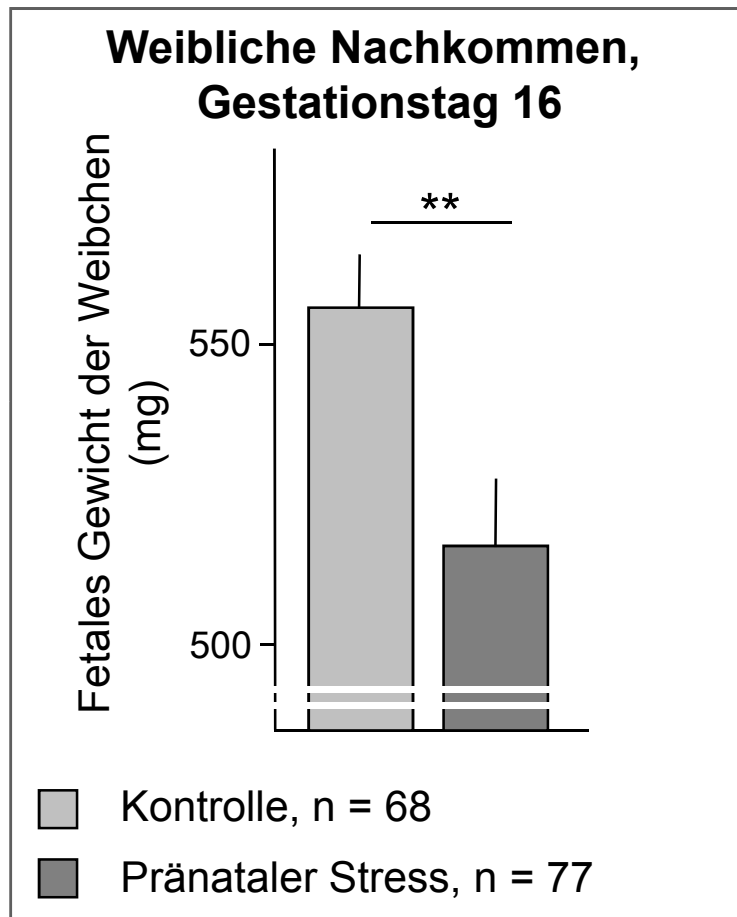
Solano & Arck (unpubliziert)

Pränataler Stress beeinträchtigt verstärkt die weiblichen Nachkommen



Solano & Arck (unpubliziert)

Pränataler Stress beeinträchtigt verstärkt die weiblichen Nachkommen



Solano & Arck (unpubliziert)



Prospektive Geburtskohorte (n=988)

1. Trimester

- Rekrutierung
- Hormonanalysen
- psychosoziale Fragebögen

SS-Verlauf

- Dokumentation von Komplikationen

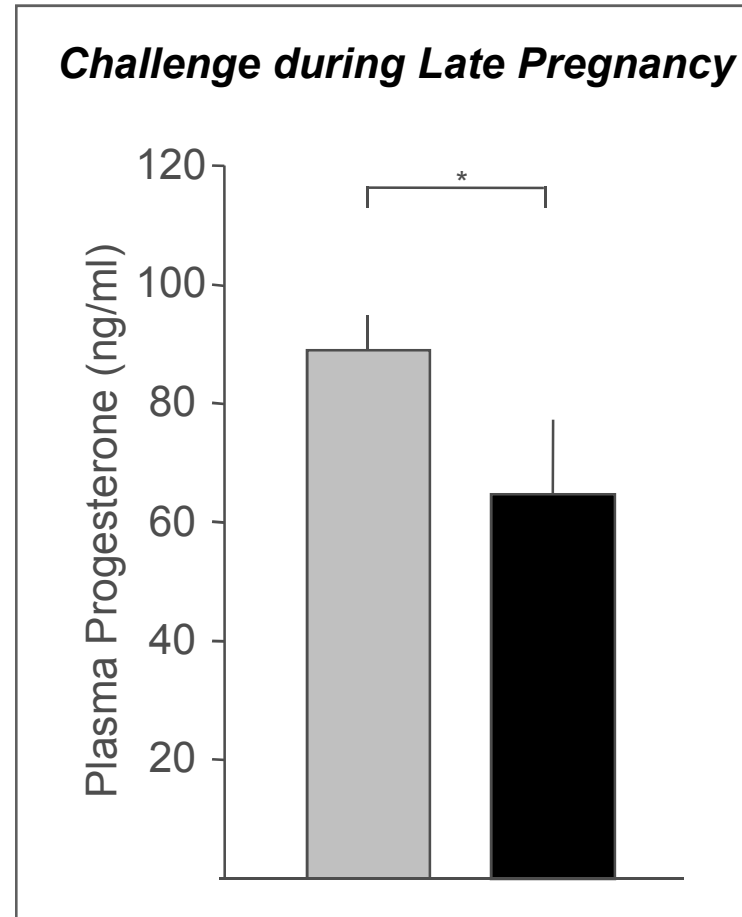
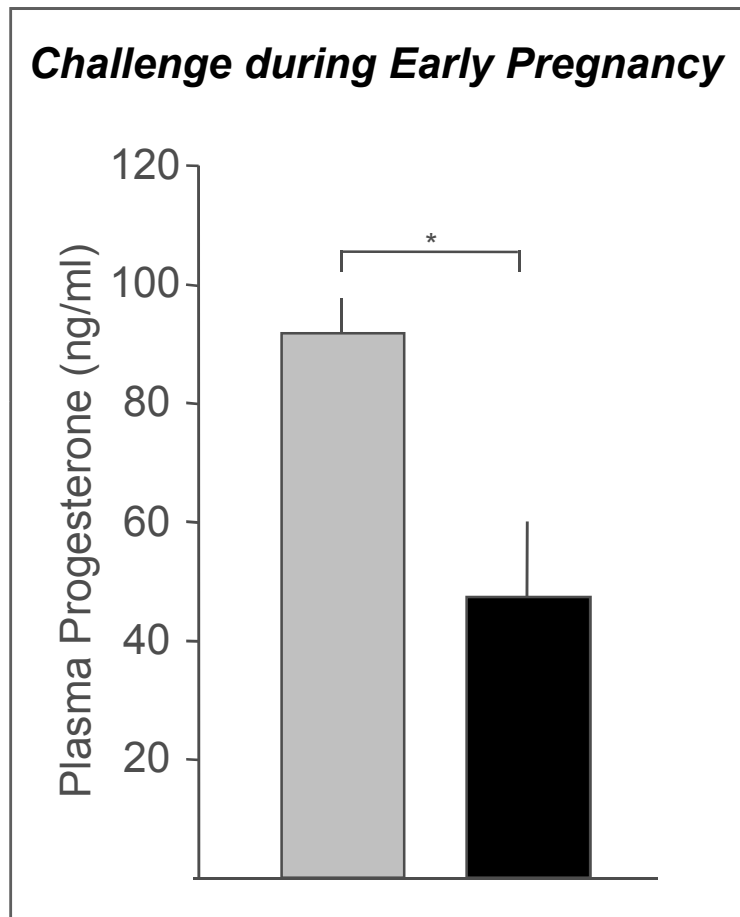


Progesteron, BMI und Stresswahrnehmung in der frühen Schwangerschaft (4.-7- Woche)

<i>Parameter</i>	<i>Normally progressing pregnancy</i>	<i>Subsequent spontaneous abortion</i>
Age, median (years)	29.6 (297)	31.2 (38)
BMI, median (kg/m ²)	22.1 ^a (288)	20.6 ^a (37)
Progesterone, median (ng/ml)	14.7 ^b (298)	12.7 ^b (37)
QoL-SF12, median (PCS)	52.0 (286)	51.7 (38)
Previous miscarriage (%)	25.3 (150)	20.8 (24)
Living with partner (%)	97.6 (292)	97.4 (38)
University degree (%)	32.4 (296)	44.7 (38)
ADS (score)	10.0 (290)	9.2 (38)
Social support (score)	4.73 (295)	4.73 (38)
PSQ (score)	28.8 (292)	31.7 (37)
PSQ demands (score)	33.3 ^c (295)	40.0 ^c (37)
Chronic disease ^d (%)	9.4 (298)	15.8 (38)
Medication ^e (%)	10.1 (298)	5.3 (38)
Employed (%)	83.4 (296)	73.7 (38)

Values in parentheses are the number of study participants for whom data were available. Values not in parentheses are median values, unless otherwise stated. Values with the same superscript letter are significantly different: ^a*P* = 0.024, ^b*P* = 0.037, ^c*P* = 0.024.

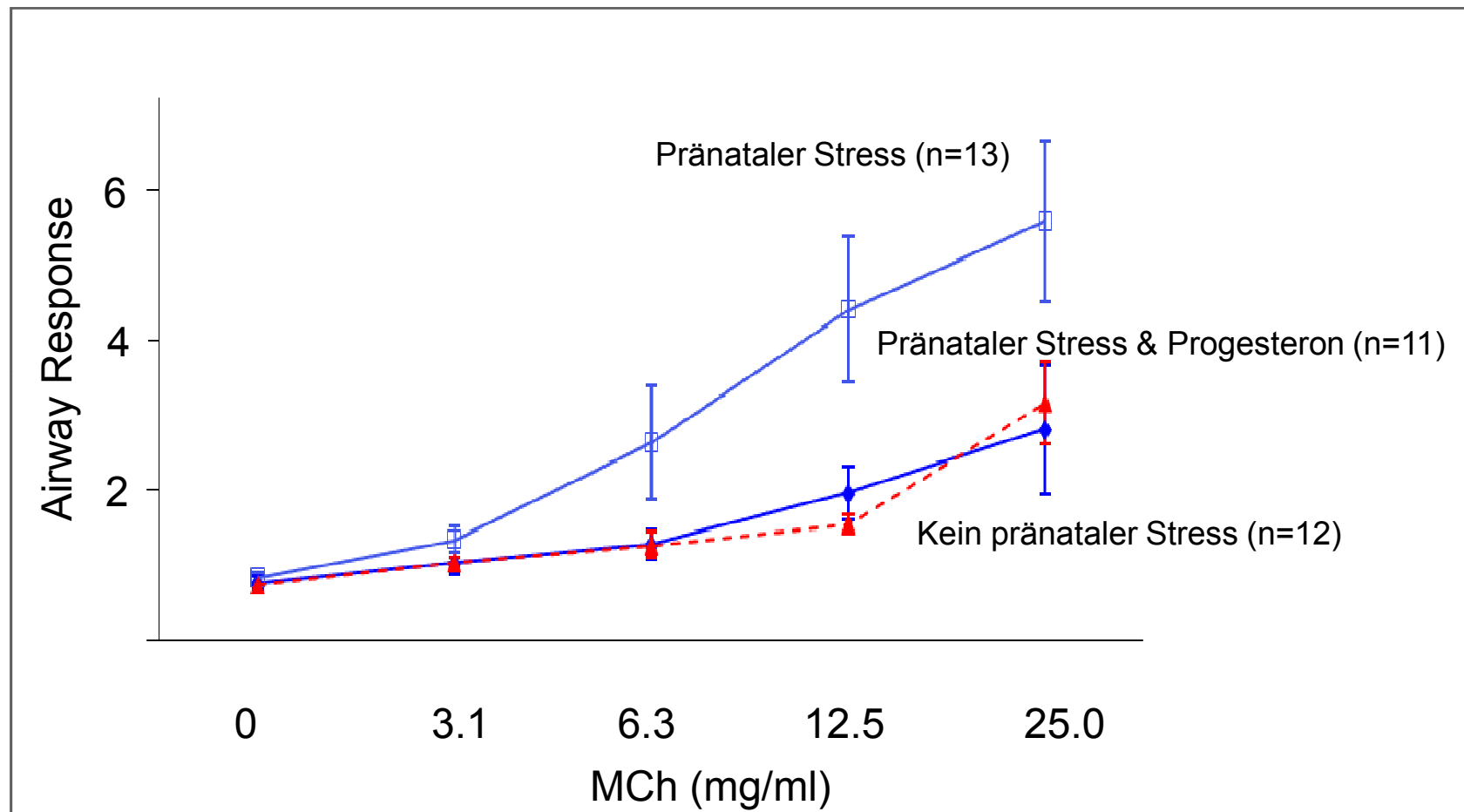
Pränataler Stress beeinflusst das hormonelle Gleichgewicht



■ Kontrolle ■ Stress

Blois *et al.*, J Immunol, 2004
Steinert & Arck (unpublished)

Die Applikation eines Progesteronmetaboliten verhindert den Effekt von pränatalem Stress



Pincus, Brünahl & Arck (unpubliziert)

"I hope that we will
never forget it all
started with
a mouse "

(Walt Disney)



Vorarbeiten aus einer Geburtskohorte Jahrgang 2002-2004

Inverse Assoziation von Progesteronspiegeln während Frühschwangerschaft und allergische Atemwegserkrankungen

Parameters	Boys (n=202)			Girls (n=176)		
	Adjusted OR ^a	95% CI	p-Value	Adjusted OR ^a	95% CI	p-Value
Progesterone (ng/ml) ^{b,c}	1.04	0.96-1.12	0.39	0.91	0.83-0.99	0.02
Estradiol (ng/ml) ^{b,c}	1.00	1.00-1.00	0.74	1.00	1.00-1.00	0.17
<i>Fetal</i>						
Gestational age (in weeks) ^{b,d}	0.99	0.75-1.30	0.94	1.00	0.77-1.29	0.99
Fetal birth weight						
≤ 2800 g	0.94	0.20-4.41	0.94	1.03	0.25-4.24	0.97
2801g-4200 g	1	---	---	1	---	---
> 4200 g	4.86	0.85-27.64	0.08	0.43	0.03-5.42	0.52
<i>Parental</i>						
Parental allergy						
2 allergic parents	7.80	0.79-76.87	0.08	NE	NE	NE
1 allergic parent	4.75	1.43-15.81	0.01	1.25	0.26-6.14	0.78
No allergic parent	1	---	---	1	---	---
<i>Maternal</i>						
Mother's BMI (kg/m ²) ^b						
< 18.5	NE	NE	NE	1.43	0.15-13.63	0.76
18.5-25.0	1	---	---	1	---	---
25.0-30.0	2.18	0.48-9.88	0.31	0.45	0.12-1.67	0.23
>30.0	1.28	0.31-5.37	0.74	0.43	0.03-5.40	0.51
<i>Environmental</i>						
Cat ownership ^e						
Yes	1.06	0.37-2.99	0.92	0.55	0.19-1.57	0.27
No	1	---	---	1	---	---