

Prænatale eksponeringers betydning for senere helbredsforhold

II De fleste lande bruger en stor del af deres økonomiske ressourcer på sygdomsforebyggelse under graviditeten men der bruges ikke meget på at dokumentere effekten af denne forebyggelse med henblik på at få den videreudviklet. Svangreprofylaksen bygger på forskningen i reproduktiv sundhed der har været fokuseret på årsags-effekt sammenhænge i tidsperioden fra undfangelsen til barnets første måneder. Hovedparten af forskningen omfatter fostervækst, reduceret graviditetslængde, spontan abort og medfødte misdannelser. Meget tyder på at dette tidsperspektiv er for snævert. I den senere tid har man også undersøgt tidlige determinanter for den biologiske forplantningsevne, på langtids virkningerne af det intrauterine hormonale miljø og intrauterin vækstretardering. Denne forskning viser at en moderne svangreprofylakse har brug for langtids follow-up undersøgelser der starter så tæt på undfangelsen som muligt.

Der er gode grunde til at tro at de ætiologiske faktorer for mange kroniske sygdomme akkumuleres gennem hele livet, og at påvirkningerne i fosterperioden er vigtige, måske endda altafgørende for en række sygdomme som først kommer i voksenlivet [1]. Vor eksisterende viden om risikofaktorer forklarer kun en lille del af incidensen og prævalensen af de fleste kroniske sygdommes. Måske fordi vi ikke har taget det livslange perspektiv i betragtning, når vi studerer deres ætiologi.

Udvalgte helbredsforhold med en mulig føtal ætiologi

Fekunditet. Mennesket har (endnu) en stor reproduktiv overkapacitet i forhold til hvad der behøves for at opretholde befolkningernes størrelse og overbefolkning er et alvorligt sundhedsmæssigt problem i store dele af verden. Ætiologisk forskning i nedsat frugtbarhed havde derfor ikke stor bevågenhed i 1970'erne og 1980'erne [2, 3]. En mulig nedgang i mænds sædproduktion blev diskuteret i 1980'erne, men forskningsresultaterne var baseret på selektive grupper såsom par der modtog behandling for barnløshed [4], sæddonorere [5] eller mulige kandidater til sterilisation [6]. Disse data var vanskelige at tolke, da de ikke var baseret på accepterede epidemiologiske metoder, og frygten for et fald i sædkoncentrationen i den almindelige befolkning blev manet i jorden af et stort negativt amerikansk studie [7].

Hypigheden af tveæggede tvillinger faldt i en lang række lande bl a i Danmark hvor raten i 1930 var 12 pr 1 000 fødsler og i 1978 8 pr 1 000 fødsler [8]. I dyrestudier betragtes vi kuldets størrelse som et mål for frugtbarhed og det er fødsel af tveæggede tvillinger hos mennesker måske også.

Hele den tidlige debat blev udelukkende ført af forskere

Denne artikel er baseret på en artikel først publiceret i: Prenatal exposures and long term health effects. *Epidemiologic Reviews* 2000; 22: 76-81.

som arbejdede med fekunditet og der var ingen tilgængelige valide og sammenlignelige data noget sted i verden som strakte sig over en lang tidsperiode.

Frugtbarhedsevnen har både en mandlig og en kvindelig komponent og måles ved den tid det tager et par at opnå en graviditet (Time to pregnancy, TTP). TTP studier blev først introduceret i epidemiologien i begyndelsen af 1980'erne [3, 9], og der foreligger ikke TTP data fra samme population om meget lange tidsperioder.

Den offentlige debat om menneskets frugtbarhedsevne blev først aktiveret ved publicering af resultater der viste nedsat sædkoncentration efter nedsættelse for 1,2-dibromo-3-chloropropane [10], og senere en meta-analyse der viste faldende spermatozo tal for udvalgte sædprøver, publiceret gennem de sidste 60 år [11]. 1,2-dibromo-3-chloropropane er nu accepteret som årsag til nedsat sædproduktion, og et fald i spermatozo koncentrationen blev også af mange anset som bevist, hvad det endnu ikke er [12]. Imidlertid er et manglende bevis, ikke et bevis for en manglende effekt, og konklusionen kan være korrekt. Hvis den er sand har vi brug for mere forskning, fordi den gennemsnitlige spermatozo koncentration er tæt på et niveau hvor selv en lille reduktion påvirker fekunditeten [13].

Der kendes kun få determinanter af lave sædtal og disse determinanter forklarer ikke de sete forskelle mellem forskellige populationer og de forklarer heller ikke et muligt fald i spermatozo koncentrationen over tid. Østrogen eksponeringsniveauet i fosterperioden (eller balancen mellem østrogen og progesteron niveauet) kan være en afgørende faktor for antallet af Sertoli celler ved fødslen, og derved en afgørende faktor for sædkoncentrationen i voksenlivet [14]. Eksterne eller interne hormon påvirkninger kan være steget over tid, og hvis disse påvirkninger er til stede i graviditeten, kan det forklare en mulig reduktion i spermatozotallet.

Om menneskets frugtbarhedsevne er nedsat nu i forhold til tidligere er vigtigt at få undersøgt, og vi kender kun risiko faktorer som er virksomme over korte perioder, f eks rygning, alkohol, fedme, hård træning og et antal miljø- og arbejdsmæssige eksponeringer [3, 9, 15]. Mange er i gang med at underkaste østrogen hypotesen kritiske test, men også andre præ-

natale forhold kan tænkes at spille en rolle. Et studie antyder f.eks. at prænatal eksponering for rygning påvirker kvinders frugtbarhedsevne [16], men dette fund skal bekræftes af andre før det kan tillægges særlig vægt.

De nærmeste år vil vise om forskningen med et livslangt perspektiv, der også omfatter prænatale forhold vil øge vor viden. Studier af drengbørn, hvis mødre fik østrogeten diethylstilbestrol (DES) under graviditeten har ikke vist lave sædkoncentrationer [17], hvilket var ventet ifølge østrogeten hypotesen. Men det er fortsat af interesse at studere sædkoncentrationer som funktion af føtal eksponering for østrogeten, f.eks. korreleret til markører som fødselsvægt [18], tvillingefødsler, paritet, moderens alder eller sygdomme (f.eks. hypertension, pre-eclampsii eller hyperemesii).

Det er også vigtigt at indføre et overvågningssystem som kan følge udviklingen i frugtbarhedsevnen over tid, og det er ingenlunde nogen let opgave [19]. Den bedste løsning er formentlig at lave regulære fertilitetsstudier, baseret på velstrukturerede spørgsmål om fekunditet samt at indsamle repræsentative sædprøver, hvilket er muligt i nogle dele af verden. Lande med folketællinger kunne tilføje spørgsmål om mislykkede gravitetsforsøg og om hvor længe respondenter har forsøgt at få børn. Standardiserede spørgeskemaer skulle være ret simple at udvikle, hvis vi bruger den forhånden værende ekspertise [20].

Cancer. Et højt niveau af endogent eller exogent østrogeten i fostertilstanden menes at kunne være en af måske mange årsager til ikke alene lave spermatozo koncentrationer og hypospadia, men også til testiscancer, brystcancer og prostatacancer [14]. Incidensen af testiscancer i Danmark er 9,3 pr 100 000 år. De fleste tilfælde diagnosticeres blandt 20–49 årige, men carcinoma in situ ses også i den tidlige barndom [21]. Testiscancer er mest almindelig hos førstefødte og forekomsten tiltager med moderens alder [22]. Hvis nedsatte spermatozon tal og testiscancer har en fælles prænatal ætiologi [23] er det måske på grund af et højere østrogeten niveau i fosterperioden (10 gange normale værdi for pige fostre og 100 gange større for dreng fostre). En højere forekomst af testiscancer hos infertile mænd understøtter denne »østrogeten« hypotese til en vis grad. Andre cancerformer (bryst- og prostatacancer) har vist en tendens mod en højere risiko relateret til højere fødselsvægt og gulsot [24]. Der ses en nedsat risiko for brystcancer for forhold relateret til et lavt østrogeten niveau, så som pre-eclampsii og prematurity [25].

Børnecancer er sjældne og derfor vanskelige at studere. Den mest pålidelige risiko indikator har været sammenhængen mellem høj fødselsvægt og børne leukæmi [26]. Hypotesen er at vækstfaktorer forøger antallet af stamceller og dermed risikoen for maligne celleforandringer i en eller flere af disse celler.

Hos Europæere ses en større hyppighed af brystcancer end hos Asiater, måske på grund af forskelle i brystets størrelse, da brystreduktion via operation tilsyneladende reducerer risikoen for brystcancer [27]. Højere fødsels- og placenta vægt korrelerer med et forøget bryst parenchym [28]. En forøget celledeling forårsaget af væksthormoner vil muligvis forøge risikoen for forandringer af betydning for den senere risiko for brystcancer.

Det er ca 10 år siden at Trichopoulos foreslog at brystcancer har sin oprindelse i utero [29]. Siden da har adskillige studier forsøgt at sætte cancer incidensen i forbindelse med perinatale proxy mål for vækst. Adami et al [30] har for nylig foreslået en ætiologisk model med 4 elementer der består af: 1) cancer risikoen er afhængig af antallet af targetceller; 2) de udsatte cellers påvirkelighed af hormonal stimulation er delvist bestemt tidligt i livet, måske i utero; 3) graviditeten stimulerer replication af transformerede celler men virker også

beskyttende via celle differentiering; og 4) hormoner fastholdes mod somatiske mutationer og stimulerer initiated cloner.

Fostervækst og hjertesygdom

Forsdahls [31] og Barkers [32] iagttagelser viser at hjertesygdommene muligvis opstår i fosterperioden (eller tidligt i barndommen.) Baker har senere været langt den vigtigste fortæller for »programmerings hypotesen« der er kendt fra dyreeksperimentelle studier og som er simpel og overbevisende. Fosteret tilpasser sig underernæring ved at sikre hjernens udvikling og udvikler insulin resistens for at reducere væksten. Nyfødte udsat for føtal underernæring vil være tynde, med et lavt Ponderal index, (barnets vægt i gram, divideret med længden i cm opløftet til 3. Potens), hvis ikke fostertilpasningen sker tidligt i graviditeten. Hvis den nødvendige energitilførsel er utilstrækkelig eller ophørt på et kritisk tidspunkt i organets udvikling, kan det betyde en permanent forandring af organudviklingen med en ændret celle fordeling til følge, i følge programmeringsteorien – og derved kan modtageligheden for sygdom senere i livet øges. De tidligste epidemiologiske tegn på en human føtal programmerings effekt kom fra makro epidemiologiske studier i Norge, hvor Forsdahl [31] viste at midaldrende mænd havde højere dødelighed af hjerte-kar sygdomme, hvis de var født i områder, hvor børnedødeligheden på den tid var høj. Forsdahl mente selv at sociale faktorer var ansvarlige for denne sammenhæng, og social confounding er fortsat en alternativ forklaring programmeringsteorien for flere sygdomme. Interessen for disse fund blev yderligere skærpet, da man fandt en lignende korrelation mellem det at være født i et område med høj børnedødelighed og serum kolesterol i voksenlivet [33].

Dyrestudier har fokuseret direkte på føtal ernæring og senere organ funktion, og selve programmerings begrebet stammer fra disse dyreeksperimentelle studier [34]. Disse studier har f.eks. vist, at hvis rotter får en kost med et lavt protein indhold har det indflydelse på visse organ systemers størrelse og DNA indhold [35, 36].

En manglende energitilførsel i fosterperioden kan have mange årsager, f.eks. utilstrækkelig maternel ernæring fra moderen, der kan være sygdomsbetinget (f.eks. hyperemesii eller malabsorption), eller manglende tilførsel af energi til fosteret som et resultat af f.eks. rygning.

De fleste epidemiologiske studier om føtal oprindelse af sygdomme er baseret på mikroepidemiologiske undersøgelser, hvor historiske data om fødslen kobles med oplysninger om organernes funktion eller sygdomme. Disse studier viser almindeligvis, at lav fødselsvægt eller tegn på disproportional vækst, er associeret med hjerte-karsygdomme eller risiko faktorer for hjerte-karsygdomme, så som glucose intolerance, insulin resistens, og diabetes mellitus [36], men ikke alle studier støtter disse fund [1]. Det faktum at fødselsvægten ser ud til at korrelere med et stort antal sygdomme og tilstande giver også grund til bekymring, da det bryder med kravet om specificitet i årsagsforløbet [37].

De fleste af de gennemførte studier har metodologiske mangler og ingen af data materialerne har været designet til at studere føtal programmering. Eksponerings målene har langt fra været optimale, og der er dårlig follow-up i mange studier med mangelfulde oplysninger fra barndommen og ungdommen. Mulighederne for at kontrollere for confounding baseret på post-natale risiko faktorer har derfor oftest været utilstrækkelige. På den anden side har vi resultater fra adskillige studier i og fra mange forskellige lande [1]. Mest problematisk er det dog, at teorien langt fra er i stand til at forklare alle epidemiologiske observationer.

Programmeringshypotesen kan ikke forklare stigningen og faldet i hjerte-karsygdomme som ses i mange lande, og varia-

tion i fødselsvægt forklarer i sig selv kun en mindre del af hjerte-kar sygeligheden. Der er store forskelle i hjerte-kar sygeligheden og dødeligheden mellem forskellige lande, og det forklares ikke alene ved forskelle i fødselsvægt. På den anden side kan den lave incidens af hjerte-kar sygdomme i f.eks. udviklingslande måske forklares ud fra deres proportionalt reducerede fostervækst, som er tilpasset energitilførslen hele fosterperioden igennem. Programmeringshypotesen omhandler desuden sårbarhedsfaktorer, og fravær af de proksimale determinanter for hjerte-kar sygdomme som rygning, manglende motion, fedme, en kost rig på mættede fedtsyrer etc kan forklare disse landes lave incidens. Meget tyder på at det vil ændre sig. Hjerte-kar sygdomme hos inuitter synes nu at øges, formentlig på grund af en mere vesterlandsk kost og livsstil [38].

Et metodologisk problem i mange analyser er imidlertid at adskillige kønsspecifikke vækstmaal på forskellige alderstrin giver et væld af analytiske valgmuligheder og dermed mulighed for at et af disse mål vil være forbundet med sygdommen af tilfældige grunde alene.

Den næste store forskningsopgave er at etablere kohortestudier som inkluderer ikke alene kostfaktorer i graviditeten, men også andre faktorer af betydning for føtal vækst. Dette formål har den nationale fødselskohorte i Danmark (Bedre sundhed for mor og børn).

Studier af gravide kvinder med sygdomme som kan have indflydelse på den føtale ernæring har også interesse, dvs. mødre med hyperemesis gravidarum eller mødre som lider af sygdomme som fører til kronisk malabsorption [39].

Kognitiv funktion

Hvis lever- eller bugspytkirtel funktionen »programmes« i fosterperioden, er det samme måske tilfældet for hjernens funktion, omend vi forventer at hjernen er bedre beskyttet end andre organer. Mangel på energi fører til en omfordeling af den føtale cirkulation, der tilgodeser hjernen. Vi ved at alvorlig mangel på energi til hjernen kan resultere i permanente skader [40], men en mere moderat svækkelse af energitilførslen forårsager tab af hjerneceller (og funktion) er et åbent spørgsmål. Et dansk studie har vist, at kognitiv funktion ved sessions undersøgelser har en næsten lineær sammenhæng med fødselsvægt op til 4000 g [41], men disse resultater kan skyldes ikke ukontrolleret confounding af sociale faktorer.

Det er måske mere lovende at undersøge specifikke eksponeringer, hvadenten disse er kostbetingede eller ej. Vi ved at høj alkohol indtagelse i graviditeten har sammenhæng med mental retardering, og vi forventer at alkohol eller alkohol metabolitter er den neurotoksiske årsag [42], men vi kan ikke udelukke muligheden for at mangel på specifikke kostfaktorer også spiller en rolle. Alkohol erstatter andre energikilder, og alkohol misbrug ledsages ofte af meget dårlige kostvaner.

Adskillige studier har vist at brysternærede børn scorer højere i kognitive tests end børn, der har fået modermælks erstatning [43, 44], og denne association kan have flere forklaringer. Den psykologiske hypotese favoriserer den tætte kontakt mellem mor og barn. Den genetiske hypotese fastslår at brystbørn har forældre med højere IQ. Mødre der ammer sørger måske også bedre for deres børn og deres behov for kognitiv træning. Men randomiserede studier har vist at kostfaktorer også kan være af betydning. Drengene født præterm som fik beriget modermælks erstatning havde en bedre kognitiv funktion 8 år senere end drenge som fik standard modermælks erstatning [45, 46].

Hjernens udvikling tager fart i sidste del af graviditeten og de første år af livet og studierne antyder at specifik mikro ernæring såsom n-3 fedtsyrer [47] kan spille en rolle i det sidste trimester. Kostfaktorernes vigtighed i graviditeten har ikke været belyst tilstrækkeligt og de fleste studier har ikke været

store nok. Det er på høje tid at indlede sådanne studier og det er sket i Danmark med Bedre sundhed for mor og børn.

Diskussion

Det er velkendt at eksponeringer ofte skal ophobes over tid for at forårsage sygdom. Sygdomme som ikke har en enkelt tilstrækkelig årsag har ofte flere årsager, der skal virke over forskellige tidsperioder [48]. Tilstedeværelsen af 4 component årsager er minimum krav for at producere sammenhænge som »kun« øger sandsynligheden for sygdom. Nogle af disse component årsager er måske allerede virksomme i fosterperioden. Den patogenetiske proces skal måske nå et vist niveau for at udløse kliniske symptomer, som ved atherosclerose; eller måske er en sekvens af celle forandringer nødvendige for at starte en sygdomsproces, som i cancer. Disse forandringer styres måske af specifik eksponering over en livslang periode. Vi ved noget om mange kroniske sygdommes mest proksimale determinanter, men de kan almindeligvis kun forklare en del af sygdomsvariationen i befolkningen. Vi forventer at disse proksimale determinanter forudsætter en modtagelighed, der er styret af genetiske faktorer og af andre eksponeringer, som måske skal søges tidligt i livet. Det er ikke uventet at perioden med organdannelse og hurtig cellevækst er mere vigtig end andre perioder.

På trods af radikale forbedringer i både mødre- og børnedødeligheden, er det perinatale tidsrum stadig en højrisiko periode, og de fleste lande bruger store ressourcer på svangre omsorg. De fleste af disse aktiviteter har været rettet mod forebyggelse og tidlig behandling af sygdomme som manifesterer sig i graviditeten eller kort tid derefter. Vi ved fra dyreeksperimentelle studier at eksponeringer under graviditeten ofte har en langsigtet virkning på afkommet som kan strække sig over flere generationer. Vi forventer at dette er tilfældet hos mennesker, og meget tyder på at det sker oftere end det er erkendt for nuværende. For at komme videre forskningsmæssigt skal langtids follow-up studier af nyfødte sættes i værk.

Det er ikke urealistisk at forvente at organernes cellestruktur er afhængig af det intrauterine miljø og ikke kun de gener der koder for de nødvendige »byggesten«. Eksponering for teratogener kan foruden at være årsag til malformation også medvirke til ændringer af organ funktionen. Forandringer i funktion kan danne en del af det årsagsfelt som senere forårsager sygdommen. Denne sidste mulighed forudsætter yderligere component årsager, og studiet af sygdommes ætiologi forudsætter derfor en lang follow-up periode, måske et livslangt forløb. Organ programmering kan derfor i visse situationer være en svag determinant for f.eks. diabetes, hvis de proksimale determinanter som f.eks. overvægt ikke er til stede. Neurotoksiske eksponeringer som påvirker komplicerede hjernefunktioner vil først manifestere sig når denne funktion er påkrævet. Defekten bliver måske aldrig opdaget, hvis funktionsnedsættelsen ligger inden for normale grænser.

Konklusion

Kumulativ eksponering over en livsperiode spiller måske en rolle for mange kroniske sygdomme. Ny forskning tyder på [32] at den embryonale og føtale periode er af særlig vigtighed. I lyset af dette må vi opbygge den nye epidemiologiske forsknings infrastruktur. Tiden er kommet til at indlede store kohorte studier med follow-up startende så tæt på undfangelsen som muligt. Studierne skal omfatte langtids follow-up og de skal opbygges med arkivering af biologisk materiale som gør os i stand til at måle miljøbestemte eksponeringer objektivt og tidligt. Kortlægning af menneskets genom åbner op for vel funderede gen-miljø studier og de tekniske muligheder for sådanne studier er til stede. Bryst- og testiscancer incidensen er stigende i mange lande og vi ved ikke hvorfor. Det er muligt, måske endda sandsynligt, at vi skal søge årsagerne



Annons

Annons

tidligt i livet. Nye miljøbestemte eksponeringer akkumuleres i fødekæden og der introduceres hele tiden nye medikamenter. Disse påvirkninger kan alle have kort- eller langtids virkninger på fosteret og det skal undersøges i et sundhedsvæsen der baserer sine aktiviteter på evidens.

Vi er ikke alene nødt til at samle longitudinelle data over lange tidsperioder, men vi skal også sørge for at organisere adgangen til disse forskningsdata på en måde der tillader adskillige generationer af epidemiologer at arbejde med databasen. Vi skal måske have nye regler for fondsstøtte og data beskyttelse.

Et langtids follow-up studie skal omfatte mange specifikke genstandsområder og flere af disse vil ikke være kendt inden studiets start, derfor er der grænser for hvor specifikt et samtykke man kan opnå for kohorte deltagerne. Generelt blev mange vigtige forskningsresultater ikke forudset da man planlagde flere af de velkendte langtids follow-up studier, såsom Framingham studiet eller The Nurse Health Study. Skønt et samtykke til sådanne studier ikke kan være specifikt, behøver det ikke være uden styring. Det er rimeligt at sikre i samtykkeerklæringen, at data kun må bruges inden for undersøgelsens formål.

En sådan forskning vil give nye forebyggelsesmuligheder, men frugten af disse investeringer vil ikke være synlig før et godt stykke ind i det nye årtusinde. Derfor skal dataindsamlingen gennemføres nu så vi ikke spilder kostbar tid. Hvis vi ønsker at vide noget om mennesker må vi studere mennesker.

*

Center for epidemiologisk grundforskning finansieres af Danmarks grundforskningsfond. Projektet er endvidere støttet af Statens sundhedsvidenskabelige forskningsråd nr. JN 12-1663-1.

Referencer

1. Kuh D, Ben-Shlomo B, eds. A life course approach to chronic disease epidemiology. Tracing the origins of ill-health from early to adult life. Oxford: Oxford University Press, 1997.
3. Rachootin P, Olsen J. The risk of infertility and delayed conception associated with exposures in the Danish workplace. *J Occup Med* 1983; 25: 394-402.
4. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Has the fertility of danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. *Int J Fertil* 1983; 28: 91-5.
13. Bonde JPE, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352: 1172-7.
14. Sharpe RM, Skakkebæk NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-5.
15. Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Use of time to pregnancy to study environmental exposures. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 470-80.
17. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL. Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1995; 332: 1411-6.
21. Skakkebæk NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Müller J. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int J Androl* 1987; 10: 19-28.
24. Ekblom A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Semin Cancer Biol* 1998; 8: 237-44.
29. Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990; 335: 939-40.
30. Adami HO, Signorello LB, Trichopoulos D. Towards an understanding of breast cancer etiology. *Semin Cancer Biol* 1998; 8: 255-62.
31. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; 31: 91-5.
32. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311: 171-4.
36. Barker DJP. Mothers, babies and disease in later life. London: BMJ Publishing Group, 1994.
37. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295.
40. Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: the story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 213-6.
41. Sørensen HT, Sabroe S, Olsen J, Rothman KJ, Gillman MW, Fischer P. Birth weight and cognitive function in young adult life: historical cohort study. *BMJ* 1997; 315: 401-3.
46. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Gore SM, Lucas PJ, Crowle P et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 months. *Lancet* 1990; 335: 1477-81.
47. Olsen SF. Consumption of marine n-3 fatty acids during pregnancy as a possible determinant of birth weight. A review of the current epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 399-413.
48. Mackie JL. The cement of the universe. A study of causation. Oxford: OUP, 1974.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Importance of intrauterine exposition for lifelong health

Jørn Olsen

Läkartidningen 2001; 98:3798-3802

A rapidly accumulating body of evidence indicates that many diseases must be understood in a life-long perspective, as trajectories that start at conception and surface upon clinical detection decades later. We know that some toxic intrauterine exposures may have life-long consequences, such as alcohol and some environmental pollutants, but it was not expected that chronic diseases such as cardiovascular disease or some cancers may have a fetal origin. Several research findings indicate that this expectation should be revised. Some studies indicate that sperm counts are declining conceiving the desired number of children. The so-called »estrogen hypothesis« states that this may be due to exposures in the intrauterine environment. About 10 years ago it was suggested that breast cancer originates in utero, which may be true also for cancer of the prostate or ovary. So far the evidence for this hypothesis is only circumstantial, but results have supported the idea. A large number of studies clearly indicate that impaired fetal growth is associated with a number of diseases. It is well known that all organs have time periods of rapid growth which may render them vulnerable to an insufficient supply of nutrition; impaired growth could alter organ structure and functioning, and the fetus could e.g. develop insulin resistance to protect itself from these »hunger« periods. »Organ programming« may be a fact we should consider when studying the etiology of e.g. cardiovascular diseases. These hypotheses – if they should hold true – are promising for new approaches to prevention. Much more work is needed however, before we can visualize these avenues of prevention, and we should make sure we develop the opportunities for doing this work now. It is high time.

Correspondence: Jørn Olsen, Danish Epidemiology Science Centre, Vennelyst Boulevard 6, 8000 Århus C, Denmark.