

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epidemiologische und tierexperimentelle Studien zur  
Bedeutung der Säuglingsernährung für die Entwicklung von  
Körpergewicht, Stoffwechsel, Psychomotorik und Kognition bei  
Kindern diabetischer Mütter

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Elke Rodekamp

aus Bielefeld

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Plagemann

2. Prof. Dr. med. M. Obladen

3. Prof. Dr. med. L. Gortner

Datum der Promotion: 22. September 2006

## **Dankagung**

Meinem akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr. med. A. Plagemann, Leiter der AG 'Experimentelle Geburtsmedizin' der Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow-Klinikum, der Charité, möchte ich für die Überlassung des Themas dieser Dissertation danken. Sein immenses Wissen und seine permanente Bereitschaft, neue Aspekte in Analysen mit einzubeziehen und unbequem zu denken, sind mir Ansporn und Vorbild. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Es ist mir ein besonderes Bedürfnis, Herrn Professor Dr. med. J. W. Dudenhausen, Direktor der Kliniken für Geburtsmedizin der Campi Rudolf-Virchow und Benjamin Franklin der Charité, für die Möglichkeit der Aufarbeitung der Daten in seiner Klinik sowie eine Vielzahl wertvoller Kommentare auf das Herzlichste zu danken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. sc. med. R. Kohlhoff, ehem. Leiter der Pädiatrie in der Abteilung für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Kinderkrankenpflege des Krankenhauses Berlin-Hellersdorf, ö. B. Kaulsdorf, für die Überlassung des klinisch-epidemiologischen Rohdatenmaterials.

Ein weiterer aufrichtiger Dank gilt Herrn Dr. med. T. Harder, der den Fortgang dieser Arbeit in vielfältiger Weise kontinuierlich gefördert hat. In einer Fülle von Diskussionen hat er mich immer wieder mit Teilen seines Wissensschatzes bereichert, herausgefordert und motiviert.

Ich danke Frau Dipl.-Vet. med. K. Melchior und Herrn Dipl.-Biochem. T. Ziska für ihre permanente Ansprechbarkeit sowie ihre uneingeschränkte Hilfsbereitschaft und Unterstützung in allen Laborfragen.

Ein herzlicher Dank geht weiterhin an Frau K. Mechtel und Frau S. von Rimscha, die an der Datenerhebung maßgeblich beteiligt waren.

Darüber hinaus danke ich allen nicht namentlich genannten Mitarbeitern der Arbeitsgruppe 'Experimentelle Geburtsmedizin' der Klinik für Geburtsmedizin, Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

# **Inhalt**

<b>Abstract</b>	<b>2</b>
<b>1. Einleitung und Zielstellung</b>	<b>3</b>
<b>2. Methodik</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Epidemiologisch-klinische Untersuchungen</b>	<b>4</b>
<b>2.2. Tierexperimentelle Untersuchungen</b>	<b>5</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>5</b>
<b>3.1. Epidemiologisch-klinische Untersuchungen</b>	<b>5</b>
<b>3.1.1. Stillen und Übergewichtsrisiko</b>	<b>5</b>
<b>3.1.2. Stillen und neuropsychologische und psychomotorische Entwicklung</b>	<b>6</b>
<b>3.2. Tierexperimentelle Untersuchungen</b>	<b>7</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>8</b>
<b>5. Literatur</b>	<b>12</b>
<b>6. Anhang</b>	<b>17 ff</b>
<b>Erklärung über den Anteil an Originalpublikationen</b>	
<b>Publikation 1: Rodekamp et al., Diabetes Care 28 (2005) 1457-1462.</b>	
<b>Publikation 2: Fahrenkrog et al., J. Nutr. 134 (2004) 648-654.</b>	
<b>Publikation 3: Plagemann et al., Diabetes Care 28 (2005) 573-578.</b>	
<b>Publikationsverzeichnis</b>	
<b>Curriculum vitae</b>	
<b>Erklärung</b>	

## Abstract

Stillen bietet Müttern und Kindern eine Vielzahl von kurz- und langfristigen Vorteilen. So zeigt eine große Zahl populationsbezogener Studien, dass gestillte im Vergleich zu nicht gestillten, d.h. mit Formula ernährten Säuglingen ein geringeres Risiko aufweisen, im späteren Leben Übergewicht und damit assoziierte Stoffwechselstörungen zu entwickeln. Darüber hinaus zeigen zahlreiche Untersuchungen, dass Stillen einen unabhängigen positiven Einfluss auf die Entwicklung von Kognition und Psychomotorik hat. Demnach könnte Stillen im Sinne von Primärprävention gerade für Kinder diabetischer Mütter von besonderer Bedeutung sein, da diese einerseits ein erhöhtes Risiko aufweisen, Übergewicht und damit assoziierte Stoffwechselerkrankungen zu entwickeln, und andererseits eine verzögerte psychomotorische und kognitive Entwicklung im Vergleich zu Kindern gesunder Mütter zeigen. Bisher fehlen jedoch fast völlig Untersuchungen zu diesem Themenkomplex. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einer zweiseitigen epidemiologischen Studie und einer komplementären tierexperimentellen Untersuchung Folgen einer Ernährung mit Muttermilch bei Vorliegen eines mütterlichen Diabetes zu charakterisieren.

Hierzu untersuchten wir in der Kaulsdorfer Kohortenstudie (Kaulsdorf Cohort Study, KCS), einer prospektiven Kohortenstudie an Kindern diabetischer Mütter, die Auswirkungen der Aufnahme diabetischer Muttermilch (diabetic breast milk, DBM) auf das spätere Übergewichtsrisiko, die Psychomotorik und die Kognition. Das Übergewichtsrisiko der Kinder war in Abhängigkeit von der in der ersten Lebenswoche (frühe Neonatalperiode) aufgenommenen Menge an Milch ihrer diabetischen Mutter erhöht. In der univariaten Analyse war die Aufnahme von Milch diabetischer Mütter in der späten Neonatalperiode (2. bis 4. Lebenswoche) mit einem zweifach erhöhten Übergewichtsrisiko im späteren Kindesalter, verglichen mit ausschließlicher Flaschennahrung, assoziiert. Diese Assoziation blieb auch nach Adjustierung auf eine Reihe von Konfoundern erhalten. Nach Adjustierung auf das Volumen an DBM, das die Kinder innerhalb der ersten Lebenswoche aufgenommen hatten, war jedoch kein unabhängiger Einfluss der DBM-Aufnahme während der späten Neonatalperiode mehr erkennbar. Die Aufnahme von DBM während der frühen Neonatalperiode hatte einen dosisabhängigen positiven Einfluss auf Parameter der psychomotorischen Entwicklung. Gleichzeitig war jedoch ein dosisabhängiger negativer Einfluss auf einen wesentlichen kognitiven Parameter, nämlich das Erreichen des Meilensteins 'Sprechen erster Wörter', zu beobachten.

Im Tiermodell führte die Ernährung mit der Milch diabetischer Rattenmütter bei den Nachkommen zur Entstehung einer hypothalamischen 'Fehlprogrammierung' im Sinne einer erworbenen neuroendokrinen Disposition für Hyperphagie, Übergewicht und diabetogene Stoffwechselstörungen: Trotz unveränderter peripherer Konzentrationen von Glukose, Insulin und Leptin zeigten mit diabetischer Muttermilch ernährte Tiere eine up-Regulation orexigener, d.h. die Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme stimulierender, und eine down-Regulation anorexigener, d.h. die Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme hemmender Neuropeptide im Nucleus arcuatus hypothalami.

Zusammengefasst zeigen diese Untersuchungen, dass bei Kindern diabetischer Mütter die Aufnahme diabetischer Muttermilch in der frühen Neonatalperiode zu einer Erhöhung ihres späteren Übergewichtsrisikos und zu einer Hemmung ihrer kognitiven Entwicklung führen könnte. Im Rattenmodell führte eine Ernährung mit diabetischer Muttermilch zu strukturellen und funktionellen Veränderungen in hypothalamischen Kerngebieten, die für die Regulation von Körpergewicht und Stoffwechsel von zentraler Bedeutung sind. Weitere Studien zu potenziellen positiven und negativen Folgen einer Säuglingsernährung mit 'diabetischer' Muttermilch sind dringend erforderlich. Generell könnte Stillen mit seinen langfristigen Auswirkungen ein wichtiges Paradigma für die 'perinatale Programmierung' von Gesundheit und Krankheit darstellen.

# 1. Einleitung und Zielstellung

Stillen stellt anerkanntermaßen die beste Art der Ernährung für gesunde Nachkommen gesunder Mütter dar. Es hat eine Reihe positiver Kurzzeiteffekte auf die Entwicklung des Kindes, wie bspw. eine Verminderung des Infektionsrisikos (1). Über diese unmittelbaren postnatalen Effekte hinaus hat Stillen offenbar positive Langzeitwirkungen. Hierzu gehört neben einer verringerten Inzidenz respiratorischer Infektionen (2), einer Senkung des Asthmarisikos (3) und einer Verminderung des Typ-1-Diabetesrisikos (4) vor allem eine protektive Wirkung hinsichtlich einer späteren Übergewichtsentwicklung (5-9) bei gestillten im Vergleich zu nicht gestillten Kindern. Daneben existieren Befunde dahingehend, dass Stillen einen positiven Einfluss auf die psychomotorische und kognitive Entwicklung hat (10-14), welcher offenbar bis in das Erwachsenenalter anhält (14). Die letztgenannten protektiven bzw. positiven Einflüsse des Stillens könnten von besonderer Bedeutung für Nachkommen diabetischer Mütter (offspring of diabetic mothers, ODM) sein, da diese ein erhöhtes Risiko aufweisen, Übergewicht und damit assoziierte Stoffwechselstörungen zu entwickeln (15-19), und darüber hinaus eine verzögerte psychomotorische und kognitive Entwicklung zeigen (20-24).

Bemerkenswerterweise deuten Ergebnisse einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe darauf hin, dass eine Aufnahme von Milch diabetischer Mütter (diabetic breast milk, DBM) in der ersten Lebenswoche (1. bis 7. Lebenstag; frühe Neonatalperiode) nicht nur keine protektive Wirkung auf die Übergewichtsentwicklung im späteren Kindesalter hat, sondern das spätere Übergewichtsrisko sogar dosisabhängig erhöhen kann (25). Der Einfluss einer DBM-Aufnahme jenseits der frühen Neonatalperiode auf das spätere Übergewichtsrisko wurde bislang noch nie untersucht, könnte jedoch von erheblicher Bedeutung sowohl zur Charakterisierung des pathophysiologisch bedeutsamen 'kritischen' Zeitfensters als auch für die klinische Praxis sein. Außerdem existieren bisher keine Studien dahingehend, ob Stillen während der frühen Neonatalperiode die psychomotorische und kognitive Entwicklung von Kindern diabetischer Mütter beeinflusst.

Komplementär zu o. g. epidemiologischen Daten gibt es zahlreiche tierexperimentelle Studien, die zeigen, dass Nachkommen gestationsdiabetischer Mutterratten ein erhöhtes Risiko aufweisen, Übergewicht und konsekutive diabetogene Stoffwechselstörungen zu entwickeln (26-33). Hiermit assoziiert fand sich eine up-Regulation orexigener hypothalamischer Systeme, wie z.B. eine erhöhte Expression von Neuropeptid Y (NPY) im Nucleus arcuatus hypothalami (ARC), welche ursächlich für die lebenslang erhöhte Disposition dieser Tiere für Hyperphagie, Übergewicht und diabetogene Stoffwechselstörungen sein könnte (29,30). Der Einfluss einer Exposition gegenüber mütterlichem Diabetes ausschließlich während der Stillzeit wurde jedoch noch nie tierexperimentell untersucht.

Hieraus ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Zeigt die Aufnahme von DBM auch nach der ersten Lebenswoche, d. h. während der 2.-4. Lebenswoche (späte Neonatalperiode) oder darüber hinaus, einen unabhängigen Einfluss auf das Übergewichtsrisko bei ODM (34)?
2. Welche Wirkung hat Stillen während der frühen Neonatalperiode auf die psychomotorische und kognitive Entwicklung bei ODM (35)?
3. Welchen Einfluss zeigt im Experimentalmodell die Aufnahme von Milch diabetischer Rattenmütter auf die Entwicklung von hypothalamischen Kerngebieten, die eine entscheidende Rolle bei der lebenslangen Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht spielen (36)?

## 2. Methodik

### 2.1. Epidemiologisch-klinische Untersuchungen

Wir untersuchten die Auswirkungen des Stillens auf die Entwicklung von Körpergewicht, Glukosetoleranz (34), Psychomotorik und Kognition (35) in einer Kohortenstudie an Kindern diabetischer Mütter, der Kaulsdorf Cohort Study (KCS). Die KCS ist eine prospektive Kohortenstudie zu Kurz- und Langzeitfolgen von mütterlichem Diabetes während Schwangerschaft und Stillzeit für die Entwicklung der Nachkommen (25,37,38). Die Kohorte besteht aus 317 Nachkommen von Müttern mit Typ 1 Diabetes ( $n = 200$ ) oder Gestationsdiabetes (GDM;  $n = 117$ ). Diese stammen aus einer Population von Nachkommen von Müttern mit Diabetes mellitus während der Schwangerschaft, die im Studienzeitraum 1980-1989 an der Klinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Berlin-Kaulsdorf (ehemalige Deutsche Demokratische Republik, DDR), entbunden wurden.

Mütterliche Daten zur Diabetesdauer vor der Schwangerschaft (Typ-1-Diabetikerinnen), zum body mass index (BMI) vor der Schwangerschaft, zum Alter und zum sozioökonomischen Status wurden in strukturierten Interviews erhoben. Informationen zu mütterlichen Glukosekonzentrationen im dritten Trimester, Gestationsalter, Geschlecht und Geburtsgewicht der Kinder sowie zu APGAR-Werten und neonatalen Blutglukosekonzentrationen wurden den Klinikakten entnommen. Allen Frauen wurde geraten, ihre Kinder zu stillen. Wenn die Versorgung mit Muttermilch der biologischen Mutter nicht ausreichte, wurde mit Spendermilch nichtdiabetischer Frauen zugefüttert. Bei den eingeschlossenen Kindern lagen vollständige quantitative Daten zur Ernährung während der frühen Neonatalperiode (1. bis 7. Lebensstag) und vollständige semiquantitative Daten zur Ernährung während der späten Neonatalperiode (2. bis 4. Lebenswoche) sowie zu Nachuntersuchungen im Alter von 1 bis 4 Jahren vor. Bei den Nachuntersuchungen wurden das Körpergewicht und die Körpergröße bzw. -länge gemessen und daraus das alters- und geschlechtsspezifische relative Körpergewicht (relative body weight, RBW) errechnet (17,19,25,38). Übergewicht wurde definiert als  $RBW > 110\%$  (25,38). Orale Glukosetoleranztests (oGTT) wurden entsprechend den Empfehlungen der National Diabetes Data Group (39) durchgeführt. Dazu wurden den Probanden nach zwölfstündiger Nahrungskarenz 1,75 g Glukose/kg Körpergewicht in Form einer 40%igen Glukoselösung oral verabreicht. Kapilläre Blutabnahmen erfolgten unter Ruhebedingungen im Liegen unmittelbar vor Einnahme der Glukoselösung sowie nach 60 und 120 min. Die Diagnose gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT) erfolgte entsprechend den Kriterien der National Diabetes Data Group zur Bewertung von oralen Glukosetoleranztests im Kindesalter (39).

In strukturierten Interviews wurden die Eltern von einem Pädiater, der keine Kenntnis hatte über die Art und Dauer der Säuglingsernährung der Kinder, bezüglich der psychomotorischen und kognitiven Entwicklung der Kinder befragt. Erhoben wurden Daten zum Erreichen von Meilensteinen der Entwicklung entsprechend des Denver Entwicklungstests (Denver Developmental Scale; 40). Die Meilensteine 'Kopfheben aus Bauchlage' und 'Folgen mit den Augen' wurden als frühe und die Meilensteine 'Freies Gehen' sowie 'Sprechen erster Wörter' als späte Meilensteine definiert. Wenn die Eltern angaben, ihr Kind habe einen Meilenstein erreicht, wurde dies von einem erfahrenen Pädiater überprüft.

Zur Untersuchung des Einflusses der späten Neonatalernährung auf die Körpergewichtsentwicklung und das Übergewichtsrisiko im späteren Kindesalter wurden zunächst univariate Analysen mittels ANOVA und logistischer Regression vorgenommen. Anschließend wurden fünf multivariate Modelle zur Untersuchung des Einflusses der DBM-Aufnahme während der späten Neonatalperiode auf das spätere Übergewichtsrisiko entwickelt. In Modell I wurde zunächst auf Geburtsgewicht, Gestationsalter, Alter bei

Nachuntersuchung, mütterlichen Diabetestyp, mütterlichen präkonzeptionellen BMI und auf das mütterliche Alter adjustiert. In Modell II wurde nur auf die mütterliche Blutglukose im dritten Trimester (Blutzuckertagesprofile) adjustiert. In Modell III wurde ausschließlich auf die in der ersten Lebenswoche aufgenommene Muttermilchmenge adjustiert. In Modell IV wurde auf die Stilldauer adjustiert und in Modell V auf alle genannten potenziellen Konfounder (34).

Der Einfluss der Neonatalernährung auf den Median des Alters bei Erreichen von Meilensteinen der Denver Entwicklungsskala (40) wurde zunächst mittels Kruskal-Wallis Test analysiert. Die kumulative Inzidenz wurde durch Kaplan-Meier-Analyse kalkuliert und mittels log-rank Test zwischen den Gruppen verglichen (35).

## **2.2. Tierexperimentelle Untersuchungen**

Zur tierexperimentellen Untersuchung der Folgen einer Exposition gegenüber diabetischer Muttermilch bedienten wir uns eines sog. cross-foster-Tiermodells (36). Hierzu wurden unmittelbar nach der Geburt Nachkommen normaler Wistar-Rattenmütter (Charles River Laboratories: (WI)/BR) in normalen Wurfgrößen (d.h., 10-12 Tiere je Wurf) randomisiert entweder zu Kontrollmutterratten (CO-CO) gesetzt oder zu Mutterratten, bei denen in der Schwangerschaft ein Diabetes mellitus mittels einmaliger Injektion von Streptozotocin (40 mg/kg Körpergewicht i.p.; Sigma) induziert worden war (CO-GD). Die Nachkommen verblieben in den Nestern bis zum 21. Lebenstag, dem Zeitpunkt des Absetzens. Bei den Muttertieren wurden am 16. Laktationstag die Blutglukosekonzentrationen bestimmt. Bei den Nachkommen wurden am 1., 3., 7., 14. und 21. Lebenstag Körpergewicht und Körperlänge gemessen. Am 21. Lebenstag wurden die Nachkommen mittels rascher Dekapitation getötet. Blutglukose (Glukoseoxidase-Peroxidase-Methode, Dr. Lange GmbH), Plasmainsulin (Insulin Radioimmunassay (RIA) Kit, Adaltis) und Plasmaleptin (Rattenleptin RIA Kit, Linco) wurden im Trunkalblut bestimmt. Die Gehirne wurden zügig entnommen, fixiert, dehydriert und eingebettet. Über die gesamte rostro-kaudale Ausdehnung des Hypothalamus wurden 5 µm dicke koronare Serienschnitte angefertigt und alternierend mit Kresylviolett (Nissl+) oder rattenspezifischen Antikörpern gegen NPY (Peninsula Laboratories), agouti-related peptide (AGRP; Phoenix Pharmaceuticals), Proopiomelanocortin (POMC; Phoenix Pharmaceuticals), oder  $\alpha$ -Melanozytenstimulierendes Hormon (alpha-MSH; DPC Biermann) gefärbt. Die Auswertung erfolgte mit einem computergestützten Mikroskopbildanalysesystem (KS 400 V.3.0, Zeiss). Gruppenunterschiede wurden mittels t-Test analysiert. Zusammenhänge zwischen Variablen wurden mittels Spearman-Rangkorrelationstests untersucht.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Untersuchungen auf  $p < 0,05$  festgelegt. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS durchgeführt (Version 10.0, SPSS).

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Epidemiologisch-klinische Untersuchungen**

#### **3.1.1. Stillen und Übergewichtsrisiko**

Im ersten Schritt analysierten wir die Daten der Kinder von Gestationsdiabetikerinnen getrennt von jenen von Typ-1-Diabetikerinnen. Sowohl bei Kindern von Frauen mit GDM als auch bei jenen von Typ-1-Diabetikerinnen lag ein Zusammenhang zwischen der Art der Säuglingsernährung in der 2. bis 4. Lebenswoche und dem Relativgewicht im Kindesalter vor: Kinder, die während dieses Zeitraums voll gestillt wurden, hatten ein höheres Relativgewicht als Kinder, die teil- oder gar nicht gestillt wurden.

Folgerichtig war auch in der Gesamtgruppe (GDM und Typ 1 Diabetes) die Aufnahme von Milch diabetischer Mütter in der späten Neonatalperiode (2. bis 4. Lebenswoche) mit einem erhöhten

Übergewichtsrisiko im späteren Kindesalter, verglichen mit ausschließlicher Flaschennahrung, assoziiert (odds ratio (OR): 1,98; 95 % Konfidenzintervall (95% CI): 1,12 – 3,50). Diese Assoziation blieb auch nach Adjustierung auf eine Reihe von Konfoundern (mütterlicher Diabetestyp, mütterliches Alter, Blutglukose im dritten Trimester, Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, Alter bei Nachuntersuchung) bestehen. Allerdings war der Einfluss der Art der Säuglingsernährung während der 2. bis 4. Lebenswoche nach Adjustierung auf das Volumen an DBM, das die Kinder innerhalb der ersten Lebenswoche aufgenommen hatten, nicht mehr signifikant vorhanden (OR: 1,64; 95% CI: 0,86 – 3,11). Hinsichtlich der Art der Ernährung während der späten Neonatalperiode fanden wir weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse signifikante Gruppenunterschiede in Bezug auf Nüchternblutglukose, 120-min Blutglukose oder die Prävalenz von IGT. Zusammenfassend ergab diese Studie keinen unabhängigen Einfluss einer DBM-Aufnahme jenseits der ersten Lebenswoche auf das Übergewichtsrisiko im späteren Kindesalter.

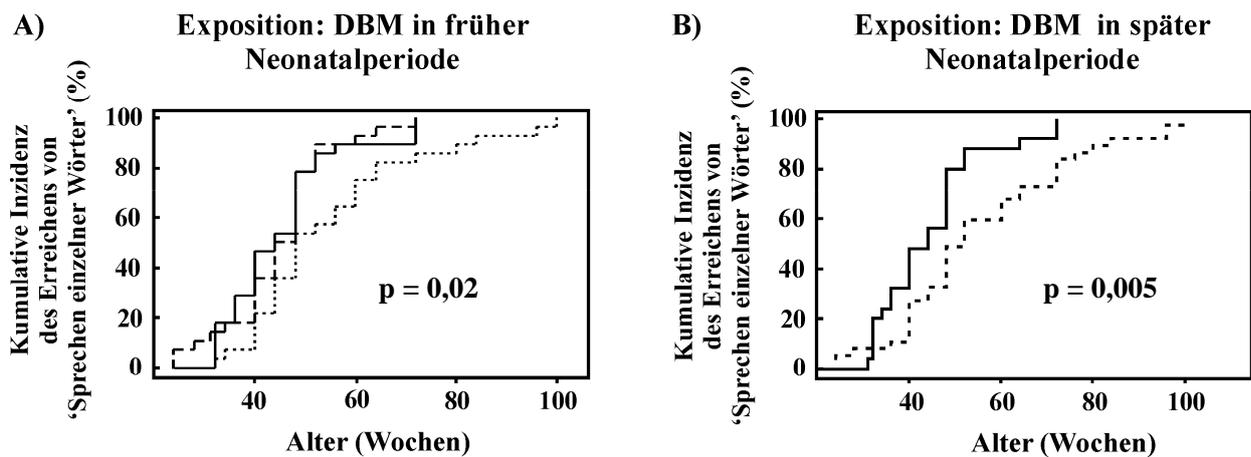
### **3.1.2. Stillen und neuropsychologische und psychomotorische Entwicklung**

Es war keine Beziehung zwischen der frühneonatal aufgenommenen DBM-Menge und der Stilldauer, dem mütterlichen BMI, der Parität, dem sozioökonomischen Status und dem mittleren mütterlichen Blutglukosespiegel im dritten Trimester feststellbar. Kinder, die geringere DBM-Volumina aufgenommen hatten, hatten seltener eine Mutter mit GDM, ein niedrigeres Gestationsalter, eine höhere Inzidenz neonataler Hypoglykämien und eine höhere Prävalenz von APGAR-scores < 7.

Die Kinder in unserer Kohorte tendierten dazu, die Meilensteine gemäß der 'Denver Entwicklungsskala' (40) eher später als Kinder der Allgemeinpopulation zu erreichen. 'Kopfheben aus Bauchlage' erreichten sie im Alter von 8,0 Wochen (95 % Konfidenzintervall, 95% CI: 1,0-28,0; Referenz: 8,0 (5,0-17,0)). 'Sehen und Verfolgen' erreichten sie im Mittel im Alter von 10,0 Wochen (95% CI: 3,0-24,0; Referenz: 8,0 (5,0-16,0)), 'Freies Laufen' mit 52,0 Wochen (95% CI: 36,0-72,0; Referenz: 52,0 (48,0-64,0)) und 'Sprechen erster Wörter' mit 48,0 Wochen (95% CI: 24,0-100,0; Referenz: 44,0 (26,0-60,0)).

In Bezug auf die frühen Meilensteine 'Kopfheben aus Bauchlage' und 'Sehen und Verfolgen' wie auch auf den späten Meilenstein 'Freies Laufen' war ein fördernder Einfluss von frühneonatalem Stillen erkennbar: Je mehr Milch ihrer biologischen Mutter die Kinder in der ersten Lebenswoche aufgenommen hatten, desto früher erreichten sie den jeweiligen Meilenstein der Entwicklung (z.B. 'Kopfheben aus Bauchlage': 'no DBM' vs. 'some DBM' vs. 'DBM only': 8,0 (1,0-24,0) vs. 8,0 (2,0-28,0) vs. 6,0 (2,0-24,0),  $p = 0,002$ ). Die Kaplan-Meier Analyse zeigte, dass die kumulative Inzidenz des Erreichens dieses Meilensteins von der neonatalen DBM-Aufnahme beeinflusst wurde ( $p = 0,02$ ). Überraschenderweise war dieser positive Effekt nicht erkennbar in Bezug auf den Parameter 'Sprechen erster Wörter'. Im Gegenteil zeigte sich hier eine von der in der ersten Lebenswoche aufgenommenen DBM-Menge abhängige Verzögerung der Entwicklung: Je mehr Milch ihrer diabetischen Mutter die Kinder in der ersten Lebenswoche aufgenommen hatten, desto später sprachen sie ihre ersten Wörter (erste vs. zweite vs. dritte Tertile der mittleren DBM-Aufnahme in der ersten Lebenswoche: 44,0 (32,0-72,0) vs. 46,0 (24,0-72,0) vs. 48,0 (32,0-100,0),  $p = 0,036$ ). Dieses Ergebnis konnte mittels Kaplan-Meier Analyse bestätigt werden (**Abb. 1A**).

Zusammengefasst war ein die psychomotorische Entwicklung fördernder, dosisabhängiger Einfluss des Stillens in der ersten Lebenswoche bei ODM erkennbar. Allerdings war bezüglich der Entwicklung eines wichtigen Meilensteins der kognitiven Entwicklung, des Sprechens einzelner Wörter, eine dosisabhängige hemmende Wirkung zu finden.



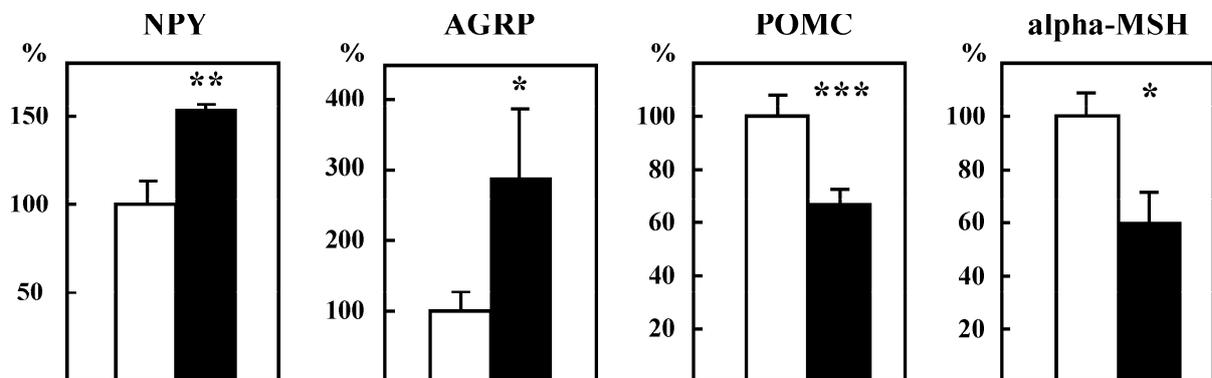
**Abbildung 1:** Kumulative Inzidenz des Erreichens des Parameters 'Sprechen einzelner Wörter' im Kindesalter A) nach Tertilen der während der frühen Neonatalperiode aufgenommenen Menge diabetischer Muttermilch (DBM; erste Tertile: durchgezogene Linie; zweite Tertile: unterbrochene Linie; dritte Tertile: gepunktete Linie) und B) bei Kindern, die während der späten Neonatalperiode keine DBM aufgenommen hatten (durchgezogene Linie) im Vergleich zu Kindern, die DBM aufgenommen hatten (gepunktete Linie; Signifikanzen mittels log-rank Test).

Ein unabhängiger Einfluss des Stillens nach der ersten Lebenswoche, also in der zweiten bis vierten Lebenswoche, kann in diesem Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden (Manuskript eingereicht; s. **Abb. 1B**). In der univariaten Analyse fanden wir, dass die Wahrscheinlichkeit, den Meilenstein 'Sprechen einzelner Wörter' zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erreichen, bei jenen Kindern halbiert war, die von ihren diabetischen Müttern während der 2. bis 4. Lebenswoche gestillt worden waren (hazard ratio, HR: 0,53; 95% CI: (0,31–0,91)). In der multivariaten Analyse, nach Adjustierung auf 11 mögliche Konfounder, wurde dieser Einfluss sogar verstärkt. Nach Adjustierung nur auf das DBM-Volumen, welches die Kinder in der ersten Lebenswoche aufgenommen hatten, wurde das HR geschwächt und war nicht mehr signifikant von 1,0 verschieden. Im volladjustierten Modell war ein Einfluß der spätneonatalen DBM-Aufnahme zwar nicht signifikant, aber am HR noch erkennbar (HR: 0,50; 95% CI: (0,21–1,22)). Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass auch eine DBM-Aufnahme in der 2. bis 4. Lebenswoche einen unabhängigen Einfluss auf die kognitive Entwicklung bei ODM haben könnte.

### 3.2. Tierexperimentelle Untersuchungen

Stillen durch diabetische Rattenmütter führte zu einer symmetrischen frühpostnatalen Wachstumsverzögerung bei den Nachkommen (CO-GD) im Vergleich zu Tieren, die von Kontrollmutterratten gesäugt worden waren (CO-CO; 36). CO-GD wiesen beim Absetzen im Vergleich zu CO-CO keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich peripherer Glukose-, Insulin- oder Leptinkonzentrationen auf. Im Nucleus arcuatus hypothalami war die für das orexigene NPY positive Fläche bei CO-GD-Tieren signifikant vergrößert im Vergleich zu derjenigen von CO-CO-Tieren bei unveränderter absoluter und relativer Dichte der für NPY positiven Neurone. In ähnlicher Weise war die für das orexigene Neuropeptid AGRP positive Fläche bei CO-GD-Tieren signifikant vergrößert bei unveränderter absoluter und relativer Dichte der für AGRP positiven Neurone. Die für das anorexigene Neuropeptid POMC immunpositive Fläche wie auch die absolute und relative Dichte der für POMC

positiven Neuronen waren dagegen bei CO-GD signifikant vermindert im Vergleich zu CO-CO. Entsprechend waren für alpha-MSH, ein posttranslationales Spaltprodukt von POMC, die immunpositive Fläche und sowohl die absolute als auch die relative Dichte der für alpha-MSH positiven Neuronen bei CO-GD signifikant vermindert im Vergleich zu CO-CO (**Abb. 2**).



**Abbildung 2:** Immunpositive Fläche für Neuropeptid Y (NPY), agouti-related peptide (AGRP), Proopiomelanocortin (POMC) und alpha-Melanozytenstimulierendes Hormon (alpha-MSH) im Nucleus arcuatus hypothalami bei 21-tägigen Ratten, die von diabetischen Mutterratten aufgezogen wurden (CO-GD; schwarze Balken; n = 8) im Vergleich zu jenen, die von Kontrollmutterratten aufgezogen wurden (CO-CO; weiße Balken; n = 6). Mittelwerte  $\pm$  SEM, dargestellt in Prozent der Kontrollgruppenwerte. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,005$  vs. CO-CO.

Zusammenfassend waren bei juvenilen Ratten, die von diabetischen Mutterratten gesäugt worden waren, bei unveränderten peripheren Konzentrationen von Glukose, Insulin und Leptin eine erhöhte Expression orexigener Neuropeptide und eine verminderte Expression anorexigener Neuropeptide im Nucleus arcuatus hypothalami zu beobachten.

## 4. Diskussion

Bisherige Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass die Aufnahme von Milch diabetischer Mütter in der frühen Neonatalperiode, also in der ersten Lebenswoche, auf die Körpergewichtsentwicklung bei Kindern diabetischer Mütter nicht nur keinen positiven Effekt hat, sondern das Übergewichtsrisko im späteren Kindesalter sogar dosisabhängig zu erhöhen vermag (25). Unterstützend haben nachfolgend auch andere Arbeitsgruppen beobachtet, dass eine Aufnahme diabetischer Muttermilch keine protektiven Effekte auf das spätere Risiko einer Übergewichtsentwicklung und dessen Folgeerkrankungen hat (41,42). Die hier vorgelegten Daten zeigen nun, dass eine Ernährung mit Muttermilch diabetischer Frauen jenseits der frühen Neonatalperiode keinen von der in der ersten Lebenswoche aufgenommenen Muttermilchmenge unabhängigen Risikofaktor für Übergewicht im Kindesalter darstellt (34). Die Teilstudie zur neuropsychologischen und psychomotorischen Entwicklung wiederum lieferte erste Befunde dahingehend, dass sowohl eine frühneonatale als auch spätneonatale Ernährung mit 'diabetischer' Muttermilch einen negativen Einfluss auf den Sprechbeginn ausüben könnte (35), der einen wichtigen Indikator der kognitiven Entwicklung darstellt (43,44). Im Tiermodell führte eine Ernährung mit Muttermilch diabetischer Rattenmütter bei den Nachkommen zu einer up-Regulation orexigener, d.h., die Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme stimulierender hypothalamischer Systeme, während anorexigene, d.h., die

Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme hemmende Regelkreise gehemmt waren, und dies trotz normaler Leptin- und Insulinspiegel auf dem Niveau der Kontrolltiere (36). Diese tierexperimentellen Befunde illustrieren zum einen beispielhaft, dass die Exposition gegenüber 'diabetischer' Muttermilch offenbar zu strukturell-funktionellen Fehlentwicklungen im zentralen Nervensystem führen kann. Sie liefern andererseits konkrete Hinweise darauf, dass einem erhöhten Übergewichtsrisiko nach Stillen mit DBM eine 'Fehlprogrammierung' hypothalamischer orexigener und anorexigener Systeme zugrunde liegen könnte.

In der klinisch-epidemiologischen Untersuchung fand sich mittels univariater Analyse zunächst auch für das Stillen während der 2. bis 4. Lebenswoche, also in der späten Neonatalperiode, ein negativer Einfluss auf das Übergewichtsrisiko im Kindesalter: Kinder, die voll bzw. teilgestillt worden waren, wiesen ein höheres Relativgewicht und ein höheres Übergewichtsrisiko im Vergleich zu nicht gestillten Kindern auf. Dieser Einfluss war in multivariaten Modellen nach Adjustierung auf eine Reihe von Konfoundern auch noch vorhanden. Wurde jedoch auf die in der ersten Lebenswoche aufgenommene DBM-Menge adjustiert, war ein unabhängiger Einfluss der Muttermilchaufnahme während der 2. bis 4. Lebenswoche nicht mehr nachweisbar. Demnach weisen die Ergebnisse aus der KCS darauf hin, dass die frühe Neonatalperiode (erste Lebenswoche) beim Menschen eine besondere, 'kritische Phase' darstellen könnte, während der eine Exposition gegenüber Milch von Müttern mit Diabetes (Typ 1 oder Gestationsdiabetes) einen negativen Langzeiteinfluss auf die Entwicklung von Übergewicht und damit assoziierten diabetogenen Stoffwechselstörungen haben kann. Folglich könnte die Zusammensetzung von Kolostrum und Übergangsmilch von Frauen mit Diabetes während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle spielen. Kolostrum diabetischer Mütter kann erhöhte Glukosekonzentrationen aufweisen (45). Zudem sind die Insulinkonzentrationen in der Milch diabetischer Mütter mehrfach erhöht (46). Insulin kann die intestinale Blut-Mukosa-Barriere im Neugeborenenalter passieren (47). Demnach könnten sich erhöhte Glukose- und Insulinkonzentrationen der Muttermilch im kindlichen Blut widerspiegeln. Eine Vielzahl von experimentellen und klinisch-epidemiologischen Studien zeigen wiederum, dass Kinder, die in utero erhöhten Glukose- und Insulinkonzentrationen ausgesetzt waren, hinsichtlich eines erhöhten Risikos, Übergewicht und Insulinresistenz im späteren Leben zu entwickeln, 'programmiert' sind (48-51). Alterationen des Kolostrums könnten demnach für die anhaltenden Folgen einer frühneonatalen DBM-Aufnahme für ein erhöhtes Übergewichtsrisiko und begleitende bzw. konsekutive metabolische und kardiovaskuläre Probleme im späteren Leben (mit-) verantwortlich sein, während Milch gesunder, nichtdiabetischer Frauen langfristig protektiv wirken kann.

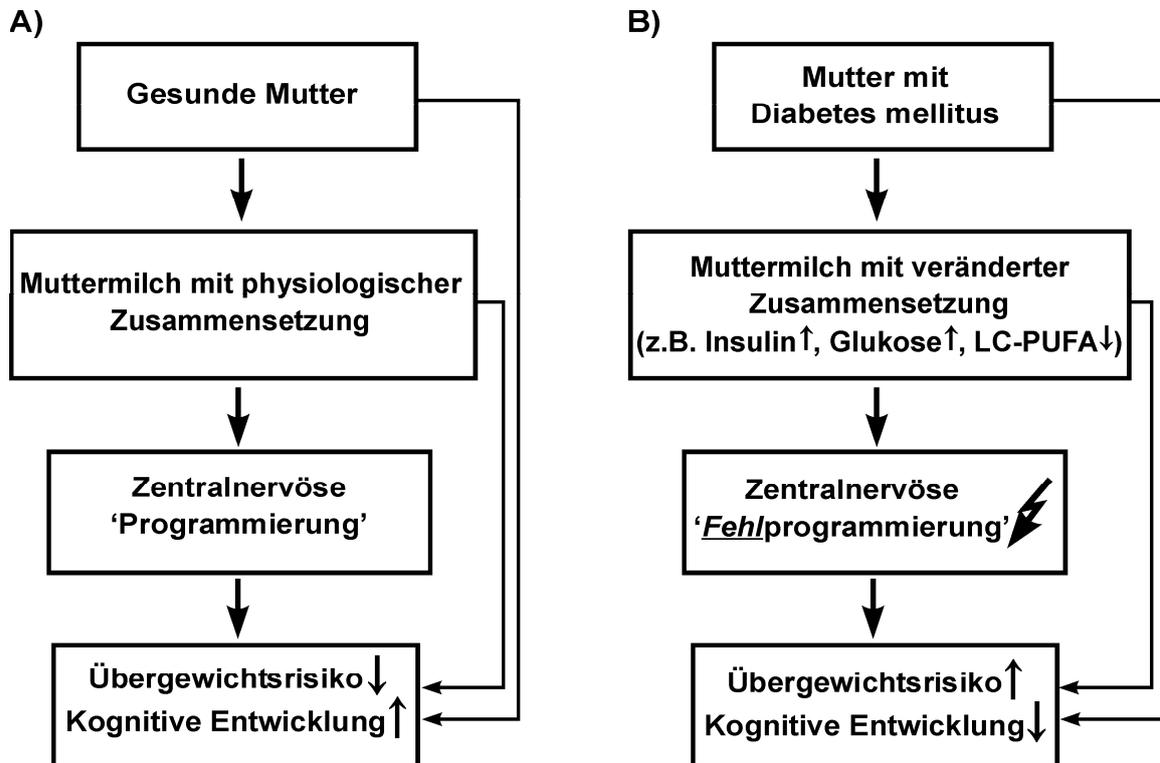
Langfristige positive, die Entwicklung fördernde Effekte des Stillens sind in einer Reihe populationsbasierter Studien auch im Hinblick auf die Kognition beschrieben worden (10-14). Kinder diabetischer Mütter weisen aus unbekanntem Gründen eine verzögerte kognitive Entwicklung auf (20-24). Hierbei finden sich in der Literatur insbesondere Hinweise auf eine verzögerte Sprachentwicklung (23,24). Demnach könnte das Stillen gerade für Kinder diabetischer Mütter von besonderer Bedeutung sein. Überraschenderweise fanden wir in der vorliegenden Studie hinsichtlich des Sprechens einzelner Wörter, also eines wesentlichen Parameters der kognitiven Entwicklung (43,44), keine Hinweise auf einen positiven Effekt des Stillens bei Kindern diabetischer Mütter, sondern sogar Hinweise auf einen dosisabhängigen negativen Effekt der frühneonatalen Aufnahme diabetischer Muttermilch (35). Hierfür ursächlich könnten wiederum durch den mütterlichen Diabetes induzierte Änderungen der Milchzusammensetzung sein. Insbesondere langkettige mehrfach ungesättigte Fettsäuren (long-chain polyunsaturated fatty acids, LC-PUFA) in der Muttermilch werden als ätiologischer Faktor für den in Normalpopulationen beobachteten Zusammenhang zwischen Stillen und verbesserter kognitiver

Leistungsfähigkeit diskutiert (52-54). Es gibt Hinweise darauf, dass Milch diabetischer Mütter verringerte Konzentrationen an LC-PUFA enthält (55). Eine verminderte Aufnahme von LC-PUFA während der ersten Lebenstage könnte demnach (mit-) verantwortlich sein für eine verzögerte kognitive Entwicklung nach frühneonataler Aufnahme von Milch diabetischer Mütter. Im Gegensatz zur o. g. Studie zum Übergewichtsrisiko weisen neueste Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe jedoch darauf hin, dass auch die spätneonatale DBM-Aufnahme einen negativen Einfluss auf die kognitive Entwicklung bei Kindern diabetischer Mütter haben könnte (Rodekamp et al., eingereicht).

Insbesondere die möglichen Mechanismen, durch die Stillen das spätere Übergewichts- und Diabetesrisiko beeinflussen kann, sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung. In Normalpopulationen bewirkt Stillen eine geringere Körpergewichtszunahme in der kritischen Neonatalperiode (56). Eine geringere Körpergewichtszunahme im Säuglingsalter wiederum ist mit einem verringerten Übergewichtsrisiko im späteren Leben assoziiert (57). Interessanterweise zeigen Tierexperimente unserer und anderer Arbeitsgruppen, dass die Art und / oder die Menge der neonatalen Ernährung das spätere Übergewichtsrisiko beeinflussen kann (58-71). Ratten, die in 'kleinen' im Vergleich zu 'normal großen' Würfen bzw. Nestern aufgezogen und somit neonatal überfüttert worden waren, zeigten rasch eine vermehrte Fettdeposition, gefolgt von lebenslang anhaltendem Übergewicht und Hyperphagie (58-60,62,70,71). Im adulten Alter war dies mit gestörter Glukosetoleranz, Dyslipidämie, Hyperinsulinämie, Hyperleptinämie, und erhöhtem Blutdruck assoziiert (60,62,70). Damit wiesen diese Tiere komplexe funktionelle und metabolische Veränderungen auf, die deutliche Ähnlichkeiten zum Metabolischen Syndrom beim Menschen haben und die offenbar durch frühpostnatale Überernährung induziert worden waren. Vorangegangene Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe wiesen darauf hin, dass diesem komplexen Phänotyp eine 'Fehlprogrammierung' hypothalamischer neuropeptiderger Systeme zugrunde liegen könnte, welche in die lebenslange Regulation von Körpergewicht und Nahrungsaufnahme entscheidend involviert sind. Trotz erhöhter Leptinspiegel zeigten Ratten, die in 'kleinen Würfen' aufgezogen worden waren, z. B. eine up-Regulation der Expression und Freisetzung orexigener hypothalamischer Neuropeptide wie NPY und Galanin (63,64).

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen aus der KCS interessierte uns daher, ob die Aufnahme 'diabetischer' Muttermilch im Rattenmodell Folgen für die Entwicklung und Funktion hypothalamischer Strukturen der Nachkommen zeigt. In einem genetischen Tiermodell für Adipositas und Typ 2 Diabetes, der New Zealand Obese (NZO) Maus, beobachteten Reifsnnyder et al. (72), dass Nachkommen, die von adipösen Muttertieren aufgezogen worden waren, im adulten Alter übergewichtiger waren und höhere Leptin- und Insulinkonzentrationen aufwiesen als Tiere, die von nicht-adipösen Kontrollmüttern gesäugt worden waren. Die Disposition dieser Tiere zu Adipositas und assoziierten Stoffwechselstörungen ist demnach zumindest teilweise unabhängig von ihrem genetischen Background und offensichtlich mitverursacht durch die Aufnahme alterierter Muttermilch. In unserem cross-foster-Tiermodell führte die neonatale Aufnahme 'diabetischer Milch' bei normalen Ratten zu strukturellen und funktionellen Änderungen im ARC, die deutliche Ähnlichkeiten aufwiesen zu denjenigen, die nach postnataler Überernährung beobachtet worden waren: Bei Ratten, die frühpostnatal Milch diabetischer Muttertiere aufgenommen hatten, war zum Zeitpunkt des Absetzens trotz unveränderter Konzentrationen peripherer Sättigungssignale wie Leptin und Insulin eine erhöhte Expression orexigener, also die Nahrungsaufnahme und die Körpergewichtszunahme stimulierender, hypothalamischer Neuropeptide, wie NPY und AGRP, zu finden. Dagegen war die Expression anorexigener, d. h. die Nahrungsaufnahme und die Körpergewichtszunahme hemmender hypothalamischer Neuropeptide (POMC, alpha-MSH) verringert. Zusammengefasst induzierte die neonatale Exposition gegenüber diabetischer Muttermilch in diesem

Tiermodell offenbar eine neuroendokrine Disposition zu Hyperphagie, Übergewicht und diabetogenen Stoffwechselstörungen, was in zukünftigen Studien zu diesem Tiermodell im adulten Alter weiter untersucht werden sollte.



**Abbildung 3:** Hypothese: Folgen einer Aufnahme von A) Muttermilch gesunder Mütter und B) Muttermilch von Müttern mit Diabetes mellitus (Gestationsdiabetes, Typ 1 Diabetes, Typ 2 Diabetes) für Übergewichtsdisposition und kognitive Entwicklung der Nachkommen.

Stillen ist ohne Zweifel die beste Ernährung für gesunde Säuglinge gesunder Mütter. Insbesondere angesichts epidemischer Prävalenzanstiege von Übergewicht und Adipositas in Europa und den USA (73-76), die wiederum die Hauptrisikofaktoren des Metabolischen Syndroms darstellen, erscheint die Tatsache, dass Stillen das Potenzial haben kann, das Übergewichts- und Adipositasrisiko um 20 – 25 % anhaltend zu senken (9), von enormer präventivmedizinischer Bedeutung. Erfreulicherweise werden Diabetikerinnen in gleicher Weise zum Stillen ermutigt wie gesunde Frauen und entscheiden sich auch in ähnlicher Zahl für das Stillen (77). Sowohl unsere klinisch-epidemiologischen als auch unsere tierexperimentellen Untersuchungen weisen allerdings darauf hin, dass eine neonatale Ernährung mit Milch diabetischer Mütter langfristige Folgen im Sinne einer 'Fehlprogrammierung' bei den Nachkommen haben könnte (**Abb. 3**). Die erste Lebenswoche könnte in diesem Zusammenhang eine besonders 'kritische Phase' darstellen. Zusammenfassend unterstreichen diese Daten deshalb vor allen Dingen die Notwendigkeit eines generellen Screenings auf Gestationsdiabetes und einer dadurch erst ermöglichten konsequenten Stoffwechselführung von Frauen mit einem Diabetes mellitus während und ggf. auch nach der Schwangerschaft. Darüber hinaus benötigen wir dringend weitere klinisch-epidemiologische als auch experimentelle Daten zur Klärung der Frage, welche langfristigen, möglicherweise sogar lebenslang anhaltenden positiven und/oder negativen Folgen eine Ernährung mit 'diabetischer' Muttermilch während kritischer Entwicklungsphasen haben könnte und welche entwicklungsbiologischen bzw. pathophysiologischen Mechanismen dem zu Grunde liegen.

## 5. Literatur

- 1 Hanson LA, Korotkova M, Haversen L, et al. Breast-feeding, a complex support system for the offspring. *Pediatr Int* 2002;44:347-52.
- 2 Bachrach VRG, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:237-43.
- 3 Haby MM, Peat GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001;56:589-95.
- 4 Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes – an epidemiological perspective. *Diabetes Metab Rev* 1995;11:37-46.
- 5 Dörner G, Hagen N, Witthuhn W. Die frühpostnatale Überernährung als ätiopathogenetischer Faktor der Erwachsenenfettleibigkeit. *Acta Biol Med Germ* 1976;35:799-803.
- 6 Kramer MS, Barr RG, Leduc DG, Boisjoly C, Pless B. Infant determinants of childhood weight and adiposity. *J Pediatr* 1985;107:104-7.
- 7 Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lönnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breastfed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING study. *Am J Clin Nutr* 1993;58:152-61.
- 8 Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Jr, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001;285:2461-7.
- 9 Plagemann A, Harder T. Breast feeding and the risk of obesity and related metabolic diseases in the child. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 2005;3:222-32.
- 10 Dörner G, Grychtolik H. Long-lasting ill-effects of neonatal qualitative and/or quantitative dysnutrition in the human. *Endokrinologie* 1978;71:81-8.
- 11 Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payle C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339:261-4.
- 12 Florey C du V, Leech AM, Blackhall A. Infant feeding and mental and motor development at 18 months of age in first born singletons. *Int J Epidemiol* 1995;24:S21-6.
- 13 Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:525-35.
- 14 Mortensen EL, Fleischer Michaelsen K, Sanders SA, Machover Reinisch J. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA* 2002;287:2365-71.
- 15 Dörner G, Mohnike A, Honigsmann G, Singer P, Padelt H. Zur möglichen Bedeutung eines pränatalen Hyperinsulinismus für die postnatale Entwicklung eines Diabetes mellitus. *Endokrinologie* 1973;61:430-2.
- 16 Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, Bennett PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Eng J Med* 1983;308:242-5.
- 17 Silverman BL, Purdy LP, Metzger BE. The intrauterine environment: implications for the offspring of diabetic mothers. *Diabetes Rev* 1996;4:21-35.

- 18 Cho NH, Silverman BL, Rizzo TA, Metzger BE. Correlations between the intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *J Pediatr* 2000;136:587-92.
- 19 Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
- 20 Petersen MB, Pedersen SA, Greisen G, Pedersen JF, Molsted-Pedersen L. Early growth delay in diabetic pregnancy: relation to psychomotor development at age 4. *BMJ* 1988;296:598-600.
- 21 Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1990;325:911-6.
- 22 Hod M, Levy-Shiff R, Lerman M, Schindel B, Ben-Rafael Z, Bar J. Developmental outcome of offspring of pregestational diabetic mothers. *J Pediatr Endocr Met* 1999;12:867-72.
- 23 Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocr Met* 2001;14:681-9.
- 24 Kowalczyk M, Ircha G, Zawodniak-Szalapska M, Cypryk K, Wilczynski J. Psychomotor development in the children of mothers with type 1 diabetes mellitus or gestational diabetes mellitus. *J Pediatr Endocr Met* 2002;15:277-81.
- 25 Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2002;25:16-22.
- 26 Dörner G, Plagemann A, Rückert JC, et al. Teratogenic maternofetal transmission and prevention of diabetes susceptibility. *Exp Clin Endocrinol* 1988;91:247-58.
- 27 Aerts L, Holemans K, Van Assche FA. Maternal diabetes during pregnancy: consequences for the offspring. *Diab Metab Rev* 1990;6:147-67.
- 28 Dörner G, Plagemann A. Perinatal hyperinsulinism as a possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. *Horm Metab Res* 1994;26:213-21.
- 29 Plagemann A, Harder T, Rake A, et al. Hypothalamic insulin and neuropeptide Y in the offspring of gestational diabetic mother rats. *NeuroReport* 1998;9:4069-73.
- 30 Plagemann A, Harder T, Melchior K, Rake A, Rohde W, Dörner G. Elevation of hypothalamic neuropeptide Y-neurons in adult offspring of diabetic mother rats. *NeuroReport* 1999;10:3211-6.
- 31 Plagemann A, Harder T, Janert U, et al. Malformation of hypothalamic nuclei in hyperinsulinaemic offspring of gestational diabetic mother rats. *Dev Neurosci* 1999;21:58-67.
- 32 Harder T, Franke K, Fahrenkrog S, et al. Prevention by maternal pancreatic islet transplantation of hypothalamic malformation in offspring of diabetic mother rats is already detectable at weaning. *Neurosci Lett* 2003;352:163-6.
- 33 Franke K, Harder T, Aerts L, et al. 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res* 2005;1031:276-83.

- 34 Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 2005;28:1457-62.
- 35 Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, et al. Impact of early neonatal breast feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005;28:573-8.
- 36 Fahrenkrog S, Harder T, Stolaczyk E, et al. Cross-fostering to diabetic rat dams affects early development of mediobasal hypothalamic nuclei regulating food intake, body weight, and metabolism. *J Nutr* 2004;134:648-54.
- 37 Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational insulin-dependent diabetes mellitus or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997;40:1094-100.
- 38 Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Overweight and obesity in infants of mothers with long-term insulin-dependent diabetes or gestational diabetes. *Int J Obes* 1997;21:451-6.
- 39 National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
- 40 Frankenburg WK, Fandal AW, Sciarillo W, Burgess D. The newly abbreviated and revised Denver Developmental Screening Test. *J Pediatr* 1981;99:995-9.
- 41 Kerksen A, Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Effect of breast milk of diabetic mothers on bodyweight of the offspring in the first year of life. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1429-31.
- 42 Buinauskiene J, Baliutaviciene D, Zalinkevicius R. Glucose tolerance of 2- to 5-yr-old offspring of diabetic mothers. *Pediatric Diabetes* 2004;5:143-6.
- 43 Kube DA, Wilson WM, Petersen MC, Palmer FB. CAT/CLAMS: Its use in detecting early childhood cognitive impairment. *Pediatr Neurol* 2000;32:208-15.
- 44 Clark EV. How language acquisition builds on cognitive development. *Trends Cogn Sci* 2004;8:472-8.
- 45 Van Beusekom CM, Zeegers TA, Martini IA, et al. Milk of patients with tightly controlled insulin-dependent diabetes mellitus has normal macronutrient and fatty acid composition. *Am J Clin Nutr* 1993;57:938-43.
- 46 Jovanovic-Peterson L, Fuhrmann K, Hedden K, Walker L, Peterson CM. Maternal milk and plasma glucose and insulin levels: studies in normal and diabetic subjects. *J Am Coll Nutr* 1989;8:125-31.
- 47 Grosvenor CE, Picciano MF, Baumrucker CR. Hormones and growth factors in milk. *Endocr Rev* 1992;14:710-28.
- 48 Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40:121-5.
- 49 Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Rohde W, Dörner G. Glucose tolerance and insulin secretion in children of mothers with pregestational insulin-dependent diabetes mellitus or gestational diabetes. *Diabetologia* 1997;40:1094-100.
- 50 Weiss PAM, Scholz HS, Haas J, Tamussino KF, Seissler J, Borkenstein MH. Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 diabetes. Evidence for hereditary and nonhereditary transmission of diabetes and precursors. *Diabetes Care* 2000;23:905-11.

- 51 Plagemann A. 'Fetal programming' and 'functional teratogenesis': on epigenetic mechanisms and prevention of perinatally acquired lasting health risks. *J Perinat Med* 2004;32:297-305.
- 52 Birch E, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:174-81.
- 53 Auestad N, Halter R, Hall RT, et al. Growth and development in term infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a double-masked, randomized, parallel, prospective, multivariate study. *Pediatrics* 2001;108:372-81.
- 54 Khedr EMH, Farghaly WMA, El-Din Amry S, Osman AAA. Neural maturation of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr* 2004;93:734-8.
- 55 Jackson MB, Lammi-Keefe CJ, Jensen RG, Couch SC, Ferris AM. Total lipid and fatty acid composition of milk from women with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;60:353-61.
- 56 Baker JL, Michaelsen KF, Rasmussen KM, Sorensen TIA. Maternal prepregnancy body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1579-88.
- 57 Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight in a multicenter, cohort study. *Pediatrics* 2002;109:194-9.
- 58 Bassett DR, Craig BW. Influence of early nutrition on growth and adipose tissue characteristics in male and female rats. *Am J Physiol* 1988;64:1249-56.
- 59 Fiorotto ML, Burrin DG, Perez M, Reeds PJ. Intake and use of milk nutrients by rat pups suckled in small, medium, or large litters. *Am J Physiol* 1991;260:R1104-13.
- 60 Plagemann A, Heidrich I, Götz F, Rohde W, Dörner G. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. *Exp Clin Endocrinol* 1992;99: 154-8.
- 61 Heidel E, Plagemann A, Davidowa H. Increased response to NPY of hypothalamic VMN neurons in postnatally overfed juvenile rats. *NeuroReport* 1999;10:1827-31.
- 62 Plagemann A, Harder T, Rake A, et al. Perinatal increase of hypothalamic insulin, acquired malformation of hypothalamic galaninergic neurons, and syndrome X-like alterations in adulthood of neonatally overfed rats. *Brain Res* 1999;836:146-55.
- 63 Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rohde W, Dörner G. Increased number of galanin-neurons in the paraventricular hypothalamic nucleus of neonatally overfed weanling rats. *Brain Res* 1999;818:160-3.
- 64 Plagemann A, Harder T, Rake A, et al. Observations on the orexigenic hypothalamic neuropeptide Y-system in neonatally overfed weanling rats. *J Neuroendocrinol* 1999;11:541-6.
- 65 Davidowa H, Plagemann A. Decreased inhibition by leptin of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed young rats. *NeuroReport* 2000;11:2795-8.
- 66 Schmidt I, Schoelch C, Ziska T, et al. Interaction of genetic and environmental programming of the leptin system and of obesity disposition. *Physiol Genomics* 2000;3:113-20.

- 67 Davidowa H, Li Y, Plagemann A. Altered responses to orexigenic (AGRP, MCH) and anorexigenic (alpha-MSH, CART) neuropeptides of paraventricular hypothalamic neurons in early postnatally overfed rats. *Eur J Neurosci* 2003;18:613-21.
- 68 Davidowa H, Plagemann A. Hypothalamic neurons of postnatally overfed, overweight rats respond differentially to corticotropin-releasing hormones. *Neurosci Lett* 2004;371:64-8.
- 69 Davidowa H, Ziska T, Plagemann A. Arcuate neurons of overweight rats differ in their responses to amylin from controls. *NeuroReport* 2004;15:2801-5.
- 70 Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, Achard V, Oliver C, Grino M. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005;54:197-203.
- 71 Lopez M, Seoane LM, Tovar S, et al. A possible role of neuropeptide Y, agouti-related protein and leptin receptor isoforms in hypothalamic programming by perinatal feeding in the rat. *Diabetologia* 2005;48:140-8.
- 72 Reifsnyder PC, Churchill G, Leiter EH. Maternal environment and genotype interact to establish diabetes in mice. *Genome Res* 2000; 10:1568-78.
- 73 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-9.
- 74 Lissau I, Overpeck MD, Ruan WJ. Body mass index and overweight in adolescents in 13 European countries, Israel, and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:27-33.
- 75 Helmert U, Strube H. Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002. *Gesundheitswesen* 2004;66:409-15.
- 76 Mensink GB, Lampert T, Bergmann E. Übergewicht und Adipositas in Deutschland 1984–2003. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005;48:1348-56.
- 77 Ferris AM, Neubauer SH, Bendel RB, Green KW, Ingardia CJ, Reece EA. Perinatal lactational protocol and outcome in mothers with and without insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1993;58:43-8.

## 6. Anhang

## Erklärung über den Anteil an Originalpublikationen

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an den eingereichten Publikationen:

**Publikation 1: Rodekamp, E.;** Harder, T.; Kohlhoff, R.; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Long-term impact of breast feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: Role of the late neonatal period and early infancy. Diabetes Care 28 (2005) 1457-1462. **IF: 7,07**

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Planung der Auswertung, Datenanalyse und Abfassung der Publikation

**Publikation 2:** Fahrenkrog, S.; Harder, T.; **Stolaczyk, E.;** Melchior, K.; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Effects of cross-fostering to diabetic rat dams on early development of hypothalamic nuclei regulating food intake, body weight and metabolism. J. Nutr. 134 (2004) 648-654. **IF: 3,25**

30 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Datenanalyse und Abfassung der Publikation  
- Stolaczyk ist der ehemalige Familienname der Promovendin -

**Publikation 3:** Plagemann, A.; Harder, T.; Kohlhoff, R.; Fahrenkrog, S.; **Rodekamp, E.;** Franke, K.; Dudenhausen, J.W.: Impact of early neonatal breast feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. Diabetes Care 28 (2005) 573-578. **IF: 7,07**

20 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an der Datenanalyse und Abfassung der Publikation

## **Publikation 1**

Rodekamp E, Harder T, Kohlhoff R, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Long-term impact of breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 2005;28:1457-62.

## **Publikation 2**

Fahrenkrog S, Harder T, Stolaczyk E, Melchior K, Franke K, Dudenhausen JW, Plagemann A. Cross-fostering to diabetic rat dams affects early development of mediobasal hypothalamic nuclei regulating food intake, body weight, and metabolism. *J Nutr* 2004;134:648-54.

### **Publikation 3**

Plagemann A, Harder T, Kohlhoff R, Fahrenkrog S, Rodekamp E, Franke K, Dudenhausen JW. Impact of early neonatal breast feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2005;28:573-8.

## Publikationsverzeichnis

### I. Originalpublikationen

1. Fahrenkrog, S.; Harder, T.; **Stolaczyk, E.**; Melchior, K.; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Cross-fostering to diabetic rat dams affects early development of mediobasal hypothalamic nuclei regulating food intake, body weight, and metabolism. *J. Nutr.* 134 (2004) 648-654. **IF: 3,25**

2. Plagemann, A.; **Rodekamp, E.**; Harder, T.: To: Hales CN, Ozanne SE (2003) For Debate: Fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 46:1013-1019 (letter). *Diabetologia* 47 (2004) 1334-1335. **IF 5,58**

3. Plagemann, A.; Harder, T.; Kohlhoff, R.; Fahrenkrog, S.; **Rodekamp, E.**; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.: Impact of early neonatal breast feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers. *Diabetes Care* 28 (2005) 573-578. **IF: 7,07**

4. Franke, K.; Harder, T.; Aerts, L.; Melchior, K.; Fahrenkrog, S.; **Rodekamp, E.**; Ziska, T.; Van Assche, F.A.; Dudenhausen, J.W., Plagemann, A.: 'Programming' of orexigenic and anorexigenic hypothalamic neurons in offspring of treated and untreated diabetic mother rats. *Brain Res.* 1031 (2005) 276-283. **IF: 2,39**

5. **Rodekamp, E.**; Harder, T.; Kohlhoff, R.; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Long-term impact of breast feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers: Role of the late neonatal period and early infancy. *Diabetes Care* 28 (2005) 1457-1462. **IF: 7,07**

6. Plagemann, A.; Harder, T.; **Rodekamp, E.**: Comment on: Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE, Ziegler EE, Strom BL. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation.* 2005; 111: 1897-903 (letter). *Circulation* 112 (2005) e110. **IF: 12,6**

7. **Rodekamp, E.**; Harder, T.; Kohlhoff, R.; Dudenhausen, J. W.; Plagemann, A.: Impact of breast-feeding on psychomotor and neuropsychological development in children of diabetic mothers: II. Role of the late neonatal period. (submitted).

8. Harder, T.; **Rodekamp, E.**; Schellong, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Birthweight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. (submitted).

9. Plagemann, A.; Neitzke, U.; Harder, T.; Schellong, K.; Melchior, K.; **Rodekamp, E.**; Ziska, T.; Dudenhausen, J.W.: The fetal origins revised: animal studies and a meta-analysis. (submitted).

**Σ IF: 37,96**

## II. Übersichtsarbeiten

1. **Rodekamp, E.**; Harder, T.; Fahrenkrog, S.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Folgen einer Aufzucht durch diabetische Rattenmütter für die Entwicklung hypothalamischer Regelzentren von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht. In: Diedrich, K.; Felberbaum, R.; Polack, S.; Tauchert, S. (eds.): Fortschritt ermöglichen - Grenzen erkennen. Proceedings des 55. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hamburg, 14.-17.09.2004. o.O., 2005, pp 343-349 (invited).

2. Plagemann, A.; Harder, T.; Kohlhoff, R.; **Rodekamp, E.**; Dudenhausen, J.W.: Stillen und Diabetes mellitus – Diabetes mellitus und Stillen. Proceedings des Internationalen Symposiums anlässlich des 10-jährigen Bestehens der Nationalen Stillkommission, Berlin, 1.-2.10.2004 (invited / in press).

3. Plagemann, A.; Harder, T.; **Rodekamp, E.**; Kohlhoff, R.; Dudenhausen, J.W.: Mechanismen perinataler Programmierung des Neuro-Endokrino-Immun-Systems. In: Zabransky, S. (ed.): SGA-Syndrom. Risiken für die Entwicklung des Nervensystems. Conte Verlag, Saarbrücken, 2006, pp 133-135 (invited).

4. Plagemann, A.; **Rodekamp, E.**; Harder, T.; Dudenhausen, J. W.: Spätfolgen der intrauterinen Prägung. In: Gortner, L.; Dudenhausen, J. W. (eds.): Intrauterine Mangelentwicklung. Proceedings des Symposiums der Stiftung für das behinderte Kind, 22. Deutscher Kongress für Perinatale Medizin, Berlin, 1.-3.12.2005 (invited / in press).

## III. Zitierfähige Abstracts

1. **Rodekamp, E.**; Fahrenkrog, S.; Harder, T.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Folgen einer Aufzucht durch diabetische Mutterratten für die Entwicklung hypothalamischer Regelzentren von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht. Arch. Gynecol. Obstet. 270 Suppl. 1 (2004) S12.

2. **Rodekamp, E.**; Harder, T.; Kohlhoff, R.; Franke, K.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Langzeitbedeutung des Stillens für die Entwicklung von Körpergewicht und Glukosetoleranz bei Kindern diabetischer Mütter. Akt. Ernährungsmed. 29 (2004) 295-296.

3. Roepke, K.; Brunn, M.; Ziska, T.; Harder, A.; Harder, T.; **Rodekamp, E.**; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Etablierung einer Methode zur Ermittlung des Methylierungsstatus von Neuropeptidpromotoren im Hypothalamus neugeborener Ratten. Z. Geburtsh. Neonatol. 209 (2005) S80.

4. Schellong, K.; **Rodekamp, E.**; Ziska, T.; Stupin, J.; Harder, T.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Frühpostnatale Überernährung führt zur Fehlprogrammierung des hypothalamischen melanocortinergen Systems bei Ratten. Z. Geburtsh. Neonatol. 209 (2005) S80.

5. Harder, T.; von Rimscha, S.; **Rodekamp, E.**; Franke, K.; Kohlhoff, R.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Auswirkungen einer frühneonatalen Ernährung mit 'diabetischer' Muttermilch auf die psychomotorische und neuropsychologische Entwicklung des Kindes. Z. Geburtsh. Neonatol. 209 (2005) S81.

6. **Rodekamp, E.**; Harder, T.; Franke, K.; von Rimscha, S.; Kohlhoff, R.; Dudenhausen, J.W.; Plagemann, A.: Erhöht frühes Stillen das Übergewichtsrisiko bei Kindern diabetischer Mütter via vermehrte neonatale Gewichtszunahme? Z. Geburtsh. Neonatol. 209 (2005) S82.

## Curriculum vitae

**Name** Rodekamp  
**Vorname** Elke

### Persönliche Angaben

**Geburtsdatum** 08.04.1971  
**Geburtsort** Bielefeld  
**Kinder** Lewin und Marlene, Zwillinge, geboren 18.08.1996;  
Lukas, geboren 14.08.1999  
**Familienstand** geschieden

### Schulische Ausbildung

**1977-1981** Grundschule Milse, Bielefeld  
**1981-1990** Marienschule der Ursulinen, Bielefeld  
**05/1990** Erlangung der Hochschulreife

### Berufliche Ausbildung

**10/1990 – 03/2002** Studium der Humanmedizin ab WS 1990/91 an der Freien Universität Berlin  
Ärztliche Vorprüfung 09/1992  
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04/1994  
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04/1997  
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 11/2001  
Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufs als Ärztin im Praktikum 03/2002

**05/2002 – 09/2003** Stipendiatin an der 'Neuroendokrinen Abteilung' (Leiter: PD Dr. A. Plagemann), Institut für Experimentelle Endokrinologie der Charité, Campus Mitte

**10/2003 – 04/2005** Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin im Rahmen eines perinatologischen DFG-Projektes (PL 241/3-1, 3-2) der AG 'Experimentelle Geburtsmedizin' (Leiter: Prof. Dr. A. Plagemann) der Klinik für Geburtsmedizin (Direktor: Prof. Dr. J.W. Dudenhausen) der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum

**09/2004**

Approbation als Ärztin

**Seit 04/2005**

Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin der AG  
'Experimentelle Geburtsmedizin' (Leiter: Prof. Dr. A.  
Plagemann) der Klinik für Geburtsmedizin (Direktor: Prof. Dr.  
J.W. Dudenhausen) der Charité - Universitätsmedizin Berlin,  
Campus Virchow-Klinikum

Berlin, den 15.03.2006

---

Elke Rodekamp

## **Erklärung**

Gemäß den Durchführungsbestimmungen zur Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Amtliches Mitteilungsblatt der Humboldt-Universität Nr. 14/2005) vom 13.06.2005 erkläre ich, Elke Rodekamp, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:

**Epidemiologische und tierexperimentelle Studien zur Bedeutung der Säuglingsernährung für die Entwicklung von Körpergewicht, Stoffwechsel, Psychomotorik und Kognition bei Kindern diabetischer Mütter**

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.