



# Deutsche Gesellschaft für Fetale Entwicklung

---

## 13. Workshop

**Termin: 26.-27.6.2015**

**Tagungshotel:** Neuwied Hotel Schloss Engers

**Kontakt/Anmeldung:**

[www.dgfe-net.de](http://www.dgfe-net.de) ; [zabransky.siegfried@web.de](mailto:zabransky.siegfried@web.de)

**Update 22.06.2015**

---

Themen:

**Präeklampsie**

**Plazentarer Transfer**

**Aktuelles aus Klinik und Forschung**

- Freitag, den 26.6.2015  
ab 11h get together, Vorträge ab 12h30

## ***Aktuelles aus Klinik und Forschung***

01-12h30 **Moderation Zabransky**

Europäische Studie zum Langzeitverlauf bei Silver-Russel-Syndrom (SRS)  
(Eggermann)

02 Differentialdiagnose upd14mat/Temple-Syndrom / SRS (Eggermann)

03-13h15 **Moderation Valter**

Östrogenrezeptorveränderung in der Placenta bei Gestationsdiabetes  
(Knabl)

04-13h35

Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (Ertan)

05-14h

Screening zur Früherkennung der Präeklampsie (Willruth)

**Pause 14h30-14h45**

## ***Plazentarer Transfer***

06-14h45 **Moderation Dötsch**

Fetoplazentares Endothel, Plazentaschranke (Desoye)

07-15h15

Impfungen in der Schwangerschaft (Rose)

08-15h45

Arzneimittel und Drogen (Paulus)

09-16h15

Stillen und Arzneimittel (C. Schäfer)

Pause 16h45-17h

10-17h

Antiepileptika in der Schwangerschaft (Paulzen)

11-17h30

Diaplazentarer Übertritt von Allergenen (Renz)

*(Vorträge Nr.11 und Nr.23 werden zeitlich getauscht)*

18h Mitgliederversammlung

19h30 Abendessen

- **Samstag, den 27.6.2015**

12-9h **Moderation Möller**

tox. Folgen des Alkohols für die fetale Entwicklung (A. Hilgendorff)

13-9h30

tox. Folgen von Nikotin für die fetale Entwicklung (J. Spiegler)

14-10h

Langzeitprobleme bei FASD (fetal alcohol spectrum disorders) (W. Wendenburg)

**Pause 10h30-10h45**

15-10h45 **Moderation Zabransky**

Diaplazentarer Transfer von Hormonen und endokrin aktiven Stoffen (Fahlbusch)

16-11h15 Insulin und Plazenta (Desoye)

***Aktuelles aus Klinik und Forschung***

17-11h45 **Moderation Valter**

Dopplersonographische Befunde bei Feten mit IUGR (Hamza)

**Mittagspause 12h15 – 13h15**

18-13h15

Plazentare Ursachen für IUGR (Müller)

19-13h45

Plazentaläsionen unklarer Ursache mit Rezidivrisiko und Assoziation zu IUGR: Maternal floor infarction/Massive perivillöse Fibrinabscheidungen und Villitis unbekannter Ätiologie (Feist)

20-

Die Plazentamorphologie bei Schwangerschafts-assoziiierter Hypertension: Unterschiede bei early-onset- und late-onset-Präeklampsie und Differenzial-diagnosen (Feist)

21-14h20 **Moderation K. Nüsken**

Identifizierung von Kandidatengenren renaler Programmierung nach experimenteller Plazentainsuffizienz mittels Gene-Array (Eva Nüsken)

22-14h45

Sport während der Schwangerschaft bei adipösen Mäusen als präventive Maßnahme zur Vermeidung einer IL-6 Aktivierung in den Nachkommen (Inga Bae-Gartz)

23-15h10 **Moderation: Möller**

Präeklampsie: Ursachen und Folgen für Mutter und Kind (Valter)

24-15h40

Prädiktion der Präeklampsie und fetalen Wachstumsrestriktion - Stellenwert biochemischer Marker (NN)

## Referenten

1. **Bae-Gartz** Inga, UKK Köln
2. **Desoye** Gernot, Unifrauenklinik Graz
3. **Eggermann** Thomas, Humangenetik Uni Aachen
4. **Ertan** Kubilay, Leverkusen, Frauenklinik
5. **Fahlbusch** Fabian, Unikinderklinik Erlangen
6. **Feist** Henning, Path. Institut Flensburg
7. **Hamza** Amr, Unifrauenklinik Homburg
8. **Hilgendorff** Annette, Unikinderklinik München
9. **Knabl** Julia, Cnopfsche Frauenklinik Nürnberg
10. **Müller** Annette, Bonn, Zentrum Kinderpathologie
11. **Nüsken Eva**, Köln, Unikinderklinik
12. **Paulus** Wolfgang, Reprotox Ravensburg
13. **Paulzen** Psychiatrie Uni Aachen
14. **Renz** Harald, Zentrallabor Uni Marburg
15. **Rose** Markus, Kinderklinik Offenbach
16. **Schäfer** Constanze, Düsseldorf
17. **Spiegler** Juliane, Unikinderklinik Lübeck
18. **Valter** Markus, Köln, Unifrauenklinik
19. **Wendenburg**, Wendelina. Aachen
20. **Willruth, Arne, Bonn, Unifrauenklinik, Pränatalmedizin**

## Moderatoren:

Ertan, Dötsch, Möller, Nüsken Kai, Valter, Zabransky

## **Sport während der Schwangerschaft bei adipösen Mäusen als präventive Maßnahme zur Vermeidung einer IL-6 Aktivierung in den Nachkommen**

Inga Bae-Gartz, Ruth Janoschek, Christina Vohlen, Miguel Angel Alejandro Alcázar, Katharina Dinger, Jörg Dötsch, Eva Hucklenbruch-Rother

---

**Einleitung:** Mütterliches Übergewicht und Adipositas sind in den letzten Jahren als wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung von kindlicher Adipositas mit gestörtem Glukosemetabolismus identifiziert worden. Insbesondere chronisch niedrigschwellige inflammatorische Prozesse durch zirkulierende Adipozytokine, wie Interleukin 6 (IL-6), spielen mechanistisch eine wichtige Rolle. Ob präventive Maßnahmen wie mütterlicher Sport dieser metabolischen Programmierung vorbeugen, ist bislang jedoch nicht geklärt. Daher untersucht unsere Studie, ob Laufradtraining adipöser Mäusemütter während der Trächtigkeit einen Einfluss auf den Metabolismus der Nachkommen hat.

**Methoden:** Übergewicht wurde in weiblichen C57BL/6N Mäuse durch hochfett-Diät (HFD Gruppe) induziert; nachfolgend wurden diese verpaart und erhielten während der Schwangerschaft ebenfalls HFD. Zu Beginn der Gestation wurde ein Teil der Mäuse freiwilligem Laufradtraining ausgesetzt (HFD-RUN Gruppe); die restlichen Mäuse erhielten kein Laufrad (HFD Gruppe) in der Schwangerschaft. Mäuse, die über den gesamten Zeitraum eine Standarddiät erhielten und kein Laufrad während der Schwangerschaft hatten, dienten als Kontrollgruppe (CO). Die männlichen Nachkommen dieser drei Gruppen wurden am postnatalen Tag (P) 21 untersucht.

**Ergebnisse:** Insulin, Leptin Werte im Serum waren bei der HFD-Gruppe am Gestationstag 15 verglichen mit der CO Gruppe erhöht. Bei den HFD-RUN

Müttern waren sie wieder tendenziell erniedrigt. Für IL-6 ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Das Körpergewicht der HFD-Nachkommen war an P1 im Vergleich zu CO und HFD-RUN Nachkommen signifikant reduziert. An P21 zeigten HFD und HFD-RUN beide ein erhöhtes Körpergewicht und einen erhöhten Körperfettanteil verglichen mit CO. Während die Nachkommen der HFD Gruppe einen leicht gestörten Glukosetoleranztest verglichen mit CO aufwiesen, waren diese Werte in der HFD-RUN Gruppe deutlich verbessert. IL-6 Spiegel im Serum und IL-6 Genexpression im Hypothalamus sowie Aktivierung von STAT3 (Signal transducer and activator of transcription 3) als Indikator für den IL-6 Signalweg waren signifikant erhöht in den Nachkommen der HFD Gruppe verglichen mit den CO Nachkommen. HFD-RUN Nachkommen waren jedoch vor diesen Veränderungen geschützt.

**Zusammenfassung:** Diese Studie zeigt, dass mütterlicher Sport in adipösen Mäusen während der Schwangerschaft die Nachkommen unabhängig von Körpergewicht oder Körperfettmasse vor einem gestörten Glukosestoffwechsel schützt. Zudem werden die HFD-RUN Nachkommen vor einer gesteigerten IL-6 Expression und STAT3 Aktivierung im Hypothalamus geschützt. Diese Ergebnisse bieten neue Möglichkeit zur Entwicklung neuer präventiver Strategien bei kindlicher Adipositas.

## **Europäische Studie zum Langzeitverlauf bei Silver-Russel-Syndrom**

Thomas Eggermann (Institut für Humangenetik, RTWH Aachen, Aachen)  
Klaus Mohnike (Universitätskinderklinik, Magdeburg)

---

Während zur klinischen Symptomatik des Silver-Russell-Syndroms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in der Neugeborenenperiode bzw. im Kleinkindalter eine Vielzahl von Daten berichtet werden, liegen diese für Heranwachsende und Erwachsene mit SRS nur für bestimmte Merkmale vor. So wird beobachtet, dass die SRS-typischen Dysmorphiezeichen (dreieckiges Gesicht, prominente Stirn) bei erwachsenen Patienten nicht mehr offensichtlich sind, während die persistierenden Merkmale Kleinwuchs, Asymmetrie und Klinodaktylie V allgemein unspezifische Symptome darstellen.

Daher wird die Diagnose SRS typischerweise in der Kindheit gestellt, die Diagnose im Erwachsenenalter ist dagegen selten und beruht häufig auf Kinderbildern. Entsprechend sind auch die Detektionsraten für SRS-typische molekulare Veränderungen (im wesentlichen auf den Chromosomen 7 und 11) variabel und bei jungen Patienten höher als bei älteren, auch die Beschränkung auf Patienten mit dem wie beschrieben in der Kindheit vorhandenen Vollbild des SRS führen zu Detektionsraten von ca. 60%.

Ausreichende Daten zu Prognose und Therapie der Symptome des SRS und auch zum Langzeitverlauf, wie sie von den Patienten und ihren Familien, wie sie immer wieder erfragt werden, stehen wie beschrieben kaum zur Verfügung.

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

Aus diesem Grunde werden derzeit mit Hilfe des Bundesverbands Kleinwüchsiger Menschen und ihrer Familien erwachsene Patienten mit SRS kontaktiert. Mit verschiedenen Fragebögen nach ihrer aktuellen Symptomatik, nach Beschwerden, schweren Erkrankungen (z.B. Herzkreislauf-Erkrankungen, Tumoren, Reproduktion) befragt werden. Diese Fragen werden in Zusammenarbeit mit den Kollegen und Kolleginnen des europäischen Netzwerks zu Imprinting-erkrankungen, EUCID.net, erarbeitet. Durch Standardisierungsinstrumente (u.a. Anlehnung der klinischen Merkmale an die HPO-Klassifizierung) soll eine gesamteuropäische Nutzung der Daten möglich sein.



## **Die Imprinting-Erkrankung Temple Syndrom (upd(14)mat-Syndrom): ein neues differentialdiagnostisches Krankheitsbild bei SGA und Kleinwuchs**

Thomas Eggermann, Matthias Begemann, Lukas Soellner,  
Miriam Elbracht (Institut für Humangenetik, RTWH Aachen, Aachen)

---

Während mittlerweile für die bekannteren Imprinting-Erkrankungen wie Prader-Willi-Syndrom und Angelman-Syndrom (PWS, AS), aber auch für Beckwith-Wiedemann (BWS) und Silver-Russell Syndrom (SRS) umfangreichere Daten zum molekularen und klinischen Spektrum vorliegen, ist für das jüngst berichtete Imprintingsyndrom, das mit spezifischen Veränderungen geprägter Regionen auf Chromosom 14 assoziiert ist, bisher nur wenig bekannt. So wird in der Literatur immer noch der Name maternales Uniparentales Disomie 14-Syndrom (upd(14)mat) verwendet, auch wenn dieses nach Identifizierung weiterer molekularer Ursachen nicht mehr zutreffend ist.

Aus diesem Grunde wurde der Namen Temple-Syndrom (TS14) vorgeschlagen. Der erste Fall mit upd(14)mat und dem klinischen Bild des TS14 wurde bereits 1991 berichtet (Temple). Dieses umfasst neben SGA und Kleinwuchs Trinkschwäche in der Neugeborenen-Periode, Mikrognathie, kleine Hände und Füße, Skoliose, rezurrenente Otitis media, muskuläre Hypotonie, Entwicklungsverzögerung und vorzeitige Pubertät.

Bis heute ist die Häufigkeit des Syndroms unbekannt. Aufgrund der in einem Teil der Fälle überlappenden klinischen Symptomatik wird das TS14 als Differentialdiagnose zum PWS diskutiert und vor allem im molekular-diagnostischen Algorithmus für PWS berücksichtigt, mit zunehmenden Fallberichten zeichnet sich aber ab, dass die klinische Schwere der Ausprägung durchaus variabel ist. Die im Rahmen eines PWS vorkommende mentale Retardierung ist bei Patienten mit TS14 kein konstantes Merkmal. Zudem erschwert die Änderung des Phänotyps in Abhängigkeit des Alters der Patienten die syndromale Zuordnung im Einzelfall. So können die TS14-typischen molekularen

Veränderungen auch bei Patienten mit klinischen Symptomen im Sinne eines Silver-Russell-Syndroms nachweisbar sein.

In den meisten Fällen ist das Wiederholungsrisiko für das Auftreten eines TS14 bei Geschwistern eines betroffenen Kindes klein. Uniparentale Disomien als häufigster Basismechanismus entstehen im Allgemeinen als Folge eines trisomic rescue bei einem betroffenen Kind neu. Zur Sicherheit sollte dennoch eine elterliche Robertsonsche Translokation ausgeschlossen werden, wenngleich auch diese das Wiederholungsrisiko kaum erhöht. Für Epimutationen ist bislang keine Familiarität berichtet, dennoch sind hier die molekularen Mechanismen noch nicht im Einzelnen verstanden. Liegt bei einem betroffenen Patienten hingegen eine chromosomale Imbalance im Sinne einer Deletion, Duplikation oder eines komplexen Umbaus vor, sind Wiederholungsrisiken von bis zu 50 % denkbar, wenn ein Elternteil Träger einer entsprechenden Veränderung ist. Diese kann bei einem Elternteil auch als Mosaik vorliegen.

## Diaplazentarer Hormontransfer

Fabian B. Fahlbusch

Kinder-und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

---

Die humane Plazenta besitzt einen hemochorialen Aufbau, welcher den direkten Kontakt von mütterlichem Blut und fetalen Chorionzotten ermöglicht. Als hochspezialisiertes Organ, besteht die Aufgabe dieses feto-maternalen Interfaces vor allem darin, den Metabolit- und Gasaustausch zu ermöglichen. Neben der alimentären Versorgung wird die fetale Entwicklung wesentlich von der diaplazentaren Passage mütterlicher Hormone mitbestimmt.

Von besonderer Bedeutung sind dabei v.a. die Schilddrüsenhormone Tetra-iodothyronin (**T4; Thyroxin**) und **Tri-iodothyronin (T3)**, sowie **Glucocorticoide**.

**Maternales T3 und T4** üben direkten Einfluss auf die trophoblastäre Proliferation und Reifung (1, 2) aus und sind für die Frühphase (3) der fetalen Entwicklung essentiell, da die kindliche Eigensynthese dieser Hormone erst im 2. Trimester einsetzt (4). Weltweit liegt die Rate von Hypothyreose bei Frauen in gebärfähigem Alter bei ca. 10% (5). Kinder von Müttern mit reduzierten Serum T4 Spiegel während der Schwangerschaft zeigen zum Teil schwerste Wachstumsrestriktion, sowie Entwicklungsstörungen des ZNS (6) und sind intrauterin sekundär durch die erhöhte Inzidenz von Gestationsdiabetes in diesem Kollektiv gefährdet (7). Während bis in die 70er Jahre davon ausgegangen wurde, dass Schilddrüsenhormone auf Grund ihrer lipophilen Eigenschaften aus der maternalen Zirkulation

frei durch die plazentaren Membranen in den fetalen Kreislauf diffundieren, weiß man heute, dass die Passage von T3/T4 über mehrere Membran-Transporterklassen erfolgt: z.B. Mono-carboxylat Transporter, organische Anionen Transporter und L-Amino-säure Transporter. Zudem wird der diaplazentare T3/T4 Transport durch die lokale Aktivität von Deiodinasen (insbesondere vom Typ 3) mitbestimmt (Review (8)).

Über die **intraplazentare Wirkung von Glucocorticoiden** in der Frühschwangerschaft und deren Modulation ist bislang wenig bekannt. Im dritten Trimester üben **maternale Glucocorticoide** direkte plazentare und uterine Effekte aus, wobei sie über die Induktion von lokalem Prostaglandin und CRH (corticotropin-releasing hormone) wesentlich an der Einleitung des Geburtsvorgangs beteiligt sind (9). Neben ihren plazentaren Effekten spielen Glucocorticoide diaplazentare eine entscheidende Rolle für das fetale Wachstum und für die Induktion der Reifung multipler kindlicher Organe (10, 11). Trotz ihrer lipophilen Struktur und der damit verbundenen leichten Membrangängigkeit finden sich physiologischer Weise fetal signifikant niedrigere Glucocorticoidspiegel als im mütterlichen Serum. Ursächlich für diesen Gradienten ist das plazentare Enzym 11  $\beta$ -hydroxy steroid dehydrogenase type 2 (**11  $\beta$ -HSD2**), welches den Umbau von aktivem Cortisol/Corticosterone in seine physiologisch inaktiven 11-Ketoformen Cortisone und 11-Dehydro-Corticosterone katalysiert (12). In der Plazenta übt 11  $\beta$ -HSD2 somit eine limitierende Barrierefunktion für den diaplazentaren Transport von maternalen Glucocorticoiden aus. Tierexperimentelle Daten und epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass supraphysiologische Glucocorticoidkonzentrationen

pränatal (z.B. durch maternalen Stress, iatrogen oder eingeschränkte 11  $\beta$ -HSD2 Funktion) neben der Entstehung einer IUGR (intrauterine Wachstumsrestriktion) über Prozesse der fetalen Programmierung zu kardiovaskulären, metabolischen und neuroendokrinen Folgeschäden im Erwachsenenalter führen (Review (13)).

Während die Bedeutung der Enzymaktivität der plazentaren 11  $\beta$ -HSD2 für den Schwangerschaftserhalt und für die fetale und postnatale Entwicklung bekannt ist, sind die Regulationsmechanismen des Enzyms bislang weitestgehend ungeklärt. Neben dem Einfluss von maternaler Ernährung (14), Sauerstoffgehalt (15), Cytokinen (16) und endokrinen Einflüssen (17, 18) weisen neuere Studien zudem auf eine Rolle von **endokrinen Disruptoren** (ED), wie z.B. Cadmium und anderen Umweltgiften hin, welche mit der Funktion des Enzyms interferieren (Review (19)). Bei der Interpretation von Studien zum Einfluss von Xenobiotica auf die Schwangerschaft gilt es eine Extrapolation von Ergebnissen aus hepatischem Gewebe auf die Plazenta zu vermeiden, um eine Fehleinschätzung des fetalen Risikos zu verhindern (20). Im Gegensatz zur Leber, deren Enzyme vorrangig Entgiftungsfunktionen (Phase I/II Metabolismus) übernehmen, besitzt die Plazenta ein divergentes Sortiment an CYP- und Konjugationsenzymen, welche vorrangig physiologische, endokrine Organfunktionen ausüben (20).

Studien zur Aktivität der plazentaren 11  $\beta$ -HSD2 basieren oftmals auf indirekten Analysen des enzymatischen Cortisolabbaus via paralleler Hormonbestimmungen in maternaler und fetaler Zirkulation im Tiermodell, bzw. in plazentaren Perfusionsversuchen *in vitro*. Dabei gilt zu beachten, dass die Plazenta von Maus und Ratte nur ein

eingeschränktes biologisches Model zur Überprüfung der humanen 11  $\beta$ -HSD2 Regulation darstellt, zumal die placentare 11  $\beta$ -HSD2 Expression in diesen Tiermodellen gegen Ende der Schwangerschaft abnimmt (21), während sie in der Plazenta des Menschen zunimmt (22). Da der diaplazentare Glucocorticoidtransfer mit dem placentaren Hormonmetabolismus gekoppelt ist, würde eine direkte Analyse plazerter 11  $\beta$ -HSD2 Aktivität beim Menschen in Kombination mit dem lokalen Steroidprofil und der Analyse von CRH die Erkenntnis über (dia)plazentare, endokrine Abläufe erweitern.

Hierzu verfolgt unsere Arbeitsgruppe den methodischen Ansatz der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) (23). Es werden neue Ergebnisse zum Stand unserer aktuellen Forschung auf diesem Gebiet präsentiert.

### Quellenangaben

1. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, et al. The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(3):1655-61.
2. Kilby MD, Barber K, Hobbs E, Franklyn JA. Thyroid hormone action in the placenta. *Placenta*. 2005;26(2-3):105-13.
3. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(4):1768-77.
4. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *The New England journal of medicine*. 1991;324(8):532-6.
5. Guzman-Gutierrez E, Veas C, Leiva A, Escudero C, Sobrevia L. Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with

altered endothelial function in gestational diabetes? *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:136.

6. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2349-53.

7. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(5):983-8.

8. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2007;21(2):253-64.

9. Li XQ, Zhu P, Myatt L, Sun K. Roles of glucocorticoids in human parturition: a controversial fact? *Placenta*. 2014;35(5):291-6.

10. Gustafsson JA, Mode A, Norstedt G, Skett P. Sex steroid induced changes in hepatic enzymes. *Annual review of physiology*. 1983;45:51-60.

11. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clinics in perinatology*. 1994;21(3):523-42.

12. Brown RW, Chapman KE, Kotelevtsev Y, Yau JL, Lindsay RS, Brett L, et al. Cloning and production of antisera to human placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *The Biochemical journal*. 1996;313 ( Pt 3):1007-17.

13. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(6):479-88.

14. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA, et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta*. 1996;17(2-3):169-72.

15. Alfaidy N, Gupta S, DeMarco C, Caniggia I, Challis JR. Oxygen regulation of placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(10):4797-805.

16. Johnstone JF, Bocking AD, Unlagedik E, Challis JR. The effects of chorioamnionitis and betamethasone on 11beta hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 and the glucocorticoid receptor in preterm human placenta. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2005;12(4):238-45.

17. Fahlbusch FB, Ruebner M, Volkert G, Offergeld R, Hartner A, Menendez-Castro C, et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates

expression of leptin, 11beta-HSD2 and syncytin-1 in primary human trophoblasts. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E. 2012;10:80.

18. Tzschoppe A, Fahlbusch F, Seidel J, Dorr HG, Rascher W, Goecke TW, et al. Dexamethasone stimulates the expression of leptin and 11beta-HSD2 in primary human placental trophoblastic cells. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;156(1):50-5.

19. Vitku J, Starka L, Bicikova M, Hill M, Heracek J, Sosvorova L, et al. Endocrine disruptors and other inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2: Tissue-specific consequences of enzyme inhibition. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014.

20. Storvik M, Huuskonen P, Pehkonen P, Pasanen M. The unique characteristics of the placental transcriptome and the hormonal metabolism enzymes in placenta. *Reproductive toxicology*. 2014;47:9-14.

21. Brown RW, Diaz R, Robson AC, Kotelevtsev YV, Mullins JJ, Kaufman MH, et al. The ontogeny of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and mineralocorticoid receptor gene expression reveal intricate control of glucocorticoid action in development. *Endocrinology*. 1996;137(2):794-7.

22. Stewart PM, Whorwood CB, Mason JI. Type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in foetal and adult life. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1995;55(5-6):465-71.

23. Fahlbusch FB, Ruebner M, Rascher W, Rauh M. Combined quantification of corticotropin-releasing hormone, cortisol-to-cortisone ratio and progesterone by liquid chromatography-Tandem mass spectrometry in placental tissue. *Steroids*. 2013;78(9):888-95.



## **Die Plazentamorphologie bei Schwangerschafts-assoziiierter Hypertension: Unterschiede bei early-onset- und late-onset-Präeklampsie und Differenzialdiagnosen**

Henning Feist

Institut für Pathologie, Diakonissenkrankenhaus Flensburg

---

Klinisch wird die Präeklampsie (PE) in early-onset und late-onset Formen eingeteilt. Die late-onset Form mit einer Manifestation nach der 34. Schwangerschaftswoche ist dabei häufiger (bis zu 75% der Präeklampsiefälle), während die early-onset-Form zwar seltener auftritt, aber klinisch häufig schwerere Ausprägungen mit einer höheren Rate an IUGR und einem höheren Risiko mütterlicher Komplikationen nach Entbindung einhergeht. Analog hierzu findet man bei der early-onset-PE häufig ausgeprägtere morphologische Zeichen einer chronischen uteroplazentaren Malperfusion.

Es wird diskutiert, dass die early-onset-PE ("plazentare PE") eher auf eine "plazentare" Ursache zurückzuführen ist mit dem morphologische Korrelat einer gestörten Trophoblastinvasion in die Dezidua und die mütterlichen Spiralgefäße (gestörtes physiologisches vaskuläres "remodelling" der Spiralgefäße) in der Frühschwangerschaft mit daraus folgender gestörter uteroplazentarer Durchblutung (erhöhter Widerstand in den Aa. uterinae) und klinischer Manifestation der PE nach der 20. Schwangerschaftswoche.

Plazenten bei early-onset-PE zeigen morphologisch die Zeichen der gestörten uteroplazentaren Durchblutung: Makroskopisch finden sich häufig kleine untergewichtige Plazenten, Infarkte (insbesondere kleine zentrale Infarkte), eine dünne Nabelschnur und eine Abruptio

placentae; histologisch u.a. deziduale Vaskulopathie bzw. akute Atherose, akzelerierte Zottenreifung mit sehr schmalen Endzotten, Zwischenzottenmangel, verbreiterte trophoblastäre Basalmembranen der Endzotten.

Diese morphologischen Auffälligkeiten sind zwar typisch, jedoch nicht beweisend für eine Schwangerschaft-assoziierte Hypertension (klinische Diagnose). Vom morphologischen Aspekt differenzialdiagnostisch zu bedenken sind eine essentielle Hypertonie und Autoimmunprozesse wie SLE (insbesondere vor dem dritten Trimenon), Antiphospholipidsyndrom und Thrombophilien (hier können die o. a. Veränderungen bereits vor der 20. Schwangerschaftswoche sichtbar sein).

Die late-onset-PE ("mütterliche PE") ist möglicherweise auf eine erhöhte mütterliche Sensitivität bzw. Reaktion auf die proinflammatorische Situation am Ende der Schwangerschaft zurückzuführen. Es liegen wahrscheinlich Prozesse vor, die unabhängig von der o. a. frühen trophoblastären Invasion zu einem Endothelschaden der Mutter führen. So sind die Kinder bei late-onset-PE häufig normal groß und die Plazenten ggf. sogar hypertroph.

*Bei late-onset-PE werden folgende Veränderungen beobachtet:* Häufig finden sich keine makroskopischen und histologischen Auffälligkeiten. Makroskopische und histologische Veränderungen der gestörten uteroplazentaren Durchblutung sind weitaus seltener nachweisbar (bis zu 30%) als bei early-onset-PE. Die Plazenten sind häufig vergrößert. Andere gelegentlich nachweisbare histomorphologische Veränderungen sind Zottenfibrose und avaskuläre Zotten als

Hinweise für mögliche fetale Thrombosen und entzündliche Veränderungen wie eine nichtinfektiöse Villitis i. S. einer "villitis of unknown etiology".

**Literatur:**

1. Fox H, Sebire NJ (2007) Pathology of the human placenta. Saunders Elsevier
2. Mifsud W, Sebire NJ (2014) Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. Fetal Diagn Ther 36:117-28
3. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ (2014) Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. Am J Obstet Gynecol 210:66.e1-7
4. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS (2011) Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. J Perinat Med 39:641-52
5. Parks TW (2015) Placental hypoxia: The lesions of maternal malperfusion. Semin Perinatol 39:9-19
6. Roberts DJ, Post MD (2008) The placenta in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. J Clin Pathol 61:1254-1260
7. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM (2003) Subclassification of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 22:143-8
8. Yung HW, Atkinson D, Champion-Smith T, Olovsson M, Charnock-Jones DS, Burton GJ (2014) Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia. J Pathol 234:262-76

„Maternal floor infarction“/Massive perivillöse  
Fibrinabscheidungen und „villitis of unknown etiology“:  
Plazentaläsionen unklarer Ursache mit Rezidivrisiko und  
Assoziation zu IUGR

Henning Feist<sup>1</sup>, Thordis Blöcker<sup>2</sup>, Kais Hussein<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pathologie , Diakonissenkrankenhaus Flensburg

<sup>2</sup> Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissenkrankenhaus  
Flensburg

<sup>3</sup> Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover

---

Bei intrauteriner Wachstumsverzögerung (IUGR) und Spätaborten bei normotensiven Schwangeren und z. T. auch bei vorzeitiger Wehentätigkeit finden sich bei der pathologisch-anatomische Plazentauntersuchung gelegentlich ätiologisch ungeklärte Läsionen, die sich im feto-maternalen Interface-Bereich histologisch manifestieren und ein teils hohes Rezidivrisiko bei nachfolgenden Schwangerschaften aufweisen.

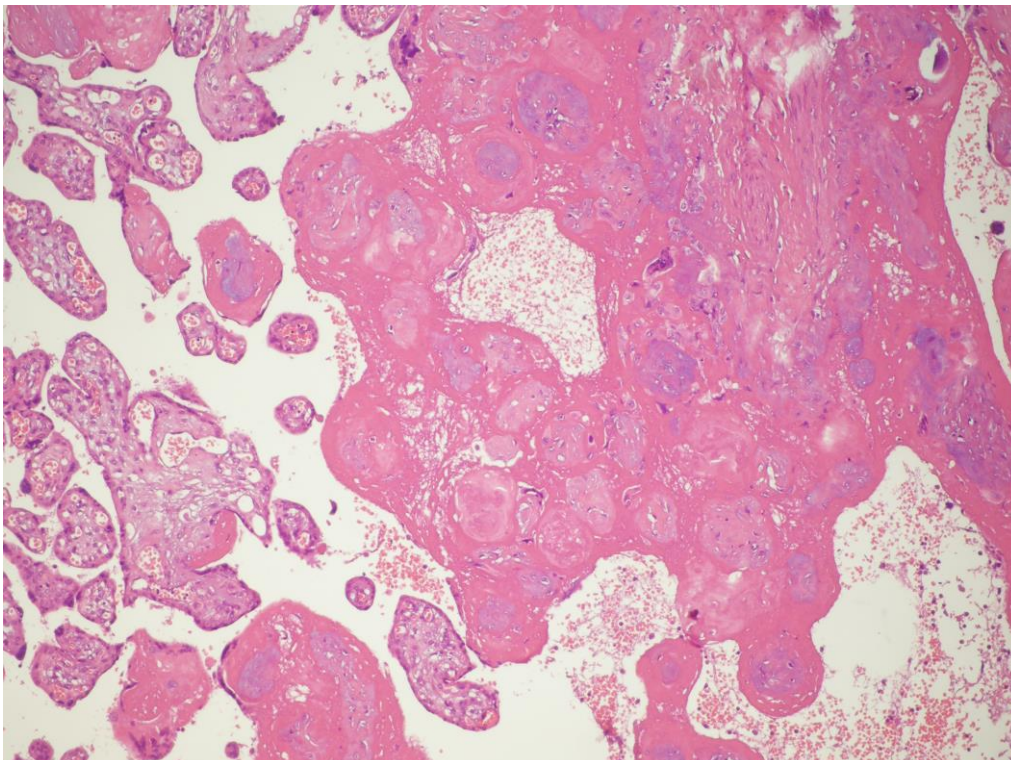
Zu diesen überwiegend chronisch-entzündlichen Veränderungen, als deren Ursachen pathologische Immuntoleranz/ Abstoßungsreaktionen diskutiert werden, gehören die chronische Chorioamnionitis, die chronisch-histiozytäre Intervillositis (CHIV), „maternal floor infarction“/Massive perivillöse Fibrinabscheidungen (MFI/MFD) und die Villitis unbekannter Ätiologie („villitis of unknown etiology“, VUE). Ggf. stellt auch die chronische Deziduitis eine pathologische Immunreaktion dar. Zwei dieser Läsionen werden im Folgenden besprochen.

***Maternal floor infarction (MFI)/Massive perivillöse  
Fibrinabscheidungen (fibrin deposition) (MFD)***

MFI und MFD sind seltene Plazentaläsionen, die durch charakteristische makroskopische und histopathologische Veränderungen definiert sind.

Makroskopisch zeigt sich eine deutliche homogene weißgraue Verfestigung und Verbreiterung der Basalfläche der Plazenta bei MFI, oder eine netzartige Vermehrung von fibrinoiden Ablagerungen mit deutlicher Verfestigung des Organs bei MFD (sog. Gitterinfarkte).

Histologisch fällt eine ausgeprägte Ablagerung von fibrinoidem Material im intervillösen Raum (Massive perivillöse Fibrinabscheidungen) oder bevorzugt entlang der Basalplatte (maternal floor infarction) auf, was zu einer Ummauerung der Zotten mit daraus folgender Einschränkung von Perfusion und Sauerstoffaustausch führt.



### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

MFI/MFD kann in jedem Abschnitt der Schwangerschaft auftreten. Häufiger wird MFI/MFD im zweiten und dritten Trimenon diagnostiziert. Es handelt sich um eine seltene Läsion (die Angaben zur Inzidenz reichen von 0,03 bis 0,5% der Plazenten), die aber mit schweren geburtshilflichen Komplikationen, vor allem mit rezidivierenden Aborten, fetaler Wachstumsverzögerung (bis zu 51%), intrauterinem Fruchttod und neurologischen Auffälligkeiten des Kindes assoziiert ist.

MFI/MFD kann bei ausgedehntem Befall sonografisch (ab dem 2. Trimenon) sichtbar sein. Der AFP-Spiegel im mütterlichen Serum ist bei MFI/MFD häufig erhöht.

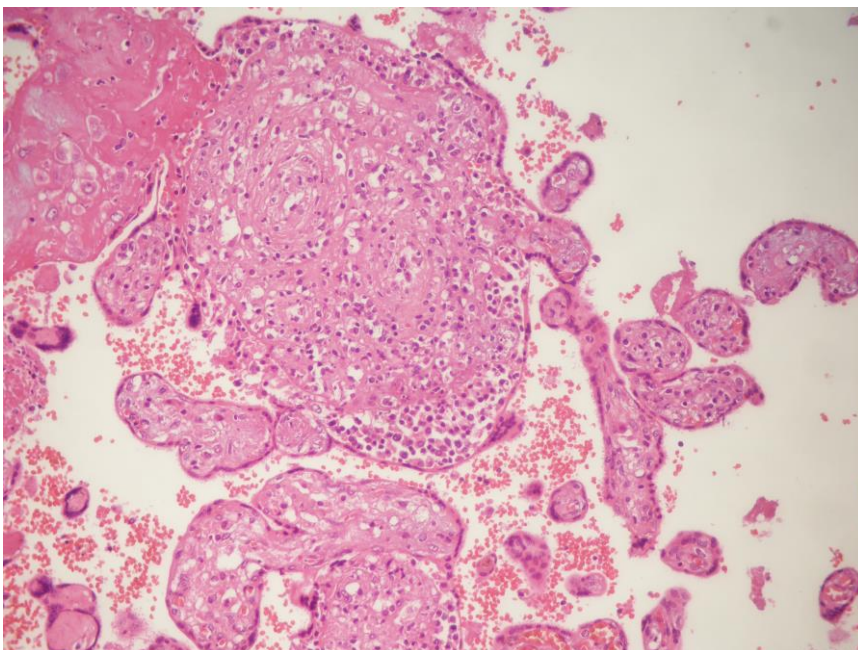
Ein weiterer wichtiger klinischer Aspekt ist das hohe Rezidivrisiko: Bei Fällen, die im ersten Trimenon festgestellt wurden, liegt dieses bei bis zu 50%. In unterschiedlichen Studien wurden Rezidivraten in folgenden Schwangerschaften von etwa 14-18% beschrieben.

Die Ursache von MFI/MFD ist unklar. Diskutiert wird u. a. ein pathologischer Autoimmunprozess, z. B. eine host-versus-graft-Reaktion. Es gibt Fallbeschreibungen dizygoter Geminigraviditäten, bei denen nur eine Zwillingsplazenta von MFI/MFD betroffen war. Dieses kann darauf hindeuten, dass fetale Faktoren eine wichtige Rolle bei der Manifestation des Krankheitsbildes spielen könnten. Ein Auftreten von MFI beim Antiphospholipid-Syndrom ist beschrieben, ebenso werden maternale und fetale Thrombophilien bei MFI beobachtet.

**Villitis unbekannter Ätiologie  
(„villitis of unknown etiology“, engl. Abkürzung VUE):**

VUE ist eine Plazentaläsion mit Nachweis einer fokalen lymphohistiozytären Entzündung mit fibrinoider Nekrose und Destruktion von Zotten. Plazenten mit Villitis unbekannter Ätiologie sind häufig klein bzw. untergewichtig.

Die weit überwiegend CD8-positiven T-Lymphozyten bei der Villitis unbekannter Ätiologie sind maternaler Herkunft, während die CD68-positiven Makrophagen sowohl maternaler als auch fetaler Herkunft sind. Plasmazellen treten im Gegensatz zu infektiösen Villitiden hier üblicherweise nicht auf. VUE ist letztlich aber eine Ausschlussdiagnose bei fehlendem Nachweis einer infektiösen Ursache der Entzündung. Im Gegensatz zu MFI/MFD tritt die Villitis unbekannter Ätiologie fast ausschließlich im 3. Trimenon auf (80% der Fälle nach der 37. Schwangerschaftswoche). Die wichtigsten Differentialdiagnosen zur VUE sind wie o. a. infektiöse Villitiden (hierzu Algorithmus bei Redline et al. 2007).



### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Bezüglich der Entzündungslokalisation innerhalb des Organs ist ein Befall distaler Zotten häufiger (>50%), bei etwa 30% werden auch Stammzotten (und manchmal auch die Chorionplatte) in den Entzündungsprozess mit einbezogen, was dann zu Thrombosen und Verschluss von Stammzottengefäßen im Sinne einer fetalen thrombotischen Vaskulopathie (FTV) führen kann.

Die meisten Plazenten mit VUE zeigen klinisch eine normale Schwangerschaft, die Kinder sind zumeist gesund. VUE kann jedoch zu schweren Komplikationen führen. Nach Boog könnten bis zu 31% von „idiopathischen“ IUGR durch eine VUE bedingt sein. Weiterhin werden vorzeitige Wehentätigkeit, perinatale Asphyxie, Präeklampsie und intrauteriner Fruchttod sowie neurologische Auffälligkeiten im Zusammenhang mit VUE beobachtet, insbesondere bei gleichzeitiger fetaler thrombotischer Vaskulopathie bzw. schwerem histologischem Befund i. S. einer sog. „high-grade villitis“. Das Rezidivrisiko für VUE bei folgenden Schwangerschaften wird mit etwa 10-17% angegeben. Rezidivvillitiden sollen häufig schwerere klinische Ausprägungen aufweisen.

Aktuelle Hypothesen gehen von einer maternalen pathologischen Immunreaktion im Sinne einer host-versus-graft-Reaktion gegenüber dem semiallogenen fetalen Trophoblastgewebe aus. Eine chronische infektiöse Ursache wird diskutiert, gilt aber als wenig wahrscheinlich.

Die sog. chronische Chorioamnionitis wird gelegentlich bei ungeklärtem intrauterinem Fruchttod vor Termin beobachtet und kann in Verbindung mit VUE auftreten.



### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Therapieansätze für die besprochenen Läsionen bei folgenden Schwangerschaften beruhen insbesondere auf Immunsuppression und Antikoagulation (siehe Literaturangaben).

#### **Literatur:**

1. Al-Sahan N, Grynspan D, von Dadelszen P, Gruslin A (2014) Maternal floor infarction: management of an underrecognized pathology. *J Obstet Gynaecol Res* 40:293-296
2. Bane AL, Gillan JE (2003) Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. *BJOG* 110:292-295
3. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA (2005) Placental villitis of unknown origin: epidemiologic associations. *Am J Obstet Gynecol* 192:264-271
4. Boog G Chronic villitis of unknown etiology (2008). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 136:9-15
5. Boog G, Le Vaillant C, Alnoukari F, Jossic F, Barrier J, Muller JY (2006) Combining corticosteroid and aspirin for the prevention of recurrent villitis or intervillitis of unknown etiology. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 35:396-404
6. Feist H, Blöcker T, Hussein K (2015) [Massive perivillous fibrin deposition, chronic histiocytic intervillitis and villitis of unknown etiology : Lesions of the placenta at the fetomaternal interface with risk of recurrence.] *Pathologe*. Jan 24. [Epub ahead of print] German.
7. Feist H, Blöcker T, Rau G, Hussein K (2015) Discordancy for Placental Massive Perivillous Fibrin Deposition and Fetal Growth in Dichorionic Twins after In vitro Fertilization. *Pediatr Dev Pathol*. Apr 23. [Epub ahead of print].
8. Katz VL, Bowes WA Jr, Sierkh AE (1987) Maternal floor infarction of the placenta associated with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein. *Am J Perinatol* 4:225-228.
9. Katzman PJ (2015) Chronic inflammatory lesions of the placenta. *Semin Perinatol*. 39:20-6.
10. Katzman PJ, Genest DR (2002) Maternal floor infarction and massive perivillous fibrin deposition: histological definitions, association with intrauterine fetal growth restriction, and risk of recurrence. *Pediatr Dev Pathol* 5:159-164.
11. Lee J, Romero R, Dong Z, Xu Y, Qureshi F, Jacques S, Yoo W, Chaiworapongsa T, Mittal P, Hassan SS, Kim CJ (2011) Unexplained

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

fetal death has a biological signature of maternal anti-fetal rejection: chronic chorioamnionitis and alloimmune anti-human leucocyte antigen antibodies. *Histopathology* 59:928-938

12. Makino A, Suzuki Y, Yamamoto T, Sato T, Kojima K, Suzumori K (2004) Use of aspirin and low-molecular-weight heparin to prevent recurrence of maternal floor infarction in women without evidence of antiphospholipid antibody syndrome. *Fetal Diagn Ther* 19:261-265
13. Redline RW (2007) Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta. *Hum Pathol* 38:1439-1446
14. Romero R, Whitten A, Korzeniewski SJ, Than NG, Chaemsaihong P, Miranda J, Dong Z, Hassan SS, Chaiworapongsa T (2013) Maternal floor infarction/massive perivillous fibrin deposition: a manifestation of maternal antifetal rejection? *Am J Reprod Immunol* 70:285-298
15. Sebire NJ, Backos M, Goldin RD, Regan L (2002) Placental massive perivillous fibrin deposition associated with antiphospholipid antibody syndrome. *BJOG* 109:570-573

## Zelltypspezifische Veränderungen der Expression des Östrogenrezeptor $\alpha$ in der GDM Placenta

Julia Knabl, Gynäkologie  
Med. Versorgungszentrum Nürnberg Hallerwiese

---

### Hintergrund:

Kernrezeptoren (nukleäre Rezeptoren) sind Transkriptionsfaktoren, die nach der Bindung von Liganden die Expression ihrer Target-Gene regulieren. Sie werden alle durch eine spezielle DBD (DNA binding domain) charakterisiert, mit welcher der Rezeptor an ein bestimmtes „Hormone response element“ des Kernes bindet. Beim Menschen sind 48 nukleäre Rezeptoren in 6 Subfamilien bekannt.

Für die nukleären Rezeptoren peroxisome-proliferator activated Rezeptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) und der Vitamin D Rezeptor (VDR) konnte in der Placenta kürzlich eine veränderte Expression in der diabetischen Placenta identifiziert: Der Vitamin D Rezeptor wird in GDM Placenten v.a. im Extravillösen Trophoblast und im Endothel hochreguliert.<sup>1</sup> Diese Veränderungen werden von erniedrigten Calcitriol-Konzentrationen verursacht.

Gestationsdiabetes ruft eine Herunterregulation des PPAR $\gamma$  Rezeptors sowohl im Extravillösen Trophoblast als auch im Syncytiotrophoblast hervor.<sup>2</sup> Die Herunterregulierung des PPAR  $\gamma$  durch seine Agonisten in der GDM Placenta ist von einer Konzentrationsveränderung der Agonisten in der diabetischen Stoffwechsellage wie veränderten Fettsäurederivaten abhängig.

Eine weitere metabolisch wichtige Gruppe der Kernrezeptoren sind die **Östrogen-Rezeptoren (ER)**. Östrogene spielen im Körper,

sowohl in der Fettverteilung und Fettakkumulation<sup>3</sup> als auch im Blutzuckermetabolismus<sup>4</sup> eine wichtige Rolle. Die Kernrezeptoren ER $\alpha$  und ER $\beta$  vermitteln via Bindung an das estrogen response element (ERE) an der DNA die Östrogen vermittelte Transkription.<sup>5-7</sup> ER $\alpha$  ist ein Kernrezeptor, der eine wichtige Rolle im Blutzucker Metabolismus in vielen unterschiedlichen Körpergeweben spielt. Da ER $\alpha$  in die Glucose Aufnahme involviert ist, ist er in den klassischen Zielorganen von Insulin exprimiert, wie Leber, Fett oder Skelettmuskel.<sup>5, 8, 9</sup> ER $\alpha$  knockout Mäuse sind adipös und insulinresistent.<sup>10, 11</sup>

Außerdem findet man ER  $\alpha$  aber auch in den mütterlichen und fetalen Anteilen der Placenta, ohne seine genaue Funktion dort zu kennen. Da Leptin – als typischer Transmitter im Metabolismus- durch ER  $\alpha$  im SCT reguliert wird, ist von einer homonalen Regulation des placentaren Metabolismus auszugehen.

### **Methoden:**

Für diese Studien wurden die Plazenten von 80 Patientinnen, die in der Frauenklinik der Universität München in der Maistraße entbunden und in die Studie eingeschlossen worden waren, verwendet. Bei 40 dieser Patientinnen war anhand der deutschen Leitlinien durch einen OGTT<sup>12</sup> ein GDM diagnostiziert worden. Die restlichen 40 Patientinnen wiesen einen unauffälligen OGTT auf. Die beiden Gruppen setzten sich jeweils aus 20 Plazenten männlicher Feten und 20 Plazenten weiblicher Feten zusammen. Ausschluss-kriterien waren Mehrlingsschwangerschaften, Frühgeburtlichkeit, Zeichen einer Infektion bei Entbindung, Fehlbildungen und Wachstumsretardierung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der LMU München genehmigt, von den Patientinnen lag eine schriftliche Einverständ-

niserklärung vor. Die Patientinnen mit GDM waren alle durch Insulintherapiert. Die Placenten wurden immunhistochemisch gefärbt. Anschließend wurde die Färbung semiquantitativ anhand des IRS-Scores analysiert und statistisch ausgewertet. Durch quantitativer Real Time-PCR wurde ER $\alpha$  mRNA in der Decidua untersucht. Durch Methylierungsspezifischer PCR (rt-MSP) wurde die CpG-Island Methylierung der ER $\alpha$  Promoter Region untersucht.

### **Ergebnis:**

ER  $\alpha$  Protein Expression ist im Extravillösen Trophoblast hochreguliert ( $p=0.011$ ) in GDM, im Syncytiotrophoblast fand sich keine Veränderung. Die ER  $\alpha$  mRNA Expression war 1,77fach höher in GDM Decidua verglichen mit gesunden Kontrollen. ( $p=0.024$ ). Nur die Konrollplacenten, nicht die GDM Placenten zeigten eine Methylierung der ER  $\alpha$  Promotorregion. Im fetalen Endothel wurde kein ER $\alpha$  exprimiert. Gestationsdiabetes führte nur zu einer Herunterregulation des ER $\alpha$  im Endothel der Dezidua männlicher Placenten, nicht in den weiblichen.

### **Diskussion:**

Den ER $\alpha$  Rezeptor betreffend, identifizierten wir erhöhte ER $\alpha$  Protein und mRNA Konzentration im EVT von GDM Placenten. Da nur der EVT mit einer veränderten ER Expression reagiert, vermuten wir eine zugrundeliegende Veränderung der lokalen Dezidua statt einer Veränderung der zirkulierenden maternalen Nährstoffe.

Diese erhöhte ER $\alpha$  Expression im GDM ist von einer Demethylierung von CpG Regionen im *ESR1* Promoter begleitet. Da die Insulinresistenz im GDM in einem chronisch inflammatorischen Milieu

resultiert<sup>13</sup>, scheint die ER $\alpha$  Hochregulation für die Erhaltung der Immuntoleranz notwendig. Schon in früheren Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass das pro-inflammatorische Milieu des GDM Promoter Demethylierung von Genen verursacht, die eng mit fetalem Wachstum und der Nährstoffaufnahme verknüpft sind.<sup>14-17</sup> So liegt die Annahme nahe, dass eine ER $\alpha$  Hochregulation nötig ist, um unter diesen Umständen die Immuntoleranz zu erhalten.

#### Literatur:

1. Knabl J, Huttenbrenner R, Hutter S, et al. Gestational diabetes mellitus upregulates vitamin D receptor in extravillous trophoblasts and fetoplacental endothelial cells. *Reproductive sciences* 2015; **22**(3): 358-66.
2. Knabl J, Huttenbrenner R, Hutter S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) is down regulated in trophoblast cells of gestational diabetes mellitus (GDM) and in trophoblast tumour cells BeWo in vitro after stimulation with PPARgamma agonists. *Journal of perinatal medicine* 2013: 1-9.
3. Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; **122**(1-3): 65-73.
4. Barros RP, Machado UF, Gustafsson JA. Estrogen receptors: new players in diabetes mellitus. *Trends Mol Med* 2006; **12**(9): 425-31.
5. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. The role of estrogen receptors in the control of energy and glucose homeostasis. *Steroids* 2008; **73**(9-10): 874-9.
6. Pettersson K, Gustafsson JA. Role of estrogen receptor beta in estrogen action. *Annu Rev Physiol* 2001; **63**: 165-92.
7. Nilsson S, Gustafsson JA. Estrogen receptor action. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2002; **12**(4): 237-57.
8. Barros RP, Machado UF, Warner M, Gustafsson JA. Muscle GLUT4 regulation by estrogen receptors ERbeta and ERalpha. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**(5): 1605-8.
9. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Quesada I, Ropero AB. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and

- xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; **304**(1-2): 63-8.
10. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahn DB, Cooke PS. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**(23): 12729-34.
  11. Takeda K, Toda K, Saibara T, et al. Progressive development of insulin resistance phenotype in male mice with complete aromatase (CYP19) deficiency. *J Endocrinol* 2003; **176**(2): 237-46.
  12. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; **144**(7): 768-73.
  13. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003; **52**(12): 2951-8.
  14. Nomura Y, Lambertini L, Rialdi A, et al. Global methylation in the placenta and umbilical cord blood from pregnancies with maternal gestational diabetes, preeclampsia, and obesity. *Reproductive sciences* 2014; **21**(1): 131-7.
  15. Bouchard L, Thibault S, Guay SP, et al. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 2010; **33**(11): 2436-41.
  16. Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes* 2012; **61**(5): 1272-80.
  17. El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2013; **62**(4): 1320-8.

## **Identifizierung von Kandidatengenomen renaler Programmierung mittels Gene-Array nach experimenteller Plazentainsuffizienz bei der Ratte**

Eva Nüsken, Lisa Sprenger, Maria Wohlfarth, Gregor Lippach, Felix Lechner, Jörg Dötsch, Kai-Dietrich Nüsken  
Universitätskinderklinik Köln

---

### ***Hintergrund:***

Ein pathologisch verändertes intrauterines Milieu kann zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Erkrankungen im späteren Leben führen (=perinatale Programmierung). Ein möglicher Mechanismus ist die veränderte Expression von Genen in kritischen Zeitfenstern der Entwicklung. Dies kann in der Folge sowohl eine gestörte Organentwicklung als auch eine dauerhafte Dysbalance physiologischer Abläufe bedingen. In der vorliegenden Arbeit wurden mittels Gene-Array Kandidatengene für die Programmierung renaler Störungen nach experimenteller Plazentainsuffizienz bei der Ratte gesucht.

### **Methodik:**

Neonatale Ratten nach bilateraler Ligatur (LIG, n=5) der Aa. und Vv. uterinae an Tag 19 der Gestation (normale Gestationsdauer 22 Tage) wurden mit Nachkommen von unoperierten Kontrolltieren (C, n=5) am ersten Lebenstag verglichen. Die Tiere wurden per Dekapitation getötet, die Nieren sofort entnommen und schockgefroren. Anschließend wurde aus den Nieren RNA isoliert und ein Gene-Array durchgeführt (Affymetrix Rat Gene 2.0 ST Array).

### **Ergebnisse:**

Wir werteten alle Gene aus, die zwischen den Gruppen mehr als 1,5 fach verändert waren (Signifikanz-Niveau  $p < 0,05$ ). Von den >27.000



### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Protein-kodierenden Transkripten (16.771 mit einer NM-Referenz versehen), die analysiert wurden, waren 17 nach diesen Kriterien verändert. Mit Hilfe der Pubmed-Datenbank recherchierten wir, ob ein Zusammenhang mit der Nierenentwicklung oder mit Nierenschädigung (akut und chronisch) bekannt ist. Fünf Gene verblieben als Kandidatengene:

1. Glutathione S-transferase alpha 2 (-2,8 fach bei LIG),
2. kidney androgen regulated protein (-2,2 fach bei LIG),
3. chemokine (C-C motif) ligand 20 (+1,9 bei LIG),
4. hydroxyprostaglandin dehydrogenase 15 (-1,6fach bei LIG),
5. 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (-1,6 fach bei LIG).

Interessanterweise spielen alle Kandidatengene funktionell vorwiegend im Tubulusapparat eine Rolle.

#### **Diskussion:**

Eine experimentelle Plazentainsuffizienz bei der Ratte führt bei den Nachkommen zu einer veränderten Expression renal-tubulär bedeutsamer Gene in der Perinatalphase. Dies könnte ein Mechanismus sein, der den renal-tubulären Phänotyp (erhöhter Salzverlust und vermehrte tubuläre Proliferation) im späteren Lebensalter erklärt.

In weiteren Projekten soll untersucht werden, in wieweit diese Gene eine Rolle für die morphologische und funktionelle Nephrogenese unserer Tiere spielen.

## Arzneimittel und Drogen

Wolfgang Paulus, Reprotox Ravensburg  
Institut für Reproduktionstoxikologie, Oberschwabenklinik,  
KH St. Elisabeth (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm) , Ravensburg

---

Inwieweit sich aus einer Zygote ein unauffälliges Neugeborenes entwickelt, hängt von vielen endogenen und exogenen Faktoren ab: Zu den endogenen Faktoren zählen insbesondere die genetische Ausstattung und der mütterliche Gesundheitszustand, zu den exogenen Faktoren Infektionen, Strahlung, Umweltschadstoffe, Medikamente und Drogen.

Im Verlauf der intrauterinen Entwicklung durchläuft die Frucht Stadien unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen. Während sich die Reaktion auf schädigende Agenzien in den ersten beiden Wochen nach Konzeption weitgehend auf die Alternativen vollständige Heilung des Defekts oder Absterben beschränkt, können Einflüsse von Woche 3–8 nach Konzeption zu Störungen der Organdifferenzierung und damit zu Fehlbildungen führen.

In der Fetalperiode stehen Wachstums- und Funktionsstörungen durch exogene Noxen im Vordergrund.

Nach statistischen Erhebungen nehmen 15–50% aller Schwangeren Medikamente im 1. Schwangerschaftsdrittel ein, oft noch in Unkenntnis der Schwangerschaft, was angesichts der sensiblen Phase der Organogenese in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten besonders fatale Auswirkungen haben kann.

Zwischen 1958 und 1961 wurden rund 10.000 Kinder mit schweren Gliedmaßendefekten geboren, deren Mütter das Schlafmittel Thalidomid eingenommen hatten. Seit dieser Katastrophe herrscht bei pharmazeutischer Industrie, Ärzten und Patientinnen berechtigte Vorsicht – häufig jedoch auch irrationale Sorge – im Hinblick auf den Einsatz von Arzneimitteln in der Schwangerschaft.

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Seit der Contergan-Affäre ist das Bewusstsein der Öffentlichkeit für derartige Komplikationen besonders geschärft. Nach Thalidomid wurden weitere teratogene Arzneimittel wie Vitamin A und seine Derivate, Methotrexat oder Antikonvulsiva wie Valproinsäure entdeckt. Eine Vielzahl anderer Wirkstoffe gilt als potenziell embryo-/fetotoxisch, wobei der Effekt dieser Pharmaka v. a. von Dosis und Expositionszeit abhängt.

Bei zahlreichen Präparaten liegen Kasuistiken über Fehlbildungen vor, jedoch fehlen Studien mit statistischer Aussagekraft. Zur Ermittlung des Risikos sind insbesondere zuverlässige Angaben über die Expositionszeit erforderlich. Die pharmazeutische Industrie zieht sich auf eine juristisch sichere Position zurück, indem sie bei den meisten Präparaten in der Fachinformation unter der Rubrik Schwangerschaft „kontraindiziert“ oder zumindest „strenge Indikationsstellung“ vermerkt. Ein therapeutischer Nihilismus bei chronisch kranken Schwangeren kann jedoch z. B. im Fall von Epilepsie, Hypertonie oder Asthma bronchiale zu einer dramatischen Verschlechterung der Grunderkrankung und damit zu einer erheblichen Gefährdung der fetalen Entwicklung führen. Andererseits werden durch unzureichende Aufklärung von Patientinnen und medizinischem Fachpersonal über die realen Risiken einer bereits erfolgten medikamentösen Therapie in der Frühgravidität zahlreiche unnötige Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt.

Es ist jedoch keine Noxe bekannt, die zu 100% eine Fruchtschädigung verursacht. Röteln (ca. 50 %) und Thalidomid (ca. 30 %) gelten als die Noxen, die am häufigsten tatsächlich zu Schäden geführt haben. Auch ohne Arzneitherapie beträgt die spontane Fehlbildungsrate ca. 3 bis 5 %.

#### **Arzneimittelstoffwechsel in der Schwangerschaft**

Durch Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens muss man von einem deutlich vergrößerten Verteilungsraum für exogen zugeführte Substanzen ausgehen. Bei einer erforderlichen Dauertherapie sollte der Plasmaspiegel des Wirkstoffes

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

während der Schwangerschaft wiederholt kontrolliert werden. Durch Veränderung des Serumeiweißmusters variiert bei Substanzen mit Proteinbindung der frei verfügbare wirksame Anteil. Die Aktivierung mütterlicher Leberenzyme durch die ansteigenden Sexualsteroiden kann zu einer beschleunigten Inaktivierung von Arzneimitteln führen.

Die meisten Arzneimittel erreichen über die Plazenta den Feten, wobei meist eine Konzentrationsabnahme von Mutter zu Kind festzustellen ist. Lipophile Substanzen passieren im Gegensatz zu hydrophilen Substanzen relativ leicht die Plazenta. Bei einer Molekularmasse über 1000 ist mit einer geringen Plazentagängigkeit zu rechnen (z. B. Insulin, Heparin). Sind Wirkstoffe stark an mütterliches Plasmaeiweiß gebunden, ist ebenfalls nur ein geringer diaplazentärer Transfer zu erwarten.

Bereits im dritten Schwangerschaftsmonat beginnt die kindliche Leber, Fremdstoffe zu metabolisieren, was ebenfalls zu einer Konzentrationsabnahme eines Arzneimittels im fetalen Organismus beitragen kann. Andererseits sind manche Enzymsysteme vor allem bei Frühgeborenen noch so wenig ausgereift, dass sich gewisse peripartal verabreichte Medikamente anreichern können.

#### **Beurteilung des teratogenen Risikos**

Vor der Zulassung eines Präparates werden von der pharmazeutischen Industrie reproduktionstoxikologische Tierexperimente durchgeführt. Leider sind diese Daten nur bedingt auf den Menschen übertragbar. Aufgrund einer unterschiedlichen genetischen Ausstattung führen exogene Noxen nicht zwangsläufig zu gleichen Resultaten beim Menschen. Darüber hinaus werden in den Tierversuchen meist extrem hohe Dosierungen verabreicht, welche die humantherapeutischen Größenordnungen um Potenzen übersteigen.

Kontrollierte Studien an schwangeren Patientinnen verbieten sich meist aus ethischen Gründen, so dass - im Gegensatz zu den sonst überwiegend gut

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

dokumentierten Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln - relativ wenig fundiertes Datenmaterial aus kontrollierten Studien in der Schwangerschaft vorliegt.

Erkenntnisse über die Teratogenität von Arzneimitteln beim Menschen lassen sich auch durch Sammlung von Fällen nach Exposition in Unkenntnis der Gravidität gewinnen. Einen idealen Zugang zu diesem Kollektiv besitzen teratologische Beratungsstellen.

#### **Risikoklassifizierung von Arzneimitteln**

In der Schwangerschaft und Stillzeit sollen Arzneimittel grundsätzlich nur bei strenger Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Risikos für Mutter und Kind angewendet werden. Eine Gegenanzeige (Kontraindikation) oder Anwendungsbeschränkung (strenge Indikationsstellung) in Schwangerschaft bzw. Stillzeit lässt den Arzt im Unklaren, wie schwerwiegend diese Angabe sein kann. So können dieser Aussage Erkenntnisse über eine Schädigung der Frucht bzw. des Säuglings zugrunde liegen; sie kann aber auch aus Vorsichtsgründen angegeben sein, ohne dass sich bei langjähriger Anwendung ein Verdacht auf eine Fruchtschädigung ergeben hat.

Von verschiedenen Institutionen wurde versucht, die pränatale Toxizität von Arzneimitteln in Risikogruppen einzustufen. Da es sich insbesondere in Anbetracht des häufig begrenzten Kenntnisstandes nur um eine grobe Kategorisierung handelt, sind diese Schemata für die individuelle Risikobeurteilung oft nur von begrenztem Nutzen. Die in Deutschland gebräuchliche Klassifizierung in elf Kategorien (Rote Liste) lässt keine klare Unterscheidung zwischen Therapieempfehlung einerseits und zurückliegender Exposition andererseits zu.

#### **Vorsichtsmaßnahmen bei Frauen im fertilen Alter**

Bei Verordnungen an Frauen im fertilen Alter sollten man immer auch an eine Schwangerschaft denken. Eine Anwendung von erprobten älteren Präparaten ist

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

diesbezüglich vorzuziehen. Ist eine Behandlung mit erwiesenen Teratogenen unumgänglich, sollte für eine sichere Kontrazeption gesorgt werden (z. B. bei Retinoiden).

#### **Empfehlungen bei Kinderwunsch bzw. eingetretener Gravidität**

Bei chronisch kranken Patientinnen sollte man bei Kinderwunsch eine frühzeitige Einstellung auf eine in der Schwangerschaft erprobte Medikation anstreben. Für die meisten Erkrankungen existieren Therapieoptionen, die kein teratogenes Risiko mit sich bringen.

Auf keinen Fall sollte bei Patientinnen mit chronischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Epilepsie oder arterieller Hypertonie aus Angst vor Fehlbildungen auf jegliche Medikation verzichtet werden, da ein abruptes Absetzen zu einer Exazerbation der Grunderkrankung mit schweren Folgen für Mutter und Kind führen kann. Grundsätzlich sind Monotherapien mit einer möglichst moderaten Dosierung anzustreben. Dies gilt insbesondere für die sensible Zeit der Organogenese im ersten Schwangerschaftsdrittel.

#### **Schädigung durch Arzneimittelanwendung**

Oft werden von Patientinnen in Unkenntnis der Gravidität Medikamente eingenommen. Die aus juristischen Gründen sehr vorsichtig formulierten Angaben der Beipackzettel verursachen bei Schwangeren und betreuenden Ärzten häufig große, aber meist unbegründete Besorgnis. Eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch lässt sich nur bei wenigen Präparaten ableiten, sofern diese in der sensiblen Phase der Organogenese verabreicht worden sind.

Die in Tab. 1 aufgeführten Arzneimittel müssen als embryotoxisch eingestuft werden. Unter diesen Substanzen ist jedoch in Abhängigkeit von Dosis und Expositionszeit nur in wenigen Situationen (z. B. bei Retinoiden, Zytostatika im

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

I.Trimenon) ein Abbruch der Schwangerschaft ernsthaft zu erwägen. Ansonsten sollte lediglich die Pränataldiagnostik intensiviert werden.

Bei Anwendung in der Fetalperiode (II./III.Trimenon) ist unter den in Tab. 2 aufgelisteten Substanzen mit Komplikationen zu rechnen. Bei einer Anwendung bis unmittelbar zur Geburt sollte man auf die in Tab. 3 genannten Probleme beim Neugeborenen achten.

Tab. 1: Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Embryonalperiode	
Medikament	Schädigung
Aminoglykoside	Oto-/Nephrotoxizität
Androgene	Maskulinisierung (ab etwa 8. SSW)
Antikonvulsiva Carbamazepin Valproinsäure	Multiple Fehlbildungen v. a. Neuralrohrdefekte v. a. Neuralrohrdefekte
Ergotamin	Disruptionsanomalien
Kumarinderivate (Acenocoumarol, Phenprocoumon, Warfarin)	Diverse Fehlbildungen (bei Exposition über 8. SSW)
Leflunomid	Anophthalmie/Mikrophthalmie, Hydrozephalus, Skelettanomalien im Tierversuch bei moderaten Dosen (beim Menschen bislang kein Nachweis!)
Lithium	Herz-/Gefäßfehlbildungen (nach neueren Publikationen nur gering erhöhtes Risiko!)
Mycophenolatmofetil	orofaziale Spaltbildung, Mikrotie, Atresie des äußeren Gehörgangs, Mikrognathie,

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

	Hypertelorismus
Misoprostol	Hirnnerven- und Extremitätendefekte
Penicillamin	Cutis laxa
Radiopharmaka	Multiple Defekte
Retinoide/Vitamin A (> 25.000 IE/Tag)	Multiple Fehlbildungen
Thalidomid	Extremitätenfehlbildungen
Zytostatika	Multiple Fehlbildungen

Tab. 2.: Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Fetalperiode	
Medikament	Schädigung
ACE-Hemmer/AT-II-Rezeptor-Antagonisten	Nierenschäden
Aminoglykoside	Oto-/Nephrotoxizität
Antiphlogistika (nichtsteroidal)	Verschluss des Ductus arteriosus
Androgene	Maskulinisierung
Ergotamin	Perfusionsstörung, IUFT
Glukokortikoide	Wachstumsrestriktion
Iodüberdosierung	Hypothyreose
Kumarinderivate	Intrazerebrale Blutungen
Radiopharmaka	Multiple Defekte
Tetrazykline	Gelbfärbung der Zähne
Zytostatika	Immunsuppression, Wachstumsrestriktion



Tab. 3: Schäden durch Arzneimittelanwendung in der Peripartalperiode	
Medikament	Schädigung
ACE-Hemmer/ AT-II-Rezeptor- Antagonisten	Nierenschäden
Aminoglykoside	Oto-/Nephrotoxizität
Antidepressiva (tri- /tetrazyklisch)	Anpassungsstörungen
Barbiturate	Atemdepression, Entzugssymptome
Benzodiazepine	Anpassungsstörungen, Entzugssymptome
Ergotamin	Perfusionsstörung, Fruchttod
Neuroleptika	Extrapyramidalmotorische Störung
Kumarinderivate	Blutungsrisiko
Chloramphenicol	Grey-Syndrom
Lithium	Zyanose, Hypotonie, Hypothermie, Lethargie
Nitrofurantoin	Hämolytische Anämie, Ikterus
Opiate	Entzugssymptome
Sulfonamide	Hyperbilirubinämie
Tetrazykline	Gelbfärbung der Zähne

**Literatur:**

Paulus WE, Lauritzen C  
(2015) Medikamente und Schadstoffe in Schwangerschaft und Stillzeit. 24. Aktualisierung. Spitta, Balingen

## **Intrauterine Psychopharmakaexposition mit Antikonvulsiva und Antipsychotika – TDM in Blut und Fruchtwasser**

Michael Paulzen, Sarah E. Lammertz, Tanja Veselinovic, Tamme Goecke,  
Christoph Hiemke, und Gerhard Gründer  
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinik RWTH Aachen  
und JARA Translational Brain Medicine.

---

Die medikamentöse Behandlung psychischer Störungen während einer Schwangerschaft entspricht einer klinisch komplexen Situation. Unabhängig davon, ob sich eine psychische Störung in der Schwangerschaft, im Wochenbett oder in der Stillzeit manifestiert oder ob sie als Remanifestation einer vorbestehenden psychischen Störung auftritt, bleibt die psychiatrische Pharmakotherapie Symptom orientiert. Die hohe Inzidenz psychischer Störungen während dieser Zeit und die große Anzahl von Schwangeren, die Psychopharmaka einnehmen, unterstreichen die besondere Bedeutung des Themas. Der Neubeginn, die Aufrechterhaltung oder die Veränderung einer Psychopharmakotherapie während Schwangerschaft und erfordert stets ein sorgfältiges Abwägen zwischen der Exposition des Kindes auf der einen und dem Risiko des Rezidivs der psychischen Erkrankung der Mutter nach dem Absetzen der Medikation auf der anderen Seite. Mit einer in der Schwangerschaft durchgeführten Psychopharmakotherapie verbundene Problemkomplexe sind:

- Teratogenität (z. B. strukturelle Malformationen),
- direkte toxische Wirkungen auf den Fetus (z. B. intrauterine Wachstumsretardierung),
- Perinatalsyndrome (z. B. Frühgeburtlichkeit, Adaptationsschwierigkeiten),
- neurobehaviorale Auswirkungen (z. B. postnatale Entwicklungs- und Verhaltensstörungen).

Mithilfe des Therapeutischen Drug Monitoring, TDM, können Wirkstoffspiegel verschiedener Neuropsychopharmaka wie Antikonvulsiva oder Antipsychotika bestimmt werden. Dies ermöglicht eine wirkstoffspiegelorientierte Therapieoptimierung, um dadurch die Exposition im Mutterleib zu minimieren. Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung wurden bei Schwangeren Wirkstoffspiegel verschiedener Psychopharmaka, vor allem Antikonvulsiva und Antipsychotika gemessen. Hierzu wurden die Konzentrationen im mütterlichen Serum, im Fruchtwasser und im Nabelschnurblut gemessen, um hierdurch Aussagen über die Exposition des Kindes in-utero treffen zu können.

#### **Literatur:**

Paulzen M, Gründer G, Orlikowsky T, Gräf CM, Hoeltzenbein M, Veselinovic T (2015) Suicide attempt during late pregnancy with quetiapine: nonfatal outcome despite severe intoxication. J Clin Psychopharmacol. 2015 Jun;35(3):343-4.

Paulzen M, Lammertz SE, Veselinovic T, Goecke T, Hiemke C, Gründer G (2015) Lamotrigine in Pregnancy – Therapeutic Drug Monitoring in Maternal Blood, Amniotic Fluid and Cord Blood, under revision

Benkert O, Paulzen M (2015) Psychopharmaka in Schwangerschaft und Stillzeit. In: Benkert, Hippus, Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, DOI 10.1007/978-3-642-54769-0\_14

## **Diaplazentarer Übertritt von Allergenen**

Harald Renz, Institut für Laboratoriumsmedizin  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

---

In mehrerer Hinsicht ist die Schwangerschaft und frühe Lebensphase („The first thousand days“) eine extrem wichtige Lebensperiode, in der zumindest aus immunologischer Sicht, viele grundlegende Entscheidungen für das spätere Leben programmiert und determiniert werden. Die neuesten Erkenntnisse in diesem Zusammenhang umfassen:

Die immunologische Programmierung des Feten und des Neonaten ist ein aktiver Prozess, der ganz wesentlich über mütterliche Einflüsse getriggert und gesteuert wird. In diesem Zusammenhang besteht das Ziel der Ausprägung einer klinischen und immunologischen Toleranz. Nur wenn dieses Programm funktioniert, können Krankheiten verhindert werden. Umgekehrt entstehen bei gestörter Toleranzentwicklung inflammatorische Erkrankungen wie Allergien, Autoimmunerkrankungen, aber auch metabolische Erkrankungen und neurodegenerative/neuro-inflammatorische Erkrankungen. Die Ausbildung von Toleranzmechanismen erfordert den Kontakt mit Antigenen, überwiegend Proteine, aber auch Kohlenhydrate und Lipide. Bei der Antigenerkennung durch das (fetale) Immunsystem ist die mütterliche Seite maßgeblich beteiligt.

In diesem Zusammenhang ist es nicht überraschend, dass Antigene und Allergene diaplazentar übertreten können, ja dies sogar aktiv von mütterlicher Seite aus reguliert wird.

So ist es ebenfalls nicht überraschend, dass bereits Neugeborene im Nabelschnurblut antigen-spezifische T-Zellen aufweisen, die klar fetalen Ursprungs und auf diesen pränatalen Antigenkontakt zurückzuführen sind. Es ist jetzt klar, dass diese Antigen-spezifischen T-Zellen maßgeblich zur Entwicklung von immunologischer und klinischer Toleranz im Neonaten beitragen.

Eine weitere Frage, die sich hieraus ergibt, ist die Entwicklung von T-Zell-Effektormechanismen. Hierbei spielt das entsprechende Zytokinmuster eine wichtige Rolle, welches von diesen Antigen-spezifischen T-Zellen sezerniert wird. Unterschieden werden hier prototypisch die sogenannte TH1-Antwort (wichtig zur Erkennung von mikrobiellen Antigenen, Impfantigenen, Nahrungsmittelantigenen) und die TH2-Antwort (wichtig in pathologischer Hinsicht für die Ausbildung von Allergien).

Ein wesentlicher Mechanismus, der die Ausbildung der Effektor-T-Zellpopulation determiniert, sind epigenetische Steuerungsmechanismen. Diese werden in jüngster Zeit vermehrt erkannt und charakterisiert. Noch bleibt heute Zukunftsmusik, wie in dieses epigenetische Programm eingegriffen werden kann, um ggf. die Ausbildung von Toleranz zu fördern. Diese neuen Erkenntnisse werden gegenwärtig in neue Empfehlungen für Prävention und/oder Therapie von Erkrankungen einfließen. Beispielhaft sei hier genannt die Allergen-Exposition zur Ausbildung von Toleranz und zum Schutz vor Allergien und Asthma, die Bedeutung der Stillperiode, die aktive Toleranzinduktion durch Impfung, etc.

## **Infektionen in der Schwangerschaft und um die Geburt Schutzimpfungen**

Markus A. Rose, Kinderklinik Offenbach

---

### **Gegenstand:**

Fragen und Sorgen hinsichtlich möglicher Schäden durch Infektionen in und um die Schwangerschaft beschäftigen Schwangere wie auch die mit Ihnen befassten Mediziner. Gleichzeitig herrscht teils Unsicherheit, ob und wogegen Schwangere mit Schutzimpfungen immunisiert werden können und sollen.

### **Methode:**

TORCH Infektionen umfassen klassischerweise Toxoplasmose, Lues, Röteln, Zytomegalie-Virus (CMV)- und andere Herpesviridae, Virus-Hepatitis, HIV und andere Infektionen wie Varizellen oder Parvovirus B19. Die Epidemiologie dieser Infektionen variiert; je nach medizinischer Infrastruktur und sozioökonomischer Situation sind TORCH Infektionen massgeblich für prä-, peri- und postnatale Morbidität und Mortalität verantwortlich. Es wird ein Überblick zum aktuellen Wissensstand hinsichtlich klinisch relevanter Infektionen in und um die Schwangerschaft gegeben.

### **Ergebnisse:**

Klinisch können die besagten Erkrankungen bei der Geburt, frühkindlich oder erst im Laufe des weiteren Lebens auffallen. Für viele ursächliche Erreger gibt es Präventions- und oder Therapiestrategien. Eine Mutter-Kind-Übertragung von CMV und Varizella Zoster Virus (VZV) kann schwere angeborene Schäden und neurologische Beeinträchtigungen hervorrufen. Weltweit führt die angeborene CMV-

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Erkrankung zu Komplikationen bei 1% aller Schwangerschaften. Eine antivirale Therapie ist von unterschiedlicher Wirksamkeit hinsichtlich Hörvermögen und Entwicklungsstörungen. Intrauterine VZV Infektionen sind selten, aber führen zu schweren Schädigungen.

**Fazit:** Neben den klassischen TORCH Infektionen werden Frauenärzte und Geburtshelfer auch mit Fragen zu anderen häufigen Infektionen in der Schwangerschaft wie Borreliose konfrontiert.

Immunisierungsstrategien sind hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit gut evaluiert, helfen, Erkrankungen u.a. durch Pertussis, Influenza, Tetanus, Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizella Zoster Viren zu verhindern und sollten breite Anwendung finden.

## Arzneimittel in der Stillzeit

Constanze Schäfer, Apothekerkammer Nordrhein, Düsseldorf

---

Nur wenige Studien zur Arzneimittelaufnahme während der Stillzeit sind verfügbar, zudem sind die Daten nicht aktuell (Anderson, P.O.: Drugs and breastmilk. Pediatrics 95 (6), 958, (1995). Dennoch lassen sie eine Einschätzung der Relevanz des Themas zu:

- 90 Prozent nehmen in der ersten Woche nach der Geburt Arzneimittel ein, die zumeist im Zusammenhang mit der Geburt stehen.
- 17-25 Prozent der Stillenden nehmen innerhalb der ersten vier Monate nach der Geburt Arzneimittel ein – hier stehen neben akuten Erkrankungen, die zum Beispiel einer Antibiose bedürfen, auch psychische Erkrankungen im Fokus (postpartale Depression).
- 5 Prozent der Stillenden nehmen wegen einer chronischen Erkrankung Arzneimittel ein – Epilepsie, Diabetes und arterielle Hypertonie sind in dieser Altersgruppe die am häufigsten auftretenden Therapiegründe.

Die Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen während der Stillzeit müssen sowohl die pharmakologischen Besonderheiten des mütterlichen Organismus als auch des Säuglings berücksichtigen. Leider bieten die im Alltag schnell verfügbaren Informationen wie Gebrauchs- bzw. Fachinformationen oder die Rote Liste für diese spezifische Lebenssituation nur unzureichende Daten.

Zur Beurteilung des Übergangs von Arzneistoffen in die Muttermilch – sozusagen ein zusätzlicher Verteilungsraum – müssen eine Reihe von Faktoren betrachtet werden. Neben den Arzneistoffen selbst, müssen auch die Metaboliten, die zum Teil auch gewünschte Wirkungen im mütterlichen Organismus entfalten können, aber auch für Nebenwirkungen verantwortlich sein können. Sowohl passiver Diffusion als



auch aktiver Stofftransport sind Mechanismen des Übergangs in die Muttermilch. So lange es sich um passive Konzentrationsprozesse handelt, ist die Arzneistoffkonzentration in der Milch der Plasmakonzentration direkt proportional. In diesen Fällen spielen die nachfolgenden Aspekte eine Rolle:

### **Zeitpunkt nach der Geburt**

In den ersten zehn Tagen nach der Geburt baut sich das Brustgewebe um. Der Umbau der alveolären Zellen ist für den so genannten Nestschutz von großer Bedeutung, sind die Kapillarwände in diesem Zeitfenster noch durchlässig genug, um Immunglobuline oder mütterliche Lymphozyten in die Muttermilch ungehindert übertreten zu lassen. Während dieser Phase besteht allerdings auch das größte Risiko des Übertritts von – vor allem größeren – Arzneistoffmolekülen in die Muttermilch. Danach werden die Kapillarwände immer undurchlässiger, so dass insbesondere Moleküle mit einer Molekularmasse  $< 200$  ohne Probleme durch die alveoläre Lipidmembran mit kleinen wassergefüllten Poren in die Muttermilch gelangen können.

### **Arzneistoffkonzentration im mütterlichen Plasma**

Die Arzneistoffkonzentration im mütterlichen Plasma ist von der Verfügbarkeit, der Resorptionsquote und den Stoffeigenschaften des jeweiligen Wirkstoffs und seiner Metaboliten ab. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Plasmaeiweißbindung. Je stärker ein Wirkstoff an die Plasmaeiweiße gebunden ist, desto geringer ist der Anteil der freien Arzneistoffmoleküle. Nur diese aber stehen für die passive Diffusion in die Muttermilch überhaupt zur Verfügung. Deshalb bei der Auswahl zwischen zwei vergleichbaren Wirkstoffen zur Behandlung der Stillenden immer den Wirkstoff mit der höheren Plasmaeiweißbindung bevorzugen. Bei einer Plasmaeiweißbindung über 85 Prozent kann eine Gefährdung wegen des Übertritts der Moleküle in die Muttermilch vernachlässigt werden. Da sich bei Substanzen mit einer hohen Plasmaeiweißbindung

ein Gleichgewicht zwischen den frei verfügbaren und dem Anteil der gebundenen Arzneistoffmoleküle einstellt, stellt sich dieses auch zwischen den in der Muttermilch befindlichen und den frei im Plasma verfügbaren Moleküle ein. Der Gehalt an bindungsfähigen Eiweißstrukturen ist in der Muttermilch deutlich geringer als im mütterlichen Plasma. Wie hoch dies Gleichgewicht zugunsten der Muttermilch hin verschoben ist, hängt deshalb vor allem von der Molekülgröße, aber auch von der Lipophilie und der Basizität des Wirkstoffs bzw. seiner Metaboliten ab.

### **Lipophilie**

Je lipophiler ein Wirkstoff oder seine Metaboliten sind, umso leichter diffundieren sie in die Muttermilch. Es kann zu einer Anreicherung in der Muttermilch kommen, wobei bei einer fallenden Konzentration des betroffenen Moleküls im mütterlichen Plasma in vielen Fällen eine Rediffusion beobachtet werden kann, bis wieder ein Steady-State erreicht wird. Sehr lipophile und in hohem Maße in die Muttermilch diffundierende Arzneistoffe rediffundieren allerdings in so geringem Umfang oder so langsam, dass in diesen Fällen tatsächlich das gezielte Abpumpen und Verwerfen der Milch, die während des Zeitfensters des höchsten Plasmaspiegels gebildet wurde, sinnvoll ist. Der Wirkstoffspiegel in der Muttermilch wird auf diese Weise am effektivsten gesenkt. (am besten ein bis zwei HWZ abwarten, nach 5 HWZ 97 % der Dosis eliminiert)

### **Basizität**

Schwache Basen diffundieren wegen des pH-Gefälles zwischen mütterlichem Plasma (pH 7,4) und Muttermilch (pH 6,8 – 7,1) leichter als saure Moleküle.

Für eine Beurteilung hinsichtlich des Übertrittgrades in die Muttermilch ist der Milch-Plasma-Quotient (M/P-Quotient) geeignet. Je niedriger die Werte, desto geringer ist die Anreicherung in der Muttermilch. Allerdings bildet der M/P-Quotient nur

bedingt das tatsächliche Nebenwirkungsrisiko für den Säugling ab, weil die Höhe des Plasmaspiegels der Mutter nicht berücksichtigt wird. Alternativ lässt sich mit der relativen Dosis [relative Dosis [%] = (Dosis des gestillten Kindes/kg / Dosis der Mutter/kg) x 100] das Risiko abschätzen. Als durchschnittliche Trinkmenge des Säuglings werden ca. 150 ml/kg Körpergewicht/Tag veranschlagt, so dass sich die ungefähr durch den Säugling aufgenommene Menge des Wirkstoffs berechnen lässt.

#### M/P-Quotient einiger ausgewählter Wirkstoffe

Wirkstoff	M/P-Quotient
ASS	0,1
Ethanol	1,0
Jodid	20,0
Digoxin	0,8
Cephalosporine	0,023
Metformin	0,35-0,63
Loratidin	1,17
Nikotin	2,9
Propranolol	0,56
Theophyllin	0,7

#### Folgende Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen sind in der Stillzeit kontraindiziert:

- Zytostatika
- Radiotherapeutika/-diagnostika
- jodhaltige Desinfektions- oder Kontrastmittel
- Kombinationstherapien mit mehreren Psychopharmaka und Antiepileptika
- Dauertherapie mit Opioiden (Drogen!)
- Vitamin A und D hochdosiert

Doch wie bereits eingangs erwähnt, spielen nicht nur pharmakologische Aspekte im mütterlichen Organismus, sondern ebenso im Organismus des Säuglings. Die Anpassung des Säuglings an seinen neuen Lebensraum erfolgt sukzessive, viele Enzyme oder Transportmechanismen sind noch nicht voll ausgereift. Im Lauf der ersten Lebensmonate nähern sich die Stoffwechselkapazitäten immer mehr an die des Erwachsenen an. So ist wegen noch reduzierter Darmresorption insbesondere in den ersten

Lebenswochen die orale Verfügbarkeit zahlreicher Arzneistoffe im Vergleich zum Erwachsenen deutlich reduziert – um eine vergleichbare (unter Umständen ja auch im Krankheitsfall gewünschte) Wirkung zu erreichen, müssen im Verhältnis wesentlich höhere Dosen verabreicht werden. Beim Säugling ist im Regelfall also nicht mit einer Wirkung zu rechnen. Bezüglich der pharmakologischen Leistung des Neugeborenen-Organismus sind folgende Aspekte von Relevanz:

- Ausmaß der Plasmaeiweiß-Bindung (oft noch nicht voll entwickelt, deshalb höhere Wirksamkeit)
- in den ersten Lebensmonaten erhöhtes Risiko für Methämoglobinbildung (z.B. Metamizol)
- hepatische Clearance reduziert
- veränderte Plasmahalbwertszeiten; sich erst langsam anpassende enzymatische Ausstattung
- nach ein bis zwei Wochen Oxidationsreaktionen möglich, nach drei Monaten erst Konjugationsreaktionen möglich; in den ersten 6 Lebensmonaten werden z. B. Xanthinderivate zu Coffein abgebaut (deshalb abweichende, in der Regel höhere Wirksamkeit)

**Beispiele für HWZ einiger Wirkstoffe im Vergleich:**

Wirkstoff	Neugeborenes	Erwachsener
Paracetamol	2,5 – 5 h	1,9-2,2 h
Diazepam	15-100 h	15-25 h
Theophyllin	24-36 h	3-9 h
Chloramphenicol	8 h	1,5-5 h

- besondere Vorsicht in den ersten Wochen bei Wirkstoffen, die einen Kernikterus auslösen können, wobei dieser gut therapierbar ist
- renale Clearance noch reduziert (erst nach zwei bis fünf Monaten Annäherung an „normale“ Werte; höhere Wirksamkeit)
- Verteilungsvolumen (Körperwasseranteil höher, deshalb hier niedrigere Konzentrationen)
- Blut-Hirn-Schranke (noch mangelhaft ausgebildet).

Grundsätzlich gilt, je jünger der Säugling, desto größer das Risiko. Typische unerwünschte Nebenwirkungen können während der Antibiotikabehandlung der Mutter eine dünnere Stuhlkonsistenz sein oder wegen geschmacklicher Veränderungen der Milch (wird bei Penicillinen und Makroliden, aber auch bei ätherischen Ölen (Gewürze!) und Nikotin beobachtet) eine Trinkverweigerung; bei der Einnahme von Antihistaminika oder Theophyllin treten häufiger Unruhe, Übererregbarkeit und gelegentlich Schlafstörungen auf. Besonders sensibel sollte bei längerfristigen Therapien mit Analgetika, Sedative, Psychopharmaka oder Antiepileptika auf mögliche Veränderungen wie Müdigkeit, Sedierung und möglicher Trinkschwäche beim Säugling geachtet werden. Eventuell kann hier der Blutspiegel beim Säugling bestimmt werden.

#### **Zusammenfassung und Empfehlung:**

1. Wirkstoffkonzentrationen in Milch und Säugling lassen sich nur näherungsweise bestimmen, nur durch engmaschige Analytik lassen sich die Wirkspiegel tatsächlich nachverfolgen (Muttermilch sowie Blutproben der Mutter und des Säuglings) Besondere Vorsicht besteht bei Wirkstoffen mit einer HWZ von mehr als 12 Stunden oder sogar über 24 Stunden, hier besteht das Risiko der Anreicherung in der Muttermilch.
2. Wenn möglich nichtmedikamentöse Maßnahmen bevorzugen.
3. Säugling während der Dauer der Medikation beobachten; dabei insbesondere auf Sedierung, Trinkschwäche, Atemdepression, Übererregbarkeit und Unruhe achten.
4. Bewährtes gegenüber Innovationen bevorzugen.
5. Recherche in embryotox!

## **Literatur**

Anderson : Drugs and breastmilk. Pediatrics 95 (6), 958, (1995)

Friese, Mörike et al.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker; WVG, 2006

Grospietsch: Erkrankungen in der Schwangerschaft, WVG Stuttgart, 2004

Koshimichi et al.: Analysis and Prediction of Drug Transfer into Human Milk Taking into Consideration Secretion and Reuptake Clearances across the Mammary Epithelia ; Drug Metabolism and Distribution, 2011 [doi: 10.1124/dmd.111.040972]

Lichtmaneker: Arzneimittelempfehlungen in der Schwangerschaft, Govi, 2013

Schaefer, Spielmann et al.: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, mit Zugangscodes zu ergänzendem Web-Angebot; Urban und Fischer 2012

Smollich, Jansen: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit – Schnell und sicher beraten, Hippokrates Verlag 2009

## **Internet**

[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

[www.motherisk.org](http://www.motherisk.org)

[www.toxnet.nlm.nih.gov](http://www.toxnet.nlm.nih.gov)

## **Auswirkungen von Nikotin auf die fetale Entwicklung im GNN-Netzwerk\* (German Neonatal Network)**

Juliane Spiegler , Universitätskinderklinik Lübeck

---

### **Hintergrund und Fragestellung:**

Nikotinkonsum ist mit Frühgeburtlichkeit und neonatalen Komplikationen assoziiert. Wir wollten den Einfluss von selbst-berichtetem elterlichen Nikotinkonsum auf das Outcome von Very low birth weight (VLBW)-Frühgeborenen im GNN-Netzwerk untersuchen.

### **Material und Methoden:**

In einer laufenden multizentrischen Studie beantworteten Eltern von VLBW-Frühgeborenen, die zwischen 2009 und 2012 geboren wurden, einen Fragebogen im Hinblick auf Nikotinkonsum während der Schwangerschaft. 2495 Eltern beantworteten die Fragen zu mütterlichen Nikotinkonsum während der Schwangerschaft. Wir verglichen die Gründe für die Frühgeburtlichkeit und neonatale Komplikationen. 267 Kinder wurden bisher im Rahmen des 5 Jahres follow-up nachuntersucht, 224 (83%) konnten ebenfalls im Hinblick auf peri- und postnatale Komplikationen verglichen werden; Daten zu chronischen Erkrankungen und kognitivem Outcome wurden im Hinblick auf elterlichen Nikotinkonsum analysiert.

### **Ergebnisse:**

Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten, zeigten eine größere negative Standardabweichungen des Geburtsgewichtes (median (Q1-Q3): -0.42 (-1.18-0.18) vs. -0.28 (-0.93-0.26)). Mütter, die in der Schwangerschaft rauchten erlitten seltener eine Frühgeburt aufgrund eines HELLP Syndroms (8% vs. 10%); wenn die

Mutter oder ein Elternteil rauchten, zeigte sich häufiger eine Plazentalösung (10% vs. 6%,  $p < 0.05$ ), pathologische Doppler (29% vs. 22%,  $p < 0.05$ ) oder ein pathologisches CTG (23% vs. 19%,  $p < 0.05$ ) als Entbindungsgrund. Ein vorzeitiger Blasensprung (24% vs. 30%,  $p < 0.05$ ) wurde seltener beobachtet. Wir sahen eine erhöhte Rate an ROP (4% vs. 2%), Unterschiede im Bereich von BPD erreichen keine Signifikanz. Nach Adjustierung für Risikofaktoren von ROP und BPD zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen. Im Hinblick auf chronische Erkrankungen oder die kognitive Entwicklung im Alter von 5 Jahren zeigten keine signifikanten Unterschiede.

**Schlussfolgerung:**

Komplikationen die zur Frühgeburt führten unterscheiden sich bei Mütter, die rauchten im Vergleich zu Nichtraucher. Nikotinkonsum während der Schwangerschaft führt bereits bei VLBW-Frühgeborenen zu einer hohen Rate an Wachstums-restriktionen. Pränatale Nikotinexposition scheint in unserer Kohorte von VLBW Frühgeborenen neonatale Komplikationsraten nicht sicher zu beeinflussen. Für die Bewertung von Auswirkungen im Alter von 5 Jahren sind größere Gruppen notwendig.



### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Zitat, redaktionelle Anmerkung:

\* **German Neonatal Network (GNN)**, Studie Frühgeborenen-Netzwerk  
GNN - vlbw very low birth weight infants,

<http://www.vlbw.info> Am 1. Januar 2009 hat das Deutsche Frühgeborenen-Netzwerk (GNN - German Neonatal Network) am Campus Lübeck seine Arbeit aufgenommen. Der Forschungsverbund, zu dem bislang 35 Kliniken aus dem gesamten Bundesgebiet zählen, wird mit 2,5 Mio. Euro durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Über einen Zeitraum von sechs Jahren soll anhand der Daten von 20.000 Kindern ermittelt werden, welche Faktoren sich günstig auf die langfristige Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen auswirken. Damit führt das GNN die umfassendste Studie zu diesem Thema in Deutschland durch. Gegründet wurde das Netzwerk auf Initiative der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Campus Lübeck des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein.

Etwa ein Prozent aller Neugeborenen kommt zu früh und mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm zur Welt. Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern, beispielsweise den USA, existierte in Deutschland bisher kein langfristig angelegtes Forschungsnetzwerk, das die Daten dieser Kinder sammelt und auswertet. Diese Lücke wird das GNN schließen.

Die Effekte von therapeutischen Maßnahmen, die mit einer zu frühen Geburt einhergehen, sollen ebenso untersucht werden wie die Bedeutung von sozialen und genetischen Faktoren. Geleitet wird die Studie von Prof. Dr. Wolfgang Göpel, Neonatologe und pädiatrischer Intensivmediziner der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Campus Lübeck. Er geht davon aus, dass im Verlauf der Studie genetische und klinische Faktoren identifiziert werden, die eine Rolle bei Entstehung typischer Erkrankungen von Frühgeborenen spielen. Das Wissen um diese Faktoren kann dann genutzt werden, um beispielsweise schwere Infektionen, chronische Gedeihstörungen und Lungenerkrankungen vorherzusagen und vorbeugend zu behandeln.

Darüber hinaus unterstützt das GNN die Durchführung von klinischen Studien mit Frühgeborenen. Dabei wird beispielsweise unter kontrollierten Bedingungen untersucht, welche Dosis und welche Anwendungsart von neuen Medikamenten für Frühgeborene optimal sind.

**Prof. Dr. Wolfgang Göpel**

Projektleiter German Neonatal Network  
Tel.: 0451 500-2555 /-2567  
E-Mail: [goepel@vlbw.de](mailto:goepel@vlbw.de)

## Präeklampsie – Ursachen und Folgen für Mutter und Kind

Markus Valter, Universitätsfrauenklinik Köln

---

Die Präeklampsie ist neben dem präexistenten chronischen Bluthochdruck, der Ppropfpräeklampsie und dem schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck eine der vier dominanten hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft und nicht immer einfach zu differenzieren. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören eine vorherige Präeklampsie, Erstschwangerschaft, Diabetes mellitus, chronischer Hypertonus, Adipositas, Mehrlinge und eine positive Familienanamnese für Präeklampsie.

Mit einer Prävalenz von weltweit durchschnittlich knapp 5% sind die Mütter damit verschiedenen lebensbedrohlichen Situationen ausgesetzt wie vorzeitige Plazentalösung, akutes Nierenversagen, Cerebralinisulte, Leberversagen beziehungsweise –ruptur, Lungenödem, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) und Progress zur Eklampsie. Damit verantwortet die Präeklampsie mit 10-15% neben hämorrhagischen, kardiovaskulären und thromboembolischen Ereignissen einen der vier Hauptgründe für maternale Mortalität; eine von 100.000 Schwangerschaften beziehungsweise eine von 1.500 Präeklampsie-Fällen. Hinzu kommt die erhöhte Komplikationsrate für die Neonaten aufgrund assoziierter Frühgeburtlichkeit und Wachstumsrestriktion mit ihren jeweiligen akuten sowie chronischen Risiken bezüglich kindlicher Unreife beziehungsweise metabolischer Problematiken.

Hinsichtlich der Pathophysiologie zeigt sich interessanterweise, dass die Erkrankung von der Plazenta unterhalten wird und nicht vom

### 13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015

Fetus. Folglich wird mit der Entfernung des Mutterkuchens auch die Heilung der Präeklampsie eingeleitet.

Man findet pathognomisch beim Zytotrophoblast eine Infiltration lediglich der dezidualen Spiralarterien-Segmente, nicht aber wie sonst üblich der myometralen Anteile. Ein fehlerhaftes Expressionsmuster von Proteasen, extrazellulären Adhäsionsmolekülen und MHC-Proteinen wie HLA-G könnten hierbei eine Rolle spielen. Dies scheint ursächlich für einen maternalen Blutdruckanstieg und eine fetale Minderperfusion zu sein. Ausdruck findet dies auch in einer gesteigerten Sensitivität gegenüber Angiotensin II unter Hochregulation des Bradykinin-(B2)-Rezeptors und stimulatorisch wirkenden Autoantikörpern des AT-1-Rezeptors sowie charakteristischen Veränderungen im VEGF-/Flt-1/Endoglin-Signaltransduktionsweg bzw. deren löslichen Molekülstämmen sFlt-1 und sEng.

Auf der anderen Seite könnten auch immunologische Faktoren in der Art involviert sein, dass eine gestörte Toleranz zu einer Graft-versus-Host-ähnlich Abwehrreaktion führt. Die Beobachtung eines erhöhten Risikos einer bisher nicht väterlichen Antigenen ausgesetzten Primigravida genauso wie veränderte Expressionsmuster von HLA-C, HLA-E und HLA-G sowie Unterschiede bei spezifischen uterinen NK-Zellen und T-Zell-Populationen legen dies nahe.

Insgesamt gibt es zwar zahlreiche und zum Teil vielversprechende Ansätze, welche die pathophysiologischen Veränderungen bei der Präeklampsie beschreiben und deuten, das klare Gesamtkonzept für ein umfassendes Verständnis dieser relativ häufigen und schwerwiegenden Erkrankung ist jedoch noch nicht ausreichend entschlüsselt und bedarf weiterer Untersuchungen.

## Fetale Alkoholspektrumstörungen – Leben mit der Herausforderung

Wendelina Wendenburg, Aachen

---

Durch Alkohol in der Schwangerschaft entstehen beim Kind irreparable Schäden, die unter dem Begriff „Fetale Alkoholspektrumstörungen“ beschrieben werden. In Deutschland werden jährlich ca. 10.000 Kinder mit Alkoholschäden geboren. Viele dieser Kinder werden später nicht in der Lage sein, ein selbständiges Leben zu führen und benötigen lebenslang Unterstützung und Betreuung.

Abhängig vom Lebensalter zeigen diese Kinder im täglichen Leben häufig folgende Verhaltensauffälligkeiten:

0 bis 2 Jahre	<ul style="list-style-type: none"><li>• häufige Infekte</li><li>• Schlafstörungen</li><li>• Ernährungsprobleme</li></ul>
3 bis 5 Jahre	<ul style="list-style-type: none"><li>• distanzlos, überaus freundlich</li><li>• leicht ablenkbar, kurze Aufmerksamkeitsphasen</li><li>• unruhig, ständig in Bewegung</li><li>• reduziertes Schmerzempfinden, unfallgefährdet</li></ul>
6 bis 11 Jahre	<ul style="list-style-type: none"><li>• impulsiv</li><li>• hyperaktiv, Weglauftendenz</li><li>• Lernschwierigkeiten („Wackelkontakt“), v. a. Dyskalkulie</li><li>• Probleme in Grob- und Feinmotorik</li></ul>
12 bis 17 Jahre	<ul style="list-style-type: none"><li>• Teilleistungsstörungen, lern- bzw. geistig behindert</li><li>• lernen wenig aus Fehlern</li><li>• soziales Regelverständnis wenig ausgeprägt</li><li>• Störungen der Exekutivfunktionen</li><li>• Aggressivität, geringe Impulskontrolle</li></ul>

### **13. Workshop der DGFE-net in Schloss Engers/Neuwied, 26.-27.06.2015**

90 % der Kinder mit FAS werden in Pflege- oder Adoptivfamilien groß. 60 % brechen die schulische Ausbildung ab. 20 % der betroffenen Erwachsenen können selbständig leben und ein Anteil von 12 % geht einer geregelten Arbeit nach. Psychiatrische Erkrankungen, Drogenkonsum u. ä. sowie Konflikte mit dem Gesetz prägen in vielen Fällen das Leben von Jugendlichen und Erwachsenen mit FAS.

Mit der S3-Leitlinie liegen seit 2012 diagnostische Kriterien des FAS bis zum 18. Lebensjahr vor, die sich auf die vier Säulen Wachstumsauffälligkeiten, faciale Anomalien, strukturelle und/oder funktionelle Beeinträchtigung des ZNS sowie bestätigte oder nicht bestätigte Alkohol exposition beziehen. Eine sorgfältige und konsequente Diagnostik sichert den betroffenen Kindern und ihren Eltern die Möglichkeit, Zugang zu medizinischen und therapeutischen Hilfen sowie zu Betreuungs- und Unterstützungsangeboten zur Bewältigung des Alltags.

#### **Literatur:**

Landgraf, Heinen (2013). Fetales Alkoholsyndrom, S3-Leitlinie zur Diagnostik.

Thomsen et al. (2014). FASD Fetale Alkoholspektrumstörungen – Was ist im Umgang mit Menschen mit FASD zu beachten.

Spohr (2013). Das fetale Alkoholsyndrom.: Alkohol, Schwangeschaft und Risiken für die Entwicklung des Kindes.

S3-Leitlinie online: [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-025.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-025.html)

- Hilfe für Betroffene: [www.fasd-deutschland.de](http://www.fasd-deutschland.de)

## Inhalt

Programm 1

### Abstracts

Bae-Gartz	5
Eggermann 1	7
Eggermann 2	9
Fahlbusch	11
Feist 1	17
Feist 2	20
Knabl	27
Nüsken	32
Paulus	34
Paulzen	42
Renz	44
Rose	46
Schäfer	47
Spiegler	55
Valter	58
Wendenburg	60

## Referenten Workshop 2015

**Bae-Gartz, Inga, Dr.med.**

Uni-Kinderklinik  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln

inga.bae-gartz@uk-koeln.de



**Desoye Gernot, Univ.Prof.Dr.med.**

Research Director  
Medical University of Graz  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Graz  
Auenbruggerstr. 14  
A-8036 Graz  
Tel. +43 316- 385-84605, Fax. -385-12506  
gernot.desoye@medunigraz.at



**Eggermann Thomas, Prof.Dr.med.**

Universität Aachen, Humangenetik  
Molekulargenet. Diagnostik  
Universitätsklinikum Aachen, AÖR  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen



**Ertan Kubilay A.; Prof. Dr. med.**

Dir. Klinik für Gynäkologie/Geb.hilfe  
Klinikum Leverkusen,  
Am Gesundheitspark 11,  
51375 Leverkusen  
Tel. 0214-132159; Fax 0214-13-2230  
kubilay.ertan@klinikum-lev.de



**Fahlbusch Fabian B., Dr. med.**

Facharzt für Pädiatrie  
Kinder- und Jugendklinik  
Universität Erlangen  
Loschgestr. 15  
91054 Erlangen  
Tel. 09131-8533978

fabian.fahlbusch@uk-erlangen.de



**Feist Henning, Dr.med.**

Oberarzt, Institut f. Pathologie  
DIAKO Flensburg  
Knuthstr.1  
24939 Flensburg  
0461-812-1942  
feisthe@diako.de



**Hamza AMR, Dr.med.**

Oberarzt Uni.Frauenklinik  
Kirrberger Str.  
66424 Homburg

Amr.hamza@uniklinikum-saarland.de



**Hilgendorff Anne, PD, Dr. med.**

Perinatalzentrum Klinikum d. Uni München  
Campus Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München  
Tel. 089-4400-0  
Anne.hilgendorff@med.uni-muenchen.de





**Knabl Julia, Dr.med.**  
Oberärztin, Frauenklinik  
Klinik Hallerwiese  
St. Johannis-Mühlgasse 19  
90419 Nürnberg  
Julia.knabl@gmx.de



**Müller Annette, Prof.Dr.med.**  
Leiterin Zentrum f. Kinderpathologie  
Und allg. Pathologie, MVZ Venusberg  
Universitätsklinikum  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53127 Bonn  
Tel. 0228 287 16487  
Annette.mueller@ukb.uni-bonn.de



**Nüsken Eva, Dr.med.**  
Uni-Kinderklinik  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
eva.nuesken@uk-koeln.de



**Nüsken Kai-Dietrich, Dr.med.**  
Oberarzt, Uni-Kinderklinik  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
Tel. 0221-478-4319, -96883;  
Fax 0221-478-1496883  
kai-dietrich.nuesken@uk-koeln.de



**Paulus Wolfgang E., Dr.med.**

Leiter, Institut für Reproduktionstoxikologie  
KH St. Elisabeth  
Elisabethenstr. 17  
88212 Ravensburg  
Tel. 0751 87 2799  
paulus@reprotox.de



**Paulzen Michael, Dr.med., Dipl.-Kfm.**

Oberarzt Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und  
Psychosomatik  
Universitätsklinikum der RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30 | 52074 Aachen | Germany  
Tel + 49 (0) 241 808 95 08  
Fax + 49 (0) 241 808 24 01  
mpaulzen@ukaachen.de



**Renz Harald, Prof. Dr.med.**

Direktor, Inst.Labormedizin, Pathobiochemie,  
Molecular Diagnostik  
Universitätsklinikum Gießen-Marburg  
Campus Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
Tel. 6421 58-66234/-5



**Rose Markus A., Prof. Dr.med.**

Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin mit  
SPZ, Sana Klinikum Offenbach GmbH,  
Starkenburgring 66  
63069 Offenbach am Main  
Tel.: +49 69 8405 3930,  
Fax: +49 69 8405 4455  
prof.dr.med.markus.rose@sana.de



**Schäfer** Constanze, Dr.med., MHA

Apothekerin

Abt. Aus- und Fortbildung

Apothekerkammer Nordrhein

Poststr.4, 40213 Düsseldorf

c.schaefer@aknr.de



**Spiegler** Juliane, Dr.med.

Klinik f. Kinder-Jugendmedizin

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Juliane.Spiegler@uksh.de



**Valter** Markus, Dr. med.

Gesch.f. Oberarzt

Klinik und Poliklinik f. Frauenheilkunde/Geb.hilfe

Universität Köln

Kerpener Str. 34

50931 Köln

Markus.valter@uk-koeln.de



**Wendenburg**, D. Wendelina, Dr.med

Vorstandsmitglied FASD Deutschland eV

Dermatologische Praxis

Kolpingstr. 92

52078 Aachen

Dr.wendenburg@gmail.com



**Willruth** Arne, PD Dr.med.

**Oberarzt, DEGUM III**

Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin

Abt. für Geburtshilfe und Pränatalmedizin,

Universitätsklinikum Bonn,

Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn,

[arne.willruth@ukb.uni-bonn.de](mailto:arne.willruth@ukb.uni-bonn.de)

