

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
- Allgemeine Pädiatrie-
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Omran

**Das Fetale Alkohol-Syndrom und seine Differentialdiagnosen
in Bezug auf das fetale Wachstum**

INAUGURAL – DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Ceylan Maren Seyd
aus Wilhelmshaven

2016

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M.Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Richter-Unruh

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

- Allgemeine Pädiatrie-

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Omran
Referent: Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage
Koreferent: Prof. Dr. med. A. Richter-Unruh

ZUSAMMENFASSUNG

Das Fetale Alkohol-Syndrom und seine Differentialdiagnosen in Bezug auf das fetale Wachstum

Ceylan Maren Seyd

Das fetale Alkoholsyndrom (FAS) gehört als schwerste Ausprägungsform zum Formenkreis der fetalen Alkohol-Spektrumstörung (FASD) und ist auf einen Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft zurückzuführen. Auf Grund der umfangreichen klinischen Symptomatik des Syndroms gilt es im Rahmen der Diagnostik eine Reihe von Differentialdiagnosen auszuschließen. Die Diagnosestellung beinhaltet dabei laut den nationalen Leitlinien neben dem maternalen Alkoholkonsum die Säulen (1) Wachstumsstörungen, (2) Faziale Merkmale und (3) ZNS-Abnormalitäten. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Aspekt der pränatalen Wachstumsstörungen und ihrer möglichen Entstehungsformen.

Das menschliche Wachstum hängt von einer Vielzahl von genetischen und umweltbedingten Faktoren ab und unterscheidet sich von Individuum zu Individuum. Da das fetale Wachstum maßgeblich durch die intrauterine Versorgung bestimmt wird, werden in dieser Arbeit die Faktoren in Ursachen maternalen (gestörte intrauterine Versorgung) und fetalen (ungestörte intrauterine Versorgung) Ursprungs unterteilt. Aufgrund der Vielfalt an beeinflussenden Faktoren und der Problematik der Messungengenauigkeit, beschäftigt sich die Arbeit außerdem mit der Fragestellung, inwieweit ein Festhalten an dem körperlichen Symptom der Wachstumsstörung als eine der diagnostischen Säulen zur Diagnose des FAS überhaupt sinnvoll ist.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.2016

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

Das Fetale Alkohol-Syndrom und seine Differentialdiagnosen in Bezug auf das fetale Wachstum

am Universitätsklinikum Münster

in der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin

unter der Anleitung von

Prof. Dr. med. Dr. rer. soz. J. Weglage

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 10.01.2016

Ceylan Maren Seyd

Inhalt

1 Einführung	1
2 Methodik	5
3 Entwicklung und Wachstum	7
4 Maternale Pathologie (Gestörte Versorgung)	18
4.1 Plazentare Ursachen	18
4.1.1 Akute Plazentainsuffizienz	18
4.1.1.1 Plazenta Praevia	19
4.1.1.2 Nabelschnurkomplikationen	20
4.1.2 Chronische Plazentainsuffizienz	21
4.1.2.1 Anämien	22
4.1.2.2 Maternales Alter	24
4.1.2.3 Thrombophilie	25
4.2 Präplazentare Ursachen	26
4.2.1 Maternale Erkrankungen	27
4.2.1.1 Arterielle Hypertonie, Präeklampsie	27
4.2.1.2 Chronische Niereninsuffizienz	39
4.2.1.3 Diabetes	43
4.2.1.4 Kollagenosen	46
4.2.1.4.1 Systemischer Lupus erythematodes	46
4.2.2 Einfluss der Höhenlage auf das intrauterine Wachstum	55
4.2.3 Der Einfluss von Hyperthermie	62
4.2.4 Toxische Einflüsse	69
4.2.4.1 Alkohol	69
4.2.4.2 Nikotin	77
4.2.4.3 Drogenmissbrauch	80
5 Fetale Pathologien (ungestörte Versorgung)	84
5.1 Endogene Faktoren	84

5.1.1 Fehlbildungen	84
5.1.2 Stoffwechselerkrankungen.....	86
5.1.2.1 Phenylketonurie	91
5.1.2.2 Maternale Homocystinämie	97
5.1.2.3 Maternaler Hypothyroidismus	100
5.1.3 Genetische Syndrome	104
5.2 Exogene Faktoren.....	107
5.2.1 Intrauterine Infektionen.....	107
5.2.1.1 Zytomegalie-Virus.....	113
5.2.1.2 Rubella-Virus	118
5.2.1.3 Humanes Immundefizienz-Virus	122
5.2.2 Strahlenexposition	129
6 Zusammenfassung.....	135
7 Diskussion.....	137
Abkürzungsverzeichnis.....	145
Abbildungsverzeichnis.....	151
Tabellenverzeichnis	152
Literaturverzeichnis.....	154
Websitesverzeichnis.....	176
Lebenslauf.....	179

1 Einführung

Das fetale Alkoholsyndrom (FAS) gehört als schwerste Ausprägungsform zum Formenkreis der fetalen Alkohol-Spektrumstörung (FASD) und ist auf einen Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft zurückzuführen. Es tritt in Deutschland mit einer Prävalenz von zirka 0,2 bis 8,2 pro 1.000 Geburten auf und ist damit im Vergleich zu anderen Syndromen wie z.B. dem Down-Syndrom (0,1-0,2%) sehr häufig (Landgraf & Heinen, 2012). Darüber hinaus gehört es zu den am ehesten vermeidbaren Gründen für Geburtsdefekte und Entwicklungsstörungen (CDC, 2015). Hierzu zählen eine Reihe von möglichen Symptomen, die sich unterschiedlich äußern und verschiedene Schweregrade aufweisen können. Zu nennen sind hier sowohl kranio-faziale Dysmorphien, Wachstumseinschränkungen und Störungen des zentralen Nervensystems, als auch kognitive und soziale Probleme (CDC, 2015). In dieser Form wurden die Effekte der pränatalen Alkoholexposition und diagnostische Basismerkmale des FAS bereits vor langer Zeit in der medizinischen Literatur beschrieben (Lemoine, Harousseau et al. 1968 zit.n., Calhoun, Warren 2007).

Obwohl die Folgen einer fetalen Alkoholexposition bereits seit längerem bekannt sind, gestaltete sich eine Diagnosestellung in der Vergangenheit bedingt durch das Fehlen von Richtlinien, einer verlässlichen maternalen Alkoholanamnese sowie der großen klinischen Symptomvariabilität der Betroffenen als besonders schwierig (CDC, 2015). Aus diesem Grund wurden anhand wissenschaftlicher und klinischer Erkenntnisse nationale Leitlinien für alle Bereiche entwickelt. Primäres Ziel war dabei die Einrichtung eines standardisierten Instruments als diagnostische Hilfestellung (Landgraf & Heinen, 2012).

Die Diagnosestellung stützt sich gemäß den nationalen Leitlinien auf vier Säulen:

1. Wachstumsstörungen
2. Faziale Merkmale
3. ZNS-Abnormalitäten
4. Alkoholkonsum der Mutter während der Schwangerschaft (Landgraf & Heinen, 2012).

Bei frühzeitiger Diagnosestellung erweist sich eine direkte Förderung des Kindes sowie die Durchführung zusätzlicher gezielter Untersuchungen zur Beurteilung möglicher weiterer physischer Entwicklungsstörungen, die mit dem FAS assoziiert sind, als durchaus empfehlenswert. Auf Grund der daraus resultierenden Nutzung möglicher Interventions- und Hilfsmaßnahmen kann dabei eventuellen Folgeerscheinungen vorgebeugt werden. Hierzu gehören nach Chudley et al unter anderem Arbeitslosigkeit, psychische Erkrankungen,

straffälliges und unangebrachtes Sexualverhalten sowie Störungen während der Schullaufbahn (Streissguth, Barr et al. 1997 zit.n., Chudley, Conry et al. 2005). Eine frühzeitige Diagnosesicherung bietet bezüglich der Mutter darüber hinaus Interventions-, Aufklärungs- und Behandlungsmöglichkeiten, die unter anderem als Sekundärprophylaxe einen Schutz für nachfolgende Kinder bieten können (Chudley, Conry et al. 2005, Astley, Bailey et al. 2000). So formulierten Chudley et al: "Rather than labeling, a diagnosis provides a blueprint for early intervention. Treatment planning and implementation, specifically targeted toward the unique needs of the individual and the family, form a large part of the diagnosis. [...] The Challenges for prevention and diagnosis for FASD and intervention to assist those are evolving and dynamic. Research is ongoing to determine whether tools, such as novel brain imaging techniques, biomarkers and DNA micro-array techniques, might enhance accurate and reliable alcohol-related diagnoses and treatment." (Chudley, Conry et al. 2005)

Auf Grund der umfangreichen klinischen Symptomatik ist es im Rahmen der Diagnostik wichtig eine Reihe von Differentialdiagnosen auszuschließen, die den S3-Leitlinien, den ersten drei bereits genannten Säulen, zugeordnet werden können. Dazu ermöglicht die folgende Aufstellung einen Überblick über die oftmals vom FAS abzugrenzenden Differentialdiagnosen. Gleichzeitig muss jedoch beachtet werden, dass sie ebenfalls auch als Komorbiditäten des FAS in Erscheinung treten können. Die folgende Einteilung erhebt dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit (Landgraf & Heinen, 2012).

1. Wachstumsstörungen
1.1. Pränatale Wachstumsstörungen
1.1.1. Fetale Pathologie (ungestörte intrauterine Versorgung)
Endogen: <ul style="list-style-type: none"> • Fehlbildungen • Genetische Syndrome (z.B. Turner-Syndrom, Silver-Russell-Syndrom) • Stoffwechselerkrankungen Exogen: <ul style="list-style-type: none"> • Intrauterine Infektionen z.B. Röteln, Cytomegalie, Toxoplasmose, Herpes simplex, HIV, EBV, Parvovirus B19 • Strahlenexposition
1.1.2. Gestörte intrauterine Versorgung
Präplazentar: <ul style="list-style-type: none"> • Maternale Erkrankungen: Präeklampsie, Hypotonie, Anämie, zyanotische Vitien, Kollagenosen, chronische Nierenerkrankungen • Toxische Einflüsse, Nikotin, Drogen • Erhöhte maternale psychosoziale Belastung (Stress)

<p>Plazentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plazenta praevia • Gestörte Plazentation (Uterusfehlbildung, Myome) • Auf die Plazenta beschränkte Chromosomenstörung
<p>1.2. Postnatale Wachstumsstörungen</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Familiärer Kleinwuchs • Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung • Skelettdysplasien (z.B. Hypochondroplasie, Achondroplasie, Osteogenesis imperfecta) • Metabolische Störungen • Renale Erkrankungen • Hormonelle Störungen • Genetische Syndrome (z.B. Trisomie 21) • Chronische Erkrankungen • Malabsorption oder Mangelernährung (v.a. Mangel an Vit. D, Calcium, Eiweiß, generelle Unterernährung) • Psychosozialer Kleinwuchs
<p>2. Faziale Auffälligkeiten</p>
<p>2.1. Toxische Effekte in der Schwangerschaft</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Antikonvulsiva • Toluol • Maternale Phenylketonurie
<p>2.2. Genetisch bedingte Erkrankungen</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Aarskog Syndrom • Cornelia de Lange Syndrom • Dubowitz Syndrom • Noonan Syndrom • Williams-Beuren-Syndrom (Mikrodeletion 7q11.23) • Di-George-Syndrom (VCFS) (Mikrodeletion 22q11) • Blepharophimosis Syndrom • Hallermann-Streiff-Syndrom • 3-M Syndrom • Smith-Lemli-Opitz-Syndrom • SHORT-Syndrom • Feingold-Syndrom (Trisomie 9) • Kabuki-Syndrom • Peters-Plus-Syndrom • Rubinstein-Taybi-Syndrom • Geleophysic dysplasia
<p>3. ZNS-Auffälligkeiten</p>
<p>3.1. Funktionelle ZNS-Auffälligkeiten</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörung • Intelligenzminderung unterschiedlichen Grades • Umschriebene Entwicklungsstörung des Sprechens und der Sprache • Umschriebene Entwicklungsstörung motorischer Funktionen • Umschriebene Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten • Einfache Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörung

<ul style="list-style-type: none"> • Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens • Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem aufsässigem Verhalten • Kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen • Stereotypien • Aggressivität • Delinquenz • Suchterkrankungen • Reaktive Bindungsstörung des Kindesalters / Posttraumatische Belastungsstörung • Sexuelle Verhaltensabweichung • Schlafstörungen • Angststörung / Panikstörung • Affektive Störung • Depressive Störung • Epilepsien anderer Genese
3.2. Mikrozephalie
<ul style="list-style-type: none"> • Familiäre Mikrozephalie • Genetische Syndrome (s.2.2) • Pränatale Mangelversorgung, toxische Schädigung, Infektion • Hypoxisch-ischämische Hirnschädigung • Maternale Erkrankungen • Postnatale Mangelernährung • Stoffwechselstörungen • Chronische Erkrankungen

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des FAS (Landgraf & Heinen, 2012)

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Aspekt 1.1. der Aufstellung. Es wurden für die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsretardierung bereits verschiedene Einteilungen vorgeschlagen. Eine ätiologische Gliederung erlaubt dabei eine Bewertung des klinischen Verlaufs, des Ausmaßes der Schädigung sowie der Prognose. Auf Grund der Relevanz einer ausreichenden intrauterinen Versorgung empfiehlt sich daher die Differenzierung in Pathologien ungestörter und gestörter Genese (Schneider, Husslein et al. 2013).

Daher werden in dieser Arbeit die pränatalen Wachstumsstörungen sowohl fetalen, als auch maternalen Ursprungs näher beleuchtet. Den Auftakt zu der Arbeit bilden eine allgemeine Definition des Begriffs „Wachstum“ und eine nähere Erläuterung der Relevanz einer physiologischen Entwicklung. Auf Grund der notwendigen umfassenden Literaturrecherche, der Vielseitigkeit der Themen sowie der Übersichtlichkeit der Arbeit, werden einige Themen nur in Auszügen exemplarisch behandelt. Dazu gehört beispielsweise das Kapitel der intrauterinen Infektionen, das sich nach ausführlicher Literaturrecherche auf einige wenige Infektionen konzentriert.

Dabei wird jedes Kapitel zunächst mit einer allgemeinen Einführung der jeweiligen Thematik, beziehungsweise mit einer Definition der relevanten Parameter eingeleitet. Nachfolgend werden dann zur weiteren Vertiefung allgemeine Erkenntnisse und ausgewählte Studien ausgeführt.

An diesem Punkt soll nachdrücklich betont werden, dass diese Arbeit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

2 Methodik

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche zu den verschiedenen Differentialdiagnosen des Fetalen Alkohol Syndroms in Bezug auf pränatale Wachstumsstörungen. Dazu wurden für die Suche nach passenden Studien und Zeitschriftenartikeln sowohl elektronische Datenbanken wie PubMed, Scopus, Medline und Embase genutzt, als auch das Internet mit Suchmaschinen wie Google und Google Scholar für die Suche nach thematischer Literatur und Abbildungen verwendet. Darüber hinaus wurde gedruckte Literatur in Form anhand von Lehrbüchern, Magazinen und Heften herangezogen. Dabei wurde zunächst nach passenden Abstracts und den zugehörigen Volltexten gesucht, bevor das nachfolgende Literaturverzeichnis auf weitere nützliche Angaben und Quellen untersucht wurde. Die Suchbegriffe umfassten sowohl den Begriff der „Intrauterinen Wachstumsretardierung“ selbst, als auch mögliche Abkürzungen, Übersetzungen und synonym verwendete Begriffe derselben, wodurch die Auswahl an Literatur erweitert wurde. Teilweise wurde das erste Suchwort auch um die Termini „Schwangerschaft“ und „Entwicklung“ beziehungsweise „Pregnancy“ und „Development“ erweitert. Entsprechend der Kapitel wurde diese Auswahl mit weiteren thematischen Suchworten, die nachfolgend aufgeführt werden - auch unter Nutzung der Booleschen Operatoren „AND“ und „OR“ - kombiniert und erweitert.

Hauptthema	Kombination mit thematischem Suchwort
Intrauterine Growth Restriction	Fetal Alcohol Syndrome
Intrauterine Growth Retardation	FAS
Fetal Growth Restriction	Diabetes
IUGR	Gestational Diabetes
IUGR Definition	High blood Pressure
IUWR	Hypertension
Small for Gestational Age	Preeclampsia
SGA	Anemia
Pregnancy	Risk

<p>Pregnancy Outcome Schwangerschaft Fetal Development Fetale Entwicklung</p>	<p>Pregnancy outcome Placental Insufficiency Placenta Previa Plazentainsuffizienz (akut/chronisch) Nabelschnurkomplikationen Niereninsuffizienz Renal Failure Renal Disease Immunosuppressive Drugs Drug Abuse Antiepileptic Drugs Anticonvulsant Drugs Topiramate Medication Alcohol Oxidative stress Prostaglandines Cocaine Nicotine Maternal smoking Tobacco Smoke Endothelial Dysfunction Connective Tissue Disease Lupus SLE High Altitude High Altitude Adaption Hyperthermia Hot weather High Temperature Climate Change Maternal age Advanced Maternal age Rhesus factor Rh factor Thrombophilia Maternal age Advanced maternal age Infections Maternofetal Infections CMV HCMV Cytomegalie Virus Human cytomegalovirus Infection HIV HIV Transmission Rubella Röteln TORCH infections</p>
---	---

	Malformations Phenylketonuria PKU Hyperphenylalaninemia Homocysteinemia Homocysteine Homocysteine levels Homocystinuria Hypothyroidism Maternal Hypothyroidism Subclinical Hypothyroidism Genetic Syndrome Radiation MRI Prevention Management
--	---

Tabelle 2: Systematische Literaturrecherche

Bei der ausführlichen Recherche wurde auf Grund der teils unzureichenden Datenlage, der Fülle an Material und einiger inhaltlicher Überschneidungen, sowohl im Bereich der Umweltbedingungen als auch der Erkrankungen, eine Auswahl der klinisch relevantesten Themen und Kapitel getroffen. Dabei wurden aufgrund eines Mangels an auswertbarer Literatur die Ursachen der chronischen Plazentainsuffizienz in erster Linie auf die maternalen Erkrankungen beschränkt. Weitere zu beachtende maternale Faktoren wurden lediglich als einzelne Unterpunkte (maternales Alter, Thrombophilie) ausgeführt, andere hingegen (Rhesus-Inkompatibilität, Multiparität, Abort und eiweißarme Ernährung) wurden in der Arbeit nicht näher beleuchtet.

Der Zeitraum der ausgewählten Publikationen wurde im Vorhinein nicht näher eingegrenzt, jedoch werden bevorzugt Publikationen jüngeren Datums zitiert.

Insgesamt wurden letztendlich 302 Quellen auf Grund ihrer passenden Thematik in diese Arbeit miteinbezogen und abschließend im Literaturverzeichnis aufgeführt.

3 Entwicklung und Wachstum

„Wachstum bedeutet grundsätzlich die ganz unspezifische Zunahme eines Gewebes, gegeben durch das Gleichgewicht von Zellwachstum [...] und dessen programmierten Todes [...]. Dabei

sind Apoptose und Hyperplasie genetisch reguliert, jedoch durch die Grenzen der Organgröße oder ganz allgemein durch die Körpergröße determiniert.“ (Mullis, Janner 2009)

Bei einem Menschen liegt zwischen der Konzeption und der Geburt ein Zeitraum von 38 Wochen, der sich in drei Stadien unterteilen lässt; die Frühentwicklung (1.-3. Entwicklungswoche), die Embryonalperiode (4.-8. Entwicklungswoche) und die Fetalperiode (9.-38. Entwicklungswoche). Während sich die ersten zwei Stadien durch die Organogenese auszeichnen, ist die letzte Phase vor allem durch Größenwachstum und Gewichtszunahme gekennzeichnet, das sich bis in die Pubertät fortsetzt (Aumüller, Aust et al. 2007).

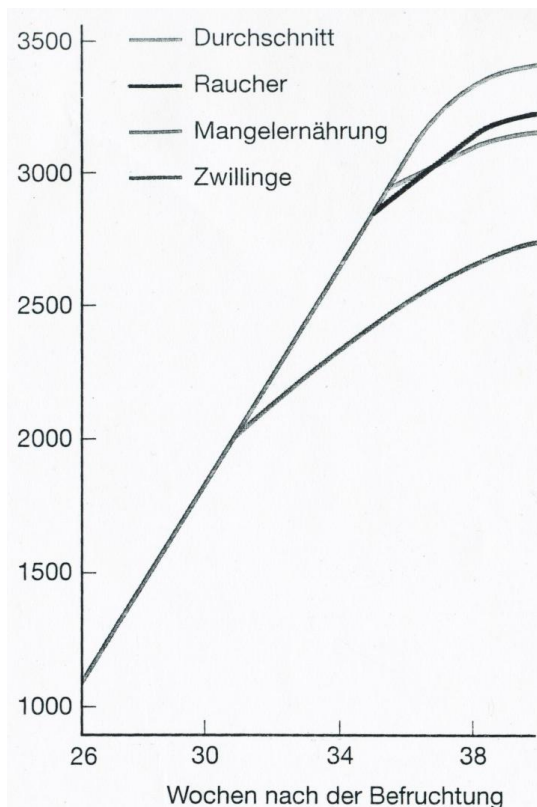


Abbildung 1: Fetale Wachstumsgeschwindigkeit im letzten Trimenon.

(Moore, Persaud 2007) (Anmerkung zur Graphik: von der rechten Seite betrachtet von oben nach unten 1. Durchschnitt, 2. Raucher, 3. Mangelernährung, 4. Zwillinge)

Der in der Abbildung gezeigte Durchschnitt bezieht sich auf in den USA geborene Kinder. Es zeigt sich, dass der zunächst lineare Verlauf der Wachstumskurve ab etwa der 36. Schwangerschaftswoche abnimmt. Diese Tatsache ist am ehesten auf die gegen Schwangerschaftsende physiologischen Veränderungen der Plazenta und eine damit

einhergehende mangelhafte fetale Ernährung zurückzuführen (Gruenwald 1966 zit.n., Moore, Persaud 2007).

Das Gewicht und die Länge eines Menschen wachsen in unterschiedlichem Maße, sowohl prä- als auch postnatal. Es findet ein sogenanntes allometrisches Wachstum statt. Daher sind nicht nur die Bestimmung der Körpergröße, sondern auch die Wachstumsgeschwindigkeit und damit die Veränderung der kindlichen Proportionen von Bedeutung.

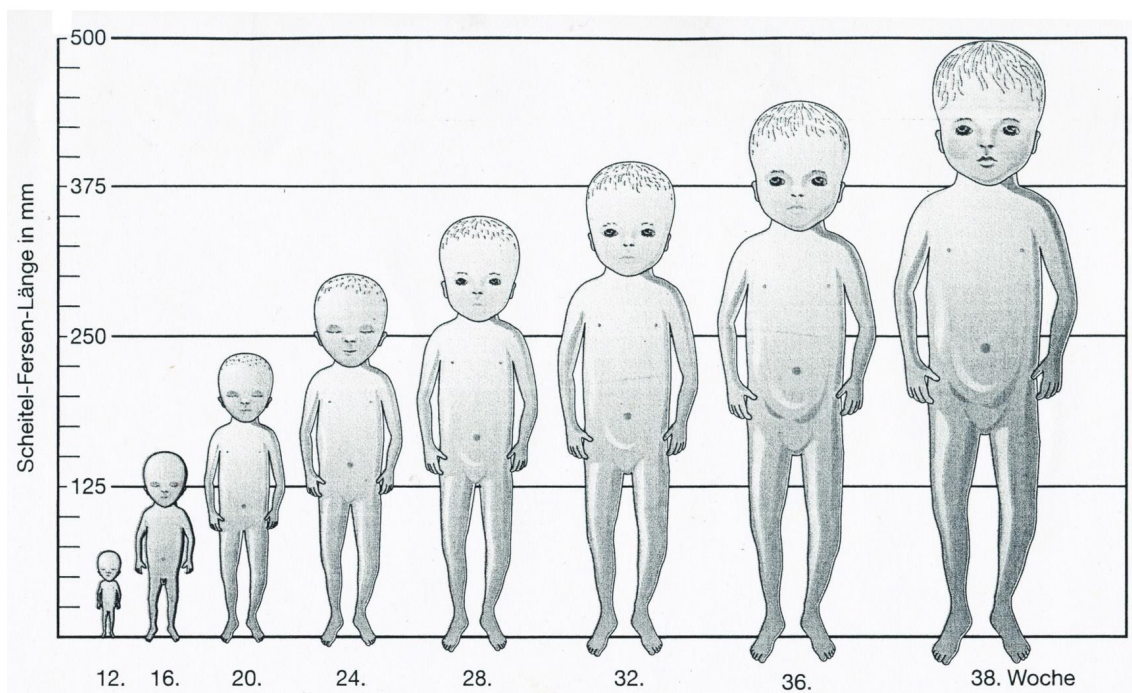


Abbildung 2: Größenänderungen des menschlichen Fetus (Moore, Persaud 2007)

„Das Verhältnis von Körperlänge zu Kopfhöhe beträgt beim Neugeborenen 4:1, beim Erwachsenen 8:1 [...]“ (Aumüller, Aust et al. 2007) Im Laufe der Entwicklung verändert sich die Geschwindigkeit des körperlichen Wachstums. „Sie nimmt im Säuglingsalter rasch ab, ist zwischen 3 und 11 Jahren annähernd gleichmäßig [...], um in der Pubertät noch einmal anzusteigen.“ (Aumüller, Aust et al. 2007) Dabei ist das Wachstum, als ein Anteil des Entwicklungsprozesses, von zahlreichen genetischen und umweltbedingten Faktoren abhängig (Aumüller, Aust et al. 2007).

Anhand der Bestimmung der Körpergröße und des Gewichtes eines Kindes lassen sich Rückschlüsse auf den Wachstumsverlauf und den Entwicklungsstand ziehen. So ist die wichtigste Voraussetzung dabei die exakte Messung der Körperlänge/-höhe mit präzisen Methoden und Instrumenten (Aumüller, Aust et al. 2007).

Die nachfolgende Tabelle von Aumüller et al (2007) ermöglicht einen Überblick über eine altersgemäße Entwicklung von der Größe und des Gewichtes eines Kindes.

Alter	Körpergröße	Körpergewicht
Neugeborenes	Ca. 50cm	3-3,5kg
4.-5. Monat	Ca. 60cm	6-7kg (Geburtsgewicht verdoppelt)
1 Jahr	Ca. 75cm	9-10,5kg (Geburtsgewicht verdreifacht)
4 Jahre	Ca. 100cm (Geburtsgröße verdoppelt)	15-17,5kg (Geburtsgewicht verfünffacht)
6 Jahre	Ca. 120cm	18-21kg (Geburtsgewicht versechsfacht)
12 Jahre	Ca. 150cm	40kg

Tabelle 3: Größen- und Gewichtsentwicklung des Kindes

Eckdaten einer normgerechten Größen- und Gewichtsentwicklung in den ersten 12 Lebensjahren (Aumüller, Aust et al. 2007)

Zusätzlich können zum Vergleich innerhalb einer Population Perzentilenkurven genutzt werden, die für das jeweilige Lebensalter einen Normvergleich ermöglichen. So decken die Normgrenzen mit der 3. und 97. Perzentile einen Bereich von 94% ab (Aumüller, Aust et al. 2007). Dabei werden zur richtigen Auswertung der Werte Perzentilenkurven von Jungen und Mädchen differenziert.

Pränatal erfolgt die Überwachung der Wachstumsdynamik in erster Linie sonographisch. Durch wiederholte Untersuchungen und Kontrolle des Intervallwachstums sowie Bestimmung der Fruchtwassermenge und der Dopplerflusskurven, ermöglicht die Diagnostik bei korrekter Biometrie eine möglichst frühzeitige Erkennung von Wachstumsstörungen.

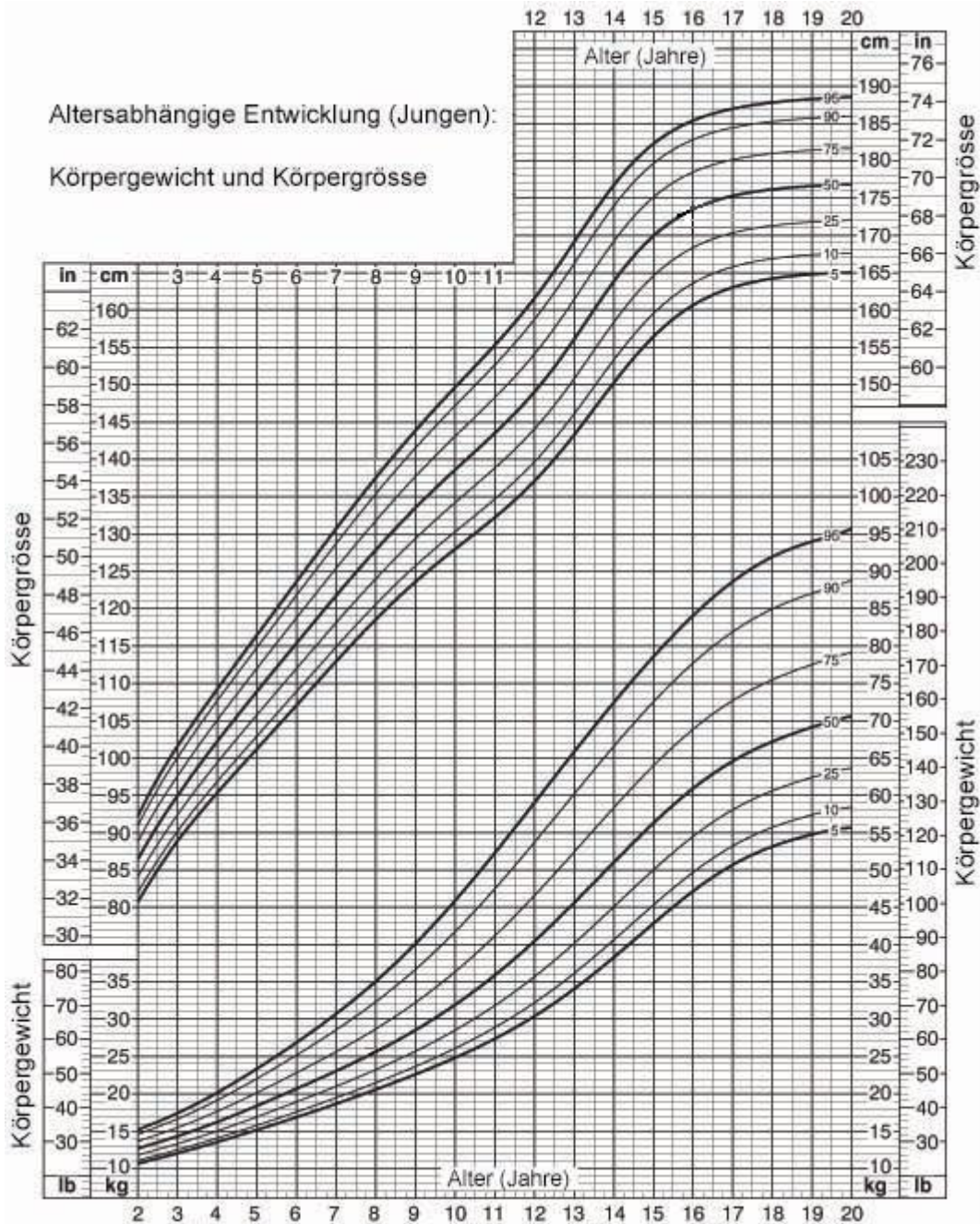


Abbildung 3: Perzentilenkurven

Altersabhängige Entwicklung (Jungen) – Körpergewicht und Körpergröße (National Center for Health Statistics (NCHS), 2013)

Im Rahmen der Betrachtung von Wachstumsstörungen sind zwei Begriffe zu unterscheiden. So sollte laut den S3-Leitlinien zur Erfüllung des Begriffs „Wachstumsauffälligkeiten“ mindestens einer der nachfolgenden Punkte (a) Geburts- oder Körpergewicht ≤ 10 . Perzentile, (b) Geburts- oder Körperlänge ≤ 10 . Perzentile, (c) Body Mass Index ≤ 10 . Perzentile zutreffen. Diese

Merkmale sollten adaptiert an Gestationsalter, Alter, Geschlecht und zu einem beliebigen Zeitpunkt dokumentiert betrachtet werden (Landgraf & Heinen, 2012). Dabei sollte ein Small for Gestational Age (SGA) Kind, das als ein Neugeborenes mit einer für sein Gestationsalter zu kleinen Größe definiert ist, von einem Kind mit einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR) abgegrenzt werden (Moore, Persaud 2007).

Auch wenn sich die Definitionsgrenzen in vielen Studien überschneiden, gilt ersteres als ein Kind mit einem Gewicht unterhalb der 10. Perzentile einer Normkurve, bei einer schweren Ausprägung sogar unterhalb der 3. Perzentile (RCOG, 2014). „Viele dieser Kinder sind gesund und entsprechend ihrer genetischen Disposition gewachsen. Ihre perinatale Morbidität und Mortalität unterscheiden sich nicht von der Gesamtpopulation.“ (Drack 2014a) Dazu zählen beispielsweise Normvarianten wie der familiäre Minderwuchs, bei dem die Eltern des Kindes gleichermaßen minderwüchsig sind, die körperliche Entwicklung jedoch zeitgerecht verläuft. Ebenfalls auf die Familie zurückzuführen ist die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung. Die Kinder entwickeln sich zwar verspätet, erreichen jedoch trotzdem eine Endgröße im unteren Normbereich. So ist auch der hypophysäre Minderwuchs eine weitere Normvariante, die durch Wachstumshormonmangel verursacht wird. Dieser wird in erster Linie durch eine Störung im Bereich der hypothalamisch-hypophysären Achse verursacht, welcher ein Trauma, ein Tumor oder eine Entzündung zu Grunde liegt (Aumüller, Aust et al. 2007).

Der Begriff einer intrauterinen Wachstumsretardierung ist nicht synonym zu SGA zu verwenden. Bei einem von einer IUGR betroffenen Kind, liegt „eine Störung des genetisch gegebenen Wachstumspotentials im Laufe der Schwangerschaft“ zu Grunde (Drack 2014a). So können von IUGR betroffene Kinder nicht an Hand der Wachstumsperzentilen festgemacht werden, da sie sich durchaus auch im Bereich der normgewichtigen Kinder befinden können (Drack, 2014a; RCOG, 2014). Die Störung lässt sich häufig auf Faktoren zurückführen, die über den Verlauf der gesamten Schwangerschaft einen Einfluss auf den Fetus ausüben konnten. Dabei muss zwischen unmittelbaren Faktoren und solchen unterschieden werden, die einen größeren Zeitraum umfassen. Zum einen müssen umweltbedingte und erbliche Faktoren berücksichtigt werden. Zum anderen können viele weitere Faktoren wie genetische Syndrome, chromosomale Anomalien, prä- und postnatale Störungen und zahlreiche Organ- und Stoffwechselerkrankungen eine Rolle spielen (Aumüller, Aust et al. 2007).

Abhängig vom Zeitpunkt der Wachstumsbeeinträchtigung ist auch eine Unterteilung nach Körperproportionen möglich. Dabei wird zwischen einer symmetrischen (Typ I) und einer asymmetrischen Retardierung (Typ II) unterschieden (Baltzer, Friese et al. 2006).

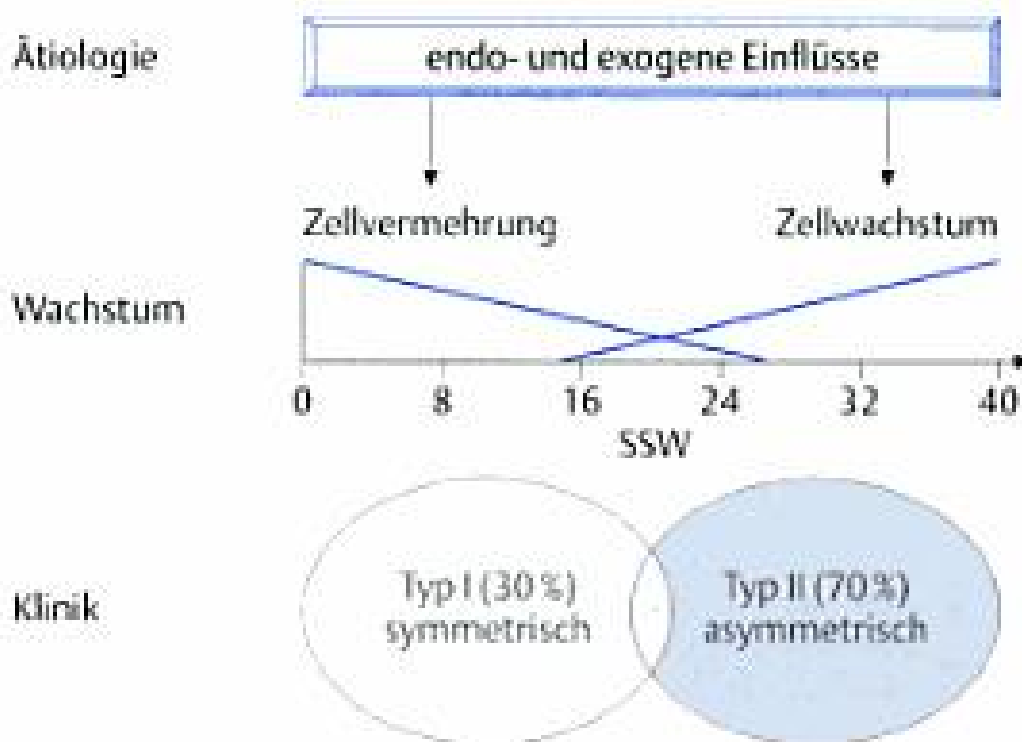


Abbildung 4: Fetales Wachstum und Wachstumsretardierung
(Baltzer et al., 2006)

Die symmetrische Retardierung tritt in der Regel eher früh auf und macht etwa 30% der pathologischen Retardierungen aus. Aus diesem Grund tritt sie häufiger in Zusammenhang mit Infektionen, Chromosomenanomalien und Nikotin- bzw. Drogenabusus auf (Baltzer, Friese et al. 2006).

„Treten die Störungen zu einem späteren Zeitpunkt auf“ [asymmetrische Retardierung], „kommt es zu einer Blutumverteilung zugunsten lebenswichtiger Organe wie Herz, Gehirn (Brain sparing Effect) und Nebennierenrinden. Daher weisen die Maße des kindlichen Kopfes normale Werte auf, wohingegen der abdominale Umfang aufgrund der verminderten Glycogenreserven zurückbleibt. Es resultiert das typische asymmetrische Wachstum, das häufig mit einer Abnahme der Fruchtwassermenge verbunden ist.“ (Baltzer, Friese et al. 2006)
Diese Form der Wachstumsretardierung macht etwa 70% aller Beeinträchtigungen aus (Baltzer, Friese et al. 2006).

	Symmetrisch	Asymmetrisch
Häufigkeit	Ca. 30%	Ca. 70% (inkl. Mischformen)
Biparietaler Durchmesser (BPD)	↓	Zeitgerecht
Thoraxquerschnitt (thQ)/ Abdomenumfang (AU)	↓	↓
Fruchtwasser	Normal/()	↓
Plazentapathologie (Verkalkung, Dicke u.a.)	keine	++
EFG (fetale Gewichtsschätzung)	↓	↓

Tabelle 4: Typische Form der Retardierung (Baltzer, Friese et al. 2006)

Dabei müssen Faktoren intrinsischen, von denen extrinsischen, kombinierten und idiopathischen Ursprungs unterschieden werden. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Faktoren sowie die damit am ehesten verbundenen Gestationszeiträume sind nachfolgend aufgeführt (Baltzer, Friese et al. 2006).

Intrinsisch (10-20%) Symmetrisch <16 SSW	Extrinsisch (30-35%) Asymmetrisch >24 SSW	Kombiniert (5-10%) Intermediär 16-24 SSW	Idiopathisch (40%) Asymmetrisch >24 SSW
-Trisomie 13,18,21	-Uteroplazentare Perfusionsstörung (Präeklampsie, HELLP-Syndrom, chronische Hypertonie, maternale Nieren-/Herz-Krankheit)	-Plazentainfarkt	-unbekannt
- Turner-Syndrom	- Diabetes mellitus	- Chorangiom	
- Fehlbildungen (z.B. Herz, Skelett)	- Hämoglobinopathie	- Fehlernährung	
- Umweltfaktoren (Strahlen, Drogen)		- Drogen, Nikotin	
- Infektionen (z.B. CMV)		- Mehrlings-schwangerschaft	

Tabelle 5: Störfaktoren des fetalen Wachstums (Baltzer, Friese et al. 2006)

Im Gegensatz zum Kleinwuchs ist ein Kind, das eine Körpergröße über der 97. Perzentile erreicht, von Hochwuchs betroffen. Die Anamnese spielt eine bedeutende Rolle, um konstitutionell hochgewachsene Menschen von zahlreichen ursächlichen Faktoren für Hochwuchs, wie verschiedene organische Störungen und genetische Syndrome, zu

differenzieren. Mit ihrer Hilfe kann das Wachstum des Kindes mit dem der Eltern und Geschwister verglichen sowie der gesamte Entwicklungsverlauf einfacher beurteilt werden. Die weitere Diagnostik kann auch eine Röntgenaufnahme der linken Hand zur Beurteilung des Knochenalters sowie weiterführende Hormonanalysen beinhalten (Aumüller, Aust et al. 2007). Zur Gewährleistung des fetalen Wachstums kommt der Plazenta eine gewichtige Bedeutung zu. Als ein Organ, das gleich zu Beginn der Embryonalentwicklung entsteht, setzt sie sich aus zwei Komponenten, einem fetalen und einem mütterlichen Anteil, zusammen. Im Rahmen ihres Aufgabenbereiches stellt sie nicht nur einen Schutz vor mechanischen und infektiösen Beeinträchtigungen dar, sondern sorgt in erster Linie „für den Substanztausch (von Sauerstoff, Kohlendioxid, Nährstoffen, Schlackenstoffen u.a.) zwischen der fetalen und maternalen Blutbahn.“ (Moore, Persaud 2007) Das Blut der Mutter strömt über die Spiralarterien in den intervillösen Raum und umspült dort die terminalen Chorionzotten, in denen sich das sauerstoffarme Blut des Fetus in einem Gefäßnetzwerk verteilt. Durch die große Austauschfläche werden somit zum einen die Ernährung des Fetus sowie dessen Gasaustausch sichergestellt und zum anderen auch der Abtransport von Ausscheidungen sowie die Produktion von Hormonen ermöglicht. Vor allem Nährstoffe machen einen wesentlichen Anteil des Transportes vom mütterlichen zum fetalen Blut aus. Dies geschieht sowohl durch passive als auch durch aktive Diffusion. Dabei werden Wasser, Vitamine, Aminosäuren und verschiedene Elektrolyte ausgetauscht. Eine Ausnahme stellt Glukose dar, die sowohl vom mütterlichen Blut transportiert als auch über die Plazenta synthetisiert wird. Ebenfalls müssen, vor allem in der Frühschwangerschaft, Cholesterin, Triglyzeride, Phospholipide und freie Fettsäuren von der Plazenta synthetisiert werden, da sie nur in geringen Mengen die Plazentaschranke überwinden können und eine wichtige Nahrungs- und Energiequelle darstellen (Moore, Persaud 2007). Um das weitere Wachstum des Feten zu gewährleisten, sind jedoch auch einige Faktoren relevant, die das Wachstum der fetalen Zellen anregen. Hierbei ist zunächst das Insulin zu nennen, ein an der Regulierung der Blutzuckerkonzentration beteiligtes Proteohormon der Betazellen des Pankreas, das blutzuckersenkend wirkt (Prager, Quinkler et al. 2012). Das maternale Insulin wird nur in sehr geringem Maße über die Plazentarschranke transportiert, so dass das fetale Pankreas die Synthese gewährleisten muss.

Aktivierung	Hemmung
Leber Glykolyse Glykogensynthese Proteinbiosynthese Muskel- und Fettgewebe Glukosetransport Glykogensynthese Proteinbiosynthese Kaliumtransport Aminosäuretransport	Lipolyse Kaliumtransport Lipolyse

Tabelle 6: Wirkungen des Insulins auf Leber, Muskel- und Fettgewebe
(Prager, Quinkler et al. 2012)

Weitere biologische Wirkungen des Insulins beruhen auf der Induktion einiger Schlüsselenzyme, die biochemische Reaktionen im Zellmetabolismus des Feten katalysieren und der Tabelle entnommen werden können (Prager, Quinkler et al. 2012).

Ein anderer wichtiger Wachstumsfaktor ist das Somatotropin (= somatotropes Hormon, STH) auch Wachstumshormon (GH=Human Growth Hormon) genannt, das der hypothalamo-hypophysären Achse zugehörig ist. Dabei handelt es sich um ein „im Hypophysenvorderlappen gebildetes artspezifisches Peptidhormon, dessen Bildung und Sekretion die Releasing-Hormone SRH und Somatostatin regulieren.“ (Moore, Persaud 2007 zit.n., Prager, Quinkler et al. 2012)

Diese wiederum werden ebenfalls durch mehrere Faktoren in einer Rückkopplungsschleife beeinflusst. Eine Unterzuckerung, erhöhte Glukagon- und Aminosäurewerte sowie Schlaf induzieren eine erhöhte Freisetzung. Das Somatotropin wird hingegen durch eine Ausschüttung von Glukose und Cortisol vermindert (Prager, Quinkler et al. 2012). Seine Wirkungen beruhen in erster Linie auf einer Erhöhung der Synthese und Sekretion der Somatomedine (IGF-1, und IGF-2), die befähigt sind, nach ihrer Ausschüttung in die Blutbahn an spezifischen Zellen Wachstumsimpulse auszulösen (Prager, Quinkler et al. 2012). Des Weiteren regen sie die Proteinbiosynthese an und hemmen die Lipidsynthese, beeinflussen die Glukagonausschüttung und erhöhen durch insulinantagonistische Wirkung die Blutzuckerkonzentration sowie die Glukoneogenese in der Leber. Damit einhergehend kann ein entsprechender Mangel bzw. eine Erhöhung zu pathologischen Wachstumserscheinungen wie Minderwuchs bzw. Akromegalie führen (Prager, Quinkler et al. 2012).

Die in der Leber synthetisierten Somatomedine werden auf Grund ihrer strukturellen und funktionellen Ähnlichkeit mit Insulin auch Insulin-like-Growth-Factors genannt. Dabei handelt es sich um „Polypeptide, die als Wachstumsfaktoren, an der normalen körperlichen Entwicklung, aber auch an der Tumorentstehung beteiligt sind. IGF-1 (Synonym für Somatomedin C) und IGF-2 (Synonym für Somatomedin A) werden unter dem Einfluss von STH in Leber, Niere und Bindegewebe gebildet und wirken über spezifische Rezeptoren auf Osteoblasten, Fibroblasten und Knorpelgewebe [...]“ (Prager, Quinkler et al. 2012)

Auf diese Weise wird das Wachstum einerseits durch den Transport von Nährstoffen von mütterlicher Seite unterstützt und andererseits durch die Synthese verschiedener Stoffe und Faktoren vom Fetus selbst beeinflusst.

Als eine wichtige Grenze zwischen den zwei Kreisläufen gilt die Plazentaschranke, die sich bis zur zirka 20. Schwangerschaftswoche aus vier Schichten zusammensetzt: dem Synzytiotrophoblasten, dem Zytotrophoblasten, Bindegewebe in den Zotten und dem fetalen Kapillarendothel. Im Laufe der Schwangerschaft unterliegt sie jedoch einigen histologischen Veränderungen. Die Schranke wird zunächst in großen Bereichen ausgedünnt, da sich die Schicht der Zytotrophoblasten bis hin zum direkten Kontakt zwischen dem Synzytiotrophoblasten und dem fetalen Kapillarendothel zurückbildet. Es entsteht die sogenannte synzytiokapilläre Plazentamembran, welche die Plazenta auch als hämochorial klassifiziert und eine optimale Austauschfläche bietet (Moore, Persaud 2007).

Trotz all ihrer förderlichen Funktionen bietet die Plazentaschranke keinen ausreichenden Schutz vor zahlreichen schädlichen Substanzen, die sich u.a. auch wachstumshemmend auswirken können. Dazu zählen die meisten Medikamente, deren Abbauprodukte sowie andere chemische Substanzen. Diese passieren durch Diffusion die Schranke und können durch direkte und indirekte Wirkungen im Stoffwechsel des Feten Fehlbildungen unterschiedlichen Ausmaßes sowie bei regelmäßigem Missbrauch der Mutter eine physische Abhängigkeit verursachen. Zum anderen können zahlreiche Krankheitserreger wie das Rötelvirus u.a. schwerwiegende Folgeschäden verursachen oder bis hin zum Tod des Feten führen (Moore, Persaud 2007).

4 Maternale Pathologie (Gestörte Versorgung)

Die maternal bedingten fetalen Wachstumsstörungen zeichnen sich durch eine gestörte intrauterine Versorgung des Feten aus. Die Ursachen lassen sich weiter in plazentare und präplazentare Faktoren unterscheiden.

4.1 Plazentare Ursachen

Die plazentaren Pathologien lassen sich weiter in akute und chronische Ursachen unterteilen. Dabei wird die Plazentainsuffizienz als eine Störung des materno-fetalen Stoffaustausches verstanden (Stauber, Weyerstahl 2007).

Die akuten Ursachen haben allerdings eher selten Auswirkungen auf das kindliche Wachstum, da sie in der Regel als Komplikation einen direkten Handlungsbedarf erfordern (Stauber, Weyerstahl 2007).

4.1.1 Akute Plazentainsuffizienz

Die akute Form entwickelt sich innerhalb kürzester Zeit und kann zu fetalen Komplikationen durch Hypoxie bis hin zum Tode des Feten führen. Dafür müssen in erster Linie Ursachen wie kritische Blutungen, bedingt durch eine Plazenta praevia, vorzeitige Plazentaablösungen oder Nabelschnurkomplikationen in Betracht gezogen werden.

Jederzeit möglich	<ul style="list-style-type: none">• Vena-cava-Kompressionssyndrom
Intrapartal	<ul style="list-style-type: none">• Wehensturm• Nabelschnurkomplikationen• vorzeitige Plazentalösung• Placenta-praevia-Blutung• Verletzung eines Nabelschnurgefäßes bei Insertio velamentosa

Tabelle 7: Ursachen der akuten Plazentainsuffizienz (Weyerstahl, Stauber 2013)

4.1.1.1 Plazenta Praevia

Mit einer Häufigkeit von etwa 1:200 kommt es unter Schwangeren zu einer Dystopie der Plazenta im unteren Uterinsegment, die noch nach der 24. Schwangerschaftswoche besteht. Die Ursachen sind nach wie vor weitestgehend ungeklärt, doch wird ein gehäuftes Auftreten bei Frauen mit Multiparität, Mehrlingsschwangerschaften, Aborten und Kaiserschnitten u.a. beobachtet. Abhängig von der Lage der Plazenta kann sie in vier Schweregrade unterteilt werden (Stauber, Weyerstahl 2007).

Tiefer Plazentastand	
Plazenta praevia marginalis	Ca. 50% zusammen
Plazenta praevia partialis	Ca. 30%
Plazenta praevia totalis	Ca. 20%

Tabelle 8: Schweregrade der Plazenta praevia (Stauber, Weyerstahl 2007)

Zur einfachsten Form der Plazentadystopien gehört ein tiefer Stand der Plazenta. Dabei reicht die Plazenta bis in zervikale Bereiche hinab, liegt jedoch nicht vor dem Isthmus uteri. Häufig besteht vor der 24. Schwangerschaftswoche auch noch die Möglichkeit, dass die Plazenta durch das Uteruswachstum in ihrer Lage verändert und vom Muttermund weg gezogen wird. Bei der Plazenta praevia marginalis, reicht die Plazenta zwar ebenfalls bis an den Rand des Muttermundes heran, sie verlegt ihn aber auch nicht. Die beiden letzten Formen, Plazenta praevia partialis und totalis, bei denen die Plazenta teilweise bis vollständig vor dem Muttermund liegt, machen eine Geburt auf natürlichem Wege unmöglich. Die Mütter haben in der Regel zu Beginn keine Symptome und fallen erst im dritten Trimenon charakteristischerweise durch schmerzlose Blutungen auf. Die dystopie Plazenta kann sowohl die Versorgung des Kindes, als auch das Leben der Mutter gefährden. So löst sich die Plazenta unter den Kontraktionen des Uterus von der Wand, reißt ein und kann massive Blutungen vor allem aus dem intravillösen Raum verursachen, die lebensbedrohlich für Mutter und Kind werden können. Dieser Notfall stellt eine sofortige Behandlungsindikation dar. Abhängig von der Stärke der Blutung kann die Mutter derart durch den Blutverlust gefährdet sein, dass eine Volumenmangelschocktherapie notwendig wird. Schockbedingt kommt es zu einer Zentralisation des mütterlichen Kreislaufs und damit einhergehend zu einer akuten Minderversorgung des Feten durch eine Verminderung der plazentaren Austauschfläche. In seltenen Fällen kann der Fetus selbst auch durch einen Einriss der Zotten akut Blut verlieren.

Unabhängig von der eventuell gegebenen Unreife des Kindes kann dadurch eine sofortige Sectio indiziert sein. Bei nur leichter bis mittelstarker Blutung ohne unmittelbar bevorstehenden Geburtstermin, besteht gegebenenfalls die Möglichkeit, durch strenge Betruhemaßnahmen und der Gabe von sedierenden und uterusrelaxierenden Medikamenten die Blutung einzudämmen (Stauber, Weyerstahl 2007).

4.1.1.2 Nabelschnurkomplikationen

Ebenso können Nabelschnurkomplikationen, die sich in zirka 0,3% aller Geburten ereignen, eine potentielle Gefährdung für das Kind darstellen. Dabei fällt die Nabelschnur nach dem Blasensprung vor den vorwärts gehenden Anteil des Kindes und droht einzuklemmen. Diese Komplikation wird durch Faktoren wie z.B. Lageanomalien des Kindes sowie Mehrlingsgeburten begünstigt. Diagnostisch fallen die Kinder zunächst in der Kardiotokographie durch variable Dezelerationen oder Bradykardien auf, wobei die endgültige Diagnose durch Palpation gesichert werden kann. Um die weitere Versorgung des Kindes zu gewährleisten, ist eine Druckentlastung der Nabelschnur von äußerster Wichtigkeit. Wenn dies nicht auf manuellem Wege möglich ist, ist eine sofortige Sectio, gegebenenfalls auch eine intrauterine Reanimation indiziert (Stauber, Weyerstahl 2007).

Eine weitere akute Nabelschnurkomplikation ist die Umschlingung des Kindskörpers oder des Halses durch die Nabelschnur bis hin zur Bildung eines echten Nabelschnurknotens, so dass eventuell eine Zirkulationsstörung und damit einhergehend die Gefahr einer Hypoxie und eines intrauterinen Fruchttodes besteht. Diese Situation entsteht u.a. bei einer zu langen Nabelschnur oder durch ein Hydramnion (Stauber, Weyerstahl 2007).

Als letzte Komplikation ist die Insertio velamentosa zu nennen. Die Nabelschnur inseriert nicht an der Plazenta, sondern direkt an den Eihäuten. Dadurch entsteht die Gefahr der Kompression freier Gefäße. Abhängig vom Zeitpunkt und der Dauer der Kompression können sich die Folgen von einer akuten Hypoxie bis hin zu einer dauerhaften Mangelentwicklung des Feten erstrecken. Durch eine Ruptur eines der Gefäße kann auch eine Blutung des Kindes entstehen, die eine lebensbedrohliche Situation darstellt und einer sofortigen Therapie bedarf (Stauber, Weyerstahl 2007).

4.1.2 Chronische Plazentainsuffizienz

Im Gegensatz zu der akuten Form der Plazentainsuffizienz führt eine sich über einen längeren Zeitraum erstreckende Insuffizienz der Plazenta zu einer Mangelentwicklung bzw. zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung (Stauber, Weyerstahl 2007).

Die Ursachen sind vielfältig und können sowohl Erkrankungen der Mutter als auch schwangerschaftsbedingte Erkrankungen beinhalten, die vor allem präplazentaren Ursprungs sind und im Folgenden näher erläutert werden.

Mütterliche Allgemein- und gynäkologische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none">• ausgeprägte Anämie• Diabetes mellitus• chronische Niereninsuffizienz• Infektionen• Hypertonie• Uterus myomatosus
Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen und sonstige Ursachen	<ul style="list-style-type: none">• Rhesus – Inkompatibilität• Nikotin-, Alkohol- oder Drogenabusus• Multiparität• schnell aufeinanderfolgende Schwangerschaften• Schwangerschaftsabbrüche• Alter <18 Jahre oder >35 Jahre• eiweißarme Ernährung

Tabelle 9: Ursachen der chronischen Plazentainsuffizienz (Weyerstahl, Stauber 2013)

Therapeutisch stehen hier in erster Linie die Behandlung der Grunderkrankungen sowie eine Ausschaltung der Noxen im Vordergrund. Damit einhergehend sollte eine engmaschige fetale Überwachung mit - bei Zeichen der Hypoxie - großzügiger Indikationsstellung zur Sectio erfolgen (Weyerstahl, Stauber 2013).

4.1.2.1 Anämien

Bei einer gesunden Frau ändern sich die Hämoglobin-Konzentrationen im Rahmen einer Schwangerschaft deutlich um dem steigenden maternalen Blutvolumen und dem fetalen Bedarf an Eisen gerecht zu werden (WHO, 1989 zit. n. WHO, 2011).

Dabei ist eine Anämie definiert als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration <11g/dl oder der Erythrozytenzahl <3,9 Mio./ μ l. Bei Schwangeren ist dieser Wert gegenüber Nichtschwangeren auf Grund der Zunahme des intravasalen Volumens (Hämodilution) vermindert (Stauber, Weyerstahl 2007).

Population	Non - Anaemia*	Anaemia*		
		Mild ^a	Moderate	Severe
Children 6 - 59 months of age	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Children 5 - 11 years of age	115 or higher	110-114	80-109	lower than 80
Children 12 - 14 years of age	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Non-pregnant women (15 years of age and above)	120 or higher	110-119	80-109	lower than 80
Pregnant women	110 or higher	100-109	70-99	lower than 70
Men (15 years of age and above)	130 or higher	110-129	80-109	lower than 80

± Adapted from references 5 and 6

* Haemoglobin in grams per litre

^a "Mild" is a misnomer: iron deficiency is already advanced by the time anaemia is detected. The deficiency has consequences even when no anaemia is clinically apparent.

Tabelle 10: Hämoglobin Level zur Diagnose einer Anämie auf Meereshöhe (g/l)

(adaptiert an Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), WHO, 1992 und WHO, 2001)

Während bereits im ersten Trimester die Konzentration absinkt, erreicht sie erst im zweiten Trimester ihren Tiefpunkt, bevor sie im dritten erneut wieder ansteigt. Zum jetzigen Zeitpunkt existieren noch keine WHO-Empfehlungen zu den Grenzwerten für eine Anämie in den jeweiligen Trimestern. Es wurde jedoch ein Absinken der Hämoglobinkonzentration um bis zu zirka 5g/l beobachtet. Bei der Betrachtung laborchemischer Werte müssen weitere, den Hb-Gehalt beeinflussende Faktoren, wie ein Leben in größerer Höhe und ein Nikotinabusus, beachtet werden (WHO, 2011).

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Auswirkungen einer Höhenlage sowie eines Nikotinkonsums auf den gemessenen Hämoglobingehalt unabhängig von einer Schwangerschaft.

Altitude (metres above sea level)	Measured haemoglobin adjustment (g/l)
< 1000	0
1000	-2
1500	-5
2000	-8
2500	-13
3000	-19
3500	-27
4000	-35
4500	-45

Tabelle 11: An eine Höhenlage angepasste gemessene Hämoglobin Konzentrationen (WHO, 2011)

Smoking Status	Measured haemoglobin adjustment (g/l)
Non-Smoker	0
Smoker (all)	-0.3
½-1 Packet/Day	-0.3
1-2 Packets/Day	-0.5
≥ 2 Packets/Day	-0.7

Tabelle 12: An Raucher angepasste gemessene Hämoglobin Konzentrationen (WHO, 2011)

Bei Anämien im Rahmen einer Schwangerschaft liegt in zirka 80% ein Eisenmangel vor. Dies ist durch den erhöhten Eisenbedarf der Schwangeren vor allem in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bedingt. Wenn die Blutbildung des Feten beginnt, entwickelt er dafür innerhalb kurzer Zeit einen enormen Eisenbedarf. So steigt der Bedarf stetig in der Schwangerschaft von 0,8mg/Tag im ersten Trimester bis zu 7,5mg/Tag im dritten Trimester an. Durchschnittlich erfordert der Fetus über den Verlauf hinweg zirka 4,4mg/Tag an Eisen (Milman 2006). Zudem führt die Zunahme des intravasalen Volumens um 500ml bei unveränderter Erythrozytenzahl im Laufe des 2. Trimenons zu einer Absenkung des Hämatokritwertes um 36% (Stauber, Weyerstahl 2007). Um den Verlust der endogenen Speicher auszugleichen, muss die Schwangere große Mengen an Eisen mit der Nahrung und durch Substitutionspräparate zu sich nehmen. Da das Metall Eisen ein essentielles Spurenelement ist, das vor allem zur Synthese von Hämoglobin, Myoglobin und für einige Enzyme bei Redoxreaktionen gebraucht wird, wirkt sich der Mangel vielfältig aus (Milman 2006). In erster Linie kann durch die ungenügende Hämoglobin-Synthese der Mutter keine vollständige Versorgung des Kindes mit Sauerstoff gewährleistet werden. Die Symptome reichen von Haut- und Schleimhautauffälligkeiten und unspezifischen neurologischen

Störungen bis hin zu allgemeinen Symptomen wie schneller Ermüdbarkeit, Blässe und Tachykardie (Herold 2011a). Ebenso wird eine eventuell höhere Infektanfälligkeit der Mutter diskutiert (Allen 2000). Darüber hinaus wurden Korrelationen sowohl zwischen einem zu niedrigen Hämoglobinwert und einem damit einhergehenden niedrigen Geburtsgewicht, als auch zwischen einem zu hohen Hämoglobingehalt und einem niedrigen Geburtsgewicht festgestellt. Letzterer führt durch eine mangelnde Plasmaexpansion zu einer Plazenta Minderperfusion und damit ebenfalls zu einer Unterversorgung des Feten (Milman 2006).

Eine weitere wichtige Form der Anämie entsteht auf Grund eines Folsäuremangels, der bei zirka 10% der Schwangeren vorliegt. Folsäure gilt nicht nur als wichtiger Bestandteil der DNA-Synthese, sondern trägt auch wesentlich zur Entwicklung neuraler Strukturen bei. So schützt Folsäure vor Neuralrohrdefekten und anderen Fehlbildungen (Stauber, Weyerstahl 2007).

4.1.2.2 Maternales Alter

Von den mütterlichen Allgemeinerkrankungen und den möglichen schwangerschaftsbedingten Erkrankungen und Ursachen, die in den nachfolgenden Kapiteln ausführlicher behandelt werden, sind weitere Faktoren, die eine chronische Plazentainsuffizienz und eine damit einhergehende fetale intrauterine Wachstumsretardierung bedingen können, abzugrenzen.

So wird unter anderem das Alter einer Mutter zum Zeitpunkt einer Schwangerschaft als Faktor diskutiert. Bedingt durch Ausbildung, Arbeitstätigkeit, effektive Verhütungsmaßnahmen und ökonomische Probleme, verschiebt sich der Zeitpunkt der Schwangerschaft in der heutigen Zeit zunehmend, so dass das fortgeschrittene Alter eine wichtige Rolle spielen kann. Jedoch zeigten die Studien bisher sehr unterschiedliche Ergebnisse. 1990 durchgeführte Studien von Berkowitz et al konnten, wie unten in ihren Ergebnissen aufgeführt, keine Zusammenhänge zwischen einem höheren Alter und einem verzögerten intrauterinen Wachstum beobachten (Berkowitz, Skovron et al. 1990).

MATERNAL AGE (YR)	SMALL FOR GESTATIONAL AGE			<2500 g AT TERM		
	FREQUENCY (%)	ADJUSTED ODDS RATIO	95% CI*	FREQUENCY (%)	ADJUSTED ODDS RATIO	95% CI*
20-29	5.9	1.0†	—	1.2	1.0†	—
30-34	4.3	0.8	0.6-1.1	0.9	0.8	0.5-1.3
35-39	5.9	1.0	0.7-1.5	1.2	1.0	0.4-2.2
≥40	3.5			0.9		

*CI denotes confidence interval.

†Reference group.

Tabelle 13: Mütterliches Alter, SGA und termingerechte Kinder mit niedrigem Geburtswicht (39.0 bis 41.9 SSW). (Berkowitz, Skovron et al. 1990)

Ebenso konnten auch Benli et al in ihrer retrospektiven Studie keine signifikanten Unterschiede feststellen. Beim Vergleich der Gruppen zeigten sich weder Unterschiede in frühem Weheneintritt und der Sectorate, noch in Morbidität und Mortalität oder dem Auftreten chronischer Erkrankungen (Benli, Cetin Benli et al. 2015). Andere Studien hingegen wie von Pawde et al zeigten zwar vergleichbare Geburtsergebnisse unter den Kindern älteren Frauen, jedoch ein deutlich höheres Auftreten an Komplikationen wie Präeklampsie und Schwangerschaftsabbrüchen (Pawde, Kulkarni et al. 2015). Ebenso wurden bei Traisisilp et al bei Frauen jenseits der 40 Jahre nicht nur erhöhte Raten an Grunderkrankungen wie arterieller Bluthochdruck und Diabetes mellitus dokumentiert, sondern auch im Rahmen der Schwangerschaft erhöhte Zahlen an Sectiones, Aborten, Frühgeburten und fetaler Wachstumsretardierung (Traisisilp, Tongsong 2015).

4.1.2.3 Thrombophilie

Ein weiterer zu beachtender Faktor ist eine eventuell angeborene Blutgerinnungsstörung der Mutter. Die genauen Zusammenhänge und Bezüge zwischen einer Gerinnungsstörung und einer intrauterinen Wachstumsrestriktion sind bisher umstritten. Diskutiert wird ob und inwieweit sich eine Thrombophilie ungünstig auf einen Schwangerschaftsverlauf auswirken kann. Dabei beruht der Mechanismus am ehesten auf einer gestörten Durchblutung der fetomaternalen Einheit (Alfirevic, Roberts et al. 2002 zit.n., Mirzaei, Farzad-Mahajeri 2013).

“Inherited thrombophilias are a heterogeneous group of coagulation disorders that predispose individuals to thrombosis, and include mutations of the factor V Leiden, prothrombin G20210A gene mutation, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene mutation, antithrombin III deficiency and protein C, S deficiencies.” (Ogueh, Chen et al. 2001 zit.n., Mirzaei, Farzad-Mahajeri 2013)

In ihrer Fallstudie untersuchten Mirzaei et al die Zusammenhänge zwischen einer angeborenen Thrombophilie und einer Wachstumsrestriktion. Dabei konnten sie festhalten, dass bei nahezu 68% der von einer fetalen Wachstumsrestriktion betroffenen schwangeren Frauen gleichzeitig eine hereditäre Gerinnungsstörung vorliegt. Im Vergleich dazu waren es nur 32% in der Kontrollgruppe. Ähnliche Ergebnisse erbrachten unter anderem Studien von Jamal et al, die ebenfalls ein signifikant gehäuftes Auftreten von Thrombophilien bei von IUGR betroffenen Schwangerschaften verzeichneten. Ein Protein S Mangel trat dabei als häufigster Defekt mit 41,1% gegenüber 2,9% in der Kontrollgruppe auf (Mirzaei, Farzad-Mahajeri 2013, Jamal, Hantoshzadeh et al. 2010).

Ebenso beobachteten Coriu et al in ihrer Studie ein deutlich erhöhtes Risiko bei Frauen mit einer G20210A-Prothrombin-Genmutation oder einer Faktor V Leiden Mutation. Bereits bei heterozygoten Trägern der Prothrombin Genmutation zeigte sich im Vergleich zu den Nicht-Genträgern ein 4,81-fach statistisch signifikant erhöhtes Risiko. Das Ergebnis der Patienten mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation hingegen war zwar erhöht, jedoch nicht signifikant (Coriu, Copaciu et al. 2014).

Auch wenn die bisherigen Studienergebnisse die Theorie der verschiedenen Risikofaktoren teils unterstützen, wird die Möglichkeit der Assoziation noch weiterhin kontrovers diskutiert. Es bedarf noch weiterer größer angelegter Studien, um in der Zukunft Leitlinien zum gezielten Screening schwangerer Frauen zu entwickeln.

4.2 Präplazentare Ursachen

Die präplazentaren Ursachen fetaler Wachstumsstörungen lassen sich in erster Linie auf Einflüsse maternaler Erkrankungen, veränderte Umweltbedingungen und toxische Einflüsse während der Schwangerschaft zurückführen. Einige Beispiele werden nachfolgend ausgeführt.

4.2.1 Maternale Erkrankungen

Zu den relevanten maternalen Erkrankungen zählen unter anderem Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems, der Niere, der endokrinen Funktion des Pankreas und des Bindegewebes.

4.2.1.1 Arterielle Hypertonie, Präeklampsie

Laut der deutschen Hochdruckliga liegt „eine definitive (oder stabile) Hypertonie [...] vor, wenn bei drei Messungen an zwei verschiedenen Tagen Blutdruckwerte von oder über 160/95mmHg gemessen werden. [...] Die häufigste Form der Hypertonie ist die primäre (oder essentielle) Hypertonie. Nur 5% der Hochdruckkranken leiden an einer sekundären Hypertonie oder einer malignen Hypertonie.“ (Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL (2011))

Viele Hypertoniker sind sich ihrer Erkrankung nicht bewusst, da diese oft zunächst ohne nähere Symptome einhergeht und erst bei Auftreten von Folgeschäden bemerkt wird. Für den Fetus ergibt sich jedoch schon früh die Gefahr der Unterversorgung durch eine chronische Plazentainsuffizienz. Ebenso ist zu bedenken, dass bedingt durch ein höheres Alter der schwangeren Frau auch die Wahrscheinlichkeit für einen Bluthochdruck erhöht ist. (Palma-Reis, Vais et al. 2013). Aus diesem Grund muss der regelmäßigen Blutdruckkontrolle im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge eine noch größere Bedeutung beigemessen werden.

Es ist schwer zu beurteilen inwieweit ein schon im Vorhinein bestehender chronischer Hypertonus vorliegt oder ob es sich um einen schwangerschafts-induzierten, erst nach der 20. Schwangerschaftswoche auftretenden, Hypertonus bei einer zuvor normotensiven Patientin handelt (Stauber, Weyerstahl 2007). Die im Rahmen einer Schwangerschaft möglichen pathologischen Veränderungen des Blutdrucks gelten als reversibel und können durch die Entbindung kausal therapiert werden. Daher werden die Gestationshypertonie, die Präeklampsie sowie die Pfropfgestose den sekundären Hypertonieformen zugeordnet (Stimpel 2001).

Des Weiteren ist die Differenzierung zwischen einem Krankheitsverlauf mit oder ohne Proteinurie notwendig, um einen Gestationshypertonus von einer Präeklampsie mit drohender Eklampsie zu unterscheiden. Dabei gilt eine Proteinurie ab einer Proteinmenge von $>0,3\text{g}$ im Mittelstrahlurin als signifikant (Huppertz, Schneider 2012). Diese Unterscheidung kann allerdings häufig erst postpartal gemacht werden. So steigt laut Lo et al die Inzidenz der mit

einer Hypertonie assoziierten Krankheiten während der Schwangerschaft und ihre Assoziation mit der mütterlichen Sterblichkeitsrate weltweit (Lo, Mission et al. 2013).

Die folgende Tabelle aus dem Artikel von Mustafa et al gibt einen Überblick über die Klassifizierung der unterschiedlichen Hypertonieformen während der Schwangerschaft:

Chronic hypertension	(i) increased BP before week 20 (or known to exist prior to pregnancy) (ii) hypertension persistent for more than 12 weeks after pregnancy
Preeclampsia-eclampsia	(i) de novo appearance of hypertension after mid-pregnancy (ii) proteinuria at least 300 mg/24 hr
Preeclampsia superimposed upon existing hypertension	(i) new onset proteinuria
Gestational hypertension	(i) transient hypertension appearing after mid-pregnancy (ii) confirmed by return to normal BP postpartum (iii) no proteinuria

Tabelle 14: Klassifizierung des arteriellen Hypertonus in der Schwangerschaft (Mustafa, Ahmed et al. 2012)

In zirka 5-10% der Schwangerschaften führt ein Bluthochdruck zu Komplikationen. Dabei ist die Präeklampsie als eine schwangerschaftsspezifische Erkrankung definiert, die zum einen durch einen Bluthochdruck und zum anderen durch eine Proteinurie nach der 20. Schwangerschaftswoche charakterisiert ist (Garovic, August 2013). Zu den weiteren Symptomen bei schwereren Verlaufsformen gehören unter anderem zerebrale und visuelle Störungen, ein Lungenödem, epigastrische Schmerzen und Kopfschmerzen, sowie eine erniedrigte Urinproduktion. Da die genauere Pathogenese der Präeklampsie noch nicht im Einzelnen geklärt ist und es bisher keine Präventionsmöglichkeiten gibt, stellt sie eine ernsthafte Komplikation für die Mutter dar. Insbesondere beim Übergang in eine Eklampsie besteht akute Lebensgefahr für Mutter und Kind (Huppertz, Schneider 2012).

Die Präeklampsie wird abhängig vom Schweregrad und dem Beginn der klinischen Symptomatik in unterschiedliche Subtypen eingeteilt. Dabei wird nach dem Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation (vor oder nach der 34.SSW) ein früher von einem späten Typ unterschieden (Tabelle 15). Unklar ist jedoch, inwieweit sich die Ätiologie und der Verlauf der

Subtypen voneinander unterscheiden. So liegen die Abweichungen möglicherweise (1) im Perfusionsausmaß der Plazenta, (2) in der Invasionsausprägung des Trophoblasten und (3) in der Entwicklung einer fetalen Wachstumsstörung (Huppertz, Schneider 2012).

Merkmal	IUWR	Frühe Präeklampsie	Späte Präeklampsie
Häufigkeit	-	5-20%	>80%
Auftreten in der Schwangerschaft	> 20.SSW < 35.SSW: frühe IUWR > 35.SSW: späte IUWR	20.-35.SSW	>35.SSW
Hypertonie und Proteinurie	Nein	Ja	Ja
Trophoblastpartikel im peripheren Blut der Schwangeren	Nein	Ja	Ja
Nachweisbar mit PP13	Nein	Ja	Ja
Nachweisbar mit angiogenen Faktoren	Ja	Teilweise	Teilweise
Nachweisbar mit pathologischem Doppler der uterinen Arterien	Ja	Ja, wenn mit IUWR assoziiert	Nein
Blutfluss in den uterinen Arterien	Pathologisch (erhöhter Widerstand, veränderte S/D Ratio)	Pathologisch (erhöhter Widerstand, veränderte S/D Ratio), wenn mit IUWR assoziiert	Normal
Blutfluss in den Nabelschnurarterien	Pathologisch (pathologisch PEDF, AEDF, REDF)	Pathologisch (pathologisch PEDF, AEDF, REDF), wenn mit IUWR assoziiert	Normal
Risikofaktoren	Vorhergehende IUWR oder frühe Präeklampsie	Vorhergehende IUWR oder frühe Präeklampsie	Vergrößerte Oberfläche /Masse der Plazenta (Diabetes, Mehrlingschwangerschaft, Anämie, Hochland)

Tabelle 15: Intrauterine Wachstumsrestriktion, frühe und späte Präeklampsie

(AEDF = Absent end diastolic flow; PEDF = Preserved end diastolic flow; PP13 = Plazentaprotein 13; REDF = Reverse end diastolic flow; SSW = Schwangerschaftswoche) (Huppertz, Schneider 2012)

Die Präeklampsie und die intrauterine Wachstumsretardierung gehören zu den führenden Ursachen der maternalen und perinatalen Mortalität und Morbidität. Die Ätiologie ist bisher nicht genau geklärt, jedoch wurde bisher auf Grund des häufigen gemeinsamen Auftretens auch eine gemeinsame Genese vermutet. Mithilfe einer Bestimmung von Biomarkern als Vorhersagewert für eine Präeklampsie konnte indessen belegt werden, dass den beiden Pathologien eine unterschiedliche Genese zu Grunde liegt (Huppertz, Schneider 2012). Zu den biochemischen Markern der Plazentation gehören ein erniedrigter Placental growth factor (PlGF), ein erniedrigtes Angiopoetin und Placental Protein (PP13), sowie Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) und ein Anstieg an soluble FMS-like tyrosine kinase (sFLT-1). Ebenso kommt es zu Veränderungen der antiangiogenetischen Proteine mit einem Abfall des Vascular endothelial growth factors (VEGF) und einem deutlichen Anstieg der Endogline als Marker einer früh einsetzenden Präeklampsie (Ramsauer, B., 2013). In kombinierten Doppleruntersuchungen können gleichzeitig pathologische Veränderungen des uterinen und des in den Nabelschnurgefäßen vorhandenen Blutflusses auffallen. Diese lassen sich einerseits am ehesten zurückführen auf eine Änderung des Verhältnisses von Systole und Diastole, welches durch einen erhöhten peripheren Widerstand in den placentaren Gefäßen bedingt ist; zum anderen führt die ungenügende Invasion des placentaren Trophoblasten in die Spiralarterien zu einem erhöhten Widerstand (Tabelle 15) (Huppertz, Schneider 2012). „Eine fehlerhafte Entwicklung des villösen Trophoblasten resultiert demnach in einer Präeklampsie, jene des invasiven extravillösen Trophoblasten mit fehlender Erweiterung der Spiralarterien in einer IUWR, und jene des frühen Trophoblasten in einem kombinierten Auftreten von IUWR und (früher) Präeklampsie. Die fehlende Erweiterung der Spiralarterien hält den Blutfluss auf hoher Geschwindigkeit, was die Zottenarchitektur der Plazenta schädigt mit der Folge einer Verkleinerung der materno-fetalen Austauschfläche.“ (Drack 2014b, Huppertz, Schneider 2012)

Durch die gestörte Trophoblastentwicklung kommt es zu einer Endotheldysfunktion mit einer mediatorvermittelten Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation, erhöhter Kapillarpermeabilität, Hypoxie villöser Trophoblasten, zirkulierenden Trophoblastfragmenten im maternalen Kreislauf, sowie einer systemisch inflammatorischen Reaktion (Ramsauer, B., 2013).

Dauert dieser Zustand über einen längeren Zeitraum an, besteht für den Fetus die Gefahr einer intrauterinen Mangelentwicklung, die mit einer Störung des Wachstums einhergeht. Der bestmögliche Zeitpunkt für eine Entbindung, mit den damit einhergehenden Risiken und

Chancen für Mutter und Kind, muss unter solchen Bedingungen genau abgewogen werden (Stauber, Weyerstahl 2007).

Zu Beginn einer Schwangerschaft muss sich der Körper der Mutter den neuen Umständen früh anpassen, um eine normale Entwicklung und ausreichende Sauerstoffversorgung von Gebärmutter und Fetus gewährleisten zu können. Diesen physiologischen Veränderungen unterliegt auch das kardiovaskuläre System. So wird durch eine Zunahme des Blutvolumens und der Herzleistung, einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und einer Verbesserung der Fließgeschwindigkeit des Blutes die fetale Versorgung gesichert (Friedberg 1992). „Beim Schwangerschaftshochdruck sind diese Parameter z.T. stark verändert und erklären nicht nur den Hochdruck, sondern auch die Mangelentwicklung der Frucht und die damit verminderte Perfusion peripherer Organe.“ (Friedberg 1992)

Mustafa et al befassten sich mit den schwangerschaftsbedingten Veränderungen und Auswirkungen des Plasmavolumens, des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und des kardialen Auswurfs (CO) (Abbildung 5). Der mittlere arterielle Blutdruck sinkt im Verlauf einer unkomplizierten Schwangerschaft zunächst ab und erreicht seinen Tiefpunkt im Laufe der 16.-20. Schwangerschaftswoche, bevor er sich bis zum Ende der Schwangerschaft wieder auf seine ursprünglichen Werte normalisiert. Gleichzeitig steigt das Herzzeitvolumen zunächst um ein Vielfaches an und erreicht seinen Höhepunkt in der 16.-20. Schwangerschaftswoche. Auch das Plasmavolumen erhöht sich, jedoch im Vergleich zur Herzleistung etwas verzögert (Mustafa, Ahmed et al. 2012).

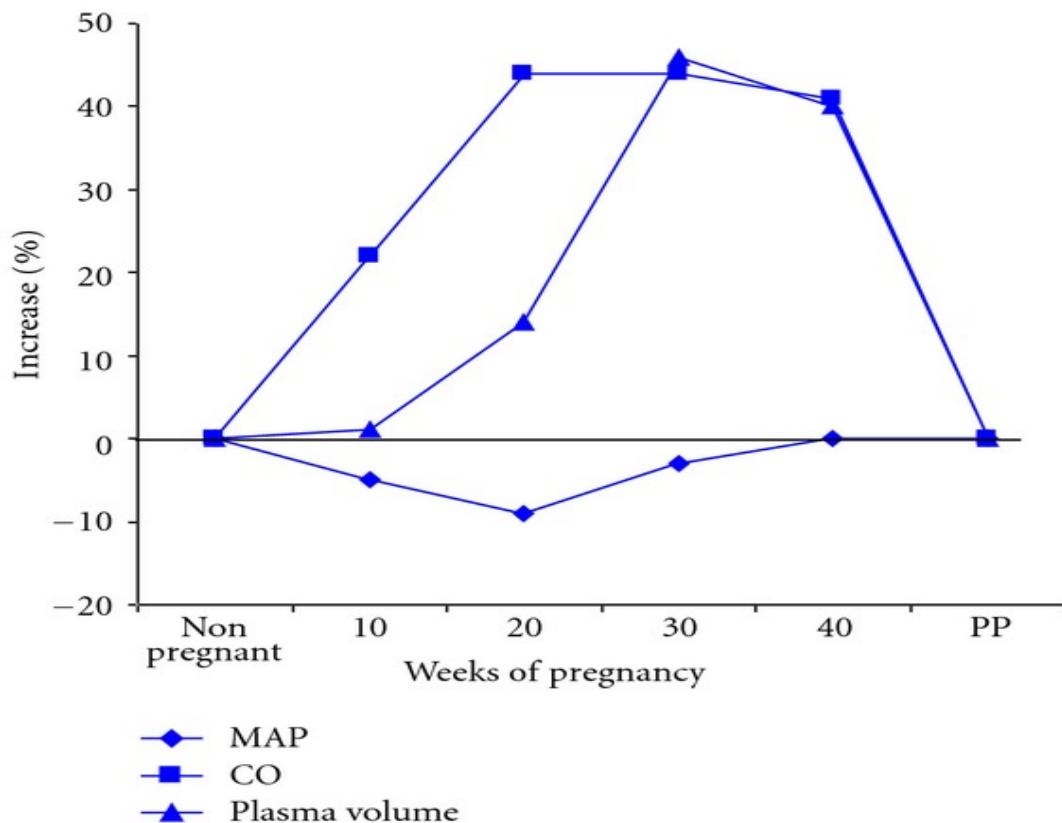


Abbildung 5: Veränderungen der renalen Hämodynamik während einer Schwangerschaft
 MAP: mean arterial pressure; CO: cardiac output (Mustafa et al., 2012)

Der in den Arterien vorherrschende Druck ist dabei nicht nur mit dem Herzminutenvolumen, sondern auch mit dem peripheren Gefäßwiderstand assoziiert. Die herznahen Gefäße beeinflussen durch ihre Elastizität den systolischen Druck und leiten die Plusdruckwelle unmittelbar in die Peripherie weiter. Dort wird vor allem über neurale und humorale Regulationssysteme der Blutdruck möglichst konstant gehalten (Friedberg 1992). Zahlreiche Befunde haben ergeben, dass sich der systolische Blutdruck im Laufe einer Schwangerschaft nur minimal (<10mmHg) verändert, während beim diastolischen Blutdruck eine Absenkung um zirka 10-25mmHg erfolgt. Diese Ergebnisse werden auf die Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes zurückgeführt (Friedberg 1992).

Eines der hormonalen Regelsysteme zur Regulation des Blutdrucks ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das anhand von verschiedenen Hormonen und Enzymen den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers steuert. Das RAAS wird schon frühzeitig in der Schwangerschaft aktiviert und verursacht dadurch einen Anstieg der Plasmakonzentration von Angio-

tensinogen, Plasminogen und Aldosteron. Durch die Signalkaskade der Enzyme konstringieren die Gefäße in der Peripherie, der Gefäßwiderstand steigt an und damit einhergehend der Blutdruck. Zudem nimmt das intravasale Volumen durch ein gesteigertes Durstgefühl und durch eine vermehrte Freisetzung von Antidiuretischem Hormon (ADH) zu. Die Zunahme des Plasmavolumens ist essentiell, um die notwendige Mehrdurchblutung der uteroplazentaren Einheit gewährleisten zu können (Friedberg 1992). Dabei wird Renin nicht nur durch spezifische Zellen der Niere freigesetzt, sondern auch von der uteroplazentaren Einheit. Die in der Schwangerschaft frühzeitig stattfindende RAAS Aktivierung ist wahrscheinlich durch die natriuretisch wirkende, hohe Progesteronsekretion bedingt. Als Kompensationsmechanismus wird Aldosteron vermehrt freigesetzt, um dem Natriumverlust entgegen zu wirken. (Friedberg 1992)

Eine an Hand der physiologischen Reaktionskette zu erwartende Blutdruckerhöhung bleibt jedoch aus. So vermutete Friedberg, dass das Renin entweder vor allem in seiner inaktiven Form als Prorenin im Kreislauf vorhanden ist, oder eine Inhibition der vasokonstriktorischen Wirkung durch Prostazyklin oder den atrialen natriuretischen Faktor (ANF) wie beim Angiotensin II erfolgt. Aufgrund dessen besteht in der Schwangerschaft gegenüber der blutdrucksteigernden Wirkung des Renins eine gewisse Resistenz (Friedberg 1992). Dieses paradoxe Phänomen konnte bis heute noch nicht näher geklärt werden. Gesichert ist jedoch, dass es aus ebenfalls bisher ungeklärten Gründen zu einer Absenkung der Renin-, Angiotensin II - und Aldosteron Aktivität im Rahmen einer Präeklampsie kommt (Mustafa, Ahmed et al. 2012).

So zeigt die nachfolgende Grafik die Beziehung zwischen der nötigen Menge an Angiotensin II und der Anhebung des Blutdrucks um 20mmHg bei Erstgebärenden. Dabei stellte sich heraus, dass im Laufe einer physiologisch stattfindenden Schwangerschaft Frauen ab der 14. Schwangerschaftswoche eine gewisse Resistenz gegenüber der Wirkung von Angiotensin II entwickeln, so dass größere Menge Angiotensin II substituiert werden müssen, um einen blutdrucksteigernden Effekt zu erzielen. Im Gegensatz dazu zeigen Frauen mit einer drohenden Präeklampsie, im Laufe der 22.-26. Schwangerschaftswoche – also noch bevor sich diese klinisch äußert – eine wiederkehrende Sensibilität gegenüber der Wirkung von Angiotensin II (Gant, Daley et al. 1973 zit.n., Mustafa, Ahmed et al. 2012).

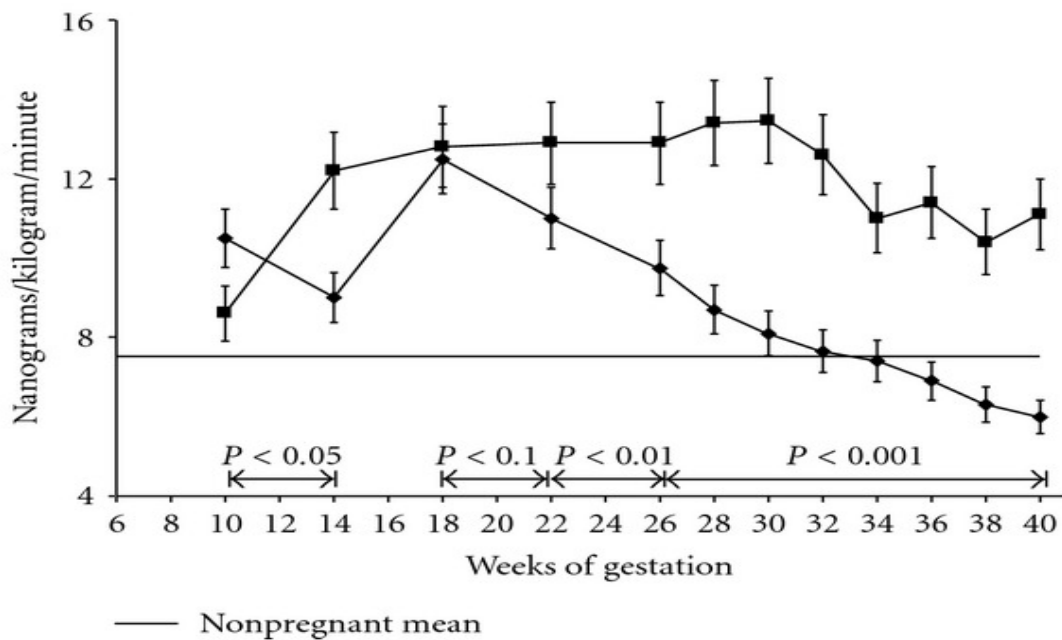


Abbildung 6: Einfluss von Angiotensin auf den Blutdruck

(■ physiologic pregnancy; ◆ preeclampsie)

(Gant, Daley et al. 1973 zit.n., Mustafa, Ahmed et al. 2012)

Wie bereits erwähnt, nimmt auch das Plasmavolumen des mütterlichen Blutes zu. Schon seit längerem wurde vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen der Zunahme des mütterlichen Blutvolumens und dem Geburtsgewicht des Kindes besteht. So scheint die Zunahme des Plasmavolumens mit der Größe und dem Geburtsgewicht der Kinder zu korrelieren und wird somit zu einem Faktor, der einen wichtigen Anteil zur optimalen Entwicklung des Feten beiträgt (Friedberg 1992). Im Gegensatz zu den Veränderungen während eines physiologischen Schwangerschaftsverlaufes besteht bei einer Präeklampsie ein ungünstigeres Gleichgewicht zwischen Hämatokrit und Plasmavolumen, da das Plasma im Verhältnis stärker als der Hämoglobingehalt abnimmt (Friedberg 1992). Daher sind laut Friedberg regelmäßige Kontrollen notwendig. Hämoglobinwerte über 13g% und Hämatokritwerte über 38% gelten als prognostisch ungünstige Prädikatoren für den Verlauf einer Präeklampsie bzw. für das Auftreten einer bevorstehenden fetalen Wachstumsrestriktion (Friedberg 1992). Bedingt durch den erhöhten Hämoglobingehalt steigen die Viskosität des Blutes und damit einhergehend auch das Risiko für Beeinträchtigungen des Fließgleichgewichts mit Mikrozirkulationsstörungen der Plazenta. Diese Störung kann unter anderem eine Minderversorgung des Feten über die

Plazenta noch verstärken. Sie ist jedoch laut Yip nicht als einzige Ursache anführbar. So hängt die Störung eher mit dem Krankheitsbild der arteriellen Hypertonie und einer möglichen Präeklampsie zusammen (Yip 2000, Yazdani, Tadbiri et al. 2004).

Amburgey et al bemerkten, dass in den letzten Jahren in einigen Studien eine inverse Assoziation zwischen den im zweiten oder dritten Trimenon erhöhten Hämoglobingehalten und dem letztendlich bestehendem Geburtsgewicht beobachtet wurde (Amburgey, Ing et al. 2009).

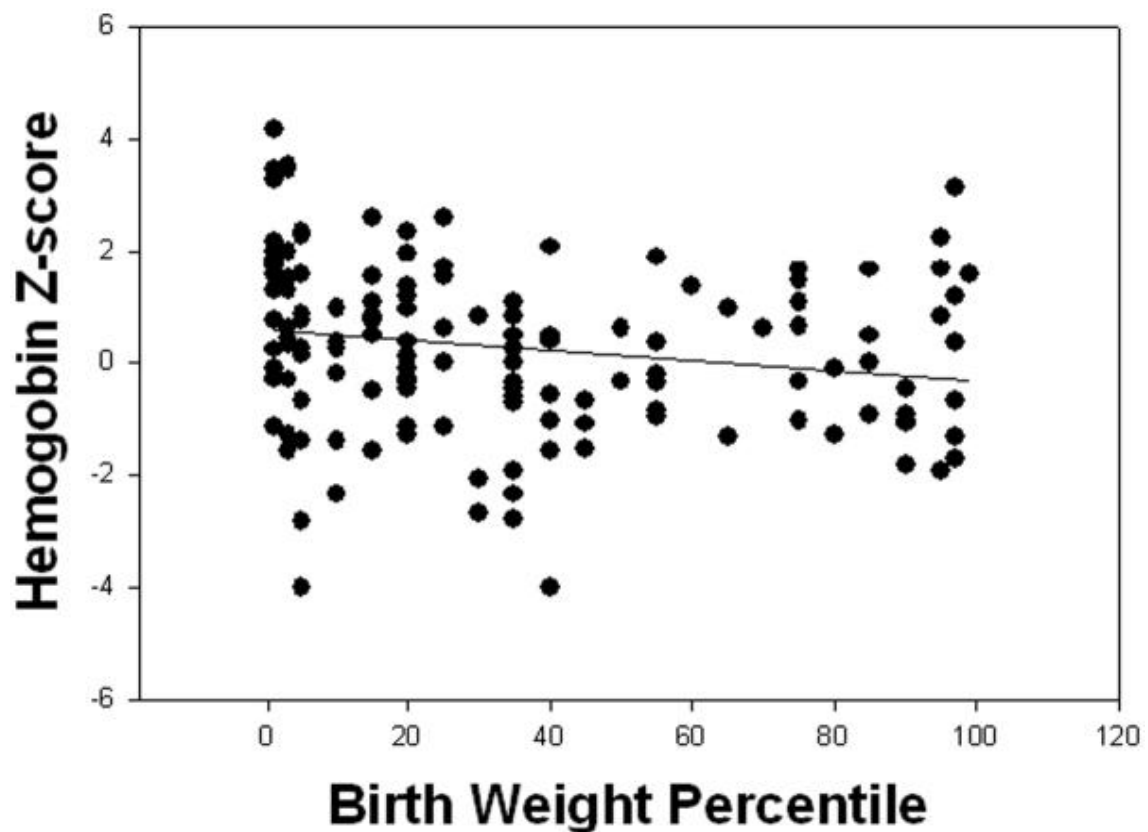


Abbildung 7: Assoziation maternalen Hb-Werte mit dem fetalen Geburtsgewicht (Umgekehrte Assoziation $r = -0.18$, $p=0.03$). (Amburgey, Ing et al. 2009)

Dabei scheint insbesondere eine Erhöhung im 2. Trimester mit starken Einschränkungen für den Fetus einherzugehen (Amburgey, Ing et al. 2009, Scanlon, Yip et al. 2000). Es entsteht demnach der Eindruck, dass nicht nur der eigentliche Hämoglobingehalt, sondern auch der Zeitpunkt des Hämoglobinanstiegs relevant ist. Einer erhöhten Hämokonzentration wird damit

ein gewisser Vorhersagewert für das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung eingeräumt (Amburgey, Ing et al. 2009).

Des Weiteren bemerkten schon Naeye et al, dass eine Korrelation zwischen der Häufigkeit von Plazentainfarkten, einem erhöhten Hämoglobinwert und einer damit erhöhten Hämokonzentration besteht (Naeye 1977). So werden die Infarkte in der Regel durch einen Verschluss der Spiralarterien verursacht, wie dies bei einer zu langsamen uteroplazentaren Durchblutung der Fall ist. Als Hauptgrund führt er dafür den schwangerschaftsinduzierten arteriellen Hypertonus an. Weitere aufzuführende Risikofaktoren können jedoch unter anderem ein erhöhtes Alter der Mutter, eine stehende Tätigkeit, sowie eine mütterliche Unterernährung sein (Naeye 1977). Ebenso können ein mütterlicher Nikotinkonsum und ein Leben in größerer Höhe eine erhöhte Hämokonzentration bedingen und somit mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung assoziiert sein (Amburgey, Ing et al. 2009).

Weitere – bei einer ungenügend durchbluteten Plazenta – zur Hochdruckentstehung beitragende Elemente sind neben den Östrogenen und Gestagenen auch einige vasoaktive Substanzen. Dazu zählen zum einen hormonelle Faktoren wie Adrenalin und Noradrenalin, Serotonin und Thromboxan, die vor allem vasokonstriktorisch wirken sowie auch die vorwiegend vasodilatatorisch wirksamen Kinine und Prostazykline (Friedberg 1992). Schon früh in der Schwangerschaft werden aus freier Arachidonsäure Prostazyklin und Thromboxan, zwei der wichtigsten Prostanoiden, gebildet. Prostazyklin wird dabei sowohl im Gefäßendothel als auch im Trophoblasten während einer Schwangerschaft gebildet und weist eine ausgeprägte vasodilatatorische Wirkung durch Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes und der Gefäßreagibilität gegenüber Angiotensin II auf. Zudem werden durch die vasodilatative Wirkung eine Steigerung der uteroplazentaren Durchblutung und eine Verminderung der Thrombozytenaggregation bewirkt (Friedberg 1992). Bis heute gilt jedoch der genaue Ablauf zur Aktivierung der Prostazyklinsynthese als noch ungeklärt. So steigern zum einen die Östrogene in der frühen Schwangerschaft die Produktion des Prostazyklins in den Endothelzellen, zum anderen vermutete Friedberg, dass es sich dabei um eine zelluläre Immunreaktion auf den Fetus als Fremdorganismus handelt (Friedberg 1992).

Im Gegensatz zu der Situation bei normotonen Schwangeren, wurde jedoch bei präeklampsischen Schwangeren ein verändertes Verhältnis zwischen Thromboxan und Prostazyklin festgestellt, das durch eine verminderte Produktion von Prostazyklinen verursacht wird (Friedberg 1992, Walsh 1985, Moncada, Vane 1981, Robinson, Redman et al. 1979). „Durch die

relative Abnahme von PGI_2 [...]“ wird „der Thromboxan-Prostazyklin-Quotient zugunsten des Thromboxans verändert [...], wodurch eine hämodynamische Fehlanpassung der Mutter eintritt, gekennzeichnet durch einen hohen Gefäßwiderstand, eine erhöhte Vasokonstriktion gegenüber Angiotensin II, eine Neigung zur Thrombosierung im uteroplazentaren Kreislauf und zur Infarzierung der Plazenta.“ (Friedberg 1992)

Damit geht erneut die Gefahr der Minderversorgung des Feten mit einer Störung des fetalen Wachstums einher. Die Prostazyklin- und Thromboxan-Ratio bietet teilweise eine Erklärung für die Abläufe während einer Präeklampsie. Unklar ist jedoch weiterhin, ob sie nicht nur als ein Faktor von Vielen betrachtet werden kann, der sich innerhalb von zahlreichen komplexen Reaktionen unter Mediatoren und Faktoren abspielt und einen Einfluss auf den Blutdruck und damit einhergehend auf die Versorgung des Feten hat. So sprechen Bolte et al von einem klinischen Syndrom, das durch eine komplexe generalisierte endotheliale Dysfunktion bedingt ist. Durch die vermehrte Freisetzung mitogener Faktoren kommt es zu einer toxisch bedingten Gewebeschädigung. Einhergehend mit dem Verschwinden der Präeklampsie normalisieren sich die Werte jedoch einige Wochen nach der Geburt wieder (Bolte, van Geijn et al. 2001).

Ein weiterer vasoaktiver Faktor, der eine Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie spielt, ist das Serotonin. Während des Aggregationsprozesses wird das Gewebshormon Serotonin anteilig unter anderem aus den Blutplättchen freigesetzt. In einer Studie von Lang et al (1993) wurde vermerkt, dass es innerhalb der Untersuchung durch eine systemische Serotoningabe zwar zu einer leichten Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks, jedoch gleichzeitig auch zu einem ausgeprägten Abfall in der uterinen Durchblutung kam. Letzteren führten sie auf einen, im Gegensatz zur systemischen Wirkung von Noradrenalin und Angiotensin II, nur selektiv wirkenden erhöhten uterinen Gefäßwiderstand zurück. So stellten sie schon 1993 die Hypothese auf, dass eine erhöhte Serotoninfreisetzung und eine gleichzeitig bestehende verminderte Verstoffwechslung desselben während der Präeklampsie in einer signifikanten Reduktion der uteroplazentaren Durchblutung resultieren könnte (Lang, Prada et al. 1993). 2001 beschrieben Bolte et al die Plazenta als eines der Hauptorgane innerhalb des Serotoninstoffwechsels der schwangeren Frau. Während einer Präeklampsie verschiebt sich das Verhältnis zwischen Serotonin und Monoaminoxidase (MAO), welche das Serotonin inaktiviert, durch eine geminderte MAO-Aktivität zu Gunsten des Serotonins (Wang, Walsh 1997, Sandler, Coveney 1962 zit.n., Bolte, van Geijn et al. 2001).

Zudem reagiert die MAO sehr sensibel auf Änderungen ihrer Umgebungsfaktoren. Ein wichtiger Faktor ist dabei der während einer Präeklampsie häufig auftretende oxidative Stress.

Das Enzym wird durch die Anwesenheit von Sauerstoffradikalen in seiner Aktivität gehemmt. (Sivasubramaniam, Finch et al. 2002).

Nach wie vor ist die Rolle des Serotonins jedoch nicht vollständig geklärt. Aus diesem Grund bedürfen auch einige weitere Reaktionen, die sich innerhalb der Gefäße mit vasoaktiven Mediatoren abspielen, weiterer Forschung (Bolte, van Geijn et al. 2001).

Bemerkenswert ist des Weiteren, dass He et al schon 1995 einen Zusammenhang zwischen den erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH)-Werten bei präeklampsischen Schwangeren mit sonst normwertigen Leberwerten vermuteten und dem Laborwert somit einen gewissen prädiktiven Wert für SGA-Kinder zugestanden (He, Bremme et al. 1995). Diese Vermutung wurde auch in der Studie von Jaiswar et al bestätigt, die ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen steigenden LDH-Werten und einem niedrigen Geburtsgewicht erkennen ließ. Sie führten dies jedoch zum Teil auf eine höhere Inzidenz an Frühgeburtlichkeit zurück, die bedingt durch die Präeklampsie innerhalb dieser Gruppe häufiger vorkam (Jaiswar, Gupta et al. 2011).

Bei einer guten Compliance der Patientin ist der arterielle Hypertonus durch allgemeine und medikamentöse Maßnahmen in der Regel relativ gut einstellbar. Allerdings erhöhen einige der häufig assoziierten Begleitfaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus und erhöhte Blutfettwerte die Komplikationsrate und erschweren die Therapie. So zählen zu den Folgen eines länger bestehenden Bluthochdrucks unter anderem eine Herzmuskelverdickung und -schwäche, vaskuläre Veränderungen im Bereich der Herzkranzgefäße, des Gehirns und der Nieren sowie der Gliedmaßen (Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, 2011).

In einer neuen retrospektiven Studie von Su et al wurde der intrauterine Einfluss der antihypertensiven Therapie in einem größeren Umfang untersucht. In einigen vorangegangenen Studien wurde bereits eine Beeinflussung der fetalen Entwicklung vermutet; aus verschiedenen Gründen erwiesen sich diese jedoch als nicht repräsentativ. So konnten Su et al beobachten, dass nicht nur die Entwicklung des Kindes bei einer chronischen Hypertonie gefährdet ist, sondern ebenfalls einige antihypertensive Medikamente einen ungünstigen Effekt auf das Outcome des Fetus haben können. Diese Gefährdung äußerte sich präparatabhängig in unterschiedlichem Maße, jedoch zeigte sie sich vor allem beim Gebrauch vasodilatativer Substanzen. So führen Su et al unter anderem die Ergebnisse einer Metaanalyse von Dadelszen et al an, in der beobachtet wurde, dass bei einer Reduktion des mütterlichen Blutdrucks um 10mmHg eine möglicherweise korrespondierende Absenkung des

fetalen Gewichts um 145g im durchschnittlichen Geburtsgewicht stattfindet (von Dadelsen, Ornstein et al. 2000, Su, Lin et al. 2013).

Zwar bedürfen diese Erkenntnisse zur Festigung weiterer Studien, in der Praxis sollten sie jedoch bezüglich der Medikation zur Blutdruckeinstellung schon jetzt Berücksichtigung finden (Su, Lin et al. 2013).

4.2.1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Im Rahmen der Schwangerschaft kommt es unter den hormonellen und hämodynamischen Wandlungen auch zu einer Veränderung der Nierenfunktion. So ist ein Serumkreatininwert von 1,0mg/dl bereits als pathologisch einzustufen. Durch den Anstieg der glomerulären Filtrationsrate fällt gleichzeitig das Serum-Kreatinin in einen physiologischen Zielbereich von 0,4-0,8mg/dl ab. (Hörl 2010/2011)

Die Niereninsuffizienz tritt in ihrer akuten Form während der Schwangerschaft selten auf und ist am ehesten auf eine Hypovolämie zurückzuführen. Eine chronische Niereninsuffizienz hingegen ist definiert als ein Krankheitsbild, bei dem es über einen längeren Zeitraum hinweg schleichend zu einer Einschränkung bis hin zum vollständigen Ausfall der renalen Ausscheidungsfunktion kommt. Dabei müssen sowohl prärenale, renale, als auch postrenale Ursachen unterschieden werden. Wenn die Nieren beidseits betroffen sind, kommt es zu einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen und toxischen Endprodukte im Serum. Die Urämie ist ein ernsthaftes klinisches Problem, das auch die Schwangerschaft gefährdet. Sie äußert sich unter anderem durch eine verminderte Leistungsfähigkeit, Pruritus, Übelkeit und Erbrechen, arterielle Hypertonie, Anämie, Osteodystrophie und Polyneuropathie. Als eine der häufigsten Ursachen für die nachfolgende Dialysepflichtigkeit gilt die durch Diabetes mellitus bedingte diabetische Nephropathie (Müller, Haag et al. 2012).

Von der Insuffizienz betroffene Patientinnen werden in der Regel nur sehr selten schwanger, da sie eine gestörte Ovarialfunktion nach sich zieht und eine Schwangerschaft damit beinahe unmöglich macht (Stauber, Weyerstahl 2007). Die Störungen umfassen menstruelle Unregelmäßigkeiten, sexuelle Dysfunktionen und Infertilität. Kommt es dennoch zum Eintritt einer Schwangerschaft ist die Komplikationswahrscheinlichkeit für das Eintreten u.a. einer Hochdruckproblematik, eine Präeklampsie und einer Wachstumsretardierung deutlich erhöht. (Alsuwaida, Mousa et al. 2011).

Schätzungsweise 0,3-1,4% der dialysepflichtigen Frauen im gebärfähigen Alter werden pro Jahr schwanger. Die Frauen fallen in der Regel erst recht spät auf, da im Rahmen einer Dialysebehandlung eine ähnliche klinische Symptomatik auftreten kann und zunächst in der Regel keine Schwangerschaft in Betracht gezogen wird. Diese Situation verschärft die gesundheitliche Lage der Mutter und des Feten und macht häufig zusätzliche therapeutische Maßnahmen notwendig, um eine suffiziente Plazentaperfusion zur Versorgung des Feten zu gewährleisten. Die harnpflichtigen Stoffe im Serum der Mutter sowie sämtliche Elektrolyte sind plazentagängig, so dass sich die Konzentrationen beim Fetus und der Mutter angleichen (Tabernig, 2010/2011). „Eine Steigerung der Dialysehäufigkeit verbessert das Flüssigkeits- und Blutdruckmanagement deutlich. Durch die niedrigere Gewichtszunahme zwischen den Dialysen sinkt das Risiko für einen Blutdruckabfall an der Dialyse und damit auch für einen daraus resultierenden fetalen Stress. Die plazentare Durchblutung ist stabiler, das Risiko einer Fehlgeburt durch fetoplazentare Ischämie niedriger.“ (Tabernig, 2010/2011)

Durch die physiologische Zunahme des Plasmavolumens und dem damit einhergehenden Abfall des Hämoglobins während der Schwangerschaft macht sich ein weiteres Absinken der roten Blutkörperchen, bedingt durch den renalen Funktionsausfall, als Anämie bemerkbar. Aus diesem Grund muss zusätzlich Erythropoetin substituiert werden, um die Erythrozytensynthese der Mutter zu gewährleisten und einen Zielwert von mindestens 10g/dl zu halten (Tabernig, 2010/2011).

Eine weitere häufige Komplikation kann die Entstehung eines Polyhydramnions sein (Schmailzl, Hackelöer 2002). Diskutiert wird darüber hinaus die hohe Harnstoffkonzentration als Ursache, die eine osmotische Diurese beim Fetus hervorruft. Dabei wird auf Grund einer Assoziation mit vorzeitigen Wehen zur Vorbeugung eines Polyhydramnions prophylaktisch eine intensiviertere Dialysebehandlung sowie eine Senkung der Harnstoffkonzentration empfohlen (Schmailzl, Hackelöer 2002). Zudem treten aufgrund der gestörten Nierenfunktion Elektrolytverschiebungen im Serum der Mutter auf. Es kommt durch die daraufhin notwendige Steigerung der Dialysen zu einer Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypophosphatämie. Gegebenenfalls sollte daher nach der Laborkontrolle parenteral oder oral substituiert werden. Wird im Zuge der Therapie jedoch zu viel Kalzium substituiert, kann es durch die Hyperkalziämie im Serum der Mutter zu einer Unterdrückung der fetalen Parathormonproduktion kommen. Dadurch besteht die Gefahr, dass nach der Geburt durch das Entfallen der hohen Kalziumzufuhr über die Mutter, eine fetale Hypokalziämie bis hin zu tetanischen Krämpfen entstehen können. Zudem leiden die Säuglinge nach der Geburt,

bedingt durch die hohen Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen, zunächst häufiger an einer osmotischen Diurese, die zu Exsikkose und weiteren Elektrolytentgleisungen führen kann (Tabernig, 2010/2011).

Des Weiteren muss während der intensivierten Dialyse der Säure-Basen Haushalt engmaschig überwacht und gegebenenfalls ausgeglichen werden, um das Auftreten einer Alkalose zu vermeiden (Tabernig, 2010/2011).

Die chronische Grunderkrankung macht es teilweise notwendig, eine Nierentransplantation während der Schwangerschaft durchzuführen. Die Urämie wird dadurch relativ rasch nach Funktionseintritt der neuen Niere behoben (Hörl 2010/2011). „Schwangerschaftsassozierte Komplikationen sind dennoch bei nierentransplantierten Frauen häufig, z.B. spontaner oder therapeutischer Abort, intrauterine Wachstumsretardierung, geringes Geburtsgewicht, Frühgeburt [...]“ (Hörl 2010/2011). Gleichzeitig muss die werdende Mutter jedoch immun-supprimierende Medikamente einnehmen, um einer Abstoßungsreaktion vorzubeugen. Diese sind in der Regel mit Nebenwirkungen für den Fötus assoziiert. „Prednison und Prednisolon können die Plazenta passieren. Da Prednisolon und Cortisol plazentar zu 50–70% metabolisiert werden, sind die Prednisolonspiegel beim Säugling etwa 8- bis 10-fach niedriger als bei der Mutter, sodass eine Nebenniereninsuffizienz oder Thymushypoplasie bis zu einer Prednison- oder Prednisolondosis von bis zu 15 mg/Tag ein außerordentlich seltenes Ereignis sein sollte. Im Gegensatz dazu wird Dexamethason plazentar nur zu etwa 2% metabolisiert.“ (Hörl 2010/2011)

Bei der Gabe von Azathioprin ist der Vorteil für den Fetus, dass ihm noch das Enzym Inosinpyrophosphorylase fehlt, so dass er Azathioprin nicht in 6-Mercaptopurin, sondern nur in seinen inaktiven Metaboliten Thioharnsäure verstoffwechseln kann und so vor der Wirkung des Medikaments geschützt ist. Daher ist „[...]der Embryo nur geringen Mengen an 6-Mercaptopurin aus dem mütterlichen Kreislauf ausgesetzt. Trotz einiger Einzelfallberichte über Fehlbildungen von Kindern nierentransplantierten Mütter unter Azathioprin sind Tausende unauffälliger Schwangerschaftsverläufe beschrieben. Bisher konnte kein eindeutiges Fehlbildungsmuster oder eine Häufung schwerer Fehlbildungen unter den verwendeten Dosen nachgewiesen werden. [...] Die Anwendung von Azathioprin ist möglicherweise mit einem niedrigen Geburtsgewicht und einer dosisabhängigen Myelosuppression bei Mutter und Kind assoziiert.“ (Schmailzl, Hackelöer 2002)

Des Weiteren können Calcineurininhibitoren verabreicht werden. Stärker als bei den vorher genannten Medikamenten führt Cyclosporin trotz seines erwiesenen Nutzens bei der Ver-

hinderung einer Abstoßungsreaktion zu einer Wachstumsretardierung des Feten. Bereits in Hous Artikel von 1999 wurde festgehalten, dass das National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) bei insgesamt 107 Kindern von unter Cyclosporin Einfluss stehenden Müttern, niedrige Geburtsgewichte (<2500g) von 49,5% und ein sehr niedriges Geburtsgewicht (<1500g) von 17,8% verzeichneten. Unter der Therapie mit Azathioprin und Prednison hingegen fanden sich signifikant niedrigere Zahlen mit 39,1 und 7,7%. (Hou 1999)

Die genauen Gründe für die Wirkung des Cyclosporins sind bis heute nicht weiter erforscht und bedürfen weiterer Beobachtung und Klärung. Zudem weisen Mütter vermehrt Komorbiditäten mit Blutdruckproblemen und erhöhter Kreatininkonzentrationen unter der Einnahme von Cyclosporin auf, die einer gesonderten Therapie bedürfen, um die normale intrauterine Entwicklung des Kindes zu gewährleisten. Weitestgehend verzichtet hingegen wird noch auf die Gabe von Sirolimus und Everolimus. Insgesamt liegen bisher noch nicht genügend Daten vor, um das teratogene Potential abschätzen zu können (Hörl 2010/2011).

Drug	Comments
Prednisone (B)*	Maternal to cord blood ratio 1:10; neonatal adrenal insufficiency; thymic hypoplasia
Azathioprine (D)	Not converted by fetal liver; neutropenia
Cyclosporine (C)	No ↑ in congenital anomalies; intrauterine growth retardation; hypertension
Tacrolimus	No ↑ in congenital anomalies; hyperkalemia common; neonatal anuria
Mecophenolate mofetil	No data; embryotoxic in animals
Monoclonal antibodies	Cross the placenta; effects unknown
Polyclonal antibodies	IgG crosses the placenta; effects unknown

*FDA-assigned risk factor category.44

Tabelle 16: Immunsuppressive Medikamente in der Schwangerschaft (Hou 1999)

Die Therapie unter Immunsuppressiva stellt zudem ein neues Infektionsrisiko dar. Dies gilt vor allem für eine Infektion mit dem Zytomegalievirus sowie Toxoplasmose, die einen schwerwiegenden Einfluss auf die Schwangerschaft nehmen können und im Laufe dieser Arbeit näher erläutert werden.

Die Kinder niereninsuffizienter Mütter müssen bereits während der Schwangerschaft engmaschig überwacht werden, wobei der günstigste Entbindungszeitpunkt noch diskutiert wird. Bedingt durch die Komplikationen kommt es häufiger zu frühzeitigen Abbrüchen der Schwangerschaft. Laut des National Registry for Pregnancy in Dialysis Patients (NPDR) werden 85% der Kinder, dialysepflichtiger Mütter, zu früh geboren (mittlerer Schwangerschaftsfortschritt 32,4 Wochen) SGA. 63% wiegen zum Geburtszeitpunkt weniger als 1500g und 28% gehörten zur Gruppe der SGA Kinder (Hou 1999).

4.2.1.3 Diabetes

Die hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft beeinflussen auch den Stoffwechsel. Der Bedarf an Glukose steigt im Verlauf der Schwangerschaft stark an. Um diesem Bedarf gerecht zu werden wird ein Mechanismus aktiviert, um Glukose einzusparen.

Zum einen wird durch Östrogene, Progesteron und humanes Plazentalaktogen (HPL) der Glukoseverbrauch der Mutter reduziert, zum anderen wird die Glukoneogenese in der Leber gesteigert. Zudem wirkt das humane Plazentalaktogen lipolytisch und somit unterstützend für den maternalen Stoffwechsel. Kortisol und HPL erhöhen ab dem 2. Trimenon als Insulinantagonisten die Insulinresistenz (Gruber 2012).

Gerät der Kohlenhydratstoffwechsel aus dem Gleichgewicht kann als Stoffwechselstörung der Diabetes mellitus entstehen.

Der Diabetes mellitus gehört zu den Erkrankungen, die sich durch eine chronische Hyperglykämie auszeichnen. Diesem Zustand kann sowohl eine gestörte Insulinsekretion, -wirkung oder eine Kombination aus beiden zu Grunde liegen (Herold 2011b). Dabei wird der Diabetes mellitus nach der WHO in mehrere Typen klassifiziert. Beim Typ I (<10%) liegt durch eine β -Zelldestruktion ein absoluter Insulinmangel vor. Dieser ist entweder immunologisch oder idiopathisch bedingt. Beim Typ II (>90%) spielen drei Faktoren eine Rolle: eine Resistenz gegen Insulin, ein sekretorische Störung sowie eine fortschreitende Apoptose der β -Zellen. Eine dritte Gruppe bilden Diabetesformen, die u.a. auf genetische Defekte der β -Zellfunktion, der Insulinwirkung, sowie auf eine medikamentöse Induktion zurückzuführen sind (Herold 2011b).

Eine weitere Sonderform ist der Gestationsdiabetes. Dabei handelt es sich um eine erstmalig während der Schwangerschaft festgestellte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels (Herold 2011b) von der zirka 3% aller Schwangeren betroffen sind. Er ist in der Regel asymptomatisch

und durch eine postprandiale Hyperglykämie gekennzeichnet. Allerdings bildet er die Grundlage einiger möglicher Komplikationen, die sowohl den Fetus als auch die Mutter gefährden können. Für die Mutter besteht zum einen eine erhöhte Infektgefahr insbesondere der Harnwege, zudem sind diabetische Schwangere häufiger von Präeklampsie und Eklampsie betroffen. Wenn der Diabetes schon vor dem Eintritt einer Schwangerschaft besteht, treten beim Typ I vermehrt Hypoglyämien in der Frühschwangerschaft auf. Beim Diabetes Typ II hingegen kommt es eher zu Hyperglykämien gegen Ende der Schwangerschaft (Stauber, Weyerstahl 2007). Durch den gleichzeitigen Insulinmangel wird die Lipolyse im Stoffwechsel der Mutter angeregt. Die dadurch freigesetzten Ketonkörper verursachen ein saures Milieu, das im ungünstigsten Fall in einem ketoazidotischen Koma resultiert und eine akute Notfallsituation sowohl für die Mutter, als auch für den Fetus darstellt. Auch bei einer einigermaßen normal eingestellten Stoffwechsellage der Mutter besteht für den Fetus ein erhöhtes Risiko Fehlbildungen (Fetopathia diabetica) zu erleiden. Es gibt keine spezifischen Fehlbildungen, die mit dem Diabetes und der Entwicklung eines Feten assoziiert sind. Etwas häufiger als andere tritt das kaudale Regressionssyndrom auf, bei dem es zu einer Fehlbildung mit fehlenden Anteilen der unteren Körperhälfte kommt (Stauber, Weyerstahl 2007).

Des Weiteren begünstigt der Diabetes die Entstehung von Vaskulopathien, die auch zu Mikrozirkulationsstörungen in der Plazenta führen. Die mangelnde Durchblutung und die damit einhergehende Unterversorgung des Feten mit Sauerstoff und Nährstoffen führen zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung.

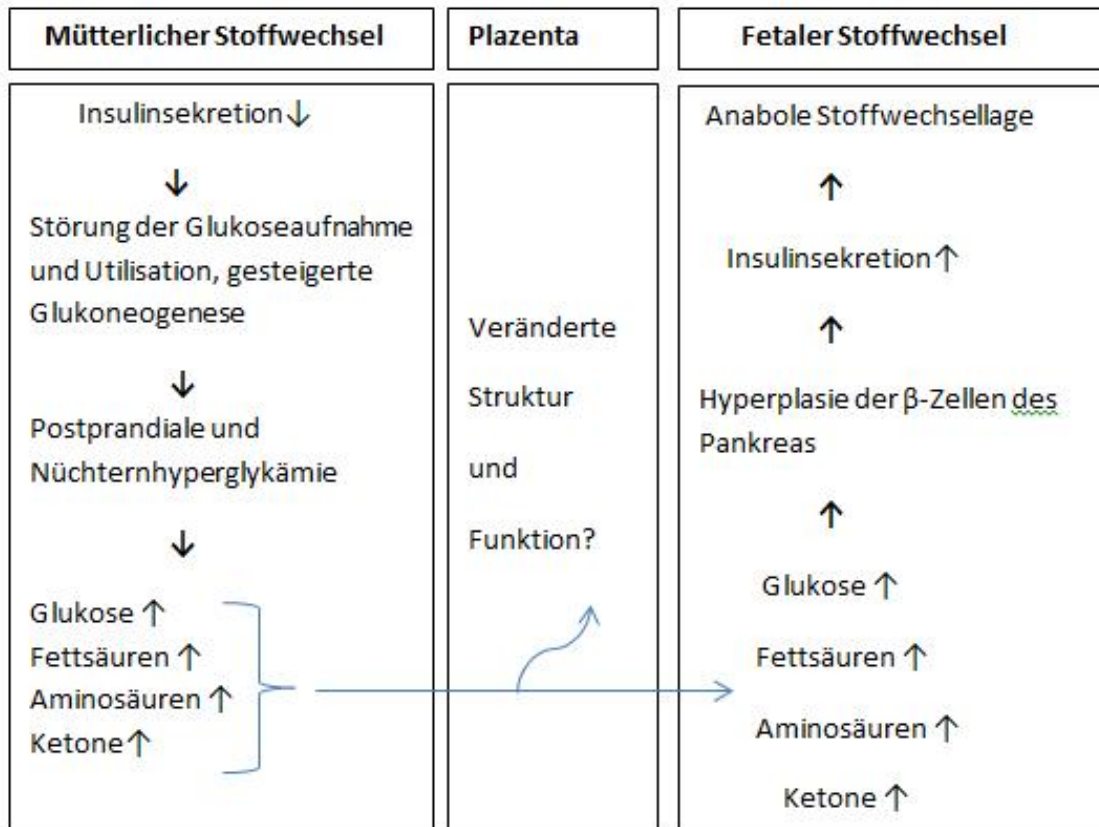


Abbildung 8: Diabetes in der Schwangerschaft-Auswirkungen auf den Fetus (Stauber, Weyerstahl 2007)

Durch die konstant hohen maternalen Blutzuckerwerte stellt sich gleichzeitig über den maternofetalen Nährstoffaustausch bei dem Feten eine Hyperglykämie ein. Bei Überschreitung der Nierenschwelle für Glukose beginnt der Fetus vermehrt Wasser auszuschneiden (Polyurie), ein Hydramnion entsteht (Stauber, Weyerstahl 2007). Zudem reagiert der Fetus, bedingt durch die Hyperglykämie und Hyperplasie der β -Zellen, vermehrt reaktiv mit einer Steigerung der Insulinproduktion. Charakteristischerweise sind die Kinder in der Regel bei Geburt recht groß und haben ein ausgeprägtes subkutanes Fettgewebe (Moore, Persaud 2007). „Die Makrosomie ist definiert als ein Geburtsgewicht oberhalb der 95. Perzentile (4350g). Das Normalgewicht in der vollendeten 40. Schwangerschaftswoche bei männlichen Einlingen liegt bei 3.600g.“ (Weltrich, Beck 2005)

Nach der Geburt entsteht durch die Abnabelung eine Unterbrechung der Glukosezufuhr. Durch die nach wie vor hohe eigene Insulinproduktion des Kindes gerät es in eine postpartale Hypoglykämie, die gegebenenfalls eine orale oder parenterale Substitution von Glukose erforderlich macht (Stauber, Weyerstahl 2007).

4.2.1.4 Kollagenosen

Bei den Kollagenosen handelt es sich um eine Gruppe von Autoimmunerkrankungen, die sich systemisch auswirken können, in erster Linie jedoch das Bindegewebe befallen. Zu den Auswirkungen zählen eine Beteiligung der inneren Organe, das Raynaud-Phänomen, der Nachweis antinukleärer Antikörper sowie Veränderungen der Blutgefäße. Die Ätiologie ist weitestgehend ungeklärt, jedoch scheint bei allen Kollagenosen ein Zusammenhang mit erblichen Faktoren (Human Leukocyte Antigen) zu bestehen. Dabei sind in erster Linie Frauen betroffen. Klinisch ähneln sich die Kollagenosen auch auf Grund von Mischformen, so dass sich eine frühe Diagnostik häufig schwierig gestaltet.

Zu den Kollagenosen zählen:

- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Polymyositis und Dermatomyositis
- Sklerodermie
- Sjögren-Syndrom
- Mischkollagenosen (Sharp-Syndrom) (Herold 2011c)

Dabei verursachen die krankheitsbedingten Auto-Antikörper nicht nur eine Schädigung der eigenen Organe, sondern können auch im Rahmen einer Schwangerschaft durch eine diaplazentare Übertragung den Fetus beeinträchtigen. Zu den häufigsten Formen gehört der Systemische Lupus erythematoses, der nachfolgend exemplarisch für die Kollagenosen näher erläutert wird.

4.2.1.4.1 Systemischer Lupus erythematoses

Der SLE ist eine immunologische Systemerkrankung, die mit einer Ablagerung von Immunkomplexen und einer Beteiligung der Haut und des Gefäßbindegewebes einhergeht. Die zahlreichen Symptome äußern sich sowohl als Allgemeinbeschwerden mit Fieber, Schwäche und Gewichtsverlust, als auch als Veränderungen an Gelenken, Muskeln, Haut und den inneren Organen. Im Rahmen der Krankheitsaktivität treten hohe Antikörpertiter gegen eine Reihe von allgegenwärtig exprimierten Antigenen sowie gegen eine begrenzte Anzahl zell- oder gewebespezifischer Antigene auf (Baer, Witter et al. 2011).

Die Krankheitssymptome manifestieren sich meist im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Madazli, Yuksel et al. 2013). Hinsichtlich Klinik und Prognose wird der Lupus in aufsteigender Reihenfolge der Schweregrade in drei verschiedene Verlaufsformen unterteilt: kutan, subakut kutan und systemisch. Insbesondere die systemische Form ist auf Grund einer häufigen Beteiligung der inneren Organe als prognostisch ernst einzuschätzen und lässt sich für gewöhnlich nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) näher eingrenzen (Herold 2011c).

1. Schmetterlingserythem
2. Diskoider Lupus erythematodes
3. Fotosensibilität
4. Orale oder nasale Schleimhautulzera
5. Nichterosive Arthritis von 2 oder mehr Gelenken
6. Serositis (Pleuritis, Perikarditis)
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie >0,5g/d oder Zylindrurie)
8. ZNS-Beteiligung,
9. Hämatologische Befunde: Coombs-positive hämolytische Anämie, Thrombopenie, Leukopenie
10. Immunologische Befunde: Anti-ds DNS, Anti-Smith, Antiphospholipidantikörper
11. Antinukleäre Antikörper (ANA)

Tabelle 17: SLE-Kriterien des American College of Rheumatology
(Herold 2011c)

Bei Nachweis von mindestens 4 ACR-Kriterien gilt ein SLE als wahrscheinlich, jedoch sollten die Kriterien nicht als unbedingte diagnostische Richtlinie genutzt werden, da sie in erster Linie Klassifikationskriterien für Studien darstellen. Auf diese Weise könnten sonst Patienten, die sich in einem frühen Krankheitsstadium befinden oder mit nur eingeschränkten Formen des Lupus leicht übersehen werden.

Die Therapie sollte nach Möglichkeit stadiengerecht und interdisziplinär erfolgen. Dabei gilt der Schutz der Niere durch eine optimal eingestellte antihypertensive Therapie als besonders wichtig (Herold 2011c).

Der Lupus erythematodes betrifft unverhältnismäßig oft junge Frauen, die sich noch im fortpflanzungsfähigem Alter befinden. Jedoch beeinflusst er in der Regel nicht die Fertilität. In der Vergangenheit war diese Form der Autoimmunerkrankung meist mit ungünstigen Schwangerschaftsverläufen assoziiert; die Zahl der betroffenen Frauen und Kinder hat sich auf Grund zahlreicher Studien und Erkenntnisse zur Durchführung präventiver Maßnahmen und therapeutischer Behandlungen jedoch reduziert. So sank allein die Zahl an mit dem Lupus assoziierten Schwangerschaftsverlusten in den letzten 40 Jahren in den USA von 43% zwischen 1960-1965 auf 17% zwischen 2000-2003 und somit auf einen Wert, der sich dem allgemeinen Risiko der US-Bevölkerung angleicht (Baer, Witter et al. 2011, Clark, Spitzer et al. 2005). Das Risiko für weitere Komplikationen wie Thrombosen, Infektionen, Präeklampsie, Frühgeburt und mütterliche Sterblichkeit ist gegenüber gesunden Frauen jedoch nach wie vor erhöht, wie Clowse et al 2008 in einer der größten Studien zu SLE in den USA erfassten (Clowse, Jamison et al. 2008).

Besteht bei einer Patientin ein Kinderwunsch, sollte die Erkrankung vor Empfängnis über mindestens 6 Monate in stabiler Remission sein und die medikamentöse Therapie bereits im Vorhinein angepasst werden. Bei aktiver Erkrankung hingegen wird nach wie vor vollständig von einer Schwangerschaft abgeraten (Herold 2011c). So zählen zu den maternalen und fetalen Komplikationen nicht nur eine erneute Aktivierung der Krankheit während der Schwangerschaft, sondern auch eine Präeklampsie, eine Tot- oder Fehlgeburt, eine intrauterine Wachstumsretardierung sowie eine Frühgeburt, wobei eine aktive Lupus Nephritis das größte Risiko darstellt (Baer, Witter et al. 2011). Die nachfolgende Tabelle von Madzali et al ermöglicht einen Überblick über die perinatalen Auswirkungen. Das ermittelte Alter der Frauen betrug im Mittel 36.6 ± 4.2 Wochen und das mittlere Geburtsgewicht $2,706 \pm 927$ g. Ebenso trat bei 12 Feten (18,5%) eine intrauterine Wachstumsretardierung auf (Madazli, Yuksel et al. 2013).

Gestational age at delivery (mean \pm SD)	36.6 \pm 4.2
Birthweight (mean \pm SD)	2,706 \pm 927
Cesarean section (n/N, %)	34/65, 52.3
Pathologic uterine artery Doppler (n/N, %)	13/65, 20
SLE activation during pregnancy (n/N, %)	5/65, 7.7
Fetal growth restriction (n/N, %)	12/65, 18.5
<u>Preeclampsia</u> (n/N, %)	6/65, 9.2

<u>Fetal loss</u> (n/N, %)	3/65, 4.6
<u>Preterm birth</u> (n/N, %)	
<38 weeks	18/65, 27.6
<34 weeks	7/65, 10.7
Neonatal heart block	2/65, 2.4

Tabelle 18: Geburts- und Perinatale Ausgänge bei Lupuspatienten (Madazli, Yuksel et al. 2013)

Auf Grund einer schweren Abgrenzbarkeit von den Zeichen und Symptomen einer physiologischen Schwangerschaft, gestaltet sich die Erkennung eines wiederaufgeflamten SLE häufig als schwierig. Die vorliegenden Raten liegen studienabhängig zwischen 13 und 68% (Madazli, Yuksel et al. 2013, Doria, Tincani et al. 2008, Al Arfaj, Khalil 2010). Dies liegt unter anderem darin begründet, dass sich die Definitionen einer Lupusaktivierung, die Anzahl der in die Studien miteingeschlossenen Patienten, die methodische Herangehensweise und die teilweise präventive Einnahme von Corticosteroiden bei einigen Patienten unterscheiden (Madazli, Yuksel et al. 2013).

Die meisten Manifestationen eines aktiven Lupus während einer Schwangerschaft treten in milder bis moderater Stärke auf und betreffen die Haut und die Gelenke (Baer, Witter et al. 2011, Lima, Buchanan et al. 1995). Zirka 15-30% der Patientinnen sind hingegen auch von schweren Krankheitsmanifestationen betroffen, die die Niere und andere innere Organe miteinschließen (Baer, Witter et al. 2011, Clowse, Magder et al. 2005).

Trotz variierender Zahlen in verschiedenen Studien kann zusammenfassend gesagt werden, dass das Risiko für eine Präeklampsie etwa 15% und bei einer ebenfalls vorliegenden Lupusnephritis sogar bis zu 60% beträgt. Dabei tragen erhöhte Antiphospholipidantikörper wesentlich zu einer Risikosteigerung für eine Präeklampsie oder gar einen Abort bei (Herold 2011c). Ebenso ist das Auftreten einer Frühgeburt mit schätzungsweise 33% (Bereich 8-63%) oder einer intrauterinen Wachstumsretardierung mit zirka 9% (Bereich 2-40%) nicht ungewöhnlich (Baer, Witter et al. 2011, Clark, Spitzer et al. 2003). Beide stehen häufig mit einer aktiven Lupus Nephritis, einhergehend mit einem arteriellen Hypertonus während des 1. Trimesters und der nachfolgenden Entstehung einer Präeklampsie in Verbindung. Die Wachstumsretardierung tritt jedoch auch bei Müttern mit einer nur geringen Krankheitsaktivität auf (Hayslett 1992 zit.n., Baer, Witter et al. 2011). Das Geburtsgewicht ist dabei unabhängig vom Gestationsalter und der Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion gegenüber den Kontrollen erniedrigt (Baer, Witter et al. 2011, Yasmeen,

Wilkins et al. 2001). Daher scheint der Lupus auch ungeachtet der variablen Krankheitsaktivität Auswirkungen auf das fetale Wachstums zu haben (Baer, Witter et al. 2011).

In zirka 3,5-8% kommt es zum Auftreten eines neonatalen Lupussyndroms (Baer, Witter et al. 2011, Lima, Buchanan et al. 1995, Rahman, Gladman et al. 1998). Dabei handelt es sich um eine, durch diaplazentare Übertragung von maternalen Antikörpern (Anti-Ro (SSA) oder Anti-La (SSB)) passiv erworbene fetale Autoimmunerkrankung. Anfängliche photosensitive Hautveränderungen können sich spontan zurückbilden (Herold 2011c). In 2% der Fälle kommt es jedoch zur Ausbildung eines irreversiblen kongenitalen Herzblocks, der auch in nachfolgenden Schwangerschaften mit einer deutlich erhöhten Wiederholungsrate auftritt (Baer, Witter et al. 2011, Brucato, Frassi et al. 2001, Buyon, Hiebert et al. 1998). Andere Manifestationen umfassen eine Thrombozytopenie, eine Myokarditis und Hepatitis (Baer, Witter et al. 2011).

Die Verschlechterung der Erkrankung im Rahmen einer Schwangerschaft wird allgemein den sich verändernden Spiegel an Sexualhormonen zugesprochen. Die Östrogene verursachen eine Verstärkung einer immunologischen Reaktion und werden daher als Risikofaktor für das Wiederaufflammen eines Lupus betrachtet. Ebenso konnte kürzlich in Studien beobachtet werden, dass die Gonosomen einen Einfluss auf den SLE haben. So scheinen sich die XX-Geschlechtschromosomen im Vergleich zu den XY-Chromosomen verstärkend auf die Expression der Erkrankung auszuwirken (Smith-Bouvier, Divekar et al. 2008). Demnach bedingt bereits das Geschlecht, unabhängig vom Niveau der Sexualhormone, eine Tendenz zum Lupus und anderen Autoimmunerkrankungen (Baer, Witter et al. 2011).

Den ungünstigen Gestationsergebnissen liegen pathologische Veränderungen der Plazenta zu Grunde. So sind am ehesten die krankheitsbedingte Hyperkoagulabilität, der Bluthochdruck und der immunvermittelte Gefäßschaden als Ursache für die Gefäßveränderungen zu betrachten. Zu den Läsionen zählen eine deziduale Vaskulopathie, eine Thrombenbildung, sowie eine extensive Infarzierung (Baer, Witter et al. 2011, Magid, Kaplan et al. 1998). Ebenso kann eine Aktivierung des Komplementsystems (Komplementfaktoren C3, C4) eine Rolle bei der Entstehung einer IUGR und eines Aborts spielen. Phosphatidylserine, das ein Bestandteil der Oberfläche des Trophoblasten darstellt, gilt auch als Zielstruktur für Antiphospholipid Antikörper. Durch die Bindung der Antikörper und die damit einhergehende Aktivierung des Komplementsystems, wird eine Entzündungsreaktion der plazentaren Strukturen und eine damit zusammenhängende Präeklampsie begünstigt. So wird vermutet, dass sich die Komplementaktivierung im Rahmen der maternalen Immunantwort auf die väterlich

abgeleiteten fetalen Antigene auf der Oberfläche des Trophoblasten ereignet (Baer, Witter et al. 2011).

Im Rahmen der Schwangerschaftsfürsorge ist eine engmaschige interdisziplinäre Überwachung durch Rheumatologen und Gynäkologen besonders wichtig. Bereits zu Beginn der Schwangerschaft sollte bei den Betroffenen eine vollständige Laborkontrolle mit Bestimmung der relevanten Parameter zur Beurteilung der Krankheitsaktivität (C3, C4, CH50, anti-dsDNA Antikörper), zur Risikoeinschätzung eines neonatalen Lupussyndrom (anti-SS-A (Ro), anti-SS-B (La)), sowie einer Fehlgeburt (Antikardiolipin Antikörper, Lupus Antikoagulans) durchgeführt werden. Ebenso sind weiterführende Untersuchungen der renalen Funktion zur rechtzeitigen Erkennung einer Lupus bedingten Glomerulonephritis relevant (Baer, Witter et al. 2011).

Es ist noch unklar, ob ein in der Schwangerschaft erneut aktivierter Lupus gegebenenfalls mit einem Abfall der Komplementniveaus im Normbereich assoziiert ist. Folglich könnte ein 25%iger Abfall des Komplementserumspiegels ein Indiz für einen wiederaufgeflamten Lupus sein (Buyon, Kalunian et al. 1999 zit.n., Baer, Witter et al. 2011).

Ebenso kann auch eine Erhöhung der Komplementspaltprodukte, wie dem C3a, eine hinweisende Funktion zugesprochen werden. Jedoch ist eine Überprüfung im Rahmen der Routinediagnostik bisher nicht zugänglich (Baines, Millar et al. 1974 zit.n., Baer, Witter et al. 2011).

Für eine Mutter mit positiven SS-A (Ro) oder SS-B (La) Antikörpern, sollte ein anschließendes Monitoring monatliche Blutabnahmen, regelmäßige Ultraschalluntersuchungen zur Kontrolle des Wachstums sowie zur Volumenmessung des Fruchtwassers, fetale Überwachungstests und Echokardiographien beinhalten. Dabei wird den Messparametern (reduzierter Abdominalumfang <10.Perzentile und Schätzwicht <50.Perzentile) in einem Zeitraum von 5 Wochen vor Geburt ein positiver Vorhersagewert für eine IUGR zugesprochen (Baer, Witter et al. 2011, Witter, Petri 2000). Bei Feststellung einer Wachstumsrestriktion sollte umgehend eine noch engmaschigere Überwachung erfolgen und gegebenenfalls auch eine frühzeitige Geburt in Erwägung gezogen werden (Baer, Witter et al. 2011). Ebenso sollte eine Kontrolle der fetalen Herztöne ab der 16. SSW stattfinden, da sich ein Lupus Syndrom bereits hier durch eine Bradykardie äußern kann (Herold 2011c).

Doppleruntersuchungen der uterinen Arterien stellen eine wichtige diagnostische Möglichkeit zur prognostischen Einschätzung ungünstiger Geburtsausgänge in von Lupus betroffenen Schwangerschaften dar. Dabei können pathologische Veränderungen eine frühzeitige

Einschätzung von Plazentationsauffälligkeiten erlauben. Nach den Studiendaten von Madazli et al scheint die Durchführung arterieller Doppleruntersuchungen zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche durchaus empfehlenswert, jedoch wurden bisher nicht ausreichend große Patientengruppen untersucht, um eine präzise Aussage zur Wertigkeit prognostischer Faktoren machen zu können (Madazli, Yuksel et al. 2013).

Bei Fehlen jeglicher Krankheitszeichen, bedarf die Patientin jedoch keiner speziellen Behandlung während der Schwangerschaft (Baer, Witter et al. 2011).

Die Behandlung der Erkrankung richtet sich nach dem Schweregrad und den involvierten Organen. Dabei wird zur Therapie eine Vielzahl von immunsupprimierenden Medikamenten eingesetzt, die jedoch selbst ein teratogenes Potential mit sich bringen und deren Einnahme daher bestenfalls bereits einige Monate vor Empfängnis beendet werden sollte. Zu den eingesetzten Substanzen gehören unter anderem Methotrexat, Mycophenolat, Cyclophosphamid und Leflunomid, die näher in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt und nach der Food and Drug Administration (FDA) Behörde in die entsprechenden Risikokategorien eingeteilt wurden (Baer, Witter et al. 2011).

Drug	FDA Pregnancy-Risk Category	Maternal and Fetal Outcomes Related to Use during Pregnancy	Recommendation for Use During Pregnancy
Nonsteroidal anti-Inflammatory drugs (NSAIDs)	C	May lead to constriction of fetal ductus arteriosus	Avoid, especially in third trimester
Hydroxychloroquine	C	Considered safe in doses used to treat lupus	Continue to prevent lupus flares
Nonfluorinated corticosteroids (e.g. prednisone, methylprednisolone)	B	Associated with a small risk of orofacial clefts	Treatment of severe flares
Fluorinated corticosteroids (e.g. beta-methasone and dexamethasone)	C	Cross the placenta	Use only if intent is to treat fetus
Intravenous pulse methylprednisolone	B	May reach the fetus	Treatment of severe flares
Leflunomide	X	High rate of fetal anomalies in rodent studies but 9,3% in registry of rheumatoid arthritis patients (compared with 13%	Contraindicated

		for control RA group and 3,5% for healthy women) (Chamber, Johnson et al. 2006)	
Methotrexate	X	Estimated congenital anomaly rate of 10%-15% with doses used for rheumatic disease. (Clowse 2010) Discontinue at least 3 menstrual cycles before attempting to conceive	Contraindicated
Cyclophosphamide	D	Use in first trimester associated with mal-formations and mis-carriage. Use in second and third trimesters associated with growth retardation, suppression of fetal hematopoiesis, impaired neurological development.	Use only when mother's life is at risk and other options exhausted.
Cyclosporine	C	No increased risk of congenital anomalies. May be associated with increased rates of pre-maturity. Often used during pregnancy by women with organ transplants.	May be used for treatment of lupus
Azathioprine	D	May be associated with IUGR	Long track record of use in lupus pregnancies
Intravenous immunoglobulin	C	Studies in women with multiple sclerosis and antiphospholipid antibody syndrome have not revealed any fetal risk.	May be used for certain lupus manifestations
Mycophenolate mofetil	D	Increased risk for congenital anomalies, including facial dys-morphia and malformation of the ears.	Contraindicated
Bisphosphonates	C	Cross the placenta; effects on neonatal bone metabolism are unknown.	Discontinue before conception
Warfarin	X	Teratogenic in the first trimester	Switch to heparin before attempting to conceive
Rituximab	C	Associated with transient B-cell depletion in fetus if administered to mother in second or third trimester	May be used for certain lupus manifestations

FDA Risiko-Kategorien: A = kein Risiko für den Fetus in geeigneten und kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen; B= kein Risiko oder ungünstige Effekte für den Fetus demonstriert in reproduktiven Tierstudien, jedoch bisher nur unzureichende oder keine Studien zum fetalen Risikonachweis bei schwangerer Frauen; C= keine ausreichenden Daten über die Anwendung

bei Menschen vorhanden und Tierstudien zeigten entweder fetale Risiken oder wurden nicht ausreichend ausgeführt; D = Es gibt Beweise für ein Risiko bei Anwendung für menschliche Feten, aber der potentielle Nutzen des Arzneistoffes überwiegt; X= Das mit dem Gebrauch des Medikaments einhergehende Risiko überwiegt eindeutig den positiven Nutzen (Meadows 2001, Briggs, Freeman et al. 2012).

Tabelle 19: Medikamente in der Therapie des SLE während der Schwangerschaft
(Baer, Witter et al. 2011)

So sollte bei einer bereits vor der Schwangerschaft begonnenen medikamentösen Therapie mit Hydroxychloroquin, die weitere Einnahme auch über den Verlauf der Schwangerschaft hinweg aufrecht gehalten werden. Bei einem Wiederaufflammen eines Lupus während einer Schwangerschaft hingegen ist in der Regel eine Kombinationstherapie mit Hydroxychloroquin, niedrig dosiertem Prednison, Azathioprin und Methylprednisolon indiziert. Dabei gilt Azathioprin bei einer Therapie mit nichtsteroidalen Präparaten als das bevorzugte Medikament, da die fetale Leber noch nicht dazu in der Lage ist im Rahmen der Verstoffwechslung den Wirkstoff in seine aktive Form zu überführen (Baer, Witter et al. 2011, Ostensen, Khamashta et al. 2006, Clowse, Magder et al. 2005). Es konnten jedoch auch hier bereits Assoziationen mit einer IUGR und einer erhöhten Abortrate beobachtet werden (Baer, Witter et al. 2011, Clowse, Magder et al. 2005, Fine, Barnett et al. 1981).

Eine medikamentöse Therapie mit hochdosiertem Prednison und Cyclophosphamid ist den schweren Lupuskomplikationen vorbehalten, da sie ebenfalls mit signifikanten Schwangerschaftskomplikationen einhergeht. So werden zu den Folgen einer hohen Steroiddosis bei Lupuspatienten eine Bluthochdruckentstehung, eine Präeklampsie, eine Frühgeburt, sowie eine Wachstumsretardierung und ein Gestationsdiabetes gezählt. Da sich dieser Tatbestand jedoch bisher nicht auf die Therapiefolgen anderer Leiden verallgemeinern ließ, wurden die Folgen bisher eher mit einem niedrigen Risiko für die fetale Entwicklung assoziiert (Baer, Witter et al. 2011, Briggs, Freeman et al. 2012). Prednison wird dabei vor anderen Corticosteroiden bevorzugt, da es größtenteils durch die Plazenta inaktiviert wird und sich somit nicht auf den Fetus auswirken kann (Baer, Witter et al. 2011).

Des Weiteren besteht bei positiv getesteten Antiphospholipid Antikörpern ein erheblich erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Präeklampsie und eines Aborts. Daher wird bei den Betroffenen zur Prävention eine prophylaktische Kombinationstherapie aus ASS und/oder mit niedermolekularem Heparin empfohlen. An Hand der Bestimmung des Anti-Faktor Xa Wertes kann nachfolgend die Wirksamkeit der Therapie kontrolliert werden (Herold 2011c). Jedoch ist

auch hier in den seltenen Fällen einer unkontrollierbaren Situation, eine sofortige Geburts-einleitung zur Verhinderung weiterer Schäden indiziert. Dabei sollte nach Möglichkeit die Antikoagulation mit Heparin aufrecht gehalten sowie nach Bedarf auch eine Lungenreifung medikamentös gefördert werden (Baer, Witter et al. 2011).

Eine optimale Therapie für die Behandlung des intrauterinen Herzblocks konnte bisher nicht etabliert werden. Eine retrospektive Studie zeigte hingegen, dass gegebenenfalls eine Therapie mit Hydroxychloroquin das Risiko senken könnte (Baer, Witter et al. 2011, Izmirly, Kim et al. 2010). Die Durchführung weiterer Studien zur Prüfung des Sachverhalts ist daher wichtig.

Eine Schwangerschaft bei Lupus Patientinnen wird als Hoch-Risiko-Schwangerschaft eingeschätzt (Madazli, Yuksel et al. 2013). Der Großteil der Schwangerschaften verläuft jedoch ohne größere Komplikationen für Mutter und Kind, so dass Patientinnen heutzutage nicht mehr generell von einem Kind abgeraten werden muss. Dies ist jedoch nur auf Grund einer sorgfältigen Planung, einer Abschätzung der Risikofaktoren sowie einer interdisziplinären Überwachung in einer – vorzugsweise dementsprechend spezialisierten – Klinik möglich. Auf Grund der therapeutischen Möglichkeiten beträgt die 10-Jahresüberlebensrate der von SLE betroffenen Patienten heutzutage $\geq 90\%$. Die häufigsten Todesursachen sind letztendlich Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, unkontrollierbare Infektionen, eine Urämie, neurologische Komplikationen sowie Thromboembolien (Herold 2011c).

4.2.2 Einfluss der Höhenlage auf das intrauterine Wachstum

Die klinische Relevanz des Zusammenhangs zwischen einer Schwangerschaft und der mit einer Höhenlage assoziierten Hypoxie wird am eindrucklichsten von der Tatsache repräsentiert, dass die intrauterine Wachstumsretardierung mit einer dreifach höheren Inzidenz bei einer Höhenlage ($\geq 2500\text{m}$) im Vergleich zu einer Lage in Höhe des Meeresspiegels auftritt (Julian 2011).

Schon seit Jahren wird in vielen Bereichen erforscht, inwieweit die Exposition von schwangeren Frauen gegenüber unterschiedlichen Höhenlagen die physiologischen Prozesse im menschlichen Körper beeinflusst. Um die fetale Sauerstoffversorgung in größerer Höhe über dem Meeresspiegel gewährleisten zu können, muss es innerhalb des mütterlichen und des fetalen Körpers zu einer Anpassung kommen. Die wenigen Daten, die bis 1999 Niermeyer et al vorlagen, ließen allgemein vermuten, dass die Höhenlage in der Regel gut kompensiert

werden konnte. Sie beschrieben zum einen fetale Schutzmechanismen zur Überbrückung einer kurzfristigen Hypoxie, wie zum Beispiel eine Beschleunigung der Herzfrequenz, zum anderen aber auch mütterliche Anpassungsreaktionen, wie eine Hyperventilation und eine Steigerung der kardiovaskulären Leistung. Gleichzeitig konnten jedoch auch vereinzelt nachträgliche Schwangerschaftskomplikationen wie frühzeitige Wehen oder auftretende Blutungen beobachtet werden (Niermeyer 1999).

Zudem wurde eine deutlich erhöhte Präeklampsierate mit einem bis zu 3-fachen Risiko verzeichnet (Julian 2011).

Da jedoch nicht alle Mütter und Neugeborenen aus verschiedenen Volksgruppen in gleichem Maße betroffen sind, stellte Moore die Hypothese auf, dass die Gründe dafür eventuell in einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Insuffizienz des mütterlichen Sauerstofftransportes liegen. Diese tritt bei dem Versuch auf, dem erhöhten Sauerstoffbedarf in der Höhe gerecht zu werden (Moore 2003).

Bei einer Untersuchung von Blutproben aus der Nabelschnur von Neugeborenen aus unterschiedlich hoch gelegenen Gegenden in Bolivien (La Paz 3600m und Santa Cruz 400m) wurde 1986 von Ballew et al dokumentiert, dass bei Kindern aus größerer Höhenlage eine höhere Hämoglobinkonzentration und Hämatokrit sowie ein höherer Anteil an Hämoglobin F vorhanden ist, als bei den Neugeborenen aus Santa Cruz. Diese Werte konnten – trotz Unterschieden in der ethnischen Zugehörigkeit sowie Gebärfähigkeit – unabhängig von sozioökonomischem Status, Geburtsgewicht oder anderen Indikatoren bestimmt werden. Dadurch konnten Ballew et al auf eine Aktivierung der fetalen Erythropoese als Reaktion auf die intrauterine Hypoxie in größerer Höhe rückschließen (Ballew, Haas 1986).

Die meisten Studien zur Höhenforschung beziehen sich vor allem auf 3 Hauptregionen: den Himalaya, die Anden und die Rocky Mountains. So gehen Moore et al in ihren Studien schon zu Beginn davon aus, dass das Himalaya Gebirge, die Region ist, die am längsten von Menschen bewohnt und am wenigsten von der Außenwelt beeinflusst wurde. Bedingt durch die jahrelang bestehende Hypoxie, treten im Vergleich zu „akklimatisierten Neuankömmlingen“ seltener intrauterine Wachstumsverzögerungen auf, die neonatale Oxygenierung und die Herz-Lungenarbeitsumsetzung ist mit einem geringeren Sauerstoff-Diffusionsgradienten, einem vergrößerten Lungenvolumen und damit einhergehenden höheren Kapazitäten verbessert. Zusätzlich konnte ebenfalls beobachtet werden, dass vor allem die tibetanischen Frauen in erster Linie von einer Umverteilung des Blutes zu Gunsten des Kindes und nicht von einer erhöhten Sauerstoffpartial sättigung abhängig sind, um die uteroplazentare Sauerstoff-

versorgung gewährleisten zu können. Die sich über Generationen entwickelten Anpassungsreaktionen des Körpers bieten, im Vergleich zu Anpassungsmechanismen bei Zugereisten, einen gewissen Schutz für den Fetus (Moore, Niermeyer et al. 1998, Gilbert, Cummings et al. 1979).

Die genauen Mechanismen, die eine intrauterine Wachstumsretardierung in Höhenlage verursachen, sind noch nicht näher geklärt, da eine genaue Differenzierung des Einflusses der vielen Umweltfaktoren, der ethnischen Zugehörigkeit und der Höhe der Wohnlage der Mutter schwierig ist. Jedoch haben einige Studien in der Vergangenheit wiederholt gezeigt, dass auch eine alleinige chronische Sauerstoffdeprivation zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führen kann (Giussani, Phillips et al. 2001, de Grauw, Myers et al. 1986, Jacobs, Robinson et al. 1988). De Grauw et al beobachteten schon 1986 in einer Studie, dass es innerhalb von 3 Gruppen, die einer Hypoxie in jeweils unterschiedlichem Maße ausgesetzt waren, zu einer Absenkung des fetalen Gewichtes mit der Sauerstoffverfügbarkeit kam und dass dies nicht ausschließlich in der ebenfalls einhergehenden verminderten Nahrungsaufnahme begründet lag (de Grauw, Myers et al. 1986).

So reduziert die Höhenlage mehr als jeder andere Faktor, wie z.B. der Konsum von Nikotin, die kindliche Größe. Jensen und Moore konnten darüber hinaus zeigen, dass das Geburtsgewicht des Kindes bei einem Höhenanstieg pro 1000m um zirka 100g abnimmt (Jensen, Moore 1997). Zur weiteren Abgrenzung des Umwelteinflusses führten Giussani et al eine Studie in Bolivien durch, in der sie die Hypothese untersuchten, dass in Höhenlagen die Höhe der ausschlaggebende Faktor für das reduzierte und veränderte fetale Wachstum ist und nicht der maternale Status und der damit in der Regel verbundene bessere Ernährungszustand. Sie beobachteten, dass unabhängig vom Status der Mutter Kinder aus höher gelegenen Gebieten kleiner und leichter waren als Neugeborene aus tiefer gelegenen Städten. Lediglich der Kopfumfang der Neugeborenen war bei Müttern mit höherem Einkommen größer (Giussani, Phillips et al. 2001).

Bisher konnte nicht genau geklärt werden, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft es, bei einem Aufenthalt in größerer Höhe zu den fetalen Wachstumsstörungen kommt. Vermutet wurde auf Grund mehrerer Hinweise schon mehrfach, dass es sich dabei vor allem um die spätere Phase der Schwangerschaft, das 3. Trimenon, handelt, in der sich eine uteroplazentare Insuffizienz entwickelt, die nicht mehr durch mütterliche Anpassungsreaktionen kompensiert werden kann. So mutmaßten Giussani et al, dass der Umstand eines verminderten intrauterinen Blutflusses auf eine Reduktion des transplazentaren Sauerstoffgradienten und aktiver

Gefäßdilatoren zurückzuführen sei. Als Folge werden fetoplazentare Hormone und Gewebefaktoren ausgeschüttet, die für das fetale Gewebewachstum und die weitere Zelldifferenzierung in der späteren Schwangerschaft verantwortlich sind. Dazu zählten sie unter anderem Insulin, Thyroxin, Cortison und den Insulin-like Growth Factor (IGF). So heißt es weiterhin: „Pregnancy at high altitude may also alter the fetal plasma concentrations of binding proteins and the sensitivity of fetal tissues to these hormones and/or factors. The sparse available data suggest that up-regulation of IGF-binding proteins by chronic hypoxia may provide a mechanism operating in the human fetus to restrict IGF-mediated growth *in utero*. In addition, human fetal growth may be regulated directly by the availability of oxygen. Hence, a direct effect of reduced oxygen tension on mitotic rate cannot be ruled out.“ (Giussani, Phillips et al. 2001)

Für eine weitere Differenzierung führten Giussani et al später Studien an Hühner-Embryonen durch. Diese boten die einmalige Möglichkeit die Entwicklung eines Fetus unter hypoxischen Bedingungen, unabhängig von der maternalen Ernährung und einer eventuellen Plazentainsuffizienz, zu beobachten. So wurden befruchtete Eier verschiedenen Inkubationsbedingungen ausgesetzt, um die Entwicklung in größerer und auf Meereshöhe zu imitieren, so wie die mögliche Reversibilität der Hypoxieinduzierten Effekte zu überprüfen. Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit ein separat herrschender Unterdruck, wie er ebenfalls in größerer Höhe vorliegt, unabhängig von der Sauerstoffsättigung der Luft das fetale Wachstum beeinflusst. Die Ergebnisse zeigten, dass in Höhenlage tatsächlich ein verminderter Sauerstoffpartialdruck im fetalen Blut vorliegt. So wurde das fetale Wachstum durch die Hypoxie nicht nur deutlich gemindert, es wurde auch beobachtet, dass es zu einer weniger stark ausgeprägten Wachstumsretardierung bei den Feten kam, deren Mütter schon höhenakklimatisiert waren. Des Weiteren zeigte sich, dass die befruchteten Eier aus Höhenlage bei Inkubation auf Meereshöhe ein vergleichsweise verstärktes Wachstum an den Tag legten. Bei einer zusätzlichen Sauerstoffsubstitution konnte sogar eine höheninduzierte fetale Wachstumsretardierung vollständig abgewendet werden. Giussani et al kalkulierten anhand ihrer Ergebnisse, dass die Effizienz des Wachstums wahrscheinlich nicht durch die Hypoxie beeinträchtigt wurde, sondern ein deutlicher Einbruch in der Nutzung der Ressourcen zum Gewebeaufbau vorlag. Der zu Grunde liegende Mechanismus ist bis heute noch nicht geklärt, jedoch vermuteten Giussani et al, dass es durch den Sauerstoffentzug zu einer Beeinträchtigung der Adenosintriphosphat (ATP)-Synthese sowie der Regulation von wichtigen endokrinen Wachstumsfaktoren kommt (Giussani, Salinas et al. 2007).

Ein weiterer zu beachtender Faktor ist der unterschiedliche zeitliche Umfang eines Aufenthalts in Höhenlage. So konnte beobachtet werden, dass über mehrere Generationen hinweg eine Adaptation an die erhöhte Lage stattfindet, die das fetale Wachstum unterstützt (Zamudio, Droma et al. 1993). Innerhalb der am längsten beheimateten Populationen wurde, im Vergleich zu der eher kürzer ansässigen Bevölkerung, der geringste Abfall im Geburtsgewicht vermerkt. In einer vergleichenden Studie zwischen Han Chinesen und tibetanischen Frauen wogen die tibetanischen Neugeborenen im Durchschnitt 300-500g mehr, wurden seltener zu früh geboren und verzeichneten auch insgesamt eine geringere Sterblichkeitsrate als die Kinder der Han Chinesinnen (Moore, Young et al. 2001). Auch diese physiologischen Mechanismen sind bisher nicht vollständig geklärt. Ebenfalls ist unklar, ob es sich dabei um eine Entwicklung von fetaler, maternaler oder beider Seiten handelt. Jedoch vermutete Moore, dass sich die Anpassung über eine verstärkte Durchblutung der Arteria uterina äußert (Moore 2003). Diese Hypothese wurde noch weiter durch Studien von Zamudio et al. bestätigt. Diese zeigten, dass die Gründe für die Schutzmechanismen zur Gewährleistung der maternalen Sauerstoffzufuhr eher in der fetoplazentaren Einheit als bei genetischen Einflüssen zu suchen seien, da die Plazenta zwar dazu in der Lage ist, sich an neue Umstände zu adaptieren, dabei jedoch nicht unbedingt dauerhafte Veränderungen in Mutter und Kind hervorruft (Zamudio, Postigo et al. 2007).

Studien zeigten schon 1994, dass es zu einer Veränderung der plazentaren Durchblutung durch Adaptationsprozesse der Plazenta kommt. So erhöht sich zum einen das kapilläre Volumen zum anderen kommt es durch eine Ausdünnung der villösen Membran zur Steigerung der Diffusionskapazität des Sauerstoffs. Diese Beobachtungen wurden jedoch 2004 von Mayhew revidiert, der sich einen Überblick über mehrere Studien unter anderem von Espinoza et al (Espinoza, Sebire et al. 2001) verschaffte, die plazentare Schnitte histomorphologisch untersuchten. Laut Mayhew schienen das Gesamtvolumen, die Oberfläche und die Länge der Villi in Höhenlage fortzubestehen oder reduziert zu sein, ohne mit einem gleichzeitigen Kalibersprung einherzugehen. „There is also agreement that there are no significant differences in capillary surface area or length. However, there are conflicting results regarding capillary volume and diameter. As regards indices of capillarization, the only factor consistently altered is the capillary surface density although several groups have reported increases in volume density.“ (Mayhew 2003)

Als mögliche Erklärung für diese Diskrepanzen in den verschiedenen Studien stellte er die Vermutung auf, dass die Veränderungen auf verschiedene Umweltfaktoren, teilweise auch

unabhängig von der Hypoxie, zurückzuführen sind. Außerdem führte er an, dass viele der beobachteten Veränderungen ebenfalls im Zusammenhang mit einer Eisenmangelanämie auftreten würden, die ebenfalls eine Form der maternalen präplazentaren Hypoxie darstellt (Mayhew 2003, Kadyrov, Kosanke et al. 1998, Huang, Zhang et al. 2001). So schilderte er weiter, dass ein möglicher Störfaktor die Scherströmung ist, die unter anderem mit dem durch die Höhenlage bedingt erhöhten Hämatokrit, assoziiert ist (Mayhew 2003, Zamudio, Wheeler et al. 2002). Diese Scherkräfte verursachen eine vermehrte Freisetzung des Vascular endothelial growth factors (VEGF) und eine Veränderung in der Regulation der zellulären Haftkomplexe (Mayhew 2003, Conklin, Zhong et al. 2002).

Trotz vieler Studien konnte bisher nicht genau geklärt werden, inwieweit eine intrauterine Wachstumsretardierung in erster Linie durch eine Hypoxie oder doch durch genetische Anpassungsvorgänge beeinflusst wird. Letzteres würde auch bedeuten, dass sehr ausgeprägte Wechselwirkungen zwischen Mutter und Fetus stattfinden (Krampl 2002). Beall et al entdeckten zwar schon 1994 ein Gen bei einer einheimischen tibetanischen Volksgruppe, das einen Einfluss auf die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes nimmt und damit eventuell einen Selektionsvorteil bei einem Leben in Höhenlage darstellt (Beall, Blangero et al. 1994). Doch auch bis heute sind die in die Adaptionsprozesse involvierten Gene nicht vollständig identifiziert und geklärt, so dass in Zukunft umfangreiche Studien unternommen werden müssen, um die natürliche Selektion und die Auswirkungen auf verschiedene Volksgruppen weiter untersuchen zu können. Beall schreibt 2007: „The study of natural selection at high altitude is entering an era of linking genomics, genetics, molecular biology and physiology to understand what makes an organism better able to function, survive and reproduce – fit in the Darwinian sense – under the chronic lifelong stress of high-altitude hypoxia.“ (Beall 2007)

Neuere Studien von Dávila et al untersuchten, in wieweit sich Zytokine auf das fetale Wachstum auswirken, deren Level sich durch chronische Hypoxie verminderten. Dabei fanden sie im Vergleich zu der europäischen Bevölkerung, eine ausgeprägtere Reduktion der IL-1 β Werte in der späten Schwangerschaft der über mehrere Generationen in den Anden lebenden Bevölkerung. IL-1 β nimmt als Vasodilatator einen positiven Einfluss auf den intrauterinen Blutfluss und wirkt somit eventuell ebenfalls einer Wachstumsverzögerung entgegen (Davila, Julian et al. 2011). Es sind jedoch weitere direkte Messungen der IL-1 β Aktivität in der Arteria uterina und Evaluationen notwendig um zu erfahren, ob es sich vielleicht tatsächlich um eine

genetische Variante bei der Bevölkerung in den Anden handelt, die sowohl die Zytokin-Produktion als auch die Aktivität betrifft.

Des Weiteren ist auch die Bedeutung des oxidativen Stresses im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft in Höhenlage noch nicht vollständig geklärt. Oxidativer Stress kennzeichnet einen Zustand, bei dem die Balance, die im physiologischen Zustand zwischen der Entstehung zytotoxischer Radikalmoleküle (ROS) und den Entgiftungsmechanismen besteht, aus dem Gleichgewicht geraten ist. Während einzelne Strukturen abgebaut und ersetzt werden können, führt dieser Zustand bei vielen Molekülen zu massiven irreversiblen Schäden und leitet die Apoptose der Zelle ein. Bedingt durch die Höhenlage, der damit assoziierten chronischen Hypoxie und teilweise auch bestehenden uteroplazentaren Ischämie sind die Feten intrauterin einem erhöhten oxidativen Stress ausgesetzt. Julian et al untersuchten kürzlich, inwieweit die Bevölkerung in den Anden Schutzmechanismen spezifisch gegen diesen Stress entwickelt hat, da die Anzahl der SGA-Kinder, relativ zu anderen Völkern gesehen, eher klein ist. Dazu maßen sie die Aktivität unterschiedlicher enzymatischer Marker in verschiedenen Höhen und registrierten eine Erhöhung von zwei antioxidativen Enzymen, sowohl der Katalase als auch der Superoxid-Dismutase. Somit konnten sie die Hypothese weiter stützen, dass auch auf diesem Wege eine Adaptation gegen eine höhenassoziierte intrauterine Wachstumsverzögerung stattfindet (Julian, Vargas et al. 2012).

Ebenso befassten sich weitere genetische Untersuchungen mit dem Einfluss des Einzelnukleotid - Polymorphismus (englisch Single Nukleotid Polymorphism, SNP) auf das fetale Geburtsgewicht. Im Gegensatz zu einer Mutation, die meist neu auftritt, werden SNPs als genetische Varianten eines einzelnen Basenpaares in einem DNA Strang weiter vererbt. Dazu wurden von Bigham et al die Beziehung zwischen dem maternalen PRKAA1 SNP Genotyp und Genexpressionsmustern im Allgemeinen, insbesondere aber im Zusammenhang mit der Stoffwechselregulation am Beispiel der wachstumsretardierenden Effekte der Höhenlage untersucht. So wurde eine Kohorte aus europäischen und aus den Anden stammenden Frauen zusammengestellt und 63 SNPs von 16 Genregionen, die der natürlichen Selektion zugesprochen werden, auf Assoziationen mit dem kindlichen Geburtsgewicht untersucht. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass Varianten innerhalb der maternalen Gene, die für die Regulation der Sauerstoffsensibilität, der metabolischen Homöostase und der der vaskulären Kontrolle verantwortlich sind, das fetale Wachstum, das Geburtsgewicht und damit auch die Anpassung der in den Anden lebenden Frauen beeinflusst (Bigham, Julian et al. 2014).

4.2.3 Der Einfluss von Hyperthermie

Ein weiterer Punkt in der Ätiologie der intrauterinen Wachstumsretardierung ist der Einfluss von Wärme auf das fetale Wachstum. Eine Einschränkung des kindlichen Wachstums durch höhere präpartale Umgebungstemperaturen wurde bereits 1971 durch Alexander & Williams beschrieben (Alexander, Williams 1971 zit.n., Anthony, Scheaffer et al. 2003).

Eine Hyperthermie ist definiert als eine „Überwärmung des Körpers gegen die Tendenz des Wärmeregulationszentrums“ (Roche Lexikon Medizin, 2003). Dabei muss zwischen physiologischen Prozessen, wie dem Auftreten von Fieber auf Grund des Einflusses von Pyrogenen, einer künstlich, gezielt erzeugten Überwärmung im Rahmen einer Therapie und pathologischen zentralen Formen durch eine Störung des Regulationszentrums differenziert werden (Roche Lexikon Medizin, 2003).

Als homoiothermes oder auch gleichwarm genanntes Lebewesen, versucht der menschliche Körper bei höheren Außentemperaturen mit Hilfe physiologischer Gegenmaßnahmen zur Erhaltung der organischen Funktionen beizutragen. Dabei kommt es bereits bei einem Temperaturanstieg von zirka 1° Celsius zu einer Aktivierung der peripheren und zentralen Wärmerezeptoren einhergehend mit einer Aktivierung des hypothalamischen Regulationszentrums. Im Bemühen, die Temperatur konstant zu halten, erfolgt eine Dilatation der peripheren Gefäße mit Umverteilung des Blutvolumens zu Ungunsten der inneren Organe (Rowell 1983 zit.n., Bouchama, Knochel 2002). Durch einen ebenfalls gleichzeitig eintretenden Beginn der Schweißsekretion kommt es zu einem Verlust von Wasser und Salz. Abhängig von der Höhe der Wasserdampfsättigung der Umgebungsluft kann der Körper nun durch Verdunstung effektiv gekühlt werden (Sommer, 2006).

Im gleichen Zug der Kompensationsmechanismen werden ebenfalls das Herzminutenvolumen und die pulmonale Ventilation erhöht (Rowell 1983 zit.n., Bouchama, Knochel 2002).

Bedingt durch die Umverteilung des Blutes und die kardiovaskulären Anpassungsreaktionen, entstehen innerhalb der Gefäße vermehrt Stoffwechselprodukte wie hochreaktive Sauerstoff- und Stickstoffverbindungen, die wiederum zu Veränderungen der Gefäßwand und einer damit einhergehenden Hyperpermeabilität führen. Auf diese Weise wird eine weitere Verstärkung der metabolischen Abläufe bewirkt, die eine weitere Hypotension bedingen (Bouchama, Knochel 2002).

Besteht für den Körper jedoch keine hinreichende Möglichkeit zur Wärmeabgabe, kommt es zu einer starken Erhöhung der Körpertemperatur über 40°C und bei weiterer Dekompensation zu einem nachfolgenden Kreislaufversagen.

Schwangere verfügen bereits physiologisch über eine höhere Körpertemperatur und neigen daher wohl auch am ehesten zu ausgeprägten körperlichen Stressreaktionen. Strand et al führten vier Gründe für eine größere Wärmeempfindlichkeit an: (1) die Kerntemperatur steigt aufgrund einer erhöhten Fettablagerung an; (2) das Verhältnis der Oberfläche zur Masse nimmt ab, so dass die Kapazität Wärme abzugeben durch Schwitzen vermindert ist; (3) die Gewichtszunahme erhöht gleichzeitig auch die Wärmeproduktion und (4) der Fetus trägt mit seinem Körperbau und seinem Metabolismus zum maternalen Wärmestress bei. (Strand, Barnett et al. 2011, Wells, Cole 2002)

Die Plazenta nimmt bei der fetalen Thermoregulation eine besondere Rolle ein. Da sie nicht nur das zentrale Organ zum Nährstoffaustausch, sondern auch im maternalen und fetalen Wärmeaustausch ist, kann sie die fetale Wärme über verschiedene Mechanismen ableiten. Intrauterin nimmt der Fetus dadurch die Rolle eines poikilothermischen Lebewesens ein. Durch die Versorgung mit Prostaglandinen durch die Plazenta wird gleichzeitig die eigene fetale Aktivierung der aktiven Wärmeproduktion unterdrückt. Erst nach Geburt und Trennung von der Plazenta und dem damit einhergehenden Abbau ihrer Metaboliten wird das Neugeborene zur eigenen Wärmeproduktion angeregt und nimmt ab diesem Zeitpunkt die Rolle eines homoiothermen Lebewesens ein (Schroder, Power 1997). So schildern Edwards et al: „A temperature difference of about 0.5°C is required to bring the rate at which heat is produced in the foetus into balance with the rate at which it is dissipated to the mother. This close coupling of the foetus to the mother may be regarded a heat clamp, which effectively prevents the foetus from independently controlling its bodytemperature before birth. Pathways for the transfer of heat are the umbilical circulation and through the foetal skin, amniotic fluid and uterine wall.“ (Edwards, Saunders et al. 2003)

Die umbilikale Blutzirkulation gilt mit einem bis zu 85%tigen Anteil von den genannten als am ehesten für die fetale Wärmeabgabe verantwortlich. Jedoch scheint der Wärmeaustausch weniger effizient zu sein als erwartet. Dies ist am ehesten auf den Gegenstrom in den Nabelschnurgefäßen und den kleine Gefäßen in der Plazenta zurückzuführen. Dabei gehören zu den Faktoren, die mit einer reduzierten plazentaren Durchblutung einhergehen neben dem Einfluss von Wärme durch starke körperliche Betätigung, auch bei kurzer Übungszeit, induzierter Wärmestress bei hypertensiven Patienten sowie Fieber. Vor allem in ausgedehnten Hyperthermiephasen wird vermutet, dass die reduzierte Durchblutung des Uterus und der Plazenta zu einer Reduktion von fetalen Geburtsgewichten beiträgt (Laburn, Mitchell et al. 1992 zit.n., Edwards, Saunders et al. 2003).

Bereits 1979 wurden von Arora et al Studien zu hitzeinduzierten pathologischen Veränderungen der Plazenta an Ratten durchgeführt. In den Ergebnissen konnten, abhängig vom Zeitpunkt der Wärmezufuhr während der Schwangerschaft, verdickte und schwerere Plazenten sowie eine degenerierte Dezidua basalis gezeigt werden. Eine direkte Erklärung ließ sich jedoch nicht sofort ableiten. Daher wurde bereits zu diesem Zeitpunkt eine gestörte uterine Durchblutung mit reduziertem Nährstoffaustausch zwischen Fötus und Mutter vermutet. Das skeletale Wachstum zeigte in erster Linie Anomalien um den 10.Tag der Schwangerschaft herum, welche durch eine am ehesten dort angesiedelte Hitzeempfindlichkeit des mesenchymalen Gewebes bedingt ist. Jedoch konnten die einzelnen Beobachtungen auch insgesamt mit dem Zustand der allgemeinen Wachstumsretardierung in Einklang gebracht werden (Arora, Cohen et al. 1979).

Zusätzlich führten Arora et al erneut einen bereits früher geäußerten Verdacht an, dass die Wärmeeinwirkung ebenfalls indirekte Effekte durch Veränderungen des maternalen Stoffwechsels haben könnte (Arora, Cohen et al. 1979). Um den Einfluss der steigenden Wärme auch im Rahmen des Klimawandels zu untersuchen, wurden im Rahmen einiger Studien in erster Linie schwangere Schafe über unterschiedlich anhaltende Zeiträume verschiedenen Umgebungstemperaturen ausgesetzt, wobei sich die Höhe der Umgebungstemperatur von Studie zu Studie unterschied und die Definition der „hohen Temperatur“ ebenfalls uneinheitlich gehandhabt wurde. Die physiologischen Reaktionen der Schafe scheinen dabei am ehesten denen einer schwangeren menschlichen Frau zu ähneln (Anthony, Scheaffer et al. 2003). Dabei ist zu beachten, dass die Interpretation einiger Studienergebnisse erschwert ist, da die meisten Lebewesen, auch wenn sie ebenfalls homoiotherm sind, unterschiedliche Ausgangskörpertemperaturen haben, die optimal auf ihren Metabolismus abgestimmt sind. So liegt die physiologische Körpertemperatur bei Meerschweinchen z.B. bei 39,5°C und bei Schafen bei 39°C. Daher ist innerhalb der Studien zu Hyperthermie anstelle einer definierten absoluten Gradzahl immer von einer Erhöhung der Temperaturschwelle von wenigen Grad über der eigentlichen Körpertemperatur auszugehen. Zudem ist die Schädigungsschwelle auch deutlich abhängig vom Zeitpunkt der Exposition, so dass sich für jedes Gewebe, bedingt durch seinen spezifischen Entwicklungszeitpunkt, ein Zeitraum mit einem einzigartigen Schwellenwert ergibt (Edwards, Saunders et al. 2003).

Der Großteil der von einer Wachstumsretardierung betroffenen Feten zeigt ein asymmetrisches Wachstum, das oft mit plazentaren Faktoren und einer am ehesten gleichzeitig einhergehenden mangelnden Nährstoffzufuhr assoziiert ist (Anthony, Scheaffer et al. 2003).

Dabei ist vor allem die erste Hälfte der Schwangerschaft von Bedeutung, da sich hier hyperthermische Bedingungen stärker auf das fetale Wachstum auszuwirken scheinen. Wie den folgenden Tabellen aus Anthony et al zu entnehmen ist, konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die erhöhten Außentemperaturen eine Hypoxie und Hypoglykämie sowie eine Reduktion des Gewichtes auf fetaler Seite bedingen (Thureen, Trembler et al. 1992 zit.n., Anthony, Scheaffer et al. 2003)

Model/timing	Placental mass (g)	Fetal mass (g)	Fetal oxygenation	Fetal glycaemia
Human IUGR pregnancies	↓	↓ 32–48%	↓ 33–38%	↓
Ovine experimental models				
Maternal undernutrition				
Early to mid-gestation	↔	↔	?	?
Early to late gestation	↓ 15–25%	↓ 22–45%	?	?
Late gestation	↓ or ↔	↓ or ↔	↔	↓ 63%
Maternal overnutrition				
Early to late gestation	↓ 36–45%	↓ 28–38%	↓ 30%	↓ 21%
Glucocorticoid administration				
Late gestation	↓ 25%	↓ 17–31%	↔	↔
Placental embolization				
Late gestation	↓ 27–49%	↓ 15–66%	↓ 14–44%	↓ 0–50%
Carunclectomy				
Early to late gestation	↓ 51–58%	↓ 31–37%	↓ 24%	↓ 34%
Maternal hyperthermia				
Early to late gestation	↓ 58–64%	↓ 47–59%	↓ 22%	↓ 37%
Mid- to late gestation	↓ 53–58%	↓ 17–27%	?	?

↔ No increase or decrease from control values.

Tabelle 20: Effekte der IUGR auf die plazentare & fetale Masse, Oxygenierung & Glykämie (Anthony, Scheaffer et al. 2003).

Diese Tatsache lässt sich am ehesten auf die ebenfalls festgestellte Reduktion der Nabelvenendurchblutung zurückführen, wie dies auch in Studien von Ferrazzi und Rigano nachgewiesen werden konnte und in der folgenden Tabelle dargestellt wird. Unklar ist jedoch weiterhin, ob auch der arterielle Blutfluss zum Uterus vermindert ist (Ferrazzi, Rigano et al. 2000, Rigano, Bozzo et al. 2001 zit.n., Anthony, Scheaffer et al. 2003).

Model/timing	Uterine artery blood flow (ml min ⁻¹)	Umbilical vein blood flow (ml min ⁻¹)	Umbilical vein blood flow (ml min ⁻¹ kg ⁻¹)
Human IUGR pregnancies	?	↓ 28%	↓ 45–49% ^a
Ovine experimental models			
Maternal undernutrition			
Early to mid-gestation	?	?	?
Late gestation	↓ 30%	↔	?
Maternal overnutrition			
Early to late gestation	↓ 42%	↓ 47%	↓ 15%
Glucocorticoid administration			
Late gestation	?	?	?
Placental embolization			
Late gestation	↓ 27–45%	↓ 21–33%	↓ 0–39%
Carunclectomy			
Early to late gestation	↓ 60%	↓ 43%	↔
Maternal hyperthermia			
Early to late gestation	↓ 33–58%	↓ 52–62%	↓ 27%

^a = Fetal mass estimated from ultrasound measurements of abdominal circumference (Ferrazzi, Rigano et al. 2000, Rigano, Bozzo et al. 2001)

↔ No increase or decrease from control values.

Tabelle 21: IUGR und die Durchblutung der uterinen Arterie und der Nabelschnurvene (Nabelschnurvenen Durchblutung normiert für die fetale Masse) (Anthony, Scheaffer et al. 2003)

So ist die reduzierte Nabelvenendurchblutung ebenso mit einer reduzierten Sauerstoff- und Glukoseaufnahme kombiniert, so dass der Gradient zwischen dem maternalen und fetalen Sauerstoff- und Glukosegehalt im Blut erhöht ist (Anthony, Scheaffer et al. 2003, Marconi, Paolini et al. 1996, Pardi, Cetin et al. 1992). Anthony et al vermuteten die Ursachen dafür in einer eventuellen Reduktion der Plazentagröße, einer direkten Störung der Sauerstoffdiffusion oder der metabolischen Adaptationsprozesse des Fetus (Anthony, Scheaffer et al. 2003). Des Weiteren zeigt sich die Aminosäureaufnahme gestört, wobei für die Aufnahme der Aminosäuren, im Gegensatz zum Transport von Sauerstoff und Glukose, aktive Transportmechanismen benötigt werden. Eine nur teilweise beeinträchtigte Übertragung spezifischer Aminosäuren wie Leucin und Phenylalanin lässt vermuten, dass einzelne Transportsysteme mehr als andere betroffen sind (Anthony, Scheaffer et al. 2003, Paolini, Marconi et al. 2001).

Die Untersuchung der passiven und aktiven plazentaren Transportfähigkeit im Rahmen der Entstehung der intrauterinen Wachstumsretardierung bedarf jedoch weiterer Studien. Dabei bieten in erster Linie Tierstudien die Möglichkeit, sich weitere Einblicke zu verschaffen (Anthony, Scheaffer et al. 2003).

Model/timing	UmbV O ₂ uptake	UmbV glucose uptake	UmbV amino acid uptake
Human IUGR pregnancies	↓	?	↓ 30%
Ovine experimental models			
Maternal undernutrition			
Early to mid-gestation	?	?	?
Late gestation	↔	↓ 54%	?
Maternal overnutrition			
Early to late gestation	↓ 25%	↓ 35%	?
Glucocorticoid administration			
Late gestation	?	?	?
Placental embolization			
Early to late gestation	↓ 21%	↓ 29%	?
Carunclectomy			
Early to late gestation	↓ 59%	↓ 42%	?
Maternal hyperthermia			
Early to late gestation	↓ 59%	↓ 48–60%	↓ 27–69%

↔ No increase or decrease from control values.

Tabelle 22: IUGR und die Sauerstoff-, Glukose- und Aminosäureaufnahme (Effekte beobachtet in der Nabelschnurvene) (Anthony, Scheaffer et al. 2003)

Dreiling et al beobachteten bereits 1991 im Rahmen ihrer Studien zu endokrinen und metabolischen Veränderungen unter Wärmeeinwirkung, dass der uterine Blutfluss bei schwangeren Schafen bei einem Anstieg der Kerntemperatur um 1°C um 20 bis 30% abfiel. Gleichzeitig konnten Anstiege von 60 und 100% im Serum an Oxytocin und ADH Hormon Leveln beobachtet werden. Diese Effekte konnten auch auf induziertem Wege durch eine Belastung mit Salz, antidiuretischem Hormon oder Oxytocin nachgeahmt werden. „These results are consistent with the following hypothesis: heat stress stimulates the release of maternal antidiuretic hormone or oxytocin, which reduces uterine blood flow and causes a shift in fetal metabolism from anabolic to catabolic pathways.“ (Dreiling, Carman et al. 1991)

Im Rahmen weiterer durchgeführter histologischer Untersuchungen u.a. von Padmanabhan et al konnte beobachtet werden, dass die Plazenten innerhalb der mit 42 Grad hyperthermen Gruppe ein signifikant leichteres Gewicht als die Kontrollgruppe aufwiesen. Mikroskopisch zeigten sich in dieser Gruppe sowohl Verdickungen, Hyalinisierungen sowie teilweise lymphozytische Infiltrationen der Dezidua basalis, als auch Riesenzellen, degenerierte Glykogenzellen sowie zunehmende zystische Formationen. Zudem gehörten zu den weiteren Merkmalen eine perivaskuläre Fibrose sowie eine Gefäßarmut (Padmanabhan, Al-Menhali et al. 2005). An Hand dieser Erkenntnisse sahen sich Padmanabhan et al in ihrer These bestätigt,

dass die hitzeinduzierten pathologischen Veränderungen der Plazenta zur fetalen Wachstumsretardierung beitragen (Padmanabhan, Al-Menhali et al. 2005).

Im Rahmen des Klimawandels und den zu beobachtenden Veränderungen in den letzten Jahren, gewinnt die Untersuchung des Wärmeeinflusses auf schwangere Frauen zunehmend an Relevanz. Die Daten sind bisher noch eher spärlich, jedoch zeigte sich bereits in einigen Tierstudien, dass eine starke Wärmebeeinflussung Frühgeburten begünstigt (Dadvand, Basagana et al. 2011, Dreiling, Carman et al. 1991).

Zur weiteren Überprüfung einiger Hinweise zu einem möglichen Zusammenhang steigender Frühgeburtsraten und dem Verlauf der Jahreszeiten, folgerten Strand et al 2011 anhand eines Reviews, dass nicht nur sehr hohe, sondern auch niedrige Außentemperaturen einen signifikanten Einfluss haben könnten. Die Daten hinsichtlich der höheren Temperaturen überwiegen jedoch. Unklar sind weiterhin die genaue Grundlage und die eventuell zusätzliche Einflussnahme durch andere, bisher noch unbekannte Variablen (Strand, Barnett et al. 2011).

In einigen anderen Studien wurde berichtet, dass eine Wärmebeanspruchung Wehen auslösen kann (Khamis, Shaala et al. 1983 zit.n., Dadvand, Basagana et al. 2011) und Parameter wie Oxytocin und Prostaglandinen aufweist, die ebenfalls weheninduzierend wirken können (Dreiling, Carman et al. 1991 zit.n., Dadvand, Basagana et al. 2011).

Des Weiteren wurden zum Zeitpunkt der Stressreaktion erhöhte Werte an Hitzeschock-Proteinen, wie HSP-70 nachgewiesen, die unter anderem in Zusammenhang mit einer Frühgeburtslichkeit gebracht werden (Dadvand, Basagana et al. 2011).

In direktem Zusammenhang mit der Erhöhung der Umgebungstemperaturen ist es insbesondere für Schwangere besonders wichtig, ihren Flüssigkeitshaushalt ausgeglichen zu halten. So stellten Stan et al die Theorie auf, dass es durch eine Hydrierung der Schwangeren zu einer erhöhten intrauterinen Durchblutung und einer damit einhergehenden reduzierten Ausschüttung von antidiuretischem Hormon und Oxytocin kommt. Jedoch erwiesen sich ihre erhobenen Daten als nicht umfassend genug, um ihre Theorie sicher zu bestätigen. Stattdessen offenbarten sie sogar außer bei dehydrierten Studienteilnehmerinnen, ganz im Gegenteil überhaupt keinen Vorteil (Stan, Boulvain et al. 2013).

Letztendlich ist festzuhalten, dass die globale Erwärmung einige ernstzunehmende Konsequenzen für die Gesundheit hat. Die genauen Auswirkungen sind jedoch weitestgehend noch nicht erforscht (Carolan-Olah, Frankowska 2014). So kann Wärme einer von vielen ätiologischen Faktoren sein, der einen Einfluss auf das intrauterine Wachstum oder eine

frühzeitige Geburt mit retardiertem Längenwachstum hat. Jedoch ist diese Situation nicht nur akut durch ein retardiertes Wachstum von Bedeutung, sondern hat auch, bedingt durch die drohende Frühgeburtlichkeit, Auswirkungen auf die zukünftige körperliche und kognitive Entwicklung des Kindes nach Geburt (Dadvand, Basagana et al. 2011, Carolan-Olah, Frankowska 2014).

4.2.4 Toxische Einflüsse

Teratogene sind Substanzen oder Bedingungen, die die physiologische Entwicklung eines Kindes bereits im Mutterleib stören und zu Geburtsdefekten führen können. So gelten als die vier Hauptfolgen einer Teratogenexposition: der Tod, Malformationen, Wachstumsstörungen und funktionale Defizite. Dabei gilt nach dem Prinzip der Dosis-Wirkungsbeziehung: umso größer die Dosis, umso größer die zu erwartende Antwort. Ebenso bestimmen der Zeitpunkt sowie die Art der Aussetzung die Form und Schwere der Antwort. Maternale und fetale Gene sowie Teratogene können dabei abweichende Entwicklungen verursachen (Streissguth 1997).

4.2.4.1 Alkohol

Zu den im Alltag gebräuchlichen toxischen Stoffen gehört der Alkohol, der ein bekanntes Teratogen ist und dessen Genuss weitgehende Effekte auf den Fetus haben kann. Dabei hängt das Ausmaß unter anderem von verschiedenen Faktoren wie Zeitpunkt und Menge ab (Abel, Hannigan 1995).

Dies gilt insbesondere für das Ethanol (C_2H_5OH), das in alkoholischen Getränken enthalten ist. Ethanol wird nach dem Verzehr beinahe im gesamten, größtenteils jedoch im oberen Gastrointestinal-Trakt resorbiert. Dabei unterliegt sowohl die Resorption, als auch die Geschwindigkeit der eigentlichen Elimination erheblichen interindividuellen Schwankungen (Mortimer, Müller et al. 2014).

Die Leber als zentrales Entgiftungsorgan verstoffwechselt viele durch die Nahrung anfallende Nährstoffe. Da dabei für den Organismus auch toxisch wirkende Metabolite entstehen können, verfügt der Körper über zahlreiche Reparatur- und Entgiftungsmechanismen. Diese greifen auch beim Verzehr und der Metabolisierung von Alkohol. Die Elimination des Alkohols erfolgt dabei nicht nur über die Leber, sondern auch in Anteilen von zirka 2-3% über die Lunge und zu

1-2% über die Nieren. Nachgewiesen wurde die Aktivität einer fetalen Alkoholdehydrogenase bisher erst im Alter von 2 Monaten, erst im Alter von 5 Jahren wird die volle Enzymfunktionsfähigkeit erreicht (Pikkarainen, Raiha 1967 zit.n., Löser 1994).

Nach dem Verzehr von Alkohol erfolgt bei Erwachsenen der durchschnittliche Abbau mit zirka 0,15 Promille/h – unabhängig vom Spiegel. Dabei schwankt die Eliminationsrate abhängig vom Gewöhnungsgrad des Alkoholverzehrs von 0,39 Promille/h bei Alkoholikern bis 0,1 Promille/h bei Nicht-Alkoholikern und beträgt bei Frühgeborenen sogar nur 0,074 Promille/h (Idanpaan-Heikkila, Jouppila et al. 1972 zit.n., Löser 1994).

Die Eliminierungsrate ist bei Frauen gegenüber Männern vermindert, dadurch sind bereits bei vergleichsweise kleiner Trinkmenge bei einer schwangeren Frau höhere Spiegel beim Kind zu verzeichnen. Löser vermutete, dass die Alkoholeliminierungsrate von den Alkoholdehydrogenasen in der gastrischen Mukosa abhängig ist (Löser 1994). Diese These konnte 2002 durch Parlesak et al weiter unterstützt werden.

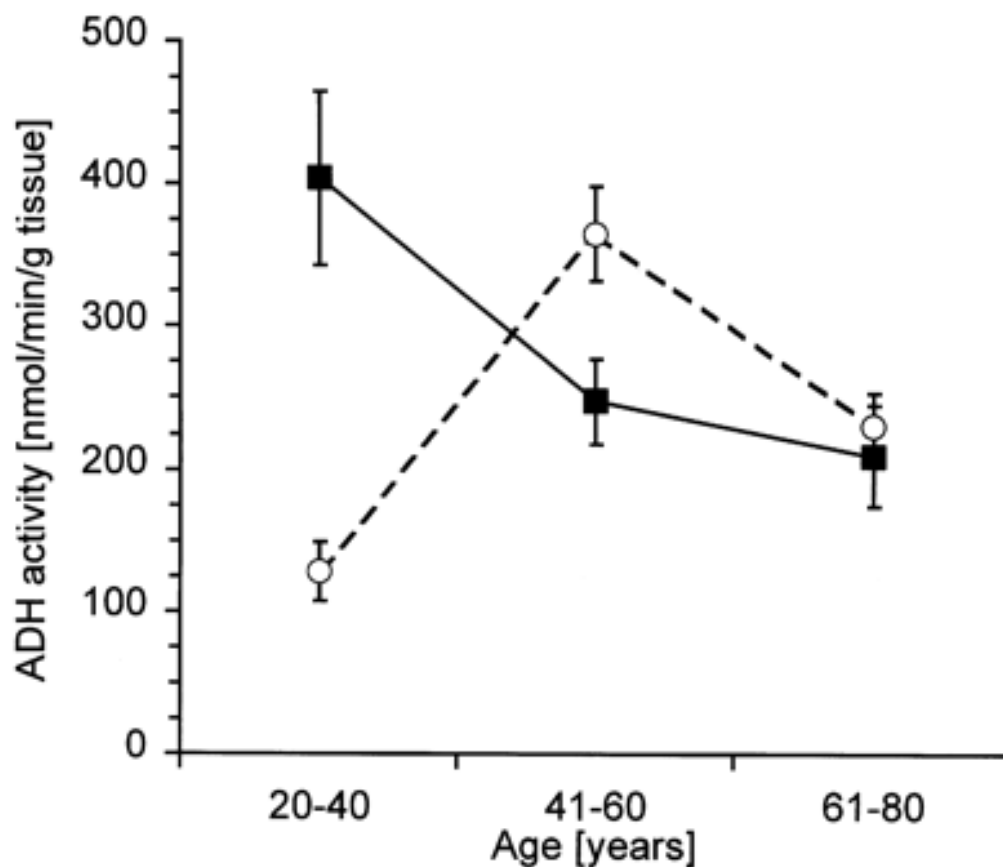


Abbildung 9: Interaktion der Effekte (Alter und Geschlecht) auf die Aktivität der ADH

Die Biopsien stammen aus Magenschleimhautbiopsien von Probandinnen (○, gepunktete Linie; $n = 36$) und Probanden (▪, durchgehende Linie; $n = 39$) mit niedrigem Alkoholkonsum (<0.4 g/kg Körpergewicht/Tag) und keiner Einnahme von H_2 Antagonisten. Die Werte sind im Mittel angegeben. (Parlesak, Billinger et al. 2002)

Wie in dem Diagramm (Abb.9) ersichtlich, verzeichneten sie in ihrer Studie dazu vor allem bei jüngeren Frauen im Alter von 20-40 Jahren niedrigere Aktivitätslevel der Enzyme als bei männlichen Teilnehmern derselben Altersgruppe (Parlesak, Billinger et al. 2002).

Eine deutliche Minderung der ADH-Aktivität bei hohem Alkoholkonsum und eine somit erhöhte Bioverfügbarkeit des Alkohols vor allem im weiblichen Körper wurden ebenfalls von Frezza et al dokumentiert (Frezza, di Padova et al. 1990). In anderen vorangegangenen Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht beobachtet werden. Studien in China zeigten keine Unterschiede zwischen den Alkoholdehydrogenasen männlicher und weiblicher Probanden (Lai, Chao et al. 2000). Parlesak et al mutmaßten daher, dass eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse in den ethnischen Differenzen und in der nicht passenden Altersgruppierung von Männern und Frauen begründet lag. (Parlesak, Billinger et al. 2002)

Bei einem Fetus hingegen, wird die Elimination nicht nur durch die noch nicht reif ausgebildeten Alkoholdehydrogenasen verzögert, sondern die mit Amnionflüssigkeit gefüllte Amnionhöhle wirkt ebenfalls als Zeitpuffer. Die Aktivität der fetalen Alkoholdehydrogenasen beträgt im Vergleich zu einem Erwachsenen nur 3-4% (Löser 1994).

Nach dem Flüssigkeitsmosaikmodell von Alberts von 1983 bestehen alle biologischen Membranen aus einer Doppelschicht von Lipiden, in die Proteinmoleküle eingebaut sind. Auf Grund des Aufbaus besteht „unter physiologischen Bedingungen eine schnelle laterale Diffusionsfähigkeit der Moleküle an jeder Membranseite [...]“ (Löser 1994) Dabei ist die Fluidität der Membran vor allem abhängig vom Cholesterol- und Phospholipidgehalt und den Umgebungsbedingungen, die die mechanische Stabilität der Membran maßgeblich beeinflussen. Unter akutem Alkoholverzehr kommt es zu einem Anstieg der ungesättigten Fettsäuren und damit der Fluidität (Löser 1994, Goldstein 1987). Bei chronischer Alkoholeinwirkung hingegen finden im Rahmen der Toleranzentwicklung zelluläre Anpassungsvorgänge statt, die zu einer Abnahme der Fluidität und somit letztendlich zu einer verminderten Alkoholbindung mit Schutz des Zytoplasmas vor der schädigenden Einwirkung

des Alkohols führen (Löser 1994, Goldstein 1987). Erst bei Entzug der Noxe kommt es wieder zu einem erneuten Toleranzverlust (Löser 1994).

Durch gewohnheitsmäßiges Trinken steigt zunächst die Metabolisierungsfähigkeit, bevor es im Verlauf bei chronischem Konsum wieder zu einer Abnahme des Alkoholabbaus durch eine sinkende Stoffwechselleistung mit höheren Alkohol- und Acetaldehyd-Konzentrationen im Blut kommt. Die Leber kann sich durch adaptive Vorgänge in intrazellulären Organellen wie dem endoplasmatischen Retikulum auf einen erhöhten Metabolismus und eine Enzyminduktion einstellen. Zu einem zügigeren Ethanolabbau gehört auch die Enzyminduktion des Mikrosomal-Ethanoloxidierenden Systems (MEOS). Mit dem schnellen Abbau ist jedoch auch gleichzeitig ein vermehrter Anfall an Acetaldehyd assoziiert (Löser 1994, Lieber 1984). Dieses Abbauprodukt ist stärker toxisch als Alkohol und kann somit weitere Zellschäden hervorrufen (Löser 1994).

Biochemisch betrachtet wird der Ethanolabbau zu einem Großteil mit Hilfe einer Alkoholdehydrogenase (ADH) katalysiert. Im ersten Reaktionsschritt wird Ethanol zu Acetaldehyd oxidiert. Dabei entsteht das reduzierte Nicotinamidadenindinukleotid (NADH) als Reaktionsprodukt (Löffler, Petrides et al. 2007). Die Oxidation von Alkohol mittels der Alkoholdehydrogenase kann zwar verschiedene Stoffwechseleffekte von Alkohol erklären, sie kann jedoch nicht die Toleranz und eine Anzahl an, mit dem Alkoholismus assoziierten, Störungen begründen. Durch die Entdeckung des „Microsomal ethanol-oxidizing system“ (MEOS) konnte wesentlich zur Aufklärung beigetragen werden. Die physiologische Rolle des Systems umfasst die Glukoneogenese von Ketonen, den Fettsäurestoffwechsel und die Entgiftung von Fremdstoffen wie Alkohol. Bei einem chronischen Alkoholkonsum wird die Aktivität des MEOS, mit einem einhergehenden Anstieg an CytochromP450 - insbesondere an CYP2E1, gesteigert. Die Induktion geht mit einer Proliferation des endoplasmatischen Retikulums einher. Zudem ist die gesteigerte Alkohol Oxidation ebenfalls mit einer Induktion des Stoffwechsels anderer Drogen assoziiert, so dass eine erhöhte Toleranz entsteht (Lieber 1999).

So bewirkt MEOS beim Erwachsenen unter physiologischen Bedingungen den Alkoholabbau zu 25-60%. 1996 durchgeführte Studien von Carpenter et al untersuchten den Hauptenzymbestandteil des MEOS, das CYP2-E1, ein Bestandteil des Cytochrom P-450 Systems. Sie konnten dabei eine aktive Form dieses Enzyms in der menschlichen fetalen Leber nachweisen. Dieses wies jedoch nur eine Leistungsfähigkeit von ungefähr 12-27% des erwachsenen Systems auf und zeigte ebenfalls eine Induzierbarkeit bei einer Behandlung mit Xenobiotika wie Alkohol.

Die CYP2-E1 Level erhöhten sich im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe um das 2-fache (Carpenter, Lasker et al. 1996).

Im Gegensatz zur erstgenannten chemischen Reaktion der Alkoholdehydrogenase kann der Körper nicht von dieser Oxidation mittels Energiegewinn profitieren. Eher kommt es hier unter Sauerstoffverbrauch zur Bildung von Sauerstoffradikalen, die einen oxidativen Stress verursachen. Dabei läuft eine Lipidperoxidation ab, d.h. eine chemische Umwandlung von Lipiden durch reaktiven Sauerstoff, der zu entsprechenden Membranschädigungen führt und letztlich die Apoptose von Leberzellen begünstigt. Gleichzeitig kann das Zwischenprodukt Acetaldehyd Proteinaddukte bilden, die als antigene Strukturen Immunprozesse auslösen. So kommt es zur Bildung von Zytokinen und Umwandlungsprozessen, die wiederum zu einer zunehmenden Fibrosierung der Leber führen. Die im Laufe der Metabolisierung ebenfalls entstehenden Reaktionsprodukte NADH und Acetat führen einerseits zur Hemmung einiger Reaktionsabläufe wie der Glukoneogenese und der Betaoxidation, stimulieren andererseits jedoch die Ketonkörper- und Fettsäuresynthese und damit auch die Triacylglycerinbildung. Infolgedessen kommt es zu einer intrazellulären Akkumulation von Triacylglycerinen. Mögliche Komplikationen, die aus beschriebener Stoffwechsellage entstehen können, sind eine Hypoglykämie, eine Lactat- und Ketoazidose sowie eine intrazelluläre Proteinakkumulation (Löffler, Petrides et al. 2007).

Zu dem bereits erwähnten adaptiven Anstieg des Alkoholstoffwechsels trägt unter anderem ein von Yuki und Thurmann 1980 als „Swift increase in alcoholmetabolism“ (SIAM) bezeichnetes Phänomen bei. „Das SIAM System wird in seiner Aktivität durch eine Reihe von Variablen reguliert. Dosis, Zeit und genetische Disposition spielen eine Rolle. [...] Durch Stimulation der Atmungskette wird wahrscheinlich die NADH-Reoxidation und damit die Produktionsrate von NAD gesteigert, die nun für die Alkoholoxidation über die Alkoholdehydrogenase zur Verfügung steht.“ (Yuki, Thurman 1980 zit.n., Löser 1994)

Interessanterweise zeigten die bisherigen Ergebnisse, dass nicht alle Menschen, sondern nur zirka 70%, ein SIAM-System besitzen (Löser 1994). Ebenso konnte beobachtet werden, dass die Fähigkeit zur Steigerung der Alkoholmetabolisierungsfähigkeit bei Mäusen und Ratten ein vererbbares Merkmal ist. Untersuchungen mit Inzucht unter Sprague-Dawley Ratten führten zur Entwicklung neuer Stämme, die am ehesten als (1) SIAM empfänglich mit einer Erhöhung der Metabolisierungsfähigkeit nach mehrfachen Alkoholexpositionen und als (2) nicht SIAM

empfindlich charakterisiert werden können, bei denen sich die Metabolisierungsrate nicht veränderte (Thurman 1980 zit.n., Bradford, Rusyn 2005).

Im physiologischen Zustand besteht ein Gleichgewicht zwischen der Entstehung zytotoxischer Radikalmoleküle (ROS) und den Entgiftungsmechanismen. Gerät dieses Gleichgewicht durcheinander, werden die Zellen dem sogenannten oxidativen Stress ausgesetzt. Während einzelne Strukturen abgebaut und ersetzt werden können, führt dieser Zustand bei vielen Molekülen zu massiven irreversiblen Schäden und leitet die Apoptose der Zelle ein (Löffler, Petrides et al. 2007). Aus der oxidativen Phosphorylation in den Mitochondrien entsteht die intrazelluläre Hauptquelle an ROS. Weitere Enzyme wie die Xanthin Oxidase und die NADPH-Oxidase können ebenfalls ROS im Cytoplasma produzieren. Ein Bestandteil dieses Systems wird durch Entzündungssignale aktiviert. Dazu gehören einige externe Faktoren wie UV-Licht, chemische Reagenzien, Zigarettenqualm, Drogen und Alkoholkonsum (Joya, Garcia-Algar et al. 2014, Zadak, Hyspler et al. 2009).

Die eigentlichen Kompensationsmechanismen sind allerdings bei einem Fetus noch nicht derart ausgeprägt wie bei einem erwachsenen Organismus. Die reduzierte Aktivität des fetalen Gewebes sowie die fehlende Ausprägung der Abwehrmechanismen können nicht nur zu strukturellen Fehlbildungen, sondern auch letztendlich zum Tode des Feten führen. Als einer der wichtigsten Angriffsorte ist zunächst die DNA zu nennen. Zum einen kann es durch eine Abwandlung der Desoxyribose zu DNA-Strangbrüchen kommen. Zum anderen wird durch die Veränderung, z.B. durch die vermehrte Methylierung von Histonen und die Vernichtung von Basenpaaren, die Entstehung von Fehlpaarungen und Mutationen gefördert. Es entstehen daraus im weiteren Prozess in ihrer Funktion beeinträchtigte oder gar funktionslose Biomoleküle (Löffler, Petrides et al. 2007).

Ein weiterer wichtiger Angriffspunkt der ROS sind die Proteine. Zur fetalen Proteinsynthese ist zunächst ein aktiver Aminosäuretransport über die Plazenta von der Mutter auf den Fetus notwendig. Dieser Transfer wird durch Alkohol vermindert (Löser 1994). In ihrer Primärstruktur bestehen Proteine aus einer Verknüpfung von Aminosäuren. Die sich daraus ergebende spezifische Aminosäuresequenz codiert für ein bestimmtes Protein. Jedoch entstehen erst aus der Faltung und der Ausbildung zahlreicher intramolekularer Bindungen die räumliche Struktur und die damit einhergehende volle Funktionsausbildung. Bestimmte Aminosäurereste, wie z.B. Methionin-, Histidin und Tryptophan, können durch Radikalmoleküle direkt modifiziert werden, so dass die betroffenen Proteine in ihrer Struktur und biologischen Aktivität gestört

werden. „So führt beispielsweise die Oxidation von Methionin 358 im aktiven Zentrum des α 1-Antitrypsins zu einer drastischen Abnahme der Hemmwirkung auf Elastase. Dies wiederum wird mit der Entstehung von Lungenemphysemen [...] in Verbindung gebracht“ (Löffler, Petrides et al. 2007).

Auch Kohlenhydrate sind gegenüber den reaktiven Sauerstoffspezies empfindlich, jedoch ist die Schädigung im Einzelnen noch nicht genau erforscht. Bei der sogenannten Lipidperoxidation werden vor allem die mehrfach ungesättigten Fettsäuren modifiziert. Da Radikale durch ein ungepaartes Elektron in der äußeren Hülle sehr reaktiv sind, reagiert das Alkylradikal sofort weiter mit Sauerstoffmolekülen aus der Umgebung. Die dabei entstehenden Lipid-Peroxyradikale reagieren weiter. Eine Kettenreaktion in Form einer Autooxidation wird in Gang gesetzt. Letztendlich kann die Stabilität und Funktionalität der Zellmembran auf diese Weise nicht mehr aufrecht gehalten werden und es kommt zum Zelltod (Löffler, Petrides et al. 2007).

Der Körper versucht, diesen zytotoxischen Radikalen durch verschiedene enzymatische und nicht-enzymatische Mechanismen entgegenzuwirken. Zunächst wird durch Einschränken von Reaktionen, die die Radikalbildung begünstigen, versucht, der Entstehung direkt präventiv vorzubeugen. Bei dieser Neutralisierung spielen die Cytochrom c-Oxidase und die Glutathion S-Transferasen eine wichtige Rolle. Kommt es dennoch zur Entstehung reaktiver Spezies, können verschiedene Enzyme, wie z.B. die Superoxid-Dismutase, die Katalase und die Glutathionperoxidase, diese unter anderem wieder in Wasser und molekularen Sauerstoff umwandeln (Löffler, Petrides et al. 2007).

Auf dem nicht-enzymatischen Wege hingegen arbeiten Antioxidantien wie die Vitamine C (Ascorbat) und E (α -Tocopherol), wobei sich Ascorbat als ein starkes Reduktionsmittel darstellt (Löffler, Petrides et al. 2007).

Ein weiterer Punkt ist der Einfluss von Alkohol auf die Aktivität und Freisetzung von Prostaglandinen in verschiedenen Geweben. Die pathogenetische Rolle ist noch nicht genauer geklärt. Es wurde beobachtet, dass es unter Alkoholenuss zu einem Prostaglandinanstieg kommt, jedoch ist unklar, ob dieser durch eine verminderte Aktivität der Prostaglandindehydrogenase oder eine verstärkte Synthese bedingt ist (Löser 1994). „Hohe Prostaglandinspiegel bedingen eine gesteigerte Produktion des zyklischen AMP (3,5-Zyklo-Adenosin-Monophosphat, ein ‚second messenger‘). Hohe c-AMP Spiegel können nun ihrerseits die Zellteilungsrate herabsetzen.“ (Pennington 1988 zit.n., Löser 1994).

Des Weiteren können Prostaglandine den Blutfluss von der Plazenta zum Fetus vermindern. Anton et al untersuchten 1990 an Mäusen die Auswirkungen von Alkohol auf die Prostaglandin-synthese und die eventuell dabei protektiven Effekte von Aminosalicylsäure (ASA). In der Studie zeigte sich eine zirka 20%tige Erhöhung der Prostaglandin- und Thromboxanproduktion unter Alkoholeinfluss. Ebenso konnte, – wie aus der folgenden Grafik ersichtlich – unter Gabe von Aspirin eine zirka 80-90%tige Reduktion der Produktion der beiden verzeichnet werden.

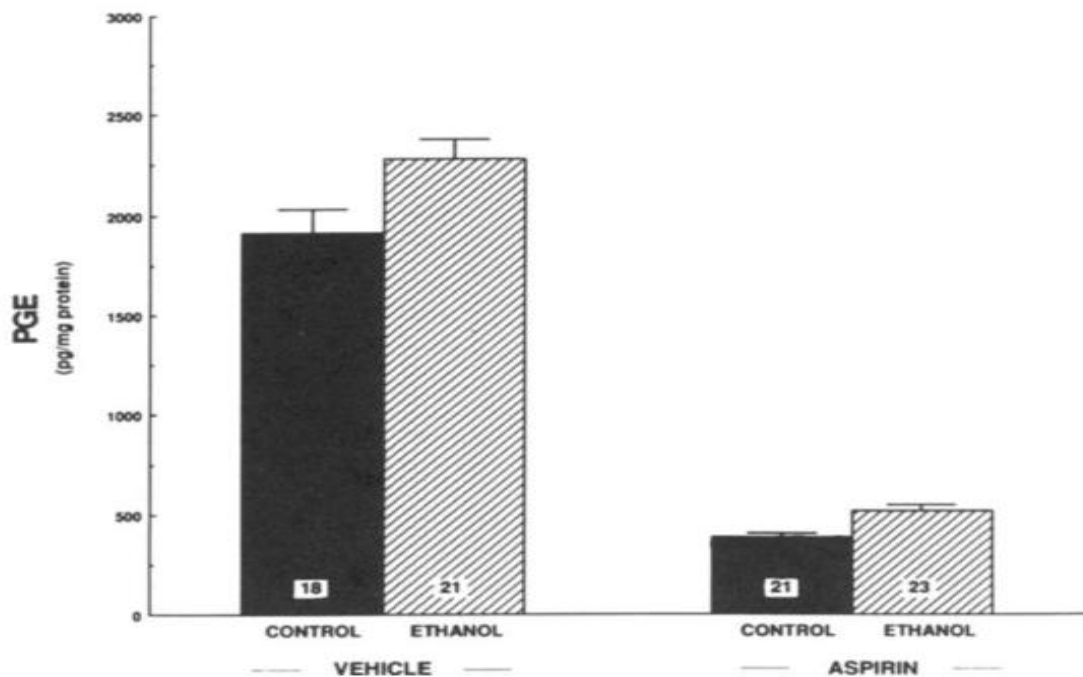


Abbildung 10: Der Effekt von Alkohol (5.8 g/kg i.g) auf die PGE Produktion in uterinen und embryonalen Gewebe 1 Stunde nach Aspiringabe (150 mg/kg s.c.) oder Plazeto Injektion am 10.Tag der Schwangerschaft. (Anton, Becker et al. 1990)

Welcher genaue Wirkmechanismus dahinter steht, ist weiterhin unklar. Diskutiert werden dabei sowohl die Rolle der Prostaglandine auf die uterine und plazentare Durchblutung, die in erster Linie hormonell reguliert wird sowie die Möglichkeit, dass die Prostaglandine einen direkten Effekt auf das embryonale Gewebe haben und somit ebenfalls eine intrauterine Wachstumsretardierung verursachen (Anton, Becker et al. 1990).

Der Alkohol kann zahlreiche physiologische Prozesse im Körper beeinflussen. Zur Erklärung der unterschiedlichen Ausprägung der Alkoholembryopathie sind nach Löser direkte und indirekte Wirkungen pathophysiologisch zu betrachten. Dazu gehören: „[...]Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs und des Energiehaushalts, Veränderungen im Protein-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, auch Veränderungen der Elektrolyte, der Spurenelemente und des Vitaminhaushalts.“ (Löser 1994) So ist der mütterliche Alkoholkonsum häufig ebenfalls mit organischen Leberschäden, Unterernährung, geändertem Ernährungsverhalten, Elektrolyt- und Spurenelementveränderungen assoziiert (Löser 1994). Dabei führt chronischer Alkoholkonsum vor allem zu einem Mangel an Zink, Magnesium, Selen und Calcium. Ersterem wird dabei eine besondere Relevanz zugesprochen, da Zink sowohl für den Aufbau der Alkoholdehydrogenase, als auch für die Protein- und DNA-Synthese relevant ist (Gordon, Gordon et al. 1981 zit.n., Löser 1994). Des Weiteren geht ein Alkoholmissbrauch häufig auch mit einer vermehrten Genussmittelaufnahme von z.B. Kaffee und Nikotin und Drogen- oder Medikamentenmissbrauch einher (Löser 1994).

4.2.4.2 Nikotin

Rauchen wird allgemein als einer der am ehesten modifizier- und verhinderbaren Gründe für eine intrauterine Wachstumsretardierung betrachtet. So konnte bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass maternaler Nikotinkonsum sowohl mit einer Frühgeburtlichkeit, als auch mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung und “Small for Gestational Age” Kindern assoziiert ist (Bickerstaff, Beckmann et al. 2012). Diese Ergebnisse konnten über die Jahre durch weitere Studien belegt werden. So führten in diesem Rahmen auch Zhang et al unter anderem Messungen an Neugeborenen in Brasilien durch. Dabei konnte gezeigt werden, dass Neugeborene, die gegenüber Tabakrauch exponiert sind, im Durchschnitt eine Reduktion des Geburtsgewichtes von 223,4g, der Körperlänge von 0,94cm und eine Abnahme des Kopfumfanges von 0,69cm aufweisen (Zhang, Gonzalez-Chica et al. 2011, Mund, Louwen et al. 2013).

Jedoch ist nach wie einer der nicht vollständig geklärten Punkte, ob sich das Rauchen zu einem bestimmten Zeitpunkt besonders kritisch auf das fetale Längenwachstum auswirkt oder ob durch frühzeitiges Reduzieren oder gar Aufhören die Folgen der Wachstumsrestriktion eingedämmt beziehungsweise abgeschwächt werden können. Zur weiteren Untersuchung dieses Sachverhaltes führten Iñiguez et al 2013 eine Verbundanalyse durch, in der sie eine

Assoziation zwischen mütterlichem Tabakkonsum nach der 12. Schwangerschaftswoche und einem beeinträchtigten fetalen Wachstum beobachteten. Übereinstimmend mit vorangegangenen Studien wurde vor allem eine signifikante Wachstumshemmung des Femurknochens ab ungefähr der Schwangerschaftsmitte, also in der zirka 18.-24. Woche verzeichnet. Ebenso wurden geringere Kopf- und Abdomenumfänge vermessen, wobei sich die Reduktion in einem weniger ausgeprägtem Maße zeigte (Iniguez, Ballester et al. 2013, Jaddoe, Verburg et al. 2007). So führten sie weiter aus: "With regard to the magnitude of the associations between maternal smoking and fetal development, we found the greatest association with FL (Femur length). This differential effect of exposure to tobacco smoke on fetal anthropometric measures has been previously reported and has also been found in animal experiments, suggesting that fetal exposure to toxins may have a greater effect on bone development or peripheral tissues than on fetal body volume or central organs." (Iniguez, Ballester et al. 2013, Esposito, Horn et al. 2008, Jaddoe, Verburg et al. 2007)

Im Verlauf der späteren Schwangerschaft machen sich in erster Linie die vaskulären Schäden an der Plazenta einhergehend mit einer insuffizienten Versorgung des Feten bemerkbar. Die Plazenta spielt bekanntermaßen nicht nur eine Rolle in der Nährstoffversorgung des Fetus, sondern leistet ebenfalls einen wichtigen Beitrag für den Hormonhaushalt und die Aufrechterhaltung des oxidativen Gleichgewichts. Durch den Tabakkonsum werden diese empfindlichen Abläufe jedoch gestört und es kommt zum oxidativen Stress und zur Lipidperoxidation (Mund, Louwen et al. 2013).

Bei Konsum von Tabak können Bestandteile des Rauches direkten Einfluss auf die fetale Entwicklung durch eine Folgekombination aus Hypoxie und freier Radikalaktivität nehmen. Die Hypoxie ist dabei bedingt durch erhöhte Carboxyhämoglobin-Werte (COHb). Diese verursachen eine geringere Sauerstofftransportkapazität und eine eingeschränkte Sauerstoff Be- und Entladung am fetalen Gewebe (Cole, Hawkins et al. 1972).

Ebenso ist der tabakbedingte vaskuläre Endothelschaden, der unter gegebenen Umständen eine gewisse Plazentainsuffizienz verstärkt und somit die weitere Versorgung des Fetus gefährdet, nicht zu vernachlässigen. Das Gefäßendothel hat zahlreiche Funktionen. Diese schließen die Regulierung des vaskulären Tonus, der Gefäßweite und somit die Stärke des Blutflusses ebenso mit ein, wie die Aktivierung von Gerinnungsabläufen und Entzündungsvorgängen. Eine endotheliale Dysfunktion entsteht durch einen Verlust der funktionalen Integrität des Endothels, einhergehend mit einer Reduktion der Stickstoffmonoxid-Produktion.

Dadurch bedingt kommt es zu einer reduzierten Vasodilatation, einer Zunahme in der Entzündungsreaktion der Gefäßwände und thrombotischer Ereignisse. So kann der endothelialen Dysfunktion zum einen eine niedrige Stickstoffmonoxid-Verfügbarkeit bei einer veränderten Expression der entsprechenden Enzyme oder ein beschleunigter Verbrauch zugrunde liegen (Quinton, Cook et al. 2008, Endemann, Schiffrin 2004). Bereits 1975 beobachteten Asmussen et al degenerative vaskuläre und zelluläre Veränderungen an den Umbilikalarterien rauchender Mütter (Asmussen, Kjeldsen 1975). Diese Beobachtungen wurden 1982 weiter durch Van der Veen et al unterstützt, bei deren Untersuchungen verschiedene Plazenten pathologische Veränderungen mit mangelhaft ausgeprägter zottiger Plazenta-, Gefäß- und Zellstruktur, einhergehend mit ebenfalls verminderter sekretorischer Aktivität aufwiesen (van der Veen, Fox 1982).

Ebenso konnte bei Betrachtung des kardiovaskulären Systems mehrfach beobachtet werden, dass es beim Rauchen der ersten Zigarette des Tages zu einem Anstieg sowohl des maternalen diastolischen Blutdrucks als auch der Herzfrequenz kommt (Quinton, Cook et al. 2008).

Im Rahmen des Tabakmissbrauchs muss auch die Bedeutung des Fruchtwassers noch weiter untersucht werden, da diesem durch antioxidative Mechanismen eine gewisse Pufferfunktion für den Fetus zugesprochen wird. So zeigte sich in einer Studie von Dittrich et al, dass das Fruchtwasser eine signifikante Verzögerung der LDL Oxidation bewirkt. Dazu vermuteten sie, dass Substanzen innerhalb des Fruchtwassers als eine Art Fänger der freien Radikale fungieren (Dittrich, Schibel et al. 2012).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Tabakrauch eine Ischämie und fetale Hypoxaemie verursacht (Cole, Hawkins et al. 1972), die maternale und fetale Konzentration an freien Radikalen erhöht (Niki, Minamisawa et al. 1993) und in den Eisen und Zinkstoffwechsel eingreift. Im Rahmen des Reinigungsprozesses von Radikalen werden sowohl die Reserven der Mutter als auch des Fetus an Antioxidantien und Zink dezimiert (Haste, Brooke et al. 1991). Zudem trägt der Tabakkonsum zu einer Mangelernährung durch eine Reduktion der Nährstoffaufnahme der antioxidativen Vitamine A, C und E und Zink bei. Dadurch ist bei einem gleichzeitig erfolgenden Alkoholkonsum auch das Potential der Radikalfänger für die nun entstehenden Radikale stark eingeschränkt. Dieser Umstand trägt auch zur Additivität der Effekte und zur begünstigten Entstehung eines FAS bei einem zeitgleich erfolgenden Alkohol- und Tabakkonsum bei (Abel, Hannigan 1995).

Wie der Konsum von Alkohol ist auch der Konsum von Tabakprodukten während der Schwangerschaft häufig mit Armut, niedrigen Bildungsabschlüssen, geringem sozialen Rückhalt und psychischer Belastung assoziiert, wobei sich jeder dieser Faktoren auch isoliert betrachtet perinatal ungünstig auswirkt. (Murphy, Dunney et al. 2013).

Daher ist es von besonderer Wichtigkeit, weiterhin die Aufklärung schwangerer Frauen und die vollständige Tabakabstinenz oder zumindest das bevorzugte Beenden des Rauchens vor der 12. Schwangerschaftswoche fortzuführen (Iniguez, Ballester et al. 2013).

4.2.4.3 Drogenmissbrauch

Ebenfalls zu bedenken und häufiger mit dem oben bereits genannten Lebensstil assoziiert, sind der Gebrauch anderer teratogener Substanzen wie Drogen und die Einflüsse von Medikamenten im Verlauf einer Schwangerschaft. Exemplarisch sollen hierzu im Folgenden kurz die Wirkungen von Antiepileptika wie Topiramat und der Drogenmissbrauch mit Kokain dargestellt werden.

Veiby et al untersuchten die Auswirkungen älterer und neuerer Antiepileptika auf das Wachstum des Feten. Die meisten betroffenen Frauen führen auf Grund einer diagnostizierten aktiven Epilepsie ihre medikamentöse Therapie auch über den Verlauf der Schwangerschaft hinweg fort, um eventuellen Krampfanfällen oder anderen Komplikationen vorzubeugen (Veiby, Daltveit et al. 2014). Dabei beobachteten sie, dass das mittlere Geburtsgewicht, die Länge und der Kopfumfang in der gegenüber Medikamenten exponierten Gruppe im Vergleich zu der Referenzgruppe vermindert waren. Dieser Zusammenhang wurde vor allem bei der Einnahme von Topiramat beobachtet. Das Geburtsgewicht war im Durchschnitt um 393g, die Körperlänge um 2,2cm und der Kopfumfang um 1,5cm vermindert. Das durchschnittliche Risiko für SGA war in der gegenüber Drogen exponierten Gruppe nur mäßig erhöht und erheblich erhöht bei der Exposition gegenüber Topiramat, auch in der Monotherapie. Die Kinder von medikamentös unbehandelten, an Epilepsie erkrankten, Müttern wiesen ein leicht erhöhtes Risiko für ein SGA Geburtsgewicht (10,3 vs. 8,9%) auf, aber das Risiko für den SGA Kopfumfang war mit dem der Referenzgruppe identisch (Veiby, Daltveit et al. 2014).

Die Auswirkungen einer Einnahme von antiepileptischen Medikamenten wie Topiramat werden nachfolgend in der Tabelle verdeutlicht. (Veiby, Daltveit et al. 2014)

Neonatal outcome	Reference <i>n</i> = 771,412		AED exposure in total <i>n</i> = 2,600		AED exposure maternal epilepsy <i>n</i> = 2,086			
	Mean		Mean	Mean diff. (CI) ^a	<i>p</i> value	Mean	Mean diff. (CI) ^a	<i>p</i> value
Growth parameters								
Birth weight (g)	3,501		3,426	75.0 (48.1–101.8)	<0.001	3,441	60.6 (32.8–88.4)	<0.001
Birth length (cm)	50.0		49.6	0.35 (0.21–0.49)	<0.001	49.6	0.31 (0.16–0.47)	<0.001
Head circumference (cm)	35.1		34.9	0.23 (0.14–0.32)	<0.001	34.9	0.22 (0.12–0.32)	<0.001
	%	% (no.)		Odds ratio (CI) ^b	<i>p</i> value	% (no.)	Odds ratio (CI) ^b	<i>p</i> value
Growth restriction								
Birth weight <2,500 g ^c	5.4	7.6 (198)		1.15 (0.94–1.41)	0.17	7.5 (157)	1.25 (1.00–1.57)	0.054
SGA birth weight <10th perc.	8.9	10.7 (278)		1.17 (1.03–1.33)	0.013	10.7 (223)	1.19 (1.03–1.36)	0.018
SGA birth weight <2.5 perc.	2.2	3.0 (77)		1.30 (1.03–1.63)	0.025	3.0 (63)	1.37 (1.06–1.76)	0.015
SGA head circ. <10th perc.	8.7	10.8 (277)		1.24 (1.09–1.40)	0.001	10.9 (225)	1.27 (1.10–1.46)	0.001
SGA head circ. <2.5 perc.	2.4	3.4 (87)		1.39 (1.12–1.72)	0.003	3.4 (70)	1.42 (1.12–1.80)	0.004

SGA small for gestational age according to percentile (perc.)

^a Mean difference with 95 % confidence interval (CI), independent samples *T* test

^b Odds ratio with 95 % confidence interval (CI), adjusted for maternal age, parity, smoking, and chronic maternal disease other than epilepsy

^c Additional adjustment for premature delivery

Tabelle 23: Risiko einer Wachstumsrestriktion bei Exposition gegenüber Antiepileptika
(Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe) (Veiby, Daltveit et al. 2014)

Der Gebrauch von Kokain während einer Schwangerschaft hat ebenfalls einige schwerwiegende Folgen – sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind. Dazu gehören auf maternaler Seite sowohl Herz- und Gefäßkomplikationen wie Herzrhythmusstörungen, Bluthochdruck und ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, als auch auf fetaler Seite eine eventuelle Plazentaablösung und neuronale Schäden bis hin zur Totgeburt (Maulik 2006).

Die Rolle der Plazenta ist bekanntermaßen vielseitig, jedoch ist ihre genaue Rolle bei der Einnahme von therapeutischen Medikamenten und Drogen bisher nicht genau erfasst. Da sie physiologisch betrachtet essentiell für eine optimale Versorgung des Fetus ist, bedeutet eine Interaktion mit möglichen Medikamenten zugleich eine Beeinträchtigung für das Wachstum und die Entwicklung des Kindes (Ganapathy 2011).

Auf Grund ihres anatomischen Aufbaus und ihrer hormonellen Strukturen wie Noradrenalin- und Serotonin-Transporter, bietet die Plazenta eine Angriffsfläche. Die Drogen blockieren die Funktion der Norepinephrin und Serotonin Transporter in der Plazenta und stellen dadurch ein

direktes Ziel für Kokain und Amphetamine dar (Nguyen, Tseng et al. 1999 zit.n., Ganapathy 2011). Auf Grund der Anwesenheit verschiedener Zielstrukturen für Kokain und Amphetamine in der Plazenta, liegt es nahe, dass die physiologischen Abläufe und Funktionen des Organs bei Substanzmissbrauch mit großer Wahrscheinlichkeit gestört werden. So führt eine Hemmung des placentaren Serotonin- und Norepinephrintransports durch die Drogen konsekutiv zu einer Erhöhung der Monoaminspiegel und somit zu einer verstärkten Vasokonstriktion und Uteruskontraktion. Dabei ist nicht nur die placentare Funktion beeinträchtigt, sondern es besteht auch die Gefahr der Frühgeburtlichkeit (Ganapathy 2011). Auf diese Weise würde der Plazenta nicht nur eine passive Rolle, sondern ebenfalls eine aktive und somit eine direkte Wirkungsbeziehung für Drogen wie Kokain zugesprochen (Ebd.)

Eine 2002 von Bada et al im National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network groß angelegte und durchgeführte Studie ergab, dass es unter Kokaineinnahme sowohl bei der Messung des Geburtsgewichtes, der Geburtslänge als auch des Kopfumfanges zu einer Verzögerung des Wachstums kam (Bada, Das et al. 2002).

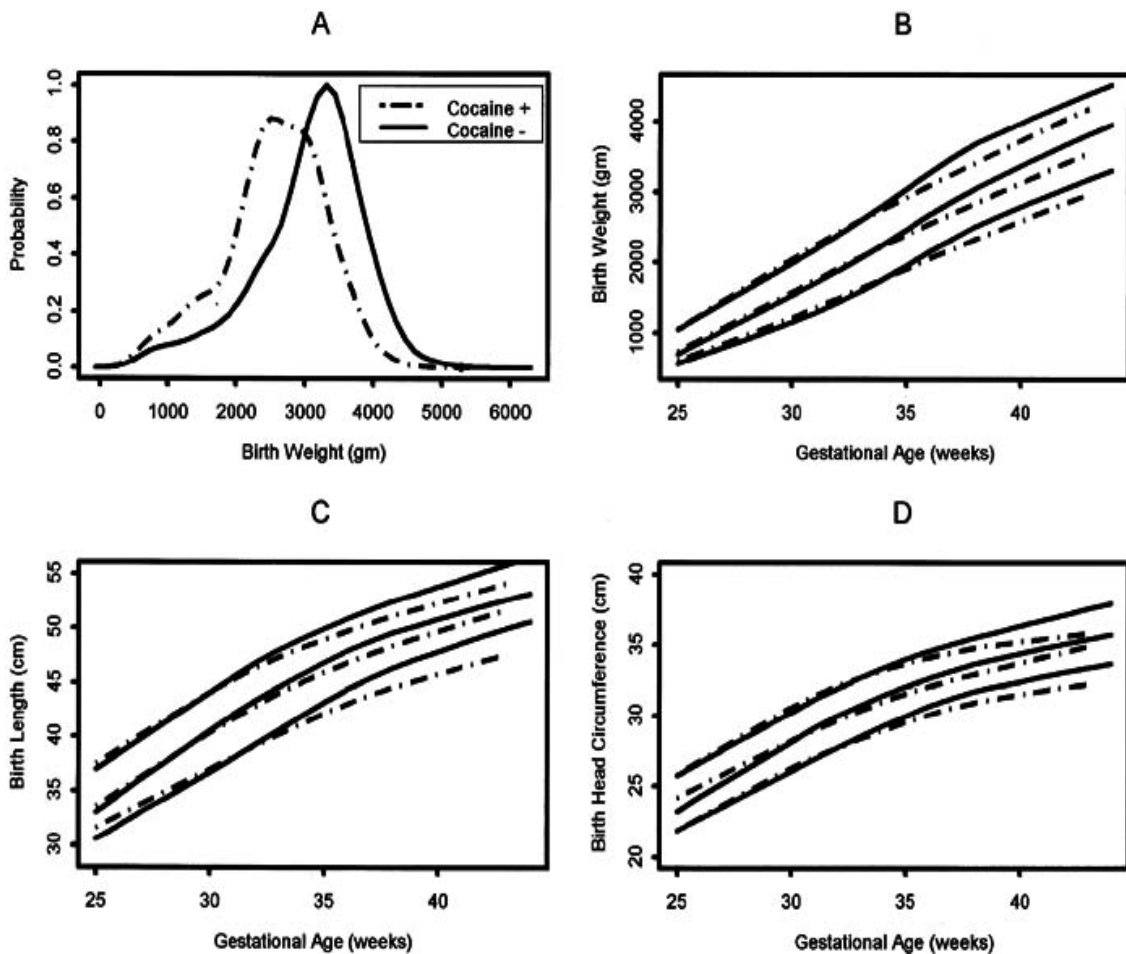


Abbildung 11: Der Einfluß von Kokain auf das intrauterine Wachstum

A) Verteilung des Geburtsgewichts bei Kokainexponierten Kindern (Kokain+) im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe (Kokain-). B–D) Geschätzte Perzentilen (10., 50., und 90.) für Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang im Schwangerschaftsverlauf für Kokain+ und die Kokain- Gruppe. (Bada, Das et al. 2002)

Dieser Tatbestand zeigte sich vor allem mit zunehmender Signifikanz abhängig vom Zeitpunkt der bereits bestehenden Schwangerschaft (Bada, Das et al. 2002). Nach der Kontrolle möglicher Störfaktoren bei einer weit fortgeschrittenen Schwangerschaft wurde eine Kokainexposition mit einer durchschnittlichen Reduktion des Geburtsgewichtes von 151g, einer Reduktion der Körperlänge um 0,71cm und eine Kopfumfangsverminderung um 0,43cm beobachtet (Ebd.).

Inwieweit die Wachstumsverzögerung und die fehlende Gewichtszunahme nur auf die Einnahme von Drogen zurückzuführen sind, bleibt weiterhin unsicher. Wie bereits erwähnt

sind weitere Störfaktoren, die häufig mit einem Alkohol-, Tabak- oder Drogenmissbrauch assoziiert sind, schwer abzugrenzen und bedürfen weiterer Abklärung und Aufklärung.

5 Fetale Pathologien (ungestörte Versorgung)

Die fetalen Ursachen einer Wachstumsstörung lassen sich nicht auf eine eingeschränkte fetomaternale Versorgung durch die Plazenta zurückführen.

Es sind endogene, auch genetisch genannte von exogenen, auch umweltbedingt genannten Ursachen zu unterscheiden. Oft jedoch ist ein Zusammenwirken beider nicht auszuschließen und eine unmittelbare Ursache schwer eruierbar.

5.1 Endogene Faktoren

5.1.1 Fehlbildungen

„Fehlbildungen sind als Resultat einer genetisch bedingten oder peristatisch verursachten Störung der embryonalen Entwicklung aufzufassen. Sie sind angeboren und irreversibel und äußern sich in Störungen der Morphogenese mit Abweichungen der Form oder in Störungen des Metabolismus, die außerhalb der normalen Variationsbreite liegen.“ (Hecht, Lunzenauer 1989)

Zu den endogenen Ursachen gehört jegliche Modifikation der Struktur von Chromosomen und Genen. So zählen zu den häufigsten genetischen Formen die Immundefekte und die metabolischen Störungen auf Grund von Enzymdefekten, wie beispielsweise der Phenylketonurie. (Hecht, Lunzenauer 1989). Diese lassen sich schwer von den umweltbedingten Fehlbildungen unterscheiden, da „das teratogene Agens zu einem Zeitpunkt auf den Embryo wirkt, zu dem den Frauen ihre Schwangerschaft meist noch gar nicht bekannt ist. Die Folgen eines teratogenen Agens hängen von verschiedenen Faktoren ab:

- Genetische Disposition (z.B. speziesbedingt)
- Qualität des Faktors,
- Einwirkungsdauer des Faktors,
- Dosis bzw. Intensität der Einwirkung,
- Stadium der Keimesentwicklung,
- Differenzierungsstadium eines Organs.“ (Hecht, Lunzenauer 1989)

Des Weiteren ist eine andere Einteilung der Fehlbildungen durch das morphologische Bild unter Berücksichtigung der Entstehung dieser Störungen möglich. Innerhalb dieser Einteilung wird ebenfalls erneut unter anderem zwischen Spaltbildungen und Hemmfehlbildungen unterschieden (Hecht, Lunzenauer 1989).

In der folgenden Abbildung werden zur Übersicht noch einmal der Einfluss und die Vielfältigkeit vor allem der exogenen Faktoren verdeutlicht.

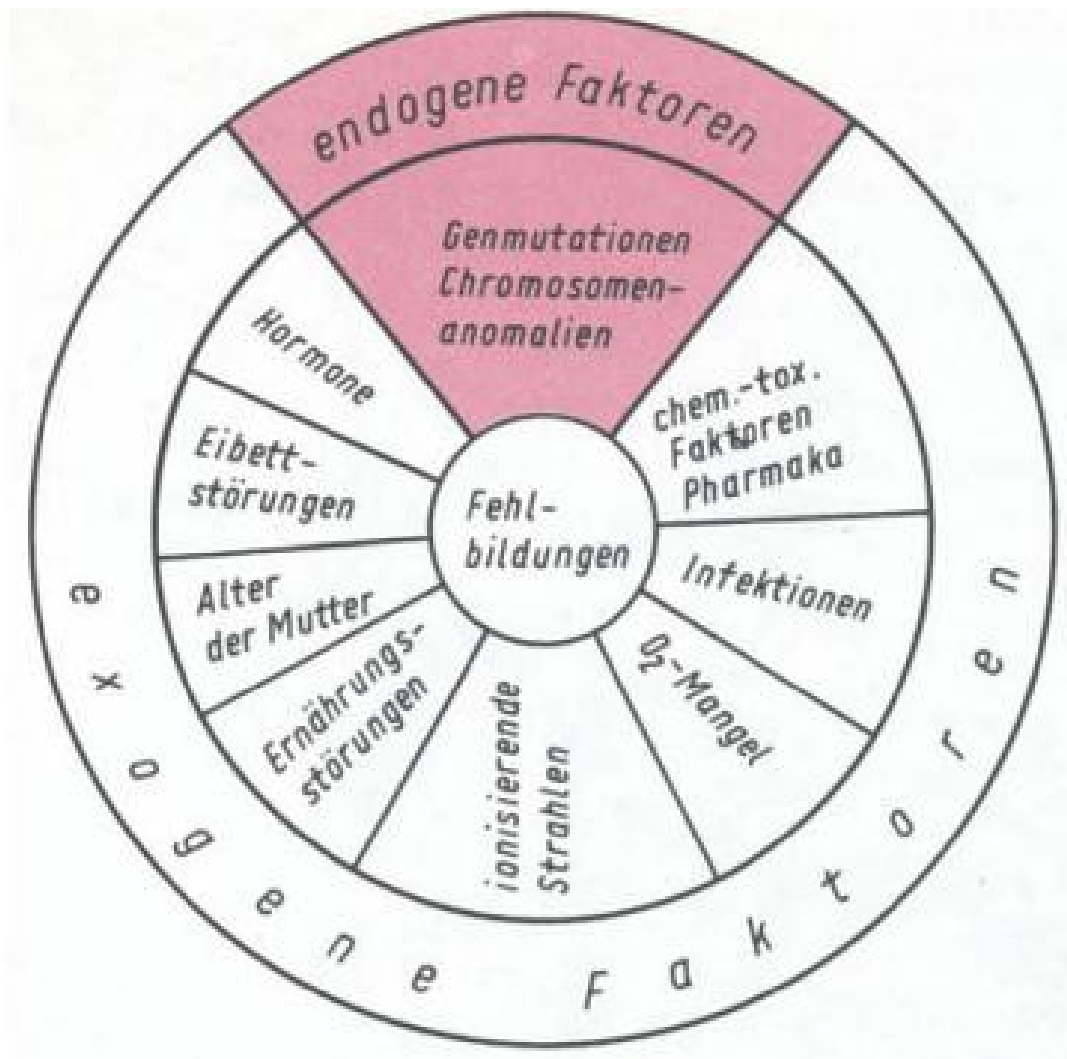


Abbildung 12: Endogene und exogene Faktoren, die eine Fehlbildung begünstigen (Hecht, Lunzenauer 1989)

Die genaue Verteilung der endogenen und exogenen Ursachen für die Entstehung von Fehlbildungen lässt sich nur vermuten. So werden zirka 20% als erbbedingt und ebenso viele als umweltbedingt betrachtet. Der Großteil jedoch (60%) entsteht durch das Zusammenwirken der Faktoren (Hecht, Lunzenauer 1989).

Im Folgenden werden zunächst die endogenen Faktoren der fetalen intrauterinen Wachstumsrestriktion näher behandelt, bevor im weiteren Verlauf der Arbeit die exogenen Faktoren weiter ausgeführt werden.

5.1.2 Stoffwechselerkrankungen

„Die angeborenen Stoffwechselerkrankungen sind im Allgemeinen Folge einer genetischen Veränderung von Enzym-, Transporter- oder Strukturproteinen.“ (Vom Dahl, Lammert et al. 2014) Charakterisiert werden können die Krankheiten durch eine monogene Vererbung, durch eine meist chronisch bestehende Einschränkung aufgrund multipler Organbeteiligungen sowie durch eine Progredienz bis hin zum Tod. Aufgrund ihrer Komplexität und dem Auftritt verschiedener Formen der Behinderung bedürfen sie häufig einer speziellen Diagnostik und Behandlung (Ebd.). „Die meisten weisen [...] Prävalenzen zwischen 0,01 und 1 pro 10.000 Neugeborene auf. Bei einer Reihe von Krankheiten stammt ein überproportionaler Anteil der im deutschsprachigen Raum lebenden Patienten aus Migrantenfamilien aus der Türkei, dem arabischen Raum und Nordafrika, bei denen die Tradition der konsanguinen Eheschließung zu einer erhöhten Krankheitshäufigkeit führt.“ (Vom Dahl, Lammert et al. 2014)

Stoffwechselkrankheiten werden genauer nach Schweregraden unterschieden. Die klassische Form offenbart sich in der schwersten klinischen Form meistens sehr früh. Leichtere Formen werden teilweise erst später manifest oder sind bei Restenzymaktivitäten sogar ohne jeglichen Krankheitswert (Ebd.).

Im Rahmen des neonatalen Screenings (NGS) kann bereits innerhalb der ersten Lebenstage an Hand einer kleinen Blutprobe aus der Ferse die Verdachtsdiagnose einer Stoffwechselerkrankung gestellt werden. Getestet wird dabei auf eine beschränkte Anzahl von genetischen Stoffwechseldefekten und möglichen Endokrinopathien. Besteht der Verdacht, zieht dieser weitere diagnostische Schritte zur Sicherung der Diagnose nach sich. Auf diesem Wege können zeitnah entsprechende therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden, um lebensbedrohliche

Stoffwechselkrisen vermeiden zu können und eine langfristig weitestgehend normale geistige und motorische Entwicklung des Kindes zu ermöglichen (DGNS, 2012).

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Prävalenz der im Jahre 2012 beim Screening erfassten Stoffwechselerkrankungen. 2012 wurden in Deutschland 673.544 Kinder geboren, wobei sich in 516 Fällen die Diagnose einer Stoffwechselerkrankung bestätigte, also bei einem von 1.305 Neugeborenen. So heißt es in dem nationalen Screeningreport der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. weiter: „In den Kinderrichtlinien sind die Zielkrankheiten für das flächendeckende Screening festgelegt. In einzelnen Laboratorien werden im Rahmen von Studien weitere Krankheiten gescreent; diese werden in diesem Bericht nicht berücksichtigt.“ (DGNS, 2012)

Krankheiten	Bestätigte Fälle	Prävalenz
Hypothyreose	205	1: 3.285
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	48	1: 14.032
Biotinidasmangel (incl. partieller Defekte)	37	1: 18.204
Galaktosämie (klassisch)	9	1: 74.838
Phenylketonurie (PKU) n=63/ Hyperphenylalaninämie (HPA) n=63	126	1: 5.388
Ahornsirupkrankheit (MSUD)	5	1: 134.709
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	62	1: 10.864
Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel	7	1: 96.221
(Very) Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	7	1: 96.221
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I (CPTI) - Mangel	0	
Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II (CPTII) - Mangel	0	
Carnitin- Acylcarnitin- Translocase (CACT) Mangel	0	
Glutaracidurie Typ I (GA I)	5	1: 134.709
Isovalerianacidämie (IVA)	5	1: 134.709
Gesamt	516	1: 1.307

Tabelle 24: Häufigkeit der im Neugeborenen-Screening entdeckten Krankheiten 2012 (DGNS, 2012)

Die Stoffwechselerkrankungen sind pathophysiologisch in drei Gruppen einzuteilen. Beim Intoxikationstyp lassen sich die klinischen Symptome auf eine Reaktion mit niedermolekularen Substanzen des Intermediärstoffwechsels zurückführen (Vom Dahl, Lammert et al. 2014). Im Rahmen des Abbaus organischer und anorganischer Substanzen kommt es beispielsweise durch einen Enzymdefekt zu einer Akkumulation von Substraten, die sowohl akut zu Stoffwechselentgleisungen, als auch chronisch zur Beeinträchtigung verschiedener Organfunktionen führen können. Betroffen ist dabei häufig, vor allem im Neugeborenenalter, das zentrale Nervensystem. Auch im Rahmen von Infekten oder zum Beispiel Hungerzuständen, also katabolen Stoffwechselsituationen kann es bei Erwachsenen zu lebensbedrohlichen Entgleisungen kommen (Ebd.).

In diese Intoxikationsgruppe gehören:

- „1. Aminoazidopathien = Störungen im Abbau der Aminosäuren wie Phenylketonurie (PKU), Ahornsirupkrankheit (MSUD), Homozystinurie, Tyrosinämie
2. Organoazidopathien = Störungen im Abbau der organischen Säuren wie Methylmalonazidurie, Propionazidämie, Isovalerialazidämie, Glutarazidurie Typ I
3. Hyperammonämien infolge Harnstoffzyklusdefekten [...]
4. Zucker- (Monosaccharid-)intoleranzen wie Galaktosämie, hereditäre Fruktoseintoleranz (HFI)
5. Krankheiten mit Metallintoxikation wie Wilson-Krankheit, Hämochromatose
6. Porphyrinen.“ (Vom Dahl, Lammert et al. 2014)

Bei der zweiten Gruppe handelt es sich um Krankheiten mit gestörtem Energiestoffwechsel, zu denen die Mitochondriopathien gehören. Ein Großteil ist dabei von Störungen des Glukosestoffwechsels wie die Glykogenosen z.B., betroffen. Die dritte Gruppe zeichnet sich letztendlich durch einen gestörten Stoffwechsel komplexer Makromoleküle aus. Die Symptome sind bei dieser Form persistierend, unaufhaltbar fortschreitend und unabhängig von Umgebungsfaktoren wie etwa der Ernährung. Hierzu gehören beispielsweise der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel sowie die lysosomalen Speicherkrankheiten (Vom Dahl, Lammert et al. 2014).

Therapeutisch sind sämtliche Stoffwechselerkrankungen nur bedingt behandelbar und eine vollständige Normalisierung beziehungsweise Korrektur des Metabolismus, ohne im Verlauf

Langzeitkomplikationen zu erleiden, kaum möglich. Da meist die Erkrankung durch einen Enzymdefekt bedingt ist, besteht das primäre Ziel der Behandlung entweder darin, einer Metaboliterhöhung entgegen zu wirken, oder einen Ausgleich des eigentlichen Produktes zu erzielen. Wie aus der folgenden Abbildung ersichtlich, existieren dazu verschiedene Ansätze. Dazu zählen zum Beispiel die Einhaltung einer speziellen Diät zur Reduktion der Substratanhäufung, eine Steigerung der Elimination durch Hämodialyse/Hämofiltration oder eine Enzymaktivierung beziehungsweise ein Enzymersatz. Weiterhin kann ebenfalls eine Substitution des in Folge des nicht funktionierenden Abbaus fehlenden Produktes erfolgen, wie es z.B. bei den Glykogenosen mit der Neigung zu Hypoglykämien der Fall ist. Bei bereits weit fortgeschrittenen Schädigungen kann auch eine Organtransplantation in Betracht gezogen werden (Ebd.). Neuere therapeutische Ansätze befassen sich auf einer vorangehenden Ebene mit der Genstruktur. „Neue Behandlungen mit experimentellen Wirkstoffen zielen mehr auf spezifische Genmutationstypen als auf spezifische genetische Krankheiten. Durch solche Behandlungen soll die posttranskriptionale Prozessierung der RNA moduliert werden, um letztlich eine verbesserte Aktivität des defekten Enzyms zu erzielen.“ (Vom Dahl, Lammert et al. 2014)

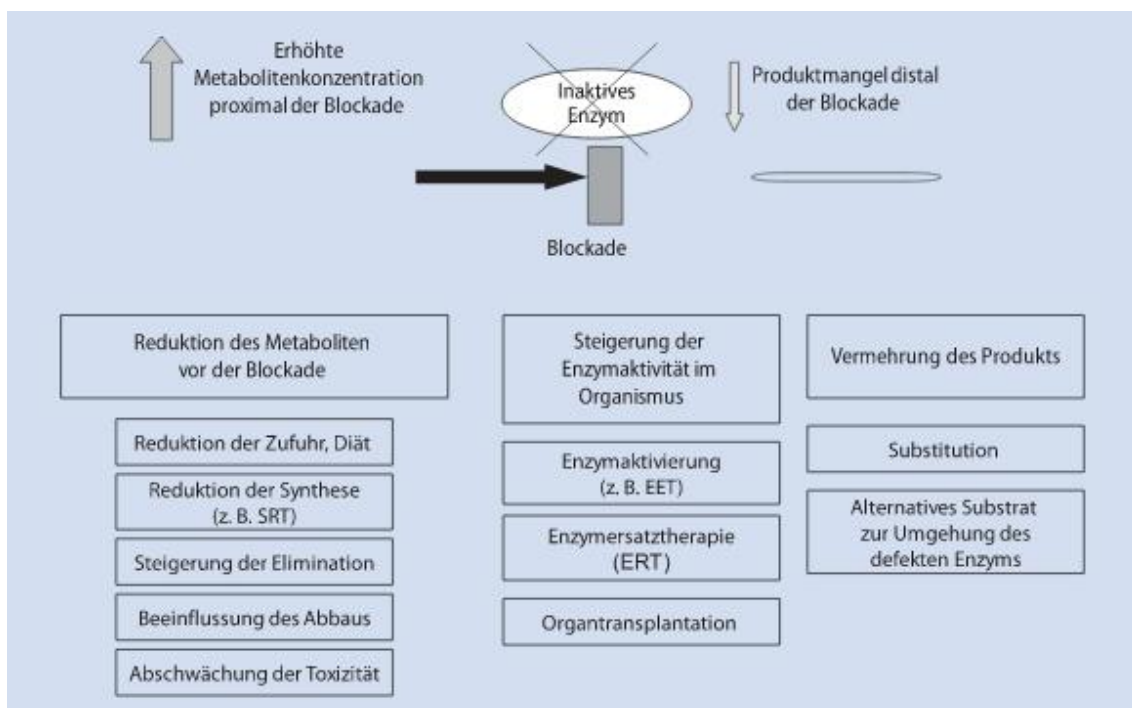


Abbildung 13: Therapieprinzipien bei Stoffwechselkrankheiten.

SRT Substratreduktionstherapie; EET „enzyme enhancement therapy“; ERT „enzyme replacement therapy“ (Enzymersatztherapie) (Vom Dahl, Lammert et al. 2014)

Vor allem im Rahmen der diätetischen Maßnahmen bei Kindern ist es äußerst wichtig, die notwendigen Maßnahmen ständig den Bedürfnissen des kindlichen Organismus anzupassen. Erwachsenen sollten eine, nach ihrer individuellen Belastung durch Arbeit, Sport und mögliche weitere Erkrankungen angepasste Diät erhalten, die im Bedarfsfall auch weiter optimiert werden sollte (Ebd.).

Insbesondere bei schwangeren Frauen ist eine sehr sorgfältige Behandlung essentiell, um mögliche teratogene Effekte oder eine Mangelversorgung des Fetus zu vermeiden. Dazu sollten möglichst bereits bei Bestehen eines Kinderwunsches eine umfassende Beratung und eine Senkung möglicher schädlicher Metabolite im Kreislauf in einen ungefährlichen Bereich erfolgen. Ebenso ist die Durchführung einer humangenetischen Beratung wichtig, um über ein eventuelles Wiederholungsrisiko der Stoffwechselerkrankung und gegebenenfalls mögliche pränatale Maßnahmen aufzuklären (Ebd.).

Die Auswirkungen einer Stoffwechselerkrankung auf die Reproduktionsfähigkeit und das Austragen einer Schwangerschaft wurden von Levy 1996 in 4 Kategorien eingeteilt. Die erste beinhaltet die Unfruchtbarkeit. Bei Vorliegen einer Galaktosämie kommt es auf Grund einer Ovarialinsuffizienz nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit überhaupt zu einer Schwangerschaft. Die zweite Kategorie beinhaltet die Auswirkungen der maternalen Stoffwechselerkrankung auf die Schwangere selbst. So kann eine bestehende Erkrankung vor allem im Rahmen der postpartalen Stoffwechsellage durch eine Stoffwechselentgleisung zu lebensbedrohlichen Komplikationen für die Betroffene führen. Beispiele hierfür wären eine bestehende Ahornsirupkrankheit oder eine Harnstoffzyklusstörung (Levy 1996).

Die dritte Kategorie umfasst die Auswirkungen auf gesunde schwangere Mütter, bei denen die Feten bereits intrauterin an einer Fettstoffwechselstörung, wie dem LCHAD- Mangel erkrankt sind. Wilcken et al beobachteten bei diesen Frauen das vermehrte Auftreten eines HELLP-Syndroms (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) während des dritten Trimesters. Nach der Geburt erholten sich die Frauen rasch wieder. So vermuteten sie, dass einige Metaboliten vom fetalen Kreislauf über die Plazenta in den maternalen Kreislauf gelangt seien, wo es zu schwerwiegenden Leberschäden kam (Levy 1996, Wilcken, Leung et al. 1993).

Als letzte Kategorie bleiben letztendlich die teratogenen Effekte einer maternalen Stoffwechselstörung, zu denen unter anderem als Paradebeispiel die maternale Phenylketonurie, die Homocystinurie und der Hypothyroidismus gehört. Wobei erstere die häufigsten und schwerwiegendsten Auswirkungen aufweist (Levy 1996), auf die im Folgenden näher

eingegangen werden soll. Inwiefern auch bei anderen Aminoazidopathien auf Grund erhöhter Aminosäurekonzentrationen eine Teratogenität besteht ist bisher noch nicht gesichert, daher ist die rechtzeitige Einstellung einer weitestgehend physiologischen Stoffwechsellage hier von umso größerer Relevanz (Vom Dahl, Lammert et al. 2014).

5.1.2.1 Phenylketonurie

Die Phenylketonurie ist eine erblich bedingte, unheilbare Störung des Aminosäure-Stoffwechsels. Sie wird autosomal rezessiv vererbt und tritt in Europa unter homozygoten Trägern mit einer Häufigkeit von zirka 1:10.000 auf. Ihre klinische Ausprägung variiert jedoch bedingt durch eine Vielzahl von Mutationsmöglichkeiten innerhalb des verantwortlichen Genabschnittes (Hennig, Graw 2010). Ursache ist ein durch die Mutation hervorgerufener Aktivitätsmangel des Enzyms Phenylalanin-Hydroxylase (PAH) (Schwarz, Wendel 2005). Bei der täglichen Nahrungsaufnahme nimmt jeder Mensch eine gewisse Menge an Eiweiß zu sich. Die Aminosäure Phenylalanin als Baustein des Eiweißes gehört dazu. Dabei wird Phenylalanin im Rahmen des physiologischen Stoffwechsels zu Tyrosin, einer anderen Aminosäure umgewandelt. Dieser chemische Umwandlungsprozess ist bei einer Phenylketonurie jedoch gestört. Daher kommt es zu einer Anhäufung von Phenylalanin und zu einem Mangel von Tyrosin im Körper (Anonym nach der Kinderklinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg unbekannt).

Es existieren in ihrer Ausprägung verschiedene Schweregrade. Als eine leichte Form ist die Hyperphenylalaninämie (HPA) bekannt, bei der der Umwandlungsprozess nicht vollständig zum Erliegen kommt (Ebd.)

Die Therapie der PKU besteht in erster Linie aus einer Phenylalaninrestriktiven Diät. Therapeutisch muss bei der Hyperphenylalaninämie häufig kaum oder nur über einen kurzen Zeitraum hinweg eine therapeutische Diät eingehalten werden. Die Behandlung der ausgeprägten PKU hingegen besteht in einer konsequenten, eventuell auch lebenslangen eiweiß- und phenylalaninreduzierten Ernährung, die mit speziellen Eiweißpräparaten ergänzt wird. Halten sich die Betroffenen kontinuierlich an die Empfehlungen ist eine physiologische Entwicklung des Fetus möglich (Ebd.).

Eine Sonderform ist die maternale PKU. Diese bezeichnet „Schädigungen, die das ungeborene Kind einer Frau mit PKU oder HPA im Mutterleib bekommen kann.“ Das Kind hat selbst nur in Ausnahmefällen auf Grund eines ungünstigen Vererbungsmodus eine PKU (Ebd.).

Die Schädigungen sind - abhängig von der Höhe der Phenylalanin-Werte im mütterlichen Stoffwechsel - unterschiedlich ausgeprägt. „Während der Schwangerschaft konkurriert das Phenylalanin in hoher Konzentration mit den anderen großen neutralen Aminosäuren um den plazentaren Transport und beeinflusst dadurch die fetale Entwicklung. Die genauen Schädigungsmechanismen sind bisher nicht bekannt.“ (Schwarz, Wendel 2005)

Zu den führenden Symptomen gehören eine mentale Retardierung, eine Mikrozephalie, angeborene Herzfehler sowie eine intrauterine Wachstumsretardierung (Levy, Ghavami 1996). Laut Levy et al gehörten Fisch et al (1966) mit zu den ersten, die ein niedriges Geburtsgewicht und eine geringe Geburtslänge beim Nachwuchs von maternaler PKU Betroffenen dokumentierten. In 40-56% lag das Geburtsgewicht des Nachwuchses, auch bei nur von milder PKU betroffenen Müttern, bei $\leq 2,500\text{g}$. Die Zahl der Frühgeburten war jedoch nicht erhöht (Levy, Ghavami 1996).

Die folgende Tabelle zeigt eine bereits 1980 von Lenke et al erhobene Übersicht über die teratogenen Effekte der verschiedenen maternalen PHE-Level und die Häufigkeit des Auftretens von Effekten bei unbehandelten betroffenen Müttern.

Offspring Abnormality	Maternal phenylalanine ^a (μM)			
	>1,200	1,000-1,200	600-1,000	200-600
Mental retardation	92%	73%	22%	21%
Microcephaly	73%	68%	35%	24%
Congenital heart disease	12%	15%	6%	0
Low birth weight	40%	52%	56%	13%

^a in Milligramm pro Deziliter zu konvertieren, multipliziert mit 0,0165

Tabelle 25: Teratogene Effekte und Hyperphenylalaninämie

(Häufigkeiten in Relation zum Schweregrad der maternalen Hyperphenylalaninämie beim Nachwuchs unbehandelter Frauen mit maternaler PKU und Hyperphenylalaninämie (Lenke, Levy 1980).

In ihrer symptomatischen Ausprägung ähneln die Kinder mit maternaler PKU sehr denen von FAS betroffenen Kindern. Besonders auch in Bezug auf die fazialen Veränderungen. So vermuteten Levy et al 1996 eine eventuell gemeinsame Pathogenese mit einem Eingriff auf dieselben Zielstrukturen (Levy, Ghavami 1996).

In einer Studie des United Kingdom Registry wurden die Auswirkungen von verschiedenen PHE-Spiegeln im mütterlichen Blut bei von PKU betroffenen Müttern zwischen 1978 und 1997 ausgewertet. Diese zeigten, dass normale PHE Werte mit besseren Werten bei den Kindern sowohl in Körperlänge und Gewicht als auch Kopfumfang assoziiert waren (Lee, Ridout et al. 2005).

Ein anderer Ansatz wurde in einer Studie von Teissier et al untersucht. Retrospektiv wurden sämtliche Daten über Geburten von PKU betroffenen Frauen von 2002-2007 in Frankreich ausgewertet. Dabei stellten sie fest, dass mit zirka 45% ein hoher Anteil der Kinder von IUGR betroffen war. An Hand ihrer Daten und Analysen wurden die betroffenen Kinder vor allem den Müttern mit niedrigen Phenylalanin Spiegeln unter $120\mu\text{mol/L}$ zugeordnet, so dass es zu der Annahme kam, dass niedrige Level ebenfalls zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führen könnten. Sie führten weiter aus, dass am ehesten multifaktorielle Mechanismen den Beobachtungen zu Grunde liegen müssten. Auch ohne einen sicheren PHE-Grenzwert für den Eintritt eines Schadens zu kennen, sei es relevant bereits frühzeitig einen PHE-Mangel zu detektieren, da eine intrauterine Wachstumsretardierung mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ II, kardiovasuläre Erkrankungen und Bluthochdruck einhergehe (Teissier, Nowak et al. 2012, Godfrey, Barker 2000).

Die nachfolgende Grafik zeigt einige von Teissier et al analysierte Daten. In dem Bestreben, das Auftreten einer intrauterinen Wachstumsretardierung genauer klären zu können, verglichen sie eine Gruppe Schwangerer mit IUGR mit einer Gruppe ohne Befund.

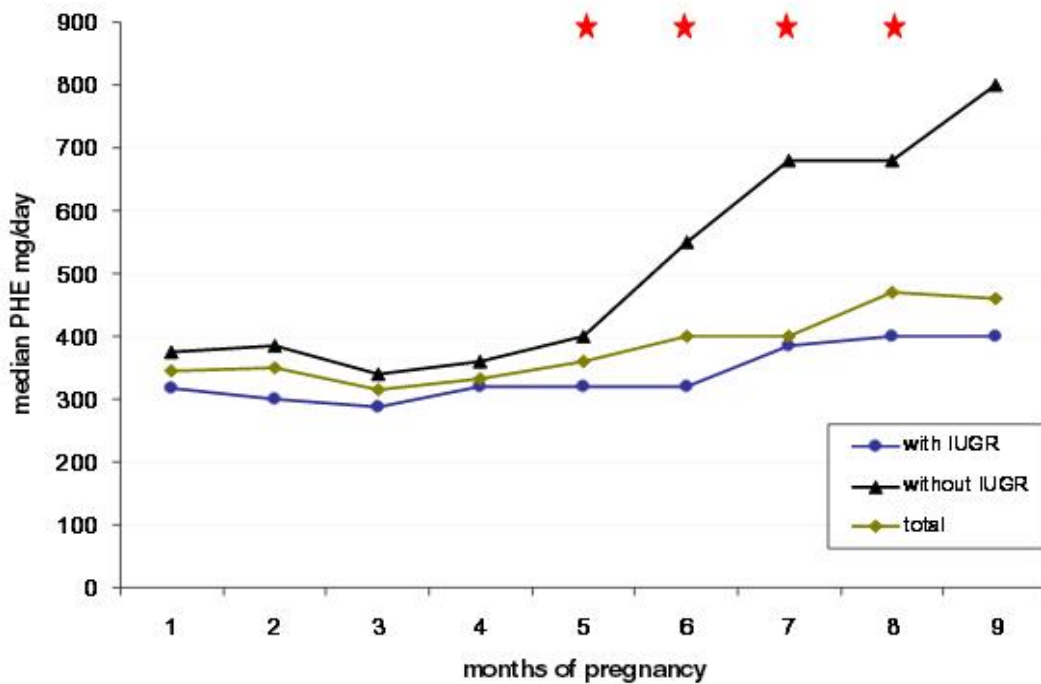


Abbildung 14: Mittlere Werte an PHE Aufnahme in mg/d während der Schwangerschaft in der Gesamtgruppe (♦), in der Gruppe mit IUGR (●) und in der Gruppe ohne IUGR (▲). Die Sterne markieren die Zeitpunkte an denen die mittleren PHE Aufnahmen sich signifikant unterscheiden zwischen den Schwangerschaften ohne und mit IUGR (Teissier, Nowak et al. 2012).

Sowohl in der Protein- als auch in der „Energieaufnahme“ unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich. Jedoch zeigte sich nicht nur in der Gruppe mit den höheren Werten an Phenylalanin ein signifikant häufigeres Auftreten einer fetalen Wachstumsretardierung, sondern ebenfalls in der Gruppe mit erniedrigten Phenylalanin Spiegeln. Bei letzterer wurde vor allem zwischen dem fünften bis achten Schwangerschaftsmonat über den Tag hinweg eine niedrigere mittlere Phenylalaninaufnahme verzeichnet. Der physiologische Zielbereich wurde zwischen 120-300µmol/L festgesetzt. Sie fanden ihre Hypothese durch mehrere Argumente bestätigt. “Firstly, IUGR could be due to a lower PHE intake during the second part of pregnancy even though we can not exclude that it could also be due to a more severe PKU with lower PHE tolerance. Secondly, birth measurements are positively correlated with the PHE intake during the second part of the pregnancy. And finally, a longer time spent below 120µmol/L during pregnancy is associated with a higher risk of IUGR.” (Teissier, Nowak et al. 2012)

Diese Hypothese wird auch von den von Bhasin et al aus Tierstudien erhobenen Daten gestützt. Ihre Untersuchungen zu verschiedenen Diätformen ergaben, dass eine Diät mit einem niedrigen Proteinanteil die im Körper zirkulierende Menge essentieller Aminosäuren reduziert und somit zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führt (Teissier, Nowak et al. 2012, Bhasin, van Nas et al. 2009).

Sind die Schädigungen erst einmal eingetreten, sind sie irreversibel. Daher hat die ausführliche Aufklärung und Vorsorge der Betroffenen einen besonders hohen Stellenwert. Die Diät muss nach ärztlicher und diätetischer Beratung konsequent und auf die einzelne Frau angepasst konzipiert und bei Bedarf auf die körperlichen Bedürfnisse der Mutter neu abgestimmt werden. Dabei sollte die Diät, falls sie nicht bereits vorher notwendig war, vor der Schwangerschaft begonnen und über den gesamten Verlauf der Schwangerschaft beibehalten werden, um dem Fetus die besten Entwicklungsmöglichkeiten zu geben. Der Zielwert des Phenylalanins sollte daher zwischen 120-360µmol/l (2-6mg/dl) betragen und regelmäßig kontrolliert sowie zeitnah korrigiert werden (Anonym nach der Kinderklinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg unbekannt).

Levy et al konnten an Hand ihrer Studien die Grenze bei 400µmol/L setzen. Ihre unten ausgeführten Auswertungen zur Relation zwischen der Höhe der PHE-Werte unbehandelter Mütter und ihrer Auswirkungen zeigen die Wachstumsretardierungen oberhalb des Grenzwertes sehr deutlich (Levy 1996).

Birth measurement (Median Z-Score)				
Maternal blood phenylalanine (µmol/l)	Weight	Length	Head Circumference	IQ (median)
< 400	.08	.38	-.30	108
> 400	-.36	.16	-.76	100

Tabelle 26: Nachwuchs bei unbehandelter milder Hyperphenylalaninämie (Levy 1996).

Auf Grund der fehlenden Aminosäurenkonversion von Phenylalanin zu Tyrosin besteht bei den Betroffenen ein essentieller Tyrosinmangel. Daher wurde in der Vergangenheit wiederholt kontrovers diskutiert, ob Frauen mit PKU eine Tyrosin-Substitution erhalten sollten, um einer

eventuellen mangelnden Intelligenzausbildung vorzubeugen (Rohr, Lobbregt et al. 1998, Bessman, Williamson et al. 1978). Es konnte jedoch bereits nachgewiesen werden, dass die Akkumulation von PHE deutlich schwerwiegendere Auswirkungen auf die Intelligenz hat als der Tyrosinmangel (Rohr, Lobbregt et al. 1998, Williamson, Koch et al. 1981). Ein vollständiger Ausschluss möglicher Schäden des zentralen Nervensystems konnte jedoch nicht erfolgen, so dass nach Empfehlungen des „Committee on Nutrition - American Academy of Pediatrics“ 1985 bei den Betroffenen eine Substitution von Tyrosin durchgeführt werden sollte. Rohr et al beobachteten, dass vor der Supplementierung die mittlere Plasma Tyrosin Konzentration in der Schwangerschaft nur bei $34\mu\text{mol/L}$ lag. Eine einzelne Dosis von $1,3\text{g L-Tyrosin}$ war ausreichend die Plasma-Tyrosin Konzentration für eine Zeitdauer von 3 Stunden über die empfohlene Minimalkonzentration von $45\mu\text{mol/l}$ anzuheben. Daraus folgerten sie, dass eine weitere Supplementierung von Tyrosin von Vorteil sein könnte (Rohr, Lobbregt et al. 1998). In weiteren Studien von van Spronsen et al wurden die Therapievorschläge erneut überarbeitet, da bei stark schwankenden Tyrosinkonzentrationen im Plasma die Werte unter Supplementierung häufig deutlich höher als notwendig gemessen wurden, so dass sie eine Reduktion des Tyrosingehaltes in den Proteinpräparaten vorschlugen (van Spronsen, van Rijn et al. 2001). Weiterführende Studien von Webster et al untersuchten die Effektivität einer separaten oder kombinierten Tyrosinsubstitution in Bezug auf einige Parameter wie die Intelligenz, das Wachstum, den Ernährungszustand und die Lebensqualität der Betroffenen. Diese zeigten lediglich bei der Aminosäuresubstituierten Gruppe erhöhte Tyrosinwerte, so dass bei Fehlen weiterer signifikanter Unterschiede keine Empfehlungen für eine endgültige Einführung von Tyrosin in die klinische Praxis gegeben werden konnte. Weitere Studien sind jedoch empfehlenswert (Webster, Wildgoose 2013).

Neue therapeutische Ansätze für die PKU befinden sich noch im tierexperimentellen Stadium. Dazu gehört die orale Gabe des Enzyms Phenylalaninammonialyase (PAL). Die PAL bewirkt, dass ein Großteil des sonst mit der Resorption im Darm aufgenommenen Phenylalanins noch vorher abgebaut wird. Um die Resorption aus einem subkutanen Depot zu erschweren, wird die Gabe von PAL mit Polyethylenglycol (PEG) verbunden. Die PAL kann anschließend im Blutkreislauf das PHE derart verstoffwechseln, dass seine Endprodukte über den Urin ausgeschieden werden können. (Vom Dahl, Lammert et al. 2014, Kang, Wang et al. 2010)

Eine weitere Stoffwechselerkrankung mit ausgeprägten Auswirkungen auf einen Feten – bei Erkrankung der Mutter und nicht richtig eingestellter Stoffwechsellaage – ist die maternale Homocystinämie.

5.1.2.2 Maternale Homocystinämie

Die Homocystinämie ist ebenso wie die PKU eine seltene, angeborene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Aminosäurestoffwechsels.

Dabei werden verschiedene Formen und Schweregrade unterschieden. Bei einer physiologischen Stoffwechsellaage liegen die Plasmahomocysteinspiegel zwischen 5 -15µmol/L. Bei der milden Hyperhomocysteinämie sind diese Spiegel auf Grund genetischer und weiterer Umweltfaktoren nur leicht erhöht. Dabei ist hier vorrangig „die thermolabile Variante der MTHFR (Methylentetrahydrofolatreductase) zu nennen. Ihr liegt, und das bei ca. 10% der Bevölkerung, eine 677C>T-Mutation im MTHFR-Gen in homozygoter Form zugrunde. Dieser genetische Polymorphismus führt bei den betroffenen Personen zu hochnormalen oder leicht erhöhten Homocysteinspiegeln und ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert.“ (Schwarz, Wendel 2005)

Diesen werden einige schwerere Formen gegenüber gestellt, bei denen es auf Grund seltener genetischer Defekte zu deutlich höheren Plasmahomocysteinspiegeln zwischen 150 – 400µmol/L kommt. Auf Grund der hohen Werte im Blut wird das Homocystein über den Urin ausgeschieden. Die wichtigste Form ist dabei die klassische Homocystinurie, die mit einer Inzidenz von etwa 1:100.000 auftritt (Schwarz, Wendel 2005). Bedingt durch den Defekt der Cystathionin β-Synthetase kann der Abbau von Methionin zu Cystein nicht mehr erfolgen und es kommt zu einer starken Akkumulation von Homocystein im Blutplasma und Urin. Als Coenzym für die Synthetase wird Vitamin B6 benötigt. Dabei wird zwischen Vitamin B6-empfindlichen Respondern und Non-Respondern unterschieden (Verein für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (VfASS), 2014).

Zu den führenden Krankheitssymptomen gehören zu Beginn Auswirkungen auf die Augen, wie Linsenschlottern und Netzhautablösung, später sind auch die Knochen unter anderem mit marfanoider Langgliedrigkeit und Mineralsalzgehaltminderung betroffen. Desweiteren erstrecken sich die Effekte auch auf das zentrale Nervensystem mit Intelligenzminderung und Krampfanfällen sowie auf das Gefäßsystem mit einer erhöhten Gefahr zur Entwicklung von Thromboembolien (Ebd.).

Therapeutisch setzt sich die Behandlung der Homocystinurie aus einer eiweißreduzierten Diät und einer Medikamentengabe von Vitamin B6, meist kombiniert mit Vitamin B12 und Folsäure zusammen. Bei der Vitamin B6 unsensiblen Form ist eine weitere Medikamentengabe zur Senkung des Homocysteinspiegels notwendig (Ebd.).

Lindblad et al untersuchten 2005 die Zusammenhänge zwischen Folsäure, Vitamin B 12 und Homocysteinspiegeln schwangerer Frauen bei von intrauteriner Wachstumsretardierung betroffenen Feten. Ihre Ergebnisse bestätigten andere vorangehende Studien dahingehend, dass hohe maternale Homocysteinspiegel in der Schwangerschaft mit erhöhten Blutdruckwerten, IUGR und Frühgeburtlichkeit in Zusammenhang stehen und mit ungünstigen Schwangerschaftsergebnissen und vaskulären plazentaren Veränderungen assoziiert sind (Lindblad, Zaman et al. 2005, Vollset, Refsum et al. 2000).

Ebenso konnten, wie aus der folgenden Tabelle ersichtlich wird, niedrige Folsäurespiegel mit einer Wachstumsretardierung in Verbindung gebracht werden.

	Normal birth weight (n =82)	IUGR (n=46)	P-value
Homocysteine (µmol/L)			
Maternal	9.6 (5–23)	12 (4–23)	0.02
Umbilical cord	9.5 (1–27)	10 (4–18)	0.53
Folate (nmol/L)			
Maternal	14 (4–86)	11 (2–91)	0.09
Umbilical cord	33 (7–113)	30 (11–92)	0.22
Hcy/folate ratio (nmol/nmol per liter)			
Maternal	.560 (60–4400)	1100 (140–3600)	0.006
Umbilical cord	260 (1–2200)	410 (40–1200)	0.30
Vitamin B12 (pmol/L)			
Maternal	108 (29–317)	96 (23–266)	0.42
Umbilical cord	171 (48–534)	190 (61–913)	0.24

Tabelle 27: Hcy, Folsäure und Vitamin B12 und IUGR

Maternale und Nabelschnurblutspiegel an Homocystein (Hcy), Folsäure, Hcy/Folsäure Quotienten und Vitamin B12 in Relation gesetzt zur intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) (Lindblad, Zaman et al. 2005)

Eine ebenfalls vorangegangene Studie in Canada hatte gegenteilige Ergebnisse gebracht. In dieser wurden niedrigere totale Homocystein (tHcy) Spiegel mit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion in Verbindung gebracht (Lindblad, Zaman et al. 2005, Infante-Rivard, Rivard et al. 2003). Das Resultat ihrer eigenen Studien versuchten Lindblad et al mit der multifaktoriellen Genese der IUGR zu erklären. Auf Grund verschiedener sozioökonomischer und geographischer Faktoren waren die Ausgangsbedingungen für die Studien bereits sehr unterschiedlich. Laut Lindblad et al waren die maternale Unterernährung, der schwangerschaftsbedingte Bluthochdruck und die Präeklampsie führende Merkmale in der pakistanischen Untersuchung. Zudem vermuteten sie, dass die Inzidenz an Vitaminmangel und Preeklampsie in Kanada vergleichsweise niedriger und die Kontrolle der Schwangeren besser sei als in ärmeren asiatischen Gemeinschaften. Die Homocystein Level seien ebenfalls signifikant geringer und normwertig in der kanadischen Studie im Vergleich zu den erhöhten Werten innerhalb der pakistanischen Studie gewesen. (Lindblad, Zaman et al. 2005)

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz für die Wirkung des Homocysteins (Hcy) auf ein gehemmtes fetales Wachstum sind die Auswirkungen der Aminosäure auf das Gefäßsystem. Weiss et al untersuchten die Zusammenhänge zwischen erhöhten Homocysteinwerten und der Funktion der Glutathion Peroxidase. So beobachteten sie bedingt durch die erhöhten Hcy-Spiegel eine Inhibition der Peroxidasen Expression. Auf Grund des daraus resultierenden Anstiegs an reaktiven Sauerstoffspezies wird Stickstoffmonoxid (NO) inaktiviert und somit die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion unterstützt. Bei einer Erhöhung des Peroxidasenanteils, konnte der Effekt des Homocysteins jedoch teilweise kompensiert werden (Weiss, Zhang et al. 2001).

Lindblad et al führten auch den Zusammenhang der Endotheldefizienz mit dem Folsäuremangel aus: "The assumption that folate deficiency and high Hcy could be involved in fetal vascular damage is supported by the fact that both the vitamin deficiency presently shown and the previously demonstrated endothelial dysfunction related to IUGR have been confined to pregnancies ending at term." (Lindblad, Zaman et al. 2005, Norman, Martin 2003)

2012 führten Hogeveen et al Metaanalysen zur Untersuchung einer möglichen Relation zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und einer intrauterinen Wachstumsretardierung durch. Dabei stellten sie fest, dass in den 19 ausgewählten Studien ein bis zu 25% erhöhtes Risiko für ein von SGA betroffenes Kind bei einer maternalen totalen Homocystein (tHcy) Konzentration über der 90. Perzentile besteht. Bei der Nutzung einer Standardabweichung für

ein Geburtsgewicht von 505g und für einen maternalen totalen Homocystein Spiegel von 1,9µmol/L konnte somit geschätzt werden, dass ein Anstieg des maternalen totalen Homocysteins von 1,9µmol/L in einer Reduktion des Geburtsgewichtes von 31g resultierte (Hogeveen, Blom et al. 2012). Da jedoch weitere zusätzliche Wirkungsfaktoren wie eine fehlende Folsäuresubstitution z.B. nicht eindeutig ausgeschlossen werden konnten, schätzten sie das gesamte Risiko einer Wachstumsretardierung bei erhöhten Homocysteinwerten eher gering ein. „One may debate whether such a small increase in risk will be of clinical relevance for the individual newborn. However, at the population level, if it were possible to decrease the total number of SGA newborns by lowering maternal tHcy, decreased perinatal death rate and improved general population health could result.“ (Hogeveen, Blom et al. 2012) Eine bessere therapeutische Einstellung der Erkrankung könnte demnach langfristig weitere Folgeschäden abwenden (Hogeveen, Blom et al. 2012).

Diese Ergebnisse wurden weiter bestätigt von Yajnik et al. Zur weiteren Erforschung der Zusammenhänge zwischen der Homocystinurie und eines mangelnden fetalen Wachstums führten sie 2014 Studien in Indien durch. Sie konnten in ihren Analysen festhalten, dass sich das Geburtsgewicht des Nachwuchses umgekehrt proportional zu den maternalen Homocystein-spiegeln entwickelte, so dass sie dem Homocystein eine für das verhinderte fetale Wachstum ursächliche Rolle zusprachen (Yajnik, Chandak et al. 2014).

Trotz kontroverser Studien bleibt letztendlich festzuhalten, dass der Homocysteinurie eine Bedeutung in der Genese der fetalen Wachstumsretardierung zugesprochen werden muss. Allerdings nicht in dem Maße wie der Phenylketonurie, bei der es zu schwerwiegenderen Schäden kommt. Ebenso wird die Bedeutung eines Folsäuremangels in Kombination mit Homocystein weiterhin diskutiert.

5.1.2.3 Maternaler Hypothyroidismus

Zu den endokrinen Organen des Körpers zählt die Schilddrüse. Sie produziert die Hormone Kalzitinin, Thyroxin (T₄) und Trijodthyronin (T₃), die maßgeblich den Stoffwechsel beeinflussen. Dabei werden die Funktionsstörungen, die entweder mit einer mangelnden oder einer übermäßigen Versorgung des Körpers mit Schilddrüsenhormonen einhergehen, grob in Über- (Hyperthyreose) und Unterfunktion (Hypothyreose) unterteilt. Die physiologische Hormonproduktion und -sekretion wird an Hand eines Regelkreises gesteuert, bei dem es durch

positive und negative Rückkopplung zur Steuerung und Aufrechterhaltung der Hormonkonzentration im Blut kommt (Greten, Rinninger et al. 2010).

Da sich, anders als die Schilddrüsenüberfunktion, in erster Linie die Schilddrüsenunterfunktion negativ auf das fetale Wachstum auswirkt, wird im Folgenden das Augenmerk auf diese gelegt.

Bei der Hypothyreose werden folgende Formen unterschieden: Bei der primären (thyreogenen) Hypothyreose liegt ein angeborener oder erworbener Mangel an funktionierendem Gewebe vor. Sie ist die häufigste Form und kommt angeboren bei etwa 1:3000 Geburten vor. „Die Häufigkeit der erworbenen Hypothyreose ist stark alters- und geschlechtsabhängig: bei der über 18-jährigen Bevölkerung liegt die Prävalenz bei 14-19/1000 Frauen und <1/1000 Männer.“ (Greten, Rinninger et al. 2010) Bei der sekundären Form kommt es hypophysär bedingt zu einer mangelhaften TSH-Produktion. Die tertiäre Form ist hingegen durch eine beeinträchtigte hypothalamische Funktion mit TRH-Mangel gekennzeichnet. Eine Sonderform ist der Kretinismus mit einer schon seit Geburt bestehenden Unterfunktion der Schilddrüse mit körperlicher und mentaler Fehlentwicklung (Greten, Rinninger et al. 2010).

Die Symptome erstrecken sich von einer Senkung des allgemeinen Grundumsatzes, bis zu Störungen des Zentralen Nervensystems, des Bewegungsapparates, der Haut und Anhangsgebilde, des Herzens und der Fortpflanzungsorgane. Das Hormondefizit wird therapeutisch durch eine adäquate medikamentöse Dauersubstitution mit L-Thyroxin behandelt, die regelmäßig kontrolliert werden muss. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen können lebensgefährlich sein und äußern sich unter anderem in Herzrhythmusstörungen und Angina Pectoris-Anfällen. Labordiagnostisch wird die Diagnose über die Bestimmung des basalen TSH-Spiegels und der periphereren Hormone T_3 und T_4 gestellt. Durch eine Dejodierung entsteht aus dem freien Thyroxin (fT_4), das um ein vielfaches wirksamere freie Trijod-thyronin (fT_3). Der Großteil der Schilddrüsenhormone ist an Transportproteine wie dem thyroxinbindenden Globulin (TBG) gebunden und nur zirka 0,04% des Thyroxins (T_4) und 0,4% des Trijod-thyronins (T_3) zirkulieren frei in der Blutbahn. Lediglich der freie oder ungebundene Teil ist jedoch „biologisch aktiv und am Rückkopplungsmechanismus beteiligt.“ (Greten, Rinninger et al. 2010)

Während einer Schwangerschaft verändert sich die Schilddrüse sowohl anatomisch als auch physiologisch. Die Schilddrüse vergrößert sich diffus. Bedingt durch die erhöhte Östrogenkonzentration steigt die Konzentration von TBG auf das Doppelte an. Damit

einhergehend verdoppelt sich auch die Gesamtkonzentration an T_3 und T_4 , jedoch nicht an fT_4 und fT_3 (Weyerstahl, Stauber 2013).

Der Jodbedarf steigt im Laufe der Schwangerschaft an, so dass ein relativer Jodmangel besteht. Auch wenn meist eine euthyreote Stoffwechsellage besteht, wird Schwangeren prophylaktisch eine tägliche Jodid Dosis von 200 μ g empfohlen. Besteht dennoch eine Hyperthyreose etwa auf Grund einer Hashimoto-Thyreoiditis ist eine Abgrenzung oft schwierig, da die Symptome häufig denen schwangerer Frauen mit euthyreoter Stoffwechsellage ähneln (Weyerstahl, Stauber 2013).

2011 wurde von der American Thyroid Association (ATA) eine neue Leitlinie zur Diagnostik und Therapie einer Schilddrüsenerkrankung während einer Schwangerschaft herausgegeben, in der die TSH Normwerte im 1. Trimester mit 0,1-2,5mIU/L, im 2. Trimester mit 0,2-3mIU/L und im 3. Trimester mit 0,3-3,0mIU/L festgesetzt wurden. Ebenso wurde eine Empfehlung für die Einhaltung der Referenzwerte des freien Thyroxins (fT_4) zwischen 12-30pmol/L ausgesprochen (Stagnaro-Green, Abalovich et al. 2011).

Eine Schilddrüsenunterfunktion wird in eine offenkundige und eine subklinische Form (SCH) unterteilt. Wobei sich erstere durch erhöhte TSH Werte > 10 mIU/L und ein im unteren Normbereich angesiedeltes fT_4 auszeichnet, wohingegen die subklinische Form durch erhöhte TSH Spiegel knapp unterhalb der oberen Normwertgrenze und normalen fT_4 Werten charakterisiert ist (Chen, Du et al. 2014).

In den ersten Wochen der Schwangerschaft wird der Fetus fast ausschließlich über die Mutter mit Schilddrüsenhormonen versorgt, so dass sich unbehandelte Schilddrüsenerkrankungen der Mutter vor allem zu Beginn der Schwangerschaft auf die fetale Entwicklung auswirken. „Neurological deficits in infants and juveniles, including low intelligence quotient scores, cognitive delay, and psychomotor development impairment, are the main complications induced by maternal hypothyroidism during early pregnancy.“ (Ebd.) Auf Grund der unauffälligen Symptomatik wird vor allem die subklinische Form häufig übersehen, obwohl sie mit einer Prävalenz von zirka 2-5% unter Schwangeren auftritt. (Ebd.) Wie aus der unten stehenden Tabelle ersichtlich, trat in den Studienergebnissen von Chen et al die IUGR mit einer signifikant höheren Inzidenz bei von subklinischer Hypothyreose betroffenen Müttern auf. Hingegen wurden keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von fetalen Stresssituationen oder Totgeburten zwischen euthyreoten und von SCH betroffenen Schwangeren beobachtet.

Outcome	Euthyroid (n = 7641)	SCH (n = 371)	P
IUGR	77 (1.008%)	11 (2.965%)	<0.001
Fetal distress	288 (3.769%)	17 (4.582%)	0.424
LBW	144 (1.885%)	17 (4.582%)	<0.001
Stillbirth	21 (0.275%)	2 (0.539%)	0.289
Malformation	24 (0.314%)	4 (1.078%)	0.038

Tabelle 28: Geburtsvergleich bei euthyreoten und von SCH betroffenen Müttern

(SCH, subclinical hypothyroidism; IUGR, intrauterine growth restriction; LBW, low birth weight)
(Chen, Du et al. 2014)

Ähnliche Ergebnisse wurden unter anderem auch von Ohashi et al dokumentiert. So zeigten ihre Ergebnisse, dass es in 25% der Schwangerschaften, bei denen eine maternale Schilddrüsenerkrankung vorlag, zu einem Auftreten von IUGR kam. 19 der insgesamt 115 Fälle, umgerechnet (16,52%) ereigneten sich davon in der Gruppe von subklinischer Hypothyreose betroffenen Mütter (Chen, Du et al. 2014, Ohashi, Furukawa et al. 2013).

Auch Ajmani et al führten Studien zum Vergleich einer offenkundigen mit einer subklinischen Form der Schilddrüsensdysfunktion durch. Die Ergebnisse zeigten sowohl signifikant erhöhte Raten an Spontanaborten, Frühgeburten, niedrigem Geburtsgewicht und IUGR als auch an fetalem Versterben bei erkrankten im Vergleich zu gesunden Müttern. Zudem beobachteten sie, dass die Schilddrüsenerkrankungen vor allem bei etwas älteren Frauen in höherer Inzidenz auftraten. Diese Tatsache schrieben sie dem derzeitigen gesellschaftlichen Trend zu, erst im höheren Alter schwanger zu werden (Ajmani, Aggarwal et al. 2014).

Trotz dieser bisherigen Studienergebnisse wurden noch keine allgemein gültigen Leitlinien zum Screening und zur Therapie schwangerer Frauen mit subklinischer Hypothyreose veranlasst. Einzelne Empfehlungen zur näheren Untersuchung Schwangerer bei Auftreten von Symptomen oder bekannten Vorerkrankungen der Schilddrüse reichen laut Cheng et al nicht aus. Auf Grund der Ähnlichkeit der Symptome oder der oft auch völlig asymptomatischen Klinik werden vor allem die subklinischen Formen nicht rechtzeitig erkannt und dementsprechend insuffizient behandelt (Chen, Du et al. 2014). "Some clinicians support the testing of all pregnant women at the first maternity visit, and certainly by the 9th week of gestation, whereas others examine only women at high risk. However, this targeting of high-

risk women has been shown to overlook a significant proportion of affected women.” (Chen, Du et al. 2014) Auf Grund dessen könnte sich für die Zukunft ein erweitertes Screeningverfahren für Schilddrüsenerkrankungen als durchaus sinnvoll erweisen.

Die Literatur zu schwangeren Frauen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen ist bisher nur spärlich. Nur die maternale Phenylketonurie stellt dabei eine Ausnahme dar. Daher ist es in Anbetracht der nur geringen Erfahrungen für die Zukunft wichtig über die Schwangerschaften betroffener Frauen auch öffentlich zu berichten. Sowohl während der Schwangerschaft, als auch nach der Geburt ist aufgrund des erhöhten Risikos eine interdisziplinäre Betreuung mit einem speziellen Team notwendig. Dies ist von besonderer Bedeutung wenn sich die Schwangere mit einer speziellen Diät ernähren muss, die im Verlauf der Schwangerschaft regelmäßig angepasst und optimiert werden muss (Vom Dahl, Lammert et al. 2014).

5.1.3 Genetische Syndrome

Eine weitere Gruppe der endogenen Fehlbildungsfaktoren bilden die genetischen Syndrome. Insbesondere, wenn sich eine Wachstumsretardierung intrauterin sehr früh zeigt, liegen dieser häufig chromosomal und nichtchromosomal bedingte Syndrome zu Grunde. Dabei werden die chromosomalen Mutationen weiter in autosomal und gonosomal unterschieden. Eine sehr früh abweichende Wachstumsentwicklung wird in der Regel als besonders schwerwiegend gewichtet, da das physiologische Wachstum eines Feten zu Beginn einer Schwangerschaft nur wenige Abweichungen beinhaltet. Das Auftreten einer IUGR für sich allein oder in Verbindung mit anderen auffälligen fetalen Merkmalen kann ein wichtiger Hinweis für eine vorliegende fetale Chromosomenstörung sein. Weitere mögliche Hinweise können sonographisch unter anderem an der Menge des Fruchtwassers oder an der eventuell veränderten Pulsatilität der Dopplerflussgeschwindigkeit in den den Fetus versorgenden Arterien gedeutet werden. Bei suspekten Befunden sollte möglichst bald eine Karyotypisierung mit Hilfe invasiver diagnostischer Maßnahmen wie einer Chorionzottenpunktion oder einer Amniozentese mit weiterführender molekulargenetischer Diagnostik durchgeführt werden. Eine besondere diagnostische Methode stellt auch die Fetalblutanalyse dar, die zwar ein qualitativ hochwertiges Ergebnis liefert und die Bestimmung weiterer unter anderem hämatologischer und infektiologischer Werte möglich macht, jedoch auch deutlich risikoreicher für den Fetus ist (Schwinger, Gembruch 2001).

Die folgende Tabelle von Snijders et al gibt eine Übersicht über die Häufigkeit chromosomaler Anomalien bei von IUGR betroffenen Feten.

Gestationsalter [SSW]	n	Abnormaler Chromosomensatz			
		Triploidie [n(%)]	Trisomie 18 [n(%)]	Andere [n(%)]	Insgesamt [n(%)]
18-25	132	29(22)	14(11)	7(5)	50 (38)
26-33	208	7(3)	9(4)	5(2)	21(10)
34-41	118	0	9(8)	9(8)	18(15)
Total	458	36(8)	32(7)	21(5)	89(19)

Tabelle 29: Chromosomale Anomalien bei IUGR

(Häufigkeit chromosomaler Anomalien bei wachstumsrestringierten Feten in Abhängigkeit vom Gestationsalter) (Snijders, Sherrod et al. 1993 zit.n., Schwinger, Gembruch 2001)

Eine intrauterine Wachstumsrestriktion kann dabei „sowohl bei einem zuviel an chromosomalem und genetischen Material (Trisomien, partielle Trisomien) als auch bei einem partiellen oder vollständigen Chromosomenverlust (Monosomie, partielle Monosomie bei chromosomaler Deletion)“ auftreten (Schwinger, Gembruch 2001). „Dies zeigt, wie unspezifisch eine chromosomal verursachte IUGR ist und, dass einzelne Wachstumsgene in der Regel keine Rolle spielen. Letztlich ist aber unklar, was bei autosomalen Chromosomenstörungen die Ursache für diese unspezifische Wachstumsstörung ist.“ (Ebd.)

Auf Grund der Schwere der genetischen Veränderungen, enden viele der chromosomal veränderten Schwangerschaften bereits in einer spontanen Fehlgeburt und werden dadurch gar nicht vorab als schwerwiegende Wachstumsrestriktion erkannt. In Untersuchungen von Eiben et al konnte festgehalten werden, dass über 50% der frühen Aborte auf chromosomale Abweichungen zurückzuführen sind (Eiben, Bartels et al. 1990 zit.n., Schwinger, Gembruch 2001).

Eine kleine Übersicht über einige wenige Syndrome und ihre Ätiologie wird hier nur beispielhaft tabellarisch angeführt, da eine vollständige Liste sowie ihre Ausführung den Rahmen dieser Arbeit überschreiten würden. Zudem soll an diesem Punkt auf die Dissertation „Das Fetale Alkohol-Syndrom und seine Differenzialdiagnosen“ von Juliane Meyer hingewiesen werden, die sich im Rahmen der Auseinandersetzung mit den Differentialdiagnosen in ihrer

Arbeit ausschließlich der Abgrenzung verschiedener genetischer Syndrome vom Fetalen Alkoholsyndrom (FAS) gewidmet hat (Meyer 2014).

Rubinstein-Taybi-Syndrom	Autosomal dominant, meist sporadisch, Deletion in Chromosom 16p13,3
Cornelia-de-Lange Syndrom	Autosomal dominant, Kandidatenregion in 3q26.3
Silver-Russel-Syndrom	Heterogern: uniparenterale Disomie des Chromosom 7, dominante Mutation eines Gens auf der Kandidatenregion 17q25
Floatin-Harbour-Syndrom	Unbekannt
Dubowitz-Syndrom	Autosomal-rezessiv
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	Autosomal-rezessiv
Seckel-Syndrom	Autosomal-rezessiv
Neu-Laxova	Autosomal-rezessiv
Pena-Shokeir-Syndrom	Autosomal-rezessiv
Leprechaunismus (Donohue-Syndrom)	Heterogen: Mutationen des Insulinrezeptors, teilweise autosomal rezessiv

Tabelle 30: Genetisch bedingte Syndrome und IUGR
(Schwinger, Gembruch 2001)

Beim Seckel- und Neu-Laxova Syndrom zum Beispiel lässt sich die Wachstumshemmung bereits früh erkennen, wohingegen sich der Minderwuchs bei anderen wie dem Cornelia-de-Lange und dem Silver-Russel-Syndrom erst später gegen Ende des 2. und 3. Trimenons herausbildet (Benacerraf 1998 zit.n., Schwinger, Gembruch 2001).

„Gegenüber diesen mit einer allgemeinen, eher proportionierten Restriktion des Körperwachstums einhergehenden Syndromen, sind die Skelettdysplasien abzugrenzen. Diese primären Störungen des Skelettwachstums führen zu einer disproportionierten Wachstumsreduktion, insbesondere der Körperlänge. Hier sind die schweren letalen Skelettdysplasien, wie die thanatophore Dysplasie, die 'Short-rib-Polydaktyliesyndrome', die Achondrogenesis und die schwere Form der Osteogenesis imperfecta, aber andererseits auch die Achondroplasie und viele andere mit dem Leben vereinbare Skelettdysplasien zu nennen.“ (Schwinger, Gembruch 2001)

Sämtliche hier aufgeführte Syndrome sind äußerst selten und treten so sporadisch auf, dass sie häufig auch erst nach Geburt ihre vollständige klinische Erscheinung einschließlich Wachstumsretardierung offenbaren und auch erst zu diesem Zeitpunkt eine genaue Diagnose ermöglichen (Schwinger, Gembruch 2001).

5.2 Exogene Faktoren

5.2.1 Intrauterine Infektionen

Zu den Umweltfaktoren mit den schwerwiegendsten Auswirkungen auf den Fetus gehören die Infektionskrankheiten, die vor allem eine große Belastung in den Niedriglohnländern darstellen. So sind allein zirka 46.000 Kinder jährlich in Südostasien von einem kongenitalen Rötelsyndrom (CRS) betroffen, wobei die Dunkelziffer vermutlich erheblich höher liegt (Adams Waldorf, McAdams 2013). Eine intrauterine Exposition gegenüber Malaria trägt zum Tode 100.000er Kinder als Folge einer gravierenden fetalen Wachstumsretardierung bei (Adams Waldorf, McAdams 2013).

So liegen die geschätzten Zahlen von Infektionen, die an einer intrauterinen Wachstumsretardierung beteiligt sind, bei zirka 5-15%. Zu den Hauptverursachern gehören das Zytomegalievirus (CMV), das Varizella-Zoster Virus (VZV), Röteln, Toxoplasmose und Herpes simplex (HSV), die unter der Abbreviation TORCH zusammengefasst werden. Das Akronym wurde anschließend um den Erreger der Syphilis *Treponema pallidum* zu TORCHes erweitert (de Jong, Vossen et al. 2013). Oft sind die Malformationen nur unspezifisch, haben in ihrer Gesamtheit aber drastische Auswirkungen auf die fetale Prognose (Cordier, Nedellec et al. 2011). Studienergebnisse von Nahmias et al zeigten bei der Untersuchung von 192 Seren von Kindern mit verschiedenen Deformitäten, eine Infektion mit TORCH in 61 Fällen, insgesamt 37% (Nahmias, Walls et al. 1971). Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht der einzelnen Erreger und ihre Symptomvariabilität.

	Agent implicated			
	To	R	C	H
Total number of cases	11	16	22	12
Type of involvement*				
Central nervous system	4	9	10	7
Ocular	5	4	5	3
Growth retardation	1	5	2	1
Visceral organs	2	2	10	2
Other	2	1	1	2

* Ein einzelner Fall kann mehr als eine Art der Involvierung aufgewiesen haben

Tabelle 31: TORCH und die Symptomausprägung

(Verteilung der Infektionskrankheiten unter den auf TORCH positiv getesteten Kindern, sowie die Häufigkeit der Art der Symptomausprägung, wobei ein Fall auch mehrere Defekte gleichzeitig aufgewiesen haben kann.) (Nahmias, Walls et al. 1971)

Bei Verdacht auf eine Infektion sollte ein Screening durchgeführt werden. Da die TORCHes Infektionserreger zu den möglichen pathogenen Faktoren für wachstumsretardierte Kinder gehören, wurde in der Vergangenheit diskutiert, inwieweit eine generelle diagnostische Routinetestung der Erreger bei allen SGA Kindern eingeführt werden sollte. Ein Mangel an aussagekräftigen Studien zur Kosten-Nutzen-Analyse bei Kindern, die als isoliertes Symptom eine kleine Größe aufweisen, stellte jedoch die weitere Umsetzung in Frage. Nur in den seltensten Fällen kommt es im Rahmen einer Infektion zu einem isolierten Auftreten der Wachstumsretardierung als einzelnes Symptom, so dass auf Grund der häufigen Assoziation am ehesten auf eine CMV-Infektion getestet werden sollte (Longo, Borghesi et al. 2014, de Jong, Vossen et al. 2013).

Ein gehäuftes Auftreten von IUGR konnte ebenfalls bei Kindern HIV positiver Mütter beobachtet werden (Longo, Borghesi et al. 2014, Iqbal, Kriebs et al. 2010).

Physiologisch betrachtet ist die Vagina einer Frau im fortpflanzungsfähigen Alter kontinuierlich verschiedenen Einflüssen ausgesetzt. Scheideninfektionen und gegebenenfalls auch weiter ascendierende Infektionen gehen sowohl in der Schwangerschaft als auch danach mit einer erhöhten mütterlichen und fetalen Morbiditäts- und Mortalitätsrate einher. Zur Vorbeugung vor möglichen Infektionen hat der Körper verschiedene physiologische Abwehrmechanismen entwickelt. Dazu gehören „die Aufrechterhaltung eines physiologischen Scheidenmilieus, der erschwerte Zugang von Keimen in das Körperinnere durch den Schleimpfropf des Gebärmutterhalskanals, humorale und zelluläre immunologische Lokalfaktoren, die nach außen gerichtete primär für den Eitransport gedachte Zilienfunktion der Eileiter sowie deren Möglichkeit, sich bei Entzündungen im Fimbrienbereich zu verschließen.“ (Mendling 2006)

Die Rolle der Sexualhormone ist dabei nicht unerheblich. So wird das saure Milieu der Scheide von den Döderlein Bakterien bedingt, die durch den Glykogenabbau die Bildung von Milchsäure fördern. Nach von Jaschke (1925) beträgt der pH-Wert, durch einen Milchsäureanteil von 6-18mg, etwa 3,8-4,5. Dieses Milieu verhindert die Ansiedlung fakultativ pathogener Keime (Eyer, 1961). Ebenfalls zur physiologischen transienten Flora gehören Streptokokken, Staphylokokken, Enterobakterien wie *Escherichia coli*, Mykoplasmen und einige Candidaarten (Jaschke 1925, Eyer 1961 zit.n., Mendling 2006).

Zudem wird zeitgleich unter anderem das für viele Mikroorganismen toxische Wasserstoffperoxid (H₂O₂) durch Laktobazillen hergestellt (Eschenbach, Davick et al. 1989 zit.n., Mendling 2006).

Zudem ist der pH-Wert der Scheide auf Grund der zyklischen Veränderungen des Östrogens und des Progesterons und der damit einhergehenden Milchsäureproduktion, Schwankungen ausgesetzt. Kommt es nun zu einem Anstieg desselben werden das Wachstum und das Aufsteigen verschiedener fakultativ pathogener Keime begünstigt. Hierzu gehören unter anderem Infektionen mit Anaerobiern, Chlamydien, Gonokokken, Treponema pallidum und Staphylococcus aureus. Hierbei muss zwischen pathogenen Erregern (u.a. Lues oder Gonorrhoe) und der physiologischen Flora zugehörigen Erregern unterschieden werden, die unter bestimmten Bedingungen über die Zervix ascendieren und Infektionen verursachen können (Schmailzl, Hackelöer 2002).

Über eine lokale Infektion kann es anschließend auch zu einer Infektion des Kindes kommen. Der genaue Pathomechanismus ist noch weitestgehend unbekannt. Bei bis zu 30% der Schwangeren ist die Vaginalflora beeinträchtigt, fakultativ pathogene Keime werden in höherer Konzentration jedoch nur bei zirka 10% der Frauen gefunden. „Für mindestens die Hälfte der Frühgeburten wird heute eine ascendierende Infektion als Ursache angesehen“ (Schmailzl, Hackelöer 2002).

Bei Zeichen einer vorliegenden Infektion sollte sofort eine Antibiotikatherapie begonnen werden. Abhängig von der Schwere der Infektion und dem vermuteten Keimspektrum erfolgt der Einsatz möglichst breit wirksam (Schmailzl, Hackelöer 2002).

Von den ascendierenden Infektionen sind weitere vertikale Infektionswege abzugrenzen, die eine Schwangerschaft ebenso wie den Fetus gefährden können. Die folgende Tabelle von Friese et al stellt eine Übersicht über die möglichen Übertragungswege der maternofetalen Infektionen sowie einiger möglicher Erreger sowohl prä-, peri- als auch postpartal dar.

		Nachgewiesene Erreger	Mögliche Erreger
1. Transplazentar	Infektion	Röteln, Parvovirus B19, CMV, Treponema pallidum, Toxoplasma gondii, Listeria monocytogenes, Borrelia burgdorferi	Masern, Mumps, VZV
	Abszedierung	Listeria monocytogenes	

	Rezeptorvermittelte Endozytose	CMV, Röteln	Coxsackie-Virus B
	Mikrotransfusion	Alle Erreger bei gleichzeitiger akuter oder chronischer hämatogener Aussaat	
	Carrier-Zellmigration	Maternofetaler Übergang von 20-100% beschrieben	HIV, CMV, HTLV
2. Transamniot	Diffusion oder rezeptorvermittelte Endozytose	HIV, HSV	VZV
3. Barrierebruch bei Geburt	Kontamination, Mikrohämorrhagien, Vaginale Aszension	Herpesviren (CMV, VZV, HSV), HBV und HCV, HIV, C. trachomatis, N. gonorrhoeae, lokale bakterielle Erreger	HTLV
4. Orale Aufnahme durch das Stillen		HSV, CMV, HIV, HTLV	HCV

Tabelle 32: Mögliche Übertragungswege der maternofetalen Infektionen (Friese, Mylonas et al. 2013, Friese, Schäfer et al. 2003)

Eine intrauterine Transmission stellt eine besondere Gefahr für den Fetus dar, wobei der Vorgang der tatsächlichen Übertragung bei einigen Erregern weiterhin unklar ist. „Eine präpartale Transmission ist während der akuten oder chronischen systemischen Ausbreitung einer Infektion im mütterlichen Organismus möglich. Einige Erreger besitzen die ausgesprochene Fähigkeit, die Plazentaschranke oder die fetalen Membranen zu umgehen“ (Friese, Mylonas et al. 2013). Bei einer stattgefundenen Infektion lässt sich anschließend schwer differenzieren, ob es sich bei auftretenden Schwangerschaftskomplikationen um eine direkte Wirkung des Erregers oder ein sekundär auftretendes Begleitphänomen der Erkrankung handelt. Einige Infektionserkrankungen gehen mit einem stark reduzierten Allgemeinzustand der Mutter einher und bedeuten an für sich betrachtet schon eine Gefahr der Unterversorgung für den Fetus (Friese, Mylonas et al. 2013).

Die Sicherung der Diagnose einer intrauterinen Infektion kann nur durch die Isolierung der Erreger erfolgen. Davon wurden einige bekannte Ergebnisse in Zusammenhang mit den Infektionen von Friese et al zusammengestellt.

Erreger mit Kongenitaler Infektion	Plazentare Infektion	Aborte oder Frühgeburt	Präpartale Infektion des Feten	Präpartale Infektion mit fetalen Symptomen	Peripartale Infektion
Borreliose	+++	+++	?	?	
CMV	+++	+++	+++	+++	+
HBV	-	+	+	-	+++
HCV	-	-	+	-	+++
HIV	?	+	+++	-	+++
HSV	?	+	+	?	+++
HTLV 1,2	-	-	?	-	?
LCMV	?	?	+	-	
Listeriose	+++	+++	+++	+++	?
Masern	?	+	+	?	
Mumps	?	-	+	-	
Parvovirus B19	+++	++	+++	+++	
Röteln	+++	-	+++	+++	
Syphilis	+++	+++	+++	+++	
Toxoplasmose	+++	+++	+++	+++	
VZV	?	++	+++	+++	+++

? = fraglich; - = kein Zusammenhang; + bis +++ = schwacher bis sehr starker Zusammenhang

Tabelle 33: Erreger und fetale Infektionen

(Zusammenhang zwischen Erregern und Infektionen der Plazenta, Aborten, Frühgeburten und fetalen Infektionen in der Schwangerschaft) (Friese, Schäfer et al. 2003 zit.n., Friese, Mylonas et al. 2013)

In Abhängigkeit von der Erregerlokalisierung wird innerhalb der intrauterinen Infektionen zwischen intra- und extraamniotischen Infektionen unterschieden. „Eine Infektion der plazentaren Villi oder auch der Eihäute kann zu einer hämatogenen oder amnialen Streuung führen.“ (Friese, Mylonas et al. 2013) Anders als die viralen weisen die Infektionen transplazentar übertragener Bakterien meist anschauliche histologische Veränderungen auf. Das Transmissionausmaß der Erreger hängt nicht nur von der Art des Erregers sondern auch vom Reifegrad der Plazenta abhängig. Eine Infektion mit Röteln findet beispielsweise bereits im ersten Trimenon statt, während die Übertragungsrates des Toxoplasmose Erregers mit der Reifung der Plazenta steigt. Parvovirus B19, Masern und Mumps werden mit einer erhöhten Abortrate assoziiert (Friese, Mylonas et al. 2013).

Ein Überblick über mögliche virale, teils auch impfpräventable Infektionen und die Zeiträume der Schwangerschaft, in denen die jeweilige Infektion mit sowohl maternalen, als auch fetalen Komplikationen einhergehen kann, ermöglicht die folgende Tabelle der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, 2014).

Erkrankung/Virus	1.Trimenon	2.Trimenon	3.Trimenon	Peri/Post-natal
Hepatitis B/Hepatitis B-Virus			+	++
Influenza/Influenzavirus		++	+	+
Masern/Masernvirus	+			
Mumps/Mumpsvirus				
Röteln/Rubellavirus	+++	+		
Windpocken/Varizella-Zoster-Virus	+		++	++
AIDS/Humanes Immundefizienzvirus			+	++
Enterovirusinfektionen				++
Parechovirusinfektionen				++
Hepatitis C/Hepatitis C-Virus			?	?
Herpes labialis, genitalis/ Herpes simplex Virus Typ 1,2			++	++
Lymphozytäre Choriomeningitis/ Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus	+	+		
Ringelröteln/Parvovirus B19	++	++		
Zytomegalie/Zytomegalievirus	+++	++	+	+

Tabelle 34: Viruserkrankungen/-infektionen und sensible Zeiträume

(schwarz: impfpräventable Infektionen, grau: nicht impfpräventable Infektionen; ?: unklar; +: selten, ++ häufig, +++ sehr häufig) (AWMF, 2014)

Das Immunsystem wird während der Schwangerschaft vor besondere Anforderungen gestellt. Zum einen hat es eine Schutzfunktion zu erfüllen, zum anderen darf es den auch mit väterlichen und somit „fremden“ Merkmalen ausgestatteten Fetus nicht angreifen. Daher sind viele immunologische Abwehrprozesse nur abgeschwächt vorhanden. Im Rahmen einer akuten Infektion kann es aufgrund dessen gelegentlich zu schweren Krankheitsverläufen kommen (AWMF, 2014).

Zu den Infektionserkrankungen mit den schwerwiegendsten Folgen für das fetale Wachstum gehören unter anderem eine intrauterine Infektion mit dem Zytomegalie-, dem Röteln- und dem Humanen-Immundefizienz Virus. Diese sollen im weiteren Verlauf dieser Arbeit beispielhaft für die Rolle der Infektionskrankheiten in der Genese der intrauterinen Wachstumsretardierung genauer ausgeführt werden.

5.2.1.1 Zytomegalie-Virus

Das Zytomegalie-Virus (CMV) gehört zu den humanen Herpesviren (HHV 5), das sowohl beim Menschen, als auch bei einigen Tieren vorkommen kann. Nach der Primärinfektion, meist verursacht durch engen körperlichen Kontakt, Körpersekrete oder Bluttransfusionen liegt die Inkubationszeit, bis es zum Auftreten klinischer Symptome kommt, zwischen vier und sechs Wochen. Ansonsten kann das CMV, wie alle Herpesviren eine latente Infektion verursachen, bei der es zu keiner nachweisbaren Vermehrung des Virus kommt. Es wird lediglich „eine kleine Anzahl viraler Gene exprimiert. Zu den Zellen, in denen das Virus in vivo Latenz etabliert, gehören hämatopoetische Stammzellen sowie Monozyten.“ (Robert Koch-Institut, 2014) Dort kann das Virus gegebenenfalls lebenslang persistieren bis es zu einer Reaktivierung der Infektion kommt (Ebd.).

„Das CMV ist weltweit verbreitet und gilt als häufigster viraler Erreger einer kongenitalen Infektion. Die Seroprävalenz ist vom Alter und den sozioökonomischen Faktoren der untersuchten Population abhängig. Hierbei können Faktoren wie Anzahl der Sexualpartner, Umgang in der Betreuung von Kleinkindern und Hygienebedingungen eine Rolle spielen. Populationsbezogene, repräsentative Untersuchungen zur Seroprävalenz in der deutschen Allgemeinbevölkerung liegen bisher nicht vor.“ (Robert Koch-Institut, 2014)

Bei Schwangeren beträgt die Seroprävalenz in Deutschland zirka 47% (Robert Koch-Institut, 2014).

Meist verläuft die Infektion bei immunkompetenten Menschen asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen ähnlich einer Grippe. Auch bei CMV-Infektionen im Laufe einer Schwangerschaft kommt es bei zirka 75% zu keiner auffälligen Klinik (Robert Koch-Institut, 2014). Bereits immune Frauen haben mit 0,2-2% ein niedriges Risiko einer Virustransmission. Durch die Übertragung der maternalen Antikörper wird eine CMV Replikation in der Plazenta unterdrückt und die viralen Antigene werden bereits vor einer Infizierung entfernt (Pereira, Pettitt et al. 2014, Maidji, McDonagh et al. 2006).

Erst bei nicht immunkompetenten Personen oder Neugeborenen kann es zu Komplikationen und Schäden an zahlreichen Organsystemen wie der Lunge, der Leber, dem Darm und dem Auge kommen. Bei einer intrauterinen Infizierung können auch Wachstumsverzögerungen, Hörschäden und häufig auch neurologische Spätschäden auftreten (Robert Koch-Institut, 2014).

Eine Primärinfektion insbesondere im ersten Trimenon während der Organogenese führt bei einer Transmissionsrate von zirka 20% bei über der Hälfte der Feten zu schweren Folgeschäden unterschiedlichen Ausmaßes (Robert Koch-Institut, 2014). In zirka 25% kommt es im Rahmen einer maternalen Erstinfektion zur Entstehung eines kongenitalen Zytomegaliesyndroms. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Vielseitigkeit der Syndrommanifestationen. An den Folgeschäden versterben etwa 10% der Erkrankten (Rath 2005, Friese, Schäfer et al. 2003).

Zerebral
Mikrozephalie, Hydrozephalus, lymphozytäre Meningitis, Enzephalitis mit oder ohne Verkalkung, periventrikuläre Verkalkungen, Neugeborenenkrämpfe, Chorioretinitis
Viszeral
Hepatosplenomegalie, Aszites, Leberenzymwerterhöhung, Ikterus, Thrombozytopenie (petechiale Blutungen), Purpuraanämie
Weitere Folgen der CMV Infektion
Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung, Neugeborenensepsis, CMV-Ausscheidung im Urin

Tabelle 35: Kongenitales CMV-Syndrom (Rath 2005)

Symptome wie die intrauterine Wachstumsretardierung und die Hepatosplenomegalie verbessern sich nach Geburt, beziehungsweise verwachsen sich, da sie hier in erster Linie auf eine intrauterin insuffiziente Plazentafunktion zurückzuführen sind (Maidji, Nigro et al. 2010). In dem Bestreben, die Effekte der ständigen Virusreplikation auf die Plazenta und den passiven Transfer der maternalen Antikörper nachzuvollziehen, führten Maidji et al immunhistologische Untersuchungen an Plazenten infizierter unbehandelter Mütter, an mit CMV spezifischem Hyperimmunglobulin behandelten Proben und an einer nicht infizierten Kontrollgruppe durch. In ersterer konnten die viralen Proteine sowohl in den Trophoblasten und den Endothelzellen der chorialen Zotten, als auch in den uterinen Arterien nachgewiesen werden. Die Schäden umfassten Fibrinablagerungen, avaskuläre Villi und ödematöse Veränderungen, die die plazentare Funktion beeinträchtigen konnten. Des Weiteren wurden Wachstumsfaktoren wie der Vascular endothelial growth (VEGF) und sein Rezeptor Fms-like tyrosine kinase 1 (Flt1) hochreguliert. Das Fruchtwasser enthielt zudem im Vergleich zum plazentaren Wachstumsfaktor erhöhte Spiegel an soluble Flt1 (sFlt1) und an antiangiogenetischem Protein (Maidji, Nigro et al. 2010).

In der behandelten Gruppe hingegen schienen die Plazenten unversehrt zu sein und sowohl die Expression des VEGFs, als auch des anti-angiogenen Proteins Flt 1 schien gemindert. Das sFlt1 war ebenfalls in der Amnionflüssigkeit reduziert. Eine gleichzeitig zu beobachtende Zunahme der chorialen Zotten und Blutgefäße, sogar mehr als in der Kontrollgruppe, ließ Maidji et al eine kompensatorische Entwicklung auf eine Hypoxieähnliche Bedingung vermuten. So folgerten sie letztendlich, dass eine Antikörper-Therapie eine Vermehrung des humanen Zytomegalievirus erfolgreich unterdrücken und somit eine bessere placentare Funktion und eine damit einhergehende ausreichende Versorgung des Feten ermöglichen kann (Maidji, Nigro et al. 2010).

Weitere histopathologische Untersuchungen von Pereira et al befassten sich in einer kleinen Untersuchungsgruppe anhand verschiedener Seren und Plazenten ebenfalls mit den Zusammenhängen zwischen einer Infektion und dem Auftreten einer Wachstumsretardierung. So bestätigten ihre Studien vorangegangene Untersuchungsergebnisse, in denen gezeigt werden konnte, dass eine Primärinfektion die placentare Entwicklung beeinträchtigt und somit zu einer Wachstumsrestriktion führt. Bedingt durch die Infektion wies das histopathologisch untersuchte Gewebe sowohl Anzeichen von entzündlichen und fibrosierenden, als auch von hypoxämischen Veränderungen auf (Pereira, Petitt et al. 2014).

Ebenso wiesen die neugeborenen Kinder mit Wachstumsretardierung signifikant geringere Geburtsgewichte (2209 ± 446 g) sowohl als die Kontrollgruppe (3443 ± 342 g, $P < .001$), die Kinder mit asymptomatischer Infektion (3960 ± 476 g, $P < .001$) als auch als die Kinder aus der Präeklampsiegruppe (3207 ± 265 g, $P < .01$) auf (Pereira, Petitt et al. 2014).

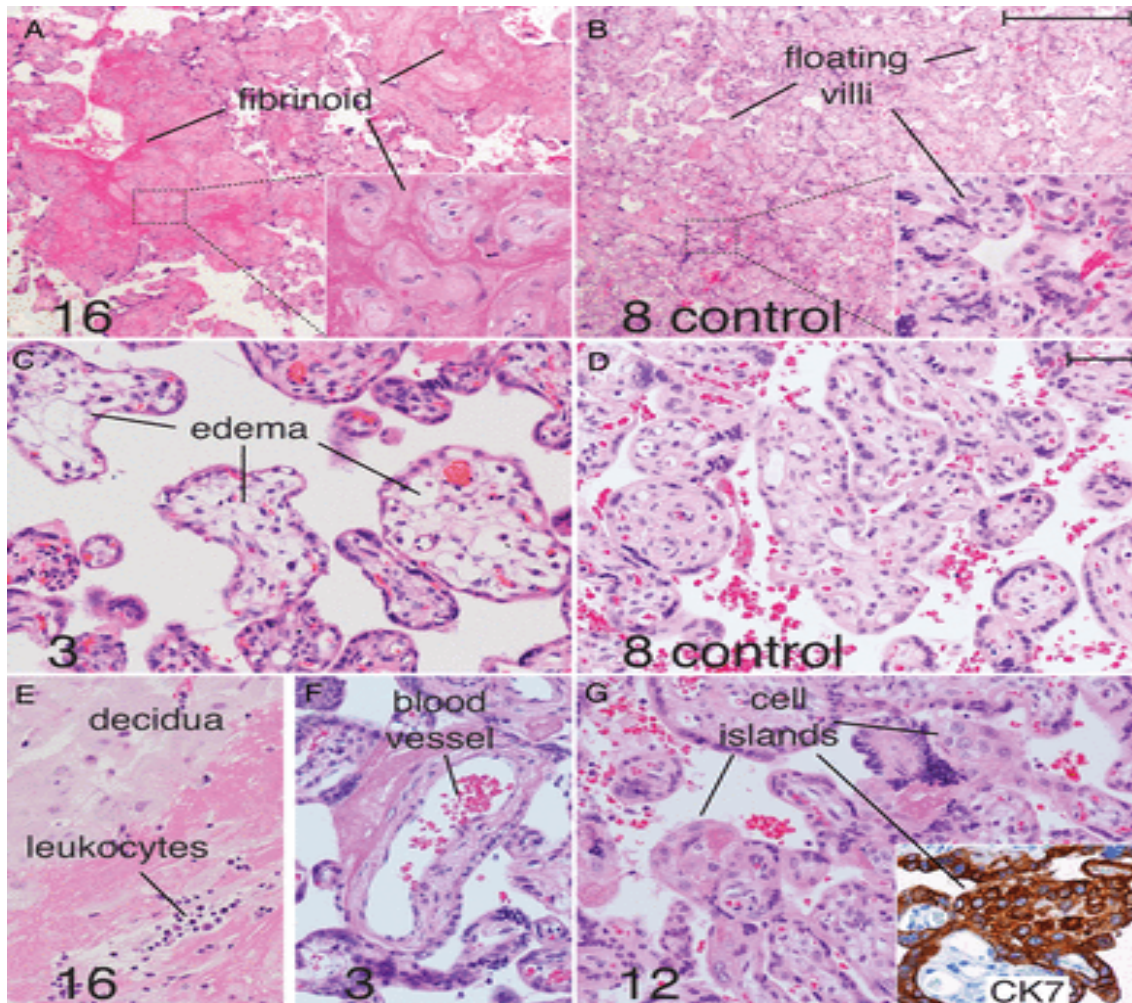


Abbildung 15: Pathologische Untersuchungen an von IUGR betroffenen Plazenten.

A. Nekrotische, avaskuläre Villi eingebettet in große Fibrinoide, B. Keine grossen Fibrinoide in der seronegativen Kontrollgruppe, C. Ödematöse Villi, D. Keine ödematösen Villi in der seronegativen Kontrollgruppe, E. Leukozyteninfiltration in die Basalis und Dezidua, F. vergrößerter Durchmesser eines villösen Blutgefäßes, G. Akkumulation von Cytotrophoblasten (Zellinseln)
 Maßstab: A und B = 500µm, C-G= 50µm (Pereira, Petitt et al. 2014)

Im Vergleich zu den ersten beiden Trimestern steigt im dritten Trimenon die maternofetale Transmissionrate noch weiter an und beträgt hier zirka 80%. Zu diesem Zeitpunkt sind jedoch keine Schädigungen beim Fetus gesichert (Robert Koch-Institut, 2014). Vermutet wird, dass es bei einer Reaktivierung des Virus/einer Zweitinfektion mit einem genotypisch anderen Zytomegalievirus während einer Schwangerschaft zu einem gewissen fetalen Schutz kommt. Bedingt durch die bereits vorhandene Immunität der Mutter werden IgG-Antikörper transplazentar auf den Fetus übertragen. „Bei ca. 1% der seropositiven Schwangeren findet eine CMV-Reaktivierung in der Schwangerschaft statt, die klinische Bedeutung von Zweitinfektionen

mit einem genotypisch unterschiedlichen Virus sowie die genaue Prognose dieser Infektion sind noch ungeklärt.“ (Robert Koch-Institut, 2014)

Die pränatale Diagnostik erfolgt labordiagnostisch anhand einer nach Möglichkeit mehrfachen Bestimmung CMV-spezifischer IgG- und IgM-Antikörper unter anderem aus der Amnionflüssigkeit. Verschiedene Ergänzungstests vervollständigen die Diagnostik. Dabei ist die Unterscheidung zwischen einer Primärinfektion und einer möglichen Reaktivierung häufig nicht einfach oder gar unmöglich, sollte aber dennoch bis zur 20. SSW erfolgen, um das Risiko einer Schädigung besser abschätzen zu können (Ebd.).

Therapeutisch erfolgt bei einer symptomatisch aktiven Infektion eine medikamentöse Therapie mit Virostatika, die jedoch nur die Virusvermehrung hemmt und einen Übergang in die Latenz ermöglicht. Eine Elimination wird mit keinem Medikament erreicht. Bei Schwangeren gibt es jedoch bisher keine Empfehlung für den therapeutischen Gebrauch eines Virostatikums (Ebd.). Eine passive Immunisierung während der Schwangerschaft und Stillzeit kann aber gegebenenfalls durch eine indikationsbezogene Gabe humaner CMV-neutralisierender spezieller Immunglobuline erfolgen. Bisher wurden zwar keine schädlichen Auswirkungen auf das Kind vermerkt. „Insgesamt gesehen ist aber festzustellen, dass die passive Immunisierung keinen zuverlässigen Schutz bietet, da die speziellen Immunglobuline die CMV nicht in ausreichendem Maße neutralisieren können.“ (Rath 2005)

Da das Zytomegalievirus in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und auch „mit dem Risiko einer intermittierenden Virusausscheidung verbunden“ (Robert Koch-Institut, 2014) ist, sind allgemeine präventive Maßnahmen zum Infektionsschutz bedrohter Personengruppen wie Immunsupprimierte und seronegative schwangere Frauen von besonderer Relevanz. So lauten die Empfehlungen einiger Fachausschüsse wie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) unter anderem, dass seronegative Frauen über das Risiko einer Infektion vor allem für das Ungeborene aufgeklärt werden müssen. Zu den einzuhaltenden Hygienemaßnahmen gehört, vor allem nach möglicher Exposition mit kontaminiertem Material, eine konsequente sorgfältige Händehygiene mit Wasser und Seife oder gegebenenfalls mit alkoholischem Händedesinfektionsmittel in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Ebenso sollte unter anderem auch von der gemeinsamen Nutzung von Geschirr, Handtüchern und Waschlappen abgesehen werden (Robert Koch-Institut, 2014). „Im Handbuch „Infektionen bei Kindern und Jugendlichen“ der DGPI wird darauf hingewiesen, dass werdende Mütter möglichst vor Schwangerschaftsbeginn ihren CMV-Antikörperstatus

bestimmen lassen sollten. Die derzeit gültigen Mutterschaftsrichtlinien sehen jedoch keine Untersuchung des CMV-Serostatus bei Frauen mit Kinderwunsch oder Schwangeren vor, sodass diese Untersuchung keiner der von den Krankenkassen vergüteten Routineleistungen entspricht und nur als individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten wird.“ (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), 2009 zit.n. Robert Koch-Institut, 2014) Bisher ist kein Impfstoff gegen CMV erhältlich. In klinischen Studien wird gegenwärtig jedoch die Wirkung einer CMV-Hyperimmunglobulin Gabe bei primärinfizierten Schwangeren untersucht (Robert Koch-Institut, 2014).

5.2.1.2 Rubella-Virus

Ein ebenfalls mit hohen diaplazentaren Transmissions- und Fehlbildungsraten sowie mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung assoziierte virale Infektionserkrankung ist die Rötelninfektion. "Das Rötelnvirus ist ein genetisch stabiles RNA-Virus, das in der Familie der *Togaviridae* dem Genus *Rubivirus* zugeordnet wird.“ (Robert Koch-Institut, 2010) Das Viruspartikel hat eine Größe von 50–70nm und besteht aus einer Lipidhülle mit den Glykoproteinen E1 und E2 und einem Nukleokapsid (Robert Koch-Institut, 2010). „Das Strukturprotein E1 besitzt Hämagglutininfunktion und ist deshalb einerseits für die Infektion der Wirtszellen, andererseits für die Diagnostik von großer Bedeutung. Es bildet im reifen Virion Heterodimere mit E2 und ist in dieser Konfiguration Ziel neutralisierender und hämagglutinationshemmender Antikörper. Es existiert nur ein Serotyp. [...] Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt für das Rötelnvirus.“ (Robert Koch-Institut, 2010)

Die verheerenden teratogenen Effekte des Virus wurden erstmalig 1941 von Dr. Norman Gregg beschrieben, der nach einer Rötelninfektion der Mutter während der Schwangerschaft das Auftreten einer kongenitalen Katarakt und anderer Deformitäten beobachtete (Gregg 1941).

Das Virus weist ein weltweites Vorkommen auf und tritt insbesondere in mäßigeren Klimazonen im Frühjahr gehäuft auf. Seit 1974 existiert in der Bundesrepublik Deutschland die Impfung, die zu einem deutlichen Rückgang der Morbidität geführt hat. Nach wie vor bestehen jedoch noch Lücken in der Immunität, so dass es immer wieder zu vereinzelt Fällen bei gefährdeten jungen Frauen in der Schwangerschaft und zu konnatalen Rötelnkrankungen kommt. Die Infektionsübertragung erfolgt aerogen und hat eine Inkubationszeit von zirka 14-21 Tagen. Danach kommt es bei etwa der Hälfte der infizierten Kinder zur Ausbildung eines typischen kleinfleckig makulösen oder makulopapulösen Exanthems, einhergehend mit einem

Krankheitsgefühl, Lymphknotenschwellungen, einer leichten Entzündung der Atemwege und einer Konjunktivitis. In seltenen komplizierteren Verläufen können auch Hämorrhagien und Purpura, Arthritiden, Otitiden, eine Enzephalitis oder eine Myo- und Perikarditis auftreten. Kommt es zu einer Infektion während einer Schwangerschaft, besteht die Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung des Virus mit schweren Folgeschäden. Abhängig vom Infektionszeitpunkt, konnten bei Infektionen innerhalb der ersten 8 Schwangerschaftswochen bereits bei bis zu 90%, während des zweiten Trimesters bei 25-35% der Betroffenen Schäden beobachtet werden. Eine Primärinfektion mit Röteln kann innerhalb des ersten Trimesters zu einem Spontanabort, zur Frühgeburt oder zum kongenitalen Rötelsyndrom (CRS) führen (Robert Koch-Institut, 2010).

Gestational age (weeks)	Rate of congenital infection	No. with congenital defects/no. infected (%)
<11	9/10 (90%)	11/13 (85)
11-12	4/6 (67%)	
13-14	12/18 (67%)	9/26 (35)
15-16	17/36 (47%)	
17-22	33/92 (36%)	
23-26	8/32 (25%)	
27-30	11/31 (35%)	
31-36	15/25 (60%)	
>36	8/8 (100%)	

Tabelle 36: Kongenitale Infektion und Defekte nach Rötelinfection (Bouthry, Picone et al. 2014, Miller, Cradock-Watson et al. 1982)

Die klassische Gregg-Trias zeichnet sich typischerweise aus durch Herzfehler wie einen offenen Ductus arteriosus, eine Katarakt und Innenohrtaubheit. Hinzukommende Ausprägungen umfassen unter anderem ein reduziertes Geburtsgewicht, eine Hepatosplenomegalie und eine Enzephalitis (Robert Koch-Institut, 2010).

So schildern auch Adams Waldorf et al, dass das erste und das frühe zweite Trimenon die empfindlichsten Zeiträume für die Entwicklung eines kongenitalen Röteln-Syndroms sind. Beinahe alle Feten sind bei einer Infektion innerhalb der ersten 8 Wochen von CRS betroffen (Adams Waldorf, McAdams 2013, Lee, Bowden 2000). Das Rötelnvirus hat das Potential jedes Organ zu infizieren und so zählen zu den klinischen Manifestationen viele verschiedene Symptome wie Taubheit, Herzfehler, mentale Retardierung, Katarakt und Glaukome sowie die

Entstehung eines Typ I Diabetes. Wenn auch sehr selten, wurden bereits CRS Fälle bei maternaler Reinfektion dokumentiert. (Adams Waldorf, McAdams 2013).

Diese Infektionsmanifestationen werden nach Cooper et al unterteilt in vorübergehend, permanent oder zum Spättyp gehörig (Bouthry, Picone et al. 2014, Cooper, Alford Jr. 2006). Zu den transienten Defekten zählen ein niedriges Geburtsgewicht, eine thrombozytische Purpura, eine hämolytische Anämie und eine Meningoenzephalitis. Die permanenten Symptome umfassen Schäden der Augen, Ohren, Herzfehler und Veränderungen des zentralen Nervensystems (Bouthry, Picone et al. 2014, Oster, Riehle-Colarusso et al. 2010). Zu der letzten Klassifikation zählen hingegen endokrine, kardiovaskuläre und neurologische Auffälligkeiten (Bouthry, Picone et al. 2014).

Die Rötelnembryopathie bzw. das so genannte Rubellasyndrom umfasst:
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Klassische Trias der Organfehlbildung an Herz (51-80%), Augen (50-55%) und Ohren (60%)• Manifestationen fetaler Entwicklungsstörungen, Dystrophie, Mikrozephalus sowie statomotorische und geistige Retardierung (etwa 40%)• erweitertes Rubellasyndrom mit viszeralen Symptomen, wie geringes Geburtsgewicht, Hepatosplenomegalie mit Ikterus, Exanthem, Thrombozytopenie, Anämie, Myokarditis, Pneumonie, Enzephalitis, Osteopathie; die Letalität beträgt etwa 30%, bei Überleben Normalisierung innerhalb des 1.-4. Lebensmonats• Late-Onset-Rubellasyndrom mit Beginn zwischen dem 4. und 6. Lebensmonat: Wachstumsstillstand, chronisches Exanthem, rekurrende Pneumonie, Immunglobulin-G- und Immunglobulin-A-Hypogammaglobulinämie, Vaskulitis; die Letalität beträgt, besonders bei Pneumonie, bis zu 70%• Spätmanifestationen mit Hörschäden im jugendlichen Alter, Diabetes mellitus, endokrinen Störungen, Krampfleiden, progressiver Panenzephalitis |
|---|

Tabelle 37: Rötelnvirusinfektion: klinische Manifestation der Rötelnembryopathie

(Rath, Friese 2005, Enders, Miller et al. 1994)

Die transplazentare Übertragung auf den Fetus erfolgt in der virämischen Phase etwa acht Tage nach Exposition. Bei einer intrauterinen Infektion versterben die Kinder meist bereits in den ersten zwei Monaten post partum. Bei einer erst zu einem späteren Zeitpunkt stattfindenden Infektion hingegen, insbesondere nach der 18. Gestationswoche, werden auch gesunde Kinder geboren (Rath, Friese 2005).

Lee et al untersuchten in ihrer Arbeit ebenfalls die bisherigen Erkenntnisse zur Pathologie der Infektion. Die histologischen Merkmale im infizierten fetalen Gewebe beinhalteten zahlreiche Veränderungen wie Nekrosen bzw. apoptotische Zellen sowie die Inhibition der Zellteilung. In

Zellkulturen konnte eine Anzahl ungewöhnlicher Eigenschaften der Rötelvirusvermehrung einschließlich mitochondrialer Abnormalitäten und Unterbrechungen im Zytoskelett beobachtet werden (Töndury, Smith 1966 zit.n., Lee, Bowden 2000). Durch diese verschiedenen Mechanismen kommt es letztendlich zur partiellen Hemmung der Organogenese (Lee, Bowden 2000).

Ein möglicherweise gemeinsamer und vergleichbarer teratogener Mechanismus besteht auch beim humanen Zytomegalievirus und der Interaktion viraler Bestandteile mit dem Retinoblastomgen (Rb), welches eine wesentliche Rolle in der Regulation des fetalen Zellwachstums spielt (Atreya, Lee et al. 1998 zit.n., Adams Waldorf, McAdams 2013).

Diagnostisch sollte eine serologische Abklärung erfolgen, da eine Abgrenzung zu anderen exanthematösen Krankheiten oder arzneimittelbedingten Reaktionen klinisch oft nicht zuverlässig möglich ist (Robert Koch-Institut, 2010).

Im Ultraschall werden in erster Linie Herz- und Augenfehlbildungen diagnostiziert (Bouthry, Picone et al. 2014, Cordier, Vauloup-Fellous et al. 2012), eine intrauterine Wachstumsretardierung, eine Mikrozephalie, sowie eine Hepato- und Splenomegalie hingegen seltener (Bouthry, Picone et al. 2014, Callen 2000). "No descriptive series of fetal ultrasound semiology has been reported that could determine the frequency of these abnormalities. Epidemics frequently occur in developing countries in which fetal ultrasound is not widely practiced. A preliminary study analyzed the role of ultra-sonography (USG) in the prenatal diagnosis of congenital infection and defined the specificity of USG at 100% and the sensitivity at 11%; however, the series was small." (Bouthry, Picone et al. 2014, Migliucci, Di Fraja et al. 2011)

Durch den Nachweis virusspezifischer IgM- und IgG-Antikörper mittels spezieller labor-diagnostischer Untersuchungen wie ELISA kann die Diagnose gesichert werden. Im Rahmen der pränatalen Diagnostik ist ein Virusnachweis auch aus Amnionflüssigkeit oder Chorion-Biopsiematerial möglich. Darüber hinaus ist ab der 22. Schwangerschaftswoche eine Fetalblutanalyse durchführbar (Robert Koch-Institut, 2010).

Bestätigt sich eine maternale Rötelninfektion, ist nur eine symptomatische Therapie zur Senkung des Fiebers und der Arthralgien möglich. In Bezug auf den Fetus ist abhängig vom Zeitpunkt der Infektion und dem damit einhergehenden Fehlbildungsrisiko abzuwägen, ob eine Schwangerschaft fortgeführt oder frühzeitig terminiert werden sollte. Dabei wird die Grenze etwa bei der 18. Schwangerschaftswoche gezogen (Bouthry, Picone et al. 2014).

Auf Grund des sehr hohen Infektionsrisikos kommt der Infektionsprophylaxe eine noch größere Bedeutung zu. Nach Empfehlung der ständigen Impfkommission (STIKO) sollte bei Kleinkindern zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat, am besten vor Ende des 2. Lebensjahres eine Impfung (in der Regel in Kombination mit Masern und Mumps) durchgeführt werden. Eine erneute Impfung zur Sicherung des Impferfolgs und zur Erfassung von Nonrespondern sollte nach Möglichkeit ebenfalls im 2. Lebensjahr durchgeführt werden, bei Frauen jedoch spätestens im gebärfähigen Alter. „Während [allerdings] die 1. MMR-Impfung noch eine vergleichsweise hohe Akzeptanz besitzt (erreichte Impfquote bei Schulanfängern 2008: 95%), ist die Impfquote der 2. MMR-Impfung bei Schulanfängern immer noch unbefriedigend (2008: 88,7%).“ (Robert Koch-Institut, 2010) Dabei ist gerade die zweite Impfung für den Impferfolg unabdingbar, da keine weiteren präventiven Hygienemaßnahmen existieren (Robert Koch-Institut, 2010).

Die WHO formulierte sowohl für 2015, als auch für 2020 Ziele und Strategien zur weiteren Reduzierung und Eliminierung von Rötelninfektionen und deren Folgen. Dazu gehören das Erreichen einer weltweit hohen Impfquote sowie weitere Aufklärung und Überwachung der notwendigen Maßnahmen auch im Falle eines Infektionsausbruches. Die Implementation eines strategischen Planes kann das Leben vieler Kinder und ihrer Mütter weltweit nachhaltig verbessern (WHO, 2014b).

5.2.1.3 Humanes Immundefizienz-Virus

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) gehört zu der Familie der Retroviren, die aufgrund ihres Vervielfältigungsmechanismus ihre virale DNA in das Zellgenom integrieren (Robert Koch-Institut, 2011). „Eine Zelle ist damit prinzipiell während ihrer gesamten Lebenszeit in der Lage, neues Virus zu produzieren. HIV wird unterschieden in HIV-1 und HIV-2, die jeweils weiter in verschiedene Subtypen unterteilt werden.“ (Robert Koch-Institut, 2011) Dabei hat sich vor allem das HIV-1 weltweit verbreitet. Für beide ist jedoch der Mensch das ausschließliche Reservoir (Robert Koch-Institut, 2011). Da das Virus zur Vermehrung Wirtszellen braucht, die den CD4⁺-Rezeptor tragen, werden vor allem T-Helferzellen, Makrophagen und Monozyten befallen (Schmailzl, Hackelöer 2002).

Nach WHO-Schätzungen gab es Ende 2013 weltweit zirka 35 Millionen (33,2-37,2 Millionen) mit HIV infizierte Menschen, davon 2,1 (1,9-2,4) Millionen mit einer Neuinfektion. Der größte Anteil ist mit 24,7 (23,5-26,1) Millionen Menschen im subsaharischen Afrika beheimatet.

Ebenso sind 70% der weltweiten Neuinfektionen in diesem geographischen Bereich zu lokalisieren (WHO, 2014a). Etwa die Hälfte der Betroffenen ist weiblich. „In Deutschland sind seit Beginn der Epidemie Ende der siebziger Jahre des 20. Jahrhunderts bis Ende 2010 etwa 29.000 Menschen an den Folgen einer HIV-Infektion verstorben. Die Zahl der derzeit in Deutschland mit einer HIV-Infektion lebenden Menschen liegt nach Schätzung des Robert Koch-Instituts (RKI) bei etwa 70.000, was im europäischen Vergleich eine eher niedrige Prävalenz darstellt.“ (Robert Koch-Institut, 2011)

Das Virus wird durch verschiedene Körperflüssigkeiten und Sekrete vor allem sexuell und parenteral übertragen und hat eine Inkubationszeit von 2-10 Wochen, bevor es zu unspezifischen Symptomen eines viralen Infektes kommt. Nach dieser akuten Infektionsphase ist die Ansteckungsfähigkeit zunächst besonders hoch. In der Regel folgt daraufhin ein klinisch unauffälliges Intervall, das sich über Monate und Jahre ziehen kann. Die Ansteckungsfähigkeit steht dabei in direktem Zusammenhang mit der Höhe der Viruslast (Robert Koch-Institut, 2011). Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass es bei etwa der Hälfte der Infizierten, bei einem therapeutisch nicht beeinflussten Krankheitsverlauf, nach zehn Jahren zur schweren Immundefekten kam. „In den beiden ersten Jahren nach der Infektion ist der Anteil der mit AIDS Erkrankenden gering, danach erkranken jährlich etwa 6% der Infizierten. [...] Symptome der chronischen HIV-Infektion manifestieren sich meist als unspezifische Störungen des Allgemeinbefindens, als Veränderungen an Haut und Schleimhäuten und als gastrointestinale Beschwerden. Gelegentlich findet sich eine diskrete neurologische Symptomatik.“ (Robert Koch-Institut, 2011)

Trotz der sehr unterschiedlichen klinischen Verläufe kommt es letztendlich zu einer irreversiblen Beeinträchtigung des Immunsystems, die in dieser Form als AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) bezeichnet wird. Dabei ist beispielsweise das Auftreten opportunistischer Infektionen mit ubiquitären Erregern wie eine Pneumonie mit *Pneumocystis jirovecii* oder Reaktivierungen einer CMV-Infektion für diese Erkrankung typisch. Weitere Manifestationen können sich unter anderem in Form einer aktiven Tuberkulose oder maligner Prozesse wie Kaposi-Sarkome äußern (Ebd.).

Der Nachweis der Virus-spezifischen Antikörper dient der Diagnosestellung. Diese lassen sich meist an Hand verschiedener hochempfindlicher Verfahren bereits wenige Wochen nach Infektion im Serum der Betroffenen nachweisen (Ebd.)

Therapeutisches Ziel ist die direkte Senkung der Viruslast im Plasma unter die Nachweisgrenze (zirka 20 Kopien/ml) und die damit einhergehende Reduktion der Ansteckungsfähigkeit und

Verhinderung einer schweren Störung des Immunsystems. Die erhältlichen antiretroviralen Medikamente unterschieden sich in ihren Substanzgruppen und greifen mit Hilfe verschiedener Mechanismen in essentielle Schritte der viralen Vermehrung im menschlichen Körper ein. Auf Grund möglicher Resistenzentwicklungen ist eine weitestgehend vollständige Hemmung der Virusvermehrung durch eine frühzeitige Kombinationstherapie von großer Relevanz (Ebd.). „Ein Behandlungsbeginn wird bei sonst symptomfreien Patienten derzeit bei einer T-Helferzellzahl von weniger als 350 Zellen/ μ l empfohlen. Bei höherem Alter (>50 Jahre) und chronischen Koinfektionen (HBV, HCV) sollte bereits früher (ab 500 Zellen/ μ l) mit der Therapie begonnen werden.“ (Robert Koch-Institut, 2011) Kontrolluntersuchungen sollten abhängig vom Umfang der klinischen Symptomatik regelmäßig durchgeführt werden (Schmailzl, Hackelöer 2002).

„Bei der HIV-infizierten Schwangeren gibt es [...] keinen Hinweis auf ein HIV-Spezifisches Syndrom oder auf die Auslösung von speziellen Fehlbildungsmustern.“ (Rath 2005, Friese, Schäfer et al. 2003)

Schwangere Betroffene befinden sich in einer besonderen Situation. Physiologisch besteht bereits durch die Schwangerschaft selbst eine geringe Suppression des Immunsystems, durch die ein leicht erhöhtes Morbiditätsrisiko besteht. Beobachtet werden konnten vermehrt schwangerschaftsassozierte Probleme, die von Rath et al wie folgend in einer Übersicht zusammengefasst wurden (Rath 2005).

Schwangerschaftsassozierte Risiken für eine HIV-infizierte Schwangere
<ul style="list-style-type: none"> • Abort • vorzeitiger Blasensprung • vorzeitige Wehentätigkeit • Frühgeburt • Totgeburt • Uteroplazentare Dysfunktionen • Koinfektionen (Candida, Herpes-simplex-Virus, humane Papillomaviren) • Chorioamnionitis • schwere Anämie • Gestationsdiabetes • Pruritus und Hautaffektionen • zervikale Dys- und Neoplasien

Tabelle 38: Schwangerschaftsassozierte Risiken für eine HIV-infizierte Schwangere (Rath 2005)

Die Virustransmission auf das Kind erfolgt zu zirka 70% peri- und intrapartal und zu zirka 10-30% auch früher intrauterin. Ebenso stellt das Stillen mit zirka 14% ein Infektionsrisiko dar. Die maternofetale Übertragungshäufigkeit variiert regional deutlich. Während in Westeuropa die Rate zirka 16,2% beträgt, beträgt sie in den USA und Afrika 20-30% bzw. bis zu 43%. Der Transmission liegt eine multifaktorielle Genese zu Grunde (Schmailzl, Hackelöer 2002). „Mütterliche Risiken beinhalten v.a. infektiologische Risiken. Dazu zählen u.a. eine hohe Viruslast (eine niedrige Viruslast schließt allerdings eine Transmission nicht aus), eine niedrige CD4-Zellzahl, ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und Koinfektionen. Geburtshilfliche Risikofaktoren sind v.a. die vorzeitige Wehentätigkeit, der Blasensprung mehr als 4 Stunden vor der Geburt, das Amnioninfektionssyndrom und die insbesondere protrahiert verlaufende vaginale Entbindung. Risikofaktoren auf kindlicher Seite sind u.a. Frühgeburtlichkeit, die Geburt als vorangehender Zwilling bei Geminischwangerschaft und vaginaler Geburt sowie die Wachstumsretardierung (SGA).“ (Schmailzl, Hackelöer 2002)

Das größte fetale Risiko besteht vor allem in der Entwicklung einer intrauterinen Wachstumsretardierung und einem niedrigen Geburtsgewicht sowie postpartal in einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Zirka 20-30% der perinatal infizierten Neugeborenen erleiden einen akuten und schweren Verlauf der Infektion und versterben ohne gezielte Therapie in weniger als 5 Jahren. Die hingegen weniger progrediente Verlaufsform macht mit 70-75% den Großteil der Infektionen aus. „Die langsame Krankheitsprogredienz ist vergesellschaftet mit genetischen Faktoren, einer Immunkompetenz und der Persistenz niedrig-virulenter HIV-Isolate.“ (Rath 2005, Friese, Schäfer et al. 2003)

Auf Grund des häufigen Auftretens einer fetalen Wachstumsretardierung bei HIV+ Müttern wurde HIV eine kausale Rolle zugesprochen (Ellis, Williams et al. 2002). Jedoch gaben Iqbal et al zu bedenken, dass die Ätiologie häufig komplexer ist. Zum einen sind häufig Kofaktoren statistisch mit HIV assoziiert. Dazu gehören unter anderem Rauchen, Drogenabusus, Mangelernährung, erschwerten Zugang zum Gesundheitssystem, Lebensstil und ethnische Zugehörigkeit, die ebenfalls zu einer Wachstumsretardierung beitragen können und schwer zu differenzieren sind. Zum anderen hängt das fetale Wachstum ebenfalls von genetischen, plazentaren, maternalen und umgebungsbedingten Faktoren ab. Ebenso wurde in der Vergangenheit häufig nicht deutlich zwischen restriktivem Wachstum – bedingt durch Frühgeburtlichkeit – und anderen abnormen fetalen Bedingungen unterschieden (Iqbal, Kriebs et al. 2010). Daher versuchten Iqbal et al an Hand einer Observationsstudie die relativen Auswirkungen einer HIV-Infektion und die häufig damit assoziierten medizinischen und

sozialen Kofaktoren auf das fetale Wachstum zu untersuchen. Dabei stellten sie fest, dass die Kinder von Patientinnen mit AIDS, definiert als ein niedriger CD4+ T-Zellen-Status mit weniger als 200 Zellen/ μ L, im ersten Trimester signifikant häufiger von einer fetalen Wachstumsrestriktion (FGR) betroffen waren. Über die Viruslast hingegen konnte in keinem Trimester eine Aussage über das Auftreten einer FGR vorausgesagt werden. So trat bei den Frauen mit hoher Viruslast >1000 die FGR zu 20,4% auf, im Vergleich dazu mit 20,9% bei denjenigen mit niedriger Viruslast <1000 (Iqbal, Kriebs et al. 2010).

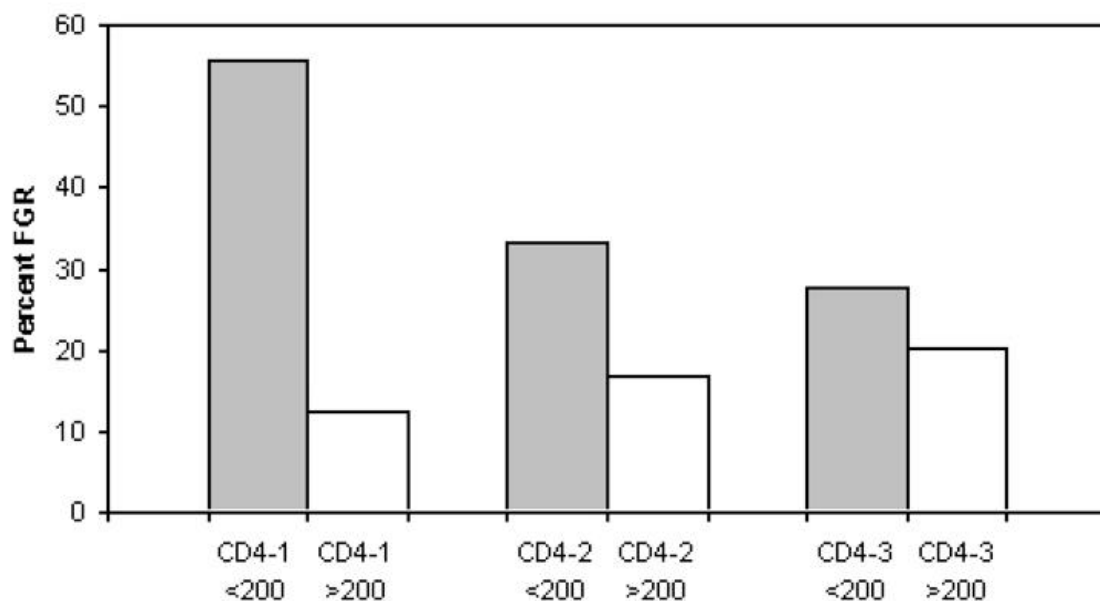


Abbildung 16: Häufigkeit der FGR in Relation zu CD4+ Zellen/ μ L in jedem Trimester.

CD4-1: CD4 Zellzahl im ersten Trimester, CD4-2: CD4 Zellzahl im zweiten und CD4-3: CD4 Zellzahl im dritten Trimester (Iqbal, Kriebs et al. 2010)

Somit bestätigten ihre Studienergebnisse, dass die Inzidenz einer fetalen Wachstumsrestriktion und eines damit einhergehenden ungünstigeren Geburtsergebnisses bei HIV positiven Frauen erhöht ist. Vor allem im ersten Trimester birgt ein niedriger CD4+ T-Zellen-Status ein beinahe neunfach höheres Risiko für eine FGR, als bei HIV+ Frauen mit normalem CD4+ T-Zellen-Status. So vermuteten Iqbal et al, dass die klinischen Auswirkungen einer niedrigen CD4 Anzahl auf das fetale Wachstum gegebenenfalls mit immunologischen Faktoren assoziiert sind (Iqbal, Kriebs et al. 2010). Die Regulierung der zellvermittelten Immunreaktion von aktivierten T-Helferzellen ist ein wichtiger Bestandteil der regelrechten plazentaren Entwicklung. Ein Mangel dieser Zellen, bei von nicht von HIV betroffenen Müttern, ist mit einer

erhöhten Rate an Präeklampsie und einer fetalen Wachstumsretardierung assoziiert. Iqbal et al schätzten, dass der Verlust der Regulierung, einhergehend mit der Abnahme an T-Helferzellen, das Gleichgewicht der Lymphozyten destabilisiere, einen deutlichen Anstieg an Cytokinen und eine Host-versus-Graft Reaktion verursache. Dieses Konzept der fetalen Wachstumsretardierung war auch relativ vereinbar mit ihren Beobachtungen (Iqbal, Kriebs et al. 2010).

Lopez et al befassten sich ebenfalls in ihrer Kohortenstudie mit dem Risiko einer intrauterinen Wachstumsretardierung bei HIV positiven Müttern. Zwischen 2006 und 2011 nahmen sie 156 betroffene schwangere Frauen in ihre Studie auf. In 38 Fällen (23,4%) verzeichneten sie eine IUGR, 21 (55,3%) von ihnen konnten bereits vor Geburt diagnostiziert werden. Im Mittel war die Schwangerschaft bei Diagnosestellung bis zur 34. Woche fortgeschritten. Des Weiteren wurden in Zweidrittel der detektierten Fälle (66,6%) an Hand von Doppleruntersuchungen pathologische Auffälligkeiten verzeichnet, die mit einer Plazentainsuffizienz vereinbar waren. Da die Studie in Spanien durchgeführt wurde und somit ein Zugang zu antiretroviraler Therapie gewährleistet war, befanden sich 95% der schwangeren Frauen in medikamentöser Therapie. Somit war eine mögliche Assoziation zwischen einer IUGR und der Behandlung in diesem Fall selbst nicht ableitbar. Es konnten keine signifikanten Unterschiede aufgrund der Art der Therapie oder dem Zeitpunkt des Beginns (vor oder während der Schwangerschaft) festgestellt werden. Auf Grund bereits beschriebener möglicher plazentarer vaskulärer Veränderungen durch Protease Inhibitoren oder mitochondrialer Toxizitätsmechanismen (Lopez, Palacio et al. 2015, Ross, Leong et al. 2012, Hernandez, Moren et al. 2012) sprachen Lopez et al jedoch die Empfehlung zu weiteren Untersuchungen einer möglichen Assoziation einer IUGR mit einer antiretroviralen Behandlung aus (Lopez, Palacio et al. 2015). So wurde vermutet, dass eine fetale Wachstumsrestriktion eher mit direkten fetalen oder plazentaren toxischen Effekten im späten 2. und 3. Trimester als mit früheren Prozessen in der Schwangerschaft, die die Plazentation betreffen, assoziiert ist. Diese Hypothese wurde durch Studienergebnisse von Llorba et al gestützt, die keine pathologischen Dopplerwerte im ersten Trimester verzeichneten. Zudem kam es in 89,5% erst jenseits der 34. Schwangerschaftswoche zur Entbindung (Llorba, Turan et al. 2013). Ähnliche Ergebnisse erbrachten auch Studien von Savvidou et al. Diese beobachteten bei 76 HIV infizierten Frauen im Vergleich zur HIV negativen Kontrollgruppe eine normale plazentare Perfusion ohne Unterschiede im Pulsatilitätsindex (Savvidou, Samuel et al. 2011).

Dabei waren die Vermutungen einer plazentaren Störung ebenfalls mit den Erkenntnissen zu den plazentaren histologischen Kriterien einer maternalen Minderperfusion in den meisten IUGR Fällen übereinstimmend (Lopez, Palacio et al. 2015). Lopez et al führten letztendlich an, dass Doppler Untersuchungen bei Hoch-Risiko-Schwangerschaften, vor allem bei IUGR und bei mit Bluthochdruck assoziierten Schwangerschaften, die Anzahl ungünstiger Geburtsergebnisse und die perinatale Sterblichkeit um 30% vermindere (Neilson, Alfirevic 2000, Alfirevic, Stampalija et al. 2010). Daher hofften sie, dass eine Optimierung der pränatalen Versorgung mit einem speziellen Monitoring für Schwangerschaftskomplikationen bei Risikoschwangerschaften, helfen würde von IUGR betroffene Feten pränatal bereits frühzeitig zu erkennen und entsprechende Maßnahmen ergreifen zu können (Taylor et al, 2012 und RCOG, 2010 zit.n. Lopez et al, 2015).

Bisher wurde noch kein Konsens über eine generelle Empfehlung für ein HIV-Screening schwangerer Frauen erzielt. Dennoch sollte nach Möglichkeit jede Schwangere beraten und die Durchführung eines HIV-Testes angeboten werden (Schmailzl, Hackelöer 2002). Insbesondere sollte bei betroffenen Frauen ein spezielles Augenmerk auf weitere hinzukommende Infektionen gelegt werden, weil eine weitere Gefährdung des maternalen und fetalen Immunsystems zu einer Verstärkung der Virusreplikation führen kann (Schmailzl, Hackelöer 2002). Ist eine antiretrovirale Therapie bei einer schwangeren Frau notwendig, sollte nach Möglichkeit eine Therapiepause bis Beendigung der fetalen Organogenese diskutiert werden. Einfluss darauf haben sowohl der virologische, als auch der immunologische und klinische Zustand der Betroffenen (Schmailzl, Hackelöer 2002).

Da keine kurative Behandlung existiert, besitzen präventive Maßnahmen eine besondere Bedeutung. Sowohl infizierte als auch nicht infizierte Personen sollten zum Eigenschutz über die Risiken und entsprechende Schutz- und Verhaltensmaßnahmen aufgeklärt sein. Insbesondere Schwangere müssen über die Möglichkeit einer prä- oder perinatalen Infektionsübertragung auf das Kind informiert werden. So kann ohne jegliche Präventionsmaßnahmen die Transmissionsrate von der Mutter auf das Kind zwischen 15-45% betragen (WHO, 2014a). Bei der richtigen Kombination hingegen ist eine Übertragungsrate <1% möglich (Robert Koch-Institut, 2011). Dazu gehört eine antiretrovirale Therapie bereits während der Schwangerschaft, postpartal eine antiretrovirale Prophylaxe und der Verzicht auf das Stillen des Kindes. Ebenso sollte eine Sectio bei noch präpartal nachweisbarer Viruslast in Betracht gezogen werden. (Robert Koch-Institut, 2011). „Grundlage der heute empfohlenen Prophylaxemaßnahmen ist die plazebokontrollierte ACTG-076-Studie von 1994, in der gezeigt

werden konnte, dass durch eine prä-, intra- und postnatale Zidovudin-Prophylaxe die HIV Transmissionswahrscheinlichkeit von 25,5% auf 8,3% zu reduzieren ist.“ (Schmailzl, Hackelöer 2002, Connor, Sperling et al. 1994) Der genaue Wirkmechanismus von Zidovudin konnte bisher nicht vollständig geklärt werden. Studien des Centers for Disease Control zeigten, dass es zu einer Metabolisierung des Medikaments in der Plazenta kommt. So wurde vermutet, dass es dadurch zu einem transmissionsmindernden Effekt kommen könnte (Schmailzl, Hackelöer 2002, CDC 1998). Jedoch scheint die intrauterine Wirkung einer umfassenden antiretroviralen Therapie auf Grund mangelnder Daten nicht abschätzbar zu sein. Es wird kontrovers diskutiert, inwieweit die Therapie selbst Schäden verursacht. Erste klinische Daten lassen vermuten, dass bei der Nutzung einer medikamentösen Kombinationstherapie während der Schwangerschaft ausgeprägte unerwünschte Nebenwirkungen für das Kind auftreten können (Schmailzl, Hackelöer 2002, Lorenzi, Spicher et al. 1998, Goldstein, Smit et al. 2000). Andere Studien, die sich auch in größerem Umfang mit der potentiellen Rolle einer Kombinationstherapie auseinandersetzten, wie von Briand et al, widerlegten diese Hypothese jedoch. Sie merkten dennoch selbst an, dass die Studienergebnisse auf Grund vieler schwer abzugrenzender Kofaktoren, wie zum Beispiel einem unbekanntem sozioökonomischen Status, limitiert seien (Briand, Mandelbrot et al. 2009).

So lässt sich letztendlich nur schlussfolgern, dass die Problematik der Entstehung langfristig unerwünschter Nebenwirkungen aufgrund der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Medikamenten sowie neuer Leit- und Therapierichtlinien, kontinuierlich weitergeführter Untersuchungen und Kontrollen bedarf.

5.2.2 Strahlenexposition

Ein weiterer wichtiger exogener Faktor, der das fetale Wachstum beeinflusst, ist die intrauterine Strahlenexposition. Jedes Lebewesen ist einer natürlichen Strahlenbelastung ausgesetzt, die in Deutschland durchschnittlich 2,1 Millisievert im Jahr beträgt und je nach Wohnort, Ernährungs- und Lebensgewohnheiten etwas variiert (zirka 1-10mSv). Dabei setzt sie sich aus 2 Anteilen, der inneren und der äußeren Strahlenexposition, zusammen. Die äußere Strahlung, die von außen auf den Körper einwirkt und macht mit zirka 0,7mSV nur ein Drittel aus (Bundesamt für Strahlenschutz, 2014b). „Sie beinhaltet etwa zur Hälfte die kosmische Strahlung. Diese gelangt von der Sonne und aus den Tiefen des Weltalls zur Erde und besteht

im Wesentlichen aus energiereichen Teilchen und aus Gammastrahlung.“ (Ebd.) Der Großteil der kosmischen Strahlung wird bereits durch die die Erde umgebenden Lufthüllen absorbiert, so dass die Intensität von der Höhenlage abhängt. Beispielsweise ist die kosmische Strahlung viermal höher auf der Zugspitze als an der Küste auf Meereshöhe. Darüber hinaus zählt auch die terrestrische Strahlung zur äußeren Strahlenexposition (Ebd.). Sie wird durch natürliche radioaktive Stoffe aus dem Erdboden bedingt, die sich in ihrer Konzentration regional sehr unterscheiden können. Durch die Nutzung der Rohstoffe für Baumaterialien gehen die radioaktiven Bestandteile auch in die Bausubstanz von Häusern über (Bundesamt für Strahlenschutz, 2014b).

Die innere Strahlenexposition bezeichnet die Einwirkung der Radionuklide, die über die Nahrung und die Atemluft auf natürlichem Wege in den Körper aufgenommen werden. Diese machen mit zirka 1,4mSv den Hauptteil der natürlichen Strahlenexposition aus (Ebd.).

Zusätzlich kommt aus medizinischen und technischen Anwendungsbereichen ionisierende Strahlung hinzu, deren mittlere effektive Dosis in Deutschland etwa 2mSv/Jahr beträgt (Ebd.) So werden zirka 400.000 Menschen in Deutschland auf Grund ihres beruflichen Umgangs mit offenen oder umschlossenen radioaktiven Quellen wie in Kernkraftwerken, Bergwerken, beim Fliegen oder im Gesundheitswesen z.B. zur Einhaltung der Belastungsgrenzen strahlenschutzüberwacht (Bundesamt für Strahlenschutz, 2014a). 135.000 von ihnen sind Frauen unter 45 Jahren (Bundesamt für Strahlenschutz, 2013).

Für beruflich strahlenexponierte Personen beträgt der Grenzwert der effektiven Dosis 20 Millisievert pro Jahr in Europa und 50 Millisievert in Amerika. Ebenso existieren Grenzwerte für Organdosen zum Schutz einzelner Körperteile (Bundesamt für Strahlenschutz, 2014a).

Dosisgrenzwerte pro Kalenderjahr nach §55 Strahlenschutzverordnung bzw. §31a Röntgenverordnung		
	Beruflich strahlenexponierte Personen	Personen unter 18 Jahren
Effektive Dosis	20 Millisievert	1 Millisievert
Organdosis: Augenlinse	150 Millisievert	15 Millisievert
Organdosis: Haut, Hände, Unterarme, Füße und Knöchel	500 Millisievert	50 Millisievert

Tabelle 39: Dosisgrenzwerte pro Kalenderjahr

- Nach §55 Strahlenschutzverordnung bzw. §31a Röntgenverordnung (Bundesamt für Strahlenschutz, 2014a)

Dabei wird die Strahlenexposition mit behördlich ausgegebenen Dosimetern gemessen, die unter Beachtung der natürlichen Umgebungsstrahlung monatlich ausgewertet werden. Bei Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen sind weitere Überwachungen durch Inkorporationsmessstellen notwendig. Die gemessenen Werte werden anschließend an das Strahlenschutzregister im Bundesamt für Strahlenschutz weitergeleitet (Bundesamt für Strahlenschutz, 2014a). Auch beim Fliegen ist die Strahlendosis erhöht, meist jedoch nur gering. Bei häufigeren Langstreckenflügen ist die Strahlenbelastung mit Werten ggf. $>1\text{mSv}$ für schwangere Frauen indessen nicht unbedenklich und sollte nach Möglichkeit eingeschränkt werden (Bundesamt für Strahlenschutz, 2013). Von den 135.000 beruflich strahlenschutzüberwachten Frauen, die sich noch im gebärfähigen Alter befinden, arbeiten zirka 45% im medizinischen Bereich, 52% gehören zum fliegenden Personal und 3% sind in Industrie und Forschung tätig (Ebd.). Bei nicht schwangeren Frauen wird bei den Dosisgrenzwerten kein Unterschied zu Männern gemacht. Die Organdosis der Gebärmutter darf bei Frauen im gebärfähigen Alter eine Grenze von 2mSv/Monat jedoch nicht überschreiten. Erst „ab Bekanntgabe einer bestehenden Schwangerschaft darf das ungeborene Kind bis zu seiner Geburt keine höhere Strahlendosis als 1 Millisievert erhalten.“ (Bundesamt für Strahlenschutz, 2014a)

Die Energie einer ionisierenden Strahlung wird bei Auftreffen auf eine Zelle von den Molekülen aufgenommen. Durch die Aufnahme der Energie kommt es zur Veränderung der Molekülstruktur und zur Radikalentstehung, die wiederum zu indirekten oder direkten Zellschädigungen an Proteinen oder DNA z.B. führt. Jede Zelle besitzt eigene Reparaturmechanismen, um solchen Schäden entgegen zu wirken. Abhängig von der Schwere des Schadens kann es jedoch ebenfalls zu einer nur fehlerhaften Reparatur mit genetisch veränderten Zellen oder - bei einem zu großen Ausmaß - auch zum Absterben der Zelle kommen. Dabei wird bei den Strahlenschäden zwischen stochastischen und deterministischen Schäden unterschieden. Erstere entstehen in der Regel über einen längeren Zeitraum hinweg durch eine Aufaddierung unzureichend oder fehlerhaft reparierter Zellen, die sich im Rahmen der natürlichen Zellteilung vermehrt haben. Abhängig von der Lage der Zellen kann es gegebenenfalls auch zu Erbschäden in den folgenden Generationen kommen. Mit zunehmender Strahlenexposition steigt jedoch das Risiko eines stochastischen Strahlenschadens, der aber bis zum Auftreten einer Erkrankung, z.B. Krebs, über eine lange Latenzzeit unbemerkt bleibt. Deterministische Schäden hingegen werden durch hohe Strahlendosen verursacht. Bei Überschreitung eines gewissen Schwellenwertes kommt es in der Regel zu einer großen Abtötung von Zellen in einem Gewebe. Eventuelle Funktionseinbußen des Organs hängen vom Ausmaß

des Zellabsterbens ab. Beispiele sind Haarausfall, Unfruchtbarkeit und fetale Fehlentwicklungen (Bundesamt für Strahlenschutz, 2015b).

Vergleich zwischen deterministischen und stochastischen Strahlenwirkungen		
	Deterministische Strahlenschäden	Stochastische Strahlenschäden
Beschreibung	Meist unmittelbar auftretende Schäden an Geweben und Organen	Später auftretende Schäden aufgrund von Zellen, deren DNA (Erbmaterial) geschädigt wurde
Ursache des Schadens	Abtötung oder Fehlfunktionen zahlreicher Zellen	Mutationen und nachfolgende Vermehrung von einzelnen mutierten Zellen (Körperzellen oder Keimzellen)
Dosis-Abhängigkeit	Je höher die Strahlendosis, desto schwerer der Strahlenschaden	Je höher die Strahlendosis, desto höher die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Strahlenschadens
Dosis-Schwellenwert	Zirka 500 Millisievert (mSv); beim ungeborenen Kind circa 50-100mSv	Nicht vorhanden
Beispiele	Rötungen der Haut, Haarausfall, Unfruchtbarkeit, akute Strahlenkrankheit, Fehlbildungen und Fehlentwicklungen des Gehirns beim Ungeborenen	Krebs, Leukämie, vererbare Effekte

Tabelle 40: Deterministische und stochastische Strahlenwirkungen (Bundesamt für Strahlenschutz, 2015b)

In der Röntgenverordnung wurden daher Bestimmungen zum Schutz der Feten niedergelegt. Dazu gehört die Befragung jeder Frau im gebärfähigen Alter zu einer möglichen Schwangerschaft (Bundesamt für Strahlenschutz, 2015a).

Besteht nur der Verdacht einer Schwangerschaft, sind bei notwendigen Strahlenuntersuchungen sorgfältig Nutzen und Risiko abzuwägen und gegebenenfalls Alternativen in Betracht zu ziehen. Das Auftreten stochastischer Spätschäden ist nicht vorherzusagen und ereignet sich auch unabhängig vom zeitlichen Verlauf einer Schwangerschaft. Als erwiesen gilt jedoch, dass das kindliche Risiko an Krebs zu erkranken, speziell an Leukämie, bei einer intrauterinen Strahlenexposition erhöht ist. Bei deterministischen Schäden hingegen spielt nicht nur die Stärke der Strahlendosis, sondern auch der Zeitpunkt der Bestrahlung eine wichtige Rolle. In der frühen Phase der Schwangerschaft liegt der Schwellenwert bei 50-100mSv, der der Ganzkörperdosis des Ungeborenen entspricht. Bei Belastung kommt es

gegebenenfalls zu einer fehlerhaften Einnistung oder auch zum Absterben der befruchteten Eizelle. In der 4.-10. Schwangerschaftswoche hingegen besteht auf Grund der stattfindenden Organogenese ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko. Da es bisher nur aus Tierstudien nachgewiesene Dosis-schwellen gibt, werden für Menschen Werte zwischen 50-100mSV vermutet (Bundesamt für Strahlenschutz, 2015a). Ab der 10. Schwangerschaftswoche kann es zu zerebralen Fehlentwicklungen kommen. In Hiroshima und Nagasaki konnte bereits, bei den Kindern von Atombomben-Überlebenden, vermehrt eine geistige Unterentwicklung beobachtet werden. Die Schwellendosis wird hier bei 300mSv vermutet (Bundesamt für Strahlenschutz, 2015a).

Die ersten Berichte über Schäden auf Grund von Bestrahlung wurden bereits 1929 von Goldstein und Murphy verfasst. Sie beobachteten in 38 Fällen das Auftreten einer Mikro-zephalie und einer mentalen Retardierung bei Kindern, deren Mütter während ihrer Schwangerschaft eine Strahlentherapie des Beckens erhielten (Nguyen, Goodman 2012, Goldstein, Murphy 1929). Zu den Auswirkungen einer intrauterinen Strahlenexposition gibt es in erster Linie zahlreiche Studien an Tieren. Untersuchungen an Mäusen von Russell et al zeigten, dass eine Bestrahlung abhängig vom Zeitpunkt und der Stärke zwischen dem 6,5. und dem 13,5. Tag unter anderem mit einer Wachstumsretardierung und anderen Deformitäten assoziiert ist (Russell 1950). Auch Schull et al stellten bei bestrahlten Mäusen ähnliche Ergebnisse fest (Schull, Otake 1986).

Effects	Pre-Implantation	Embryo	Fetus
Lethality	Yes (++)	Yes (±)	No
Malformations	No	Yes (+)	No
IUGR	No	Yes (+)	Yes (+)
Mental retardation	No	Yes (+)	Yes (+)

Tabelle 41: Pränatale Bestrahlung (1Gray) in verschiedenen Entwicklungsstadien

(Bei Mäusen; ±: beobachtet, +: häufig, ++: sehr häufig) (De Santis, Cesari et al. 2007, Schull, Otake 1986)

Auch Brent beschreibt die Auswirkungen einer Strahlenbelastung: Durch ionisierende Strahlung reichen die Schäden von kongenitalen Malformationen, über mentale Retardierung

und verminderte Intelligenzquotienten bei Mikrozephalie, neurologisch auffälligem Verhalten, Krampfleiden und Wachstumsretardierung in Größe und Gewicht bis hin zur embryonalen Fehlgeburt. Bei einer Dosis im Bereich von 0,15-0,2Gy innerhalb der Einnistungszeit kann es zu einem Verlust des Embryos gekommen. Entsprechend dem Alles-oder-nichts-Prinzip wurden bisher keine kongenitalen Schäden oder Wachstumsretardierungen an den überlebenden Embryonen beobachtet (Brent 2015).

Laut Ngyuen et al die können anhand der Studien die möglichen Folgen einer Bestrahlung allgemein in vier Kategorien unterteilt werden: (1) Schwangerschaftskomplikationen (Fehl- oder Totgeburt), (2) kongenitale Fehlbildungen, (3) Wachstumsretardierungen, und (4) mutagene oder karzinogene Effekte (Nguyen, Goodman 2012, Brent 2009). Insbesondere in Bezug auf das Wachstumsverhalten zeigten die Daten zu den Überlebenden von Atombombenangriffen die Ausbildung einer permanenten Wachstumsretardierung bei steigender Strahlungs-dosis bis > 1Gy. So kann die Wachstumsrestriktion zwar zu jedem Zeitpunkt nach den ersten 14 Tagen der Schwangerschaft eintreten, ist jedoch bei einer Bestrahlung im ersten Trimester am ausgeprägtesten (Nguyen, Goodman 2012, International Commission on Radiological Protection 2000).

Im Rahmen moderner diagnostischer bildgebender Verfahren ist die Strahlendosis z.B. bei Röntgenaufnahmen in der Regel <50mGy und den bisherigen Untersuchungen zufolge ohne signifikante Auswirkungen auf einen Fetus. Jedoch sollte jedes Mal eine individuelle sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse vor Durchführung einer möglicherweise gefährdenden Bildgebung durchgeführt werden sowie eine Aufklärung der Patientin erfolgen. So ist die Nutzung von Ultraschallgeräten und Magnet-Resonanz-Tomographen (MRT) bei schwangeren Patientinnen jederzeit zu bevorzugen. Sollte dennoch der Gebrauch ionisierender Strahlung unausweichlich sein, hat die Minimierung der fetalen Strahlendosis und der damit einhergehenden Risiken höchste Relevanz (Nguyen, Goodman 2012). Bisher liegen nur wenige Studien zur Auswirkung elektromagnetischer Felder auf schwangere Frauen und ihre Feten vor, jedoch zeigten diese bisher keine schädlichen Folgen (Bundesamt für Strahlenschutz, 2013). Da bisher die Fallzahlen jedoch begrenzt sind und damit die Aussagekraft eher gering, wird empfohlen die MRT-Untersuchungen, vor allem im ersten Trimenon, nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abschätzung und Aufklärung der Mutter durchzuführen (Ebd.).

So bleibt nach den Leitlinien des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) festzuhalten: "Diagnostic radiologic procedures should not be performed during pregnancy

unless the information to be obtained from them is necessary for the care of the patient and cannot be obtained by other means (especially ultrasound).” (ACOG Committee on Obstetric Practice 1995 zit.n., De Santis, Cesari et al. 2007)

6 Zusammenfassung

Eine Störung des Wachstums stellt nur eine der zahlreichen Ausprägungsmöglichkeiten des FAS dar und bildet eine der vier diagnostischen Säulen des FAS. Das menschliche Wachstum hängt von einer Vielzahl von genetischen und umweltbedingten Faktoren ab und findet von Individuum zu Individuum in einem unterschiedlichen Maße statt. Zur Bewertung eines physiologischen Wachstums ist daher eine korrekte Messung anhand verschiedener erprobter Verfahren unerlässlich und setzt sich aus der Bestimmung von Körperlänge, Gewicht und Body-Mass-Index zusammen. Unter den Wachstumsstörungen existieren vielfältige Einteilungen. Dazu gehören unter anderem die Unterscheidung nach Begriffsdefinitionen (SGA vs. IUGR), nach Körperproportionen (symmetrisch vs. asymmetrisch) und nach Ursache (maternal vs. fetal), Zeitpunkt (prä-, peri- und postnatal) und Schweregrad des Auftretens. Dabei ermöglicht die Plazenta bei einer physiologischen Schwangerschaft sowohl einen materno-fetalen Austausch mit zahlreichen Nährstoffen und Sauerstoff, als auch einen Abtransport von Ausscheidungen sowie einen Schutz vor mechanischen und infektiösen Gefahren zur Gewährleistung des fetalen Wachstums.

An Hand des Ausgangspunktes lassen sich die Faktoren in Ursachen maternalen (gestörte intrauterine Versorgung) und fetalen (ungestörte intrauterine Versorgung) Ursprungs unterteilen. Zu ersteren gehören in erster Linie pathologische Veränderungen der Plazenta sowie maternale Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, des endokrinen Stoffwechsels und der Niere sowie der Konsum toxischer Substanzen. Weiterhin können auch Veränderungen der Umgebungsbedingungen zu einer Störung der fetalen Versorgung führen.

Bei der Plazentainsuffizienz wird zwischen akuten und chronischen Ursachen unterschieden, wobei insbesondere letztere zu einer längerfristigen Unterversorgung des Feten einhergehend mit einer Wachstumsstörung führen. Zu den zahlreichen Gründen gehören Plazenta- und Nabelschnurfehlagen, sowie verschiedene Formen der Anämie und Vaskulopathien.

Kardiovaskuläre Veränderungen in der Schwangerschaft beinhalten eine Zunahme des Blutvolumens, der Herzleistung und eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes sowie

eine Verbesserung der Fließgeschwindigkeit des Blutes. Pathologische Erhöhungen des Blutdrucks während einer Schwangerschaft können vorbestehen (chronischer arterieller Hypertonus) oder auch schwangerschaftsinduziert (Gestationshypertonie, Pfropfgestose und Präeklampsie) und damit häufig reversibel und kausal therapierbar sein. Der erhöhte Druck in den Gefäßen führt in erster Linie zu einer Schädigung der plazentaren Zottenarchitektur und damit zu einer Verminderung der materno-fetalen Austauschfläche. Dabei reicht das Spektrum von klinisch asymptomatischen Fällen bis hin zu schweren, gegebenenfalls auch lebensbedrohlichen Verläufen.

Die Niereninsuffizienz wird in prärenale, renale und postrenale Ursachen unterschieden. Durch die Entstehung einer Urämie und Anämie sowie durch eine damit einhergehende insuffiziente Plazentaperfusion kommt es zu einer Gefährdung der Schwangerschaft. Ebenso führt eine medikamentöse Therapie mit Immunsuppressiva nach Nierentransplantation zu einer Störung des fetalen Wachstums.

Die veränderte Stoffwechsellage bei einem Diabetes geht zum einem mit einer erhöhten Infektanfälligkeit für die Mutter einher, die fetale Komplikationen begünstigt, zum anderen wurde auch ein gehäuftes Auftreten von Präeklampsie und Eklampsie beobachtet. Weitere Komplikationen beinhalten eine Stoffwechselentgleisung mit drohendem ketoazidotischen Koma sowie vaskuläre Veränderungen, die auch zu Mikrozirkulationsstörungen in der Plazenta führen können.

Der systemische Lupus erythematodes zeigt sich mit einer vielfältigen klinischen Ausprägung und kann sich in seiner aktiven Form vor allem schwerwiegend auf eine bestehende Schwangerschaft auswirken. Trotz vieler Fortschritte in Diagnostik und Behandlung besteht für die Patientin und das Kind eine Hoch-Risiko-Situation. So führt am ehesten eine Kombination aus Entzündungsreaktionen, hormonellen Dysfunktionen und Veränderungen des Immunsystems zu zahlreichen Komplikationen während einer Schwangerschaft. Abhängig vom Ausmaß der Prozesse kommt es zu Aborten, Präeklampsie und fetalen Wachstumsstörungen.

In einer größeren Höhenlage besteht bei fehlender Adaptation eine fetale Hypoxie durch eine Insuffizienz des mütterlichen Sauerstofftransportes. Diesem Mangel versucht sowohl die Mutter durch eine Steigerung der kardiovaskulären Leistung und Hyperventilation als auch der Fetus durch eine Steigerung der Herzfrequenz entgegenzuwirken. Erst bei einem längeren

Aufenthalt kann eine Adaption an die Höhenlage erfolgen, die die Ausgangssituation für den Fetus verbessert.

Bei einem Temperaturanstieg kommt es durch eine Aktivierung des Wärmeregulationszentrums zu einer Umverteilung des Blutes zu Ungunsten der Versorgung der inneren Organe. Der Blutdruckabfall wirkt sich auch auf die Durchblutung der Plazenta und des Uterus und somit auch auf die fetale Versorgung aus. Ebenso konnten wärmeinduzierte histologische Veränderungen der Plazenta beobachtet werden, die ebenfalls einen reduzierten Nährstoffaustausch vermuten lassen.

Auf Grund der noch nicht ausreichend gereiften fetalen Metabolisierungsfähigkeiten führt ein maternaler Konsum an Alkohol, Drogen oder Medikamenten während der Schwangerschaft zu einer Akkumulation toxischer Produkte im fetalen Körper, die mit massiven irreversiblen Zellschäden und strukturellen Fehlbildungen einhergeht. Gleichzeitig entstehen vaskuläre Endothelschäden, die ebenfalls die Versorgung weiter einschränken. Weitere Störfaktoren wie ein ungünstiger sozialer Hintergrund, Armut sowie psychische Belastung sind häufig mit einem Substanzmissbrauch assoziiert.

Weiterhin unklare Diskussionspunkte sind die Rolle des Alters der Mutter sowie die Bedeutung einer maternalen Gerinnungsstörung in der Genese eines verzögerten intrauterinen Wachstums.

Die fetalen Pathologien zeichnen sich durch eine ungestörte Versorgung aus und lassen sich auf endogene und exogene Faktoren zurückführen. Zu den endogenen Ursachen zählen Fehlbildungen durch Stoffwechselerkrankungen (u.a. PKU, Homocystinämie, Hypothyreose) und genetische Syndrome. Der weitaus größere Teil wird jedoch durch exogene Faktoren verursacht. Diese beinhalten als schwerwiegendste Gründe die Infektionskrankheiten (u.a. CMV, Rubella, HIV) und eine intrauterine Strahlenexposition.

7 Diskussion

Störungen des Wachstums können Kinder und Jugendliche sowie Erwachsene aus vielerlei Gründen betreffen. Das Spektrum der zu bedenkenden Differentialdiagnosen des Fetalen Alkoholsyndroms ist groß (s. Tabelle 1) und die Wachstumsstörungen stellen dabei nur einen Bruchteil der klinischen Ausprägung dar. Insbesondere pränatale Wachstumsstörungen hängen

von zahlreichen Faktoren ab. Dazu zählen unter anderem verschiedene Umweltursachen, genetisch bedingte Erkrankungen, maternale Faktoren, Infektionen und toxische Einflüsse, die zu einer Hypoxie, einer Mangelernährung oder auch zu Erbkrankheiten führen können (CDC, 2004).

Dabei müssen die primären Wachstumsparameter beeinträchtigt sein, um die Kriterien einer Wachstumsretardierung bei FAS zu erfüllen. So wird bei der Beurteilung des Wachstums nicht nur zwischen Körperhöhe, Kopfumfang und Gewicht unterschieden sondern auch abhängig von der Perzentile zwischen den Schweregraden und dem Zeitpunkt des Auftretens der Wachstumsstörung prä-, perinatal oder zu einem späteren Zeitpunkt im Lebensverlauf (CDC, 2004).

Bei der systematischen Literaturrecherche gestaltete sich die Auswertung relevanter Quellen auf Grund einer uneinheitlichen Nutzung der Einteilungen, Messparameter und Definitionen als schwierig. Daher sei an diesem Punkt erneut darauf hingewiesen, dass diese Arbeit keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt.

Eine Vielzahl von Studien orientiert sich an der Grenze der 3. oder 10. Perzentile. Dadurch ergibt sich in einigen Studien und Checklisten eine Verschiebung der Ein- und Ausschlussgrenzen in Untersuchungen zu von FAS betroffenen Personen. Eine bei der 10. Perzentile gesetzte Grenze führt so gegebenenfalls zu einer höheren Anzahl falsch positiver Kinder sowie umgekehrt der Gebrauch der 3. Perzentile eine erhöhte Zahl falsch-negativ Betroffener miteinschließt. Statistische Angaben zur Häufigkeit variieren dadurch abhängig vom untersuchten Kollektiv deutlich. Diese fehlende Spezifität kann zu einer gewissen Unstimmigkeit in den diagnostischen Methoden und somit auch zu einer uneinheitlichen Anwendung der Diagnosestellung des FAS führen (CDC, 2004).

Auf Grund der Verwendung von Standardwachstumskurven kommt es häufig zu einer hohen Ungenauigkeit in der Auswertung. Wichtige zu bedenkende Faktoren wie das Geschlecht des Kindes, die Größe und das Ausgangsgewicht der Mutter, die ethnische Herkunft und der sozio-ökonomische Status stellen starke Einflussgrößen dar und können deutliche Abweichungen verursachen. Der zur Vermeidung von Fehlinterpretationen eingeführte Ponderal-Index, der sich aus der Division des Geburtsgewichtes durch die Geburtslänge ergibt und unabhängig von

Geschlecht und Abstammung berechnet werden kann, fand bisher im Praxisalltag keine Anwendung (Baltzer, Friese et al. 2006).

Ein weiterer Kritikpunkt betrifft die Begrifflichkeit des SGA und IUGR. Eine teilweise synonyme Verwendung der Begriffe oder eine auch z.B. in der amerikanischen Literatur andere Definition derselben, führt zur Entstehung von Fehlklassifikationen und bedarf einer einheitlichen internationalen Festsetzung der Begriffsdefinitionen, um bessere Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen.

Auf Grund der Vielseitigkeit der ursächlichen Faktoren kommt es auch zu einer Vermischung von Zuordnungen. Eine genauere Einteilung ohne Überschneidungen gestaltet sich schwierig und führt in der Literatur dadurch zu einer teilweise widersprüchlichen Zusammenstellung von ursächlichen Faktoren und dem Zeitpunkt des Auftretens. Dabei lässt sich bei etwa 40% der von IUGR betroffenen Kinder überhaupt keine klare Ursache ermitteln (Drack 2014a, Schneider, Husslein et al. 2013).

Die pränatalen Möglichkeiten in der Diagnostik sind beschränkt, so dass sich neben möglichen Definitionsproblemen auch signifikante methodische Messfehler einschleichen können. Ebenso kann die fetale Körperlänge nur indirekt über die Messung der Femurlänge berechnet und nicht selbst direkt erfasst werden (Baltzer, Friese et al. 2006).

Eine Screening-Methode zur frühzeitigen Erfassung von SGA und IUGR existiert bisher im klinischen Praxisalltag nicht. So bedarf es insbesondere zur Validität biochemischer Serummarker in Zukunft ausgedehnter Studien, um ein verbessertes und spezifischeres Monitoring gefährdeter Kinder zu ermöglichen.

Eine IUGR wird häufig durch Störungen der Plazentation und des Endothels ausgelöst. In den betroffenen Schwangerschaften konnte bereits eine Verschiebung von angiogenen zu antiangiogenen Faktoren beobachtet werden (Ostensen, Clowse 2013). Zwar empfiehlt die RCOG die Kontrolle des fetalen Wachstums beim Wechsel vom 2. in das 3. Trimenon und die biochemische Bestimmung des Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) Wertes, da sie einen niedrigen Wert ($<0,415\text{MoM}$) als starken Risikofaktor betrachtet, jedoch steht sie als Fachgesellschaft mit dieser Forderung alleine da (Drack, 2014a; RCOG, 2014). Ebenso wurde bereits in mehreren Studien im ersten Trimester eine signifikante Erhöhung an

mitochondrialer DNA im maternalen Kreislauf im Zusammenhang mit einer fetalen Wachstumsretardierung beobachtet (Cetin, Mando et al. 2013, Mouillet, Chu et al. 2010, Hromadnikova, Kotlabova et al. 2012).

Ein weiterer Ansatz wäre die Nutzung von Myoinositol als neuer biochemischer Marker. So wurde kürzlich die Hypothese aufgestellt, dass eine Zunahme der Konzentration an extrazellulärem Myoinositol, ein Indiz für eine veränderte Glukosemetabolisierung im Fetus im Rahmen einer IUGR sei. Myoinositol ist die häufigste Form der zyklischen Zuckeralkohole und trägt einen wesentlichen Anteil an der intrazellulären Wirkweise des Insulins. Bei einer auftretenden IUGR werden auf fetaler Seite zahlreiche Adaptionsmechanismen aktiviert, um die fetale Überlebenswahrscheinlichkeit zu erhöhen. Dazu gehört auch die Reduktion des Glukoseverbrauchs durch eine konsequente Verminderung der Insulinsekretion, um lebenswichtige Organe weiterhin versorgen zu können. So wird vermutet, dass die geminderte Insulinproduktion eine Exkretion des Inositols vom intrazellulären in das extrazelluläre Kompartiment verursacht und somit als Metabolit im Plasma und Urin nachgewiesen werden kann (Dessi, Fanos 2013).

Auch für die Dopplersonographie im 1. Trimenon wurde bisher noch keine Empfehlung ausgesprochen (Drack 2014a). Eine Metaanalyse von Velauthar et al zur Bedeutung der Dopplersonographie im 1. Trimester zeigte jedoch vor kurzem interessante Ergebnisse in der Vorhersage einer früh eintretenden Präeklampsie sowie anderer Schwangerschaftskomplikationen. So zeigten die Ergebnisse in der Detektion einer frühen IUWR eine Sensitivität von 39,2% und eine Spezifität von 93,1%, bei Betrachtung der gesamten Schwangerschaft jedoch niedrigere Werte. Diese Erkenntnisse könnten eventuell Auswirkungen auf zukünftige Empfehlungen haben (Drack 2014a, Velauthar, Plana et al. 2014).

In den letzten Jahren verbesserte sich die Datenlage zu der Problematik der intrauterinen Wachstumsrestriktion sowohl in Bezug auf Diagnostik und Therapie, als auch auf die Langzeitauswirkungen. Eine sorgfältige Diagnostik ist äußerst wichtig, da es sich bei den betroffenen Kindern um eine perinatale Hochrisikogruppe handelt, die mit einer erhöhten neonatalen Komplikationsrate einhergeht und daher besonders aufmerksam überwacht werden muss. So liegt die perinatale Mortalität betroffener Kinder bei zirka 2-4% und damit 3-10fach höher als bei eutrophen Neugeborenen. Häufig finden sich bereits pathologische Werte im CTG, in der Apgar- und pH-Wert-Untersuchung sowie eine erhöhte Sectio-Rate (Baltzer, Friese et al. 2006). Auch im Langzeitverlauf betrachtet weisen die Kinder eine ungünstige

Prognose aus. Zu den Komplikationen zählen unter anderem Störungen der Psychomotorik, vaskuläre und metabolische Veränderungen, Zerebralpareesen sowie kardiologische und endokrinologische Erkrankungen (Drack 2014a, Drack 2014b). Die pränatalen therapeutischen Optionen sind begrenzt, so dass durch eine rechtzeitige Diagnostik gegebenenfalls eine adäquate frühzeitige Intervention und engmaschige Überwachung eingeleitet werden müssen, um eine bessere Langzeitentwicklung der Betroffenen ermöglichen zu können. Diese Überlegungen verdienen auch wegen ihrer möglichen Auswirkungen auf das Gesundheitswesen Beachtung.

Eine prophylaktische Einnahme von ASS kann bei zusätzlich bestehenden Risikofaktoren für eine Präeklampsie gegebenenfalls gerechtfertigt sein (Velauthar, Plana et al. 2014). Ansonsten beschränken sich die therapeutischen Optionen in erster Linie auf die Behandlung möglicher ursächlicher chronischer Erkrankungen der Mutter und eine generelle Empfehlung zur Vermeidung diverser Genussmittel wie Alkohol. Dabei besteht auch bei gesunden Frauen mit physiologischen Schwangerschaften ein Wiederholungsrisiko für eine Wachstumsstörung. Dieses wird insgesamt auf zirka 20% geschätzt (Crombach, Vetter 2007).

Letztendlich bleibt festzuhalten, dass sich die diagnostische Erfassung einer Wachstumsstörung, insbesondere die sichere Detektion der Ursache häufig schwierig gestaltet. Sowohl das FAS, als auch die Wachstumsstörung an sich kann in Zusammenhang mit einer Vielfalt von Faktoren stehen, so dass eine Differenzierung des Symptoms der Wachstumsretardierung als ein Ausdruck des fetalen Alkoholsyndroms oder eines anderen ursächlichen Zusammenhangs kaum möglich ist. Dieser Faktor führt zusammen mit der geschilderten Problematik der Messungenauigkeit zu der Frage, inwieweit ein Festhalten an dem körperlichen Symptom der Wachstumsstörung als eine der diagnostischen Säulen zur Diagnose des FAS wirklich sinnvoll erscheint. Diese Überlegung wird zusätzlich durch neue diagnostische Ansätze des FAS mit dem Schwerpunkt auf die neurologischen Entwicklungsstörungen der Kinder, anstatt auf die somatischen Kriterien wie die kraniofazialen Dysmorphien und die Wachstumsstörungen, gestützt. Die Betroffenen zeigen häufig Verhaltensauffälligkeiten gekoppelt mit einer Intelligenzminderung, kognitiven Einschränkungen, Schwierigkeiten bei Handlungsplanungen und in der Verhaltenshemmung (z.B. Spielsucht) oder selbstverletzenden Handlungen auf. Bislang erfolgte jedoch nur eine partielle Aufnahme der psychischen Symptomatik des FAS in die Klassifikationssysteme psychischer Störungsbilder und keine offizielle Aufnahme in den „Diagnostic and statistical

manual of mental disorders“ (DSM-5) Kriterienkatalog der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft. Eine vollständige Aufnahme in die international gültigen Klassifikationen und eine damit einhergehende korrekte diagnostische Einordnung wäre empfehlenswert und würde weitere hilfreiche pädagogische, therapeutische und finanzielle Unterstützungsmaßnahmen ermöglichen. Entsprechend der neuen Schwerpunktverlagerung würde der Name dann „Neurobehavioral Disorder associated with prenatal alcohol exposure“ (ND-PAE) lauten (Sobanski 2013). Die vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien können der nachfolgenden Abbildung entnommen werden.

A-Kriterium:

Mehr als minimaler Alkoholeinfluss während der Gestation, auch bevor die Schwangerschaft bemerkt wurde. Bestätigung des Alkoholkonsums durch leibliche Mutter, medizinische oder andere Aufzeichnungen (z.B. Mutterpass) oder durch klinische Beobachtung.

B-Kriterium:

Mindestens eine der folgenden **neuropsychologischen Funktionen** ist beeinträchtigt:

1. Intelligenz (Intelligenzminderung mit $IQ < 70$ oder entsprechende Entwicklungsretardierung)
2. Exekutivfunktionen (z.B. schwache Handlungsplanung und -organisation, Unflexibilität, Schwierigkeiten in der Verhaltenshemmung)
3. Lernen (z.B. schulische Resultate entsprechen nicht dem Intelligenzniveau, umschriebene Lernstörung wie Legasthenie oder Rechenstörung)
4. Gedächtnis (z.B. Merkfähigkeitsstörung, wiederholt dieselben Fehler, Schwierigkeiten längere verbale Informationen zu erinnern)
5. Visuell-räumliche Fertigkeiten (z.B. unorganisierte oder mangelhaft geplante Zeichnungen oder Konstruktionen, Rechts-Links-Differenzierungsschwäche)

C-Kriterium:

Mindestens eine der folgenden **Selbstregulations-Funktionen** ist beeinträchtigt:

1. Stimmungs- oder Verhaltensregulation (z.B. Stimmungsinstabilität, negativer Affekt oder Irritabilität, häufige Impulsdurchbrüche)

2. Aufmerksamkeitssteuerung (z.B. Schwierigkeiten Aufmerksamkeitsfokus flexibel zu verändern, geringe Daueraufmerksamkeitsleistung)
3. Impulskontrolle (z.B. Bedürfnisaufschub, Regelakzeptanz)

D-Kriterium:

Mindestens zwei der folgenden psychosozialen Anpassungsfunktionen sind beeinträchtigt, davon eine (1) oder (2):

1. Verbal-kommunikative Fähigkeiten (z.B. expressive oder rezepptive Sprachentwicklungsstörung)
2. Soziale Kommunikation und Interaktion (z.B. unkritische Freundlichkeit mit Fremden, Schwierigkeiten soziale Signale zu entschlüsseln, Schwierigkeiten soziale Konsequenzen zu verstehen)
3. Alltagsfertigkeiten (z.B. Fütterprobleme, verspätete Sauberkeitsentwicklung, Hygienedefizit, Schwierigkeiten mit dem Tagesplan)
4. Motorische Funktionen (z.B. Entwicklungsstörung fein- und grobmotorischer Funktionen, von Koordination und Gleichgewichtsregulation)

E-Kriterium:

Beginn der Störung in der Kindheit

F-Kriterium:

Signifikante Auswirkungen in sozialen, schulischen, beruflichen oder anderen wichtigen Lebensbereichen

G-Kriterium:

Störung beruht nicht auf anderen teratogenen Einflüssen oder genetische Defekten, nachgeburtlichem Medikamenten-, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Gehirnverletzung oder -erkrankung, Vernachlässigung)

Abbildung 17: DSM-5-Kriterien der ND-PAE (Sobanski 2013)

Es bleibt für die Zukunft abzuwarten, ob sich die genannten Kriterien behaupten können und eine größere Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des FAS herbeiführen können.

Bedingt durch die vielseitigen Ausprägungsformen des Syndroms und der häufig schwer zu sichernden Alkoholanamnese der Mutter bedarf es allerdings vieler weiterer Studien zur Festigung der differentialdiagnostischen Eingrenzungsmöglichkeiten sowie einer unerlässlichen Aufklärung zur Sensibilisierung der Gesellschaft.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACR	American College of Rheumatology
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADH	Alkoholdehydrogenase
AED	Antiepileptic Drugs
AEDF	Absent end diastolic flow
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANF	Atrialer natriuretischer Faktor
Anti-dsDNA	Anti-double stranded DNA
ARBD	Alcohol related Birth Defect
ASA	Aminosalicylsäure
ATA	American Thyroid Association
ATP	Adenosintriphosphat
AU	Abdomenumfang
BPD	Biparietaler Durchmesser
C3	Komplementfaktor
C3a	Spaltprodukt des Komplementfaktors C3
C4	Komplementfaktor
CACT-Mangel	Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
c-AMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CH50	Laboruntersuchung zur Aktivitätsbestimmung des Komplementsystems
CMV	Zytomegalievirus
CO	Cardiac Output
COHb	Carboxyhämoglobin

CPTI-Mangel	Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I-Mangel
CPTII-Mangel	Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II-Mangel
CRS	Congenital Rubella Syndrome
CYP	Cytochrom P
DGPI	Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
DNA	Desoxyribonucleic acid
d.h.	das heißt
DSM-5	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EET	Enzyme Enhancement Therapy
EFG	Extreme Frühgeburt
e.g.	exempli gratia
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERT	Enzyme Replacement Therapy
FAS	Fetales Alkohol Syndrom
FDA	Food and Drug Administration
FGR	Fetal Growth Restriction
FL	Femur Length
Flt1	Fms-like tyrosine kinase 1
FMD	Flow-Mediated Dilation
fT ₃	freies Trijodthyronin
fT ₄	freies Thyroxin
GA I	Glutaracidurie Typ I
GG	Geburtsgewicht
GH	Growth Hormon
HBV	Hepatitis B Virus
HCMV	Humanes Zytomegalievirus
HCV	Hepatitis C Virus
HCY	Homocystein
HELLP-Syndrom	Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

HFI	Hereditäre Fruktoseintoleranz
HHV 5	Humaner Herpes Virus 5 \triangleq Zytomegalievirus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HPA	Hyperphenylalaninämie
HPL	Plazentalaktogen
HSP	Heat Shock Protein
HSV	Herpes simplex Virus
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1 (Synonym für Somatomedin C)
IGF-2	Insulin-like Growth Factor 2 (Synonym für Somatomedin A)
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-1	Interleukin-1
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IUWR	Intrauterine Wachstumsretardierung
IVA	Isovalerianacidämie
LCHAD-Mangel	Long-Chain-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
LDH	Laktatdehydrogenase
LM	Light microscopy
MAO	Monoamino Oxidase
MAP	Mean Arterial Pressure
MCAD-Mangel	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
MEOS	Mikrosomal-Ethanoloxidierenden Systems
mmHg	mm Quecksilbersäule
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSUD	<i>Maple syrup urine disease</i> (=Ahornsirupkrankheit)
mSV	Millisievert

MTHFR	Methylenetetrahydrofolatreductase
NAD	Nicotinamadenindinukleotid (oxidierte Form)
NADH	Nicotinamadenindinukleotid (reduzierte Form)
NADPH	Nicotinamadenindinukleotidphosphat (reduzierte Form)
NCHS	National Center for Health Statistics
ND-PAE	Neurobehavioral Disorder associated with prenatal alcohol exposure
NGS	Neugeborenencreening
NO	Stickstoffmonoxid
NOX	NADPH Oxidase
NPDR	National Registry for Pregnancy in Dialysis Patients
NS	Not Significant
NSAID	Nonsteroidal anti-Inflammatory drug
NTPR	National Transplantation Pregnancy Registry
PAH	Phenylalanin-Hydroxylase
PAL	Phenylalanin-Ammonialyase
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PEDF	Preserved end diastolic flow
PEG	Polyethylenglycol
PGE	Prostaglandin-E
PHE	Phenylalanin
PIGF	Placental Growth Factor
PKU	Phenylketonurie
PP13	Plazentaprotein 13
PROMISSE antibody	Predictors of pRegnancy Outcome: bioMarkers In antiphospholipid Syndrome and Systemic lupus Erythematosus
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Rb	Retinoblastom
REDF	Reverse end diastolic flow
RKI	Robert Koch-Institut

ROS	Reactive Oxygen Species
SD	Standard Deviation
SCH	Subclinical Hypothyroidism
sFlt1	soluble Flt1
SGA	Small for Gestational Age
SIAM	Swift Increase in Alcoholmetabolism
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SRH	Somatotropin Releasing Hormone
SRT	Substratreduktionstherapie
SS-A (Ro)	Anti-Ro/SSA-Antikörper
SS-B (La)	Anti-La/SSB-Antikörper
SSW	Schwangerschaftswoche
STH	Somatotropes Hormon
STIKO	Ständige Impfkommision
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TBG	Thyroxinbindendem Globulin
tHcy	Totales Homocystein
ThQ	Thoraxquerschnitt
TORCHeS	Toxoplasmose, Other infectious diseases, Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex und Syphilis
TRH	Thyreotropin releasing Hormone, Synonym: Thyreoliberin
TSH	Thyreoideastimulierendes Hormon, Synonym: Thyreotropin
TXB2	Thromboxan B2
USG	Ultrasonography
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLCAD – Mangel	(Very) Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase- Mangel
VZV	Varizella-Zoster Virus
WHO	World Health Organization

XOX

Xanthin Oxidase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fetale Wachstumsgeschwindigkeit im letzten Trimenon.	8
Abbildung 2: Größenänderungen des menschlichen Fetus	9
Abbildung 3: Perzentilenkurven	11
Abbildung 4: Fetales Wachstum und Wachstumsretardierung	13
Abbildung 5: Veränderungen der renalen Hämodynamik während einer Schwangerschaft.....	32
Abbildung 6: Einfluss von Angiotensin auf den Blutdruck.....	34
Abbildung 7: Assoziation maternaler Hb-Werte mit dem fetalen Geburtsgewicht	35
Abbildung 8: Diabetes in der Schwangerschaft-Auswirkungen auf den Fetus.....	45
Abbildung 9: Interaktion der Effekte (Alter und Geschlecht) auf die Aktivität der ADH	71
Abbildung 10: Der Effekt von Alkohol (5.8 g/kg i.g) auf die PGE Produktion	76
Abbildung 11: Der Einfluß von Kokain auf das intrauterine Wachstum	83
Abbildung 12: Endogene und exogene Faktoren, die eine Fehlbildung begünstigen	85
Abbildung 13: Therapieprinzipien bei Stoffwechselkrankheiten.	89
Abbildung 14: Mittlere Werte an PHE Aufnahme in mg/d während der Schwangerschaft.....	94
Abbildung 15: Pathologische Untersuchungen an von IUGR betroffenen Plazenten.	116
Abbildung 16: Häufigkeit der FGR in Relation zu CD4+ Zellen/ μ l in jedem Trimester.	126
Abbildung 17: DSM-5-Kriterien der ND-PAE	143

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen des FAS.....	4
Tabelle 2: Systematische Literaturrecherche	7
Tabelle 3: Größen- und Gewichtsentwicklung des Kindes	10
Tabelle 4: Typische Form der Retardierung	14
Tabelle 5: Störfaktoren des fetalen Wachstums	14
Tabelle 6: Wirkungen des Insulins auf Leber, Muskel- und Fettgewebe.....	16
Tabelle 7: Ursachen der akuten Plazentainsuffizienz.....	18
Tabelle 8: Schweregrade der Plazenta praevia	19
Tabelle 9: Ursachen der chronischen Plazentainsuffizienz	21
Tabelle 10: Hämoglobin Level zur Diagnose einer Anämie auf Meereshöhe (g/l)	22
Tabelle 11: An eine Höhenlage angepasste gemessene Hämoglobin Konzentrationen	23
Tabelle 12: An Raucher angepasste gemessene Hämoglobin Konzentrationen	23
Tabelle 13: Mütterliches Alter, SGA und Kindern mit niedrigem Geburtswicht	25
Tabelle 14: Klassifizierung des arteriellen Hypertonus in der Schwangerschaft.....	28
Tabelle 15: Intrauterine Wachstumsrestriktion, frühe und späte Präeklampsie	29
Tabelle 16: Immunsuppressive Medikamente in der Schwangerschaft.....	42
Tabelle 17: SLE-Kriterien des American College of Rheumatology	47
Tabelle 18: Geburts- und Perinatale Ausgänge bei Lupuspatienten	49
Tabelle 19: Medikamente in der Therapie des SLE während der Schwangerschaft	54
Tabelle 20: Effekte der IUGR auf die plazentare & fetale Masse, Oxygenierung & Glykämie....	65
Tabelle 21: IUGR und die Durchblutung der uterinen Arterie und der Nabelschnurvene	66
Tabelle 22: IUGR und die Sauerstoff-, Glukose- und Aminosäureaufnahme	67
Tabelle 23: Risiko einer Wachstumsrestriktion bei Exposition gegenüber Antiepileptika	81
Tabelle 24: Häufigkeit der im Neugeborenen screening entdeckten Krankheiten 2012	87
Tabelle 25: Teratogene Effekte und Hyperphenylalaninämie.....	92
Tabelle 26: Nachwuchs bei unbehandelter milder Hyperphenylalaninämie	95
Tabelle 27: Hcy, Folsäure und Vitamin B12 und IUGR.....	98
Tabelle 28: Geburtsvergleich bei euthyreoten und von SCH betroffenen Müttern.....	103
Tabelle 29: Chromosomale Anomalien bei IUGR	105
Tabelle 30: Genetisch bedingte Syndrome und IUGR	106
Tabelle 31: TORCH und die Symptomausprägung.....	107
Tabelle 32: Mögliche Übertragungswege der maternofetalen Infektionen.....	110

Tabelle 33: Erreger und fetale Infektionen	111
Tabelle 34: Viruserkrankungen/-infektionen und sensible Zeiträume	112
Tabelle 35: Kongenitales CMV-Syndrom	114
Tabelle 36: Kongenitale Infektion und Defekte nach Rötelinfection	119
Tabelle 37: Rötelnvirusinfektion: klinische Manifestation der Rötelnembryopathie	120
Tabelle 38: Schwangerschaftsassozierte Risiken für eine HIV-infizierte Schwangere	124
Tabelle 39: Dosisgrenzwerte pro Kalenderjahr	130
Tabelle 40: Deterministische und stochastische Strahlenwirkungen	132
Tabelle 41: Pränatale Bestrahlung (1Gray) in verschiedenen Entwicklungsstadien	133

Literaturverzeichnis

1. ABEL, E.L. and HANNIGAN, J.H., 1995. Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: Provocative and permissive influences. *Neurotoxicology and teratology*, **17**(4), pp. 445 - 462.
2. ACOG COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE, 1995. ACOG Committee Opinion. Number 158, September 1995. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *ACOG*, , pp. 647-651.
3. ADAMS WALDORF, K.M. and MCADAMS, R.M., 2013. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction (Cambridge, England)*, **146**(5), pp. R151-62.
4. AJMANI, S.N., AGGARWAL, D., BHATIA, P., SHARMA, M., SARABHAI, V. and PAUL, M., 2014. Prevalence of overt and subclinical thyroid dysfunction among pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, **64**(2), pp. 105-110.
5. AL ARFAJ, A.S. and KHALIL, N., 2010. Pregnancy outcome in 396 pregnancies in patients with SLE in Saudi Arabia. *Lupus*, **19**(14), pp. 1665-1673.
6. ALEXANDER, G. and WILLIAMS, D., 1971. Heat stress and development of the conceptus in domestic sheep. *The Journal of Agricultural Science*, **76**(01), pp. 53.
7. ALFIREVIC, Z., ROBERTS, D. and MARTLEW, V., 2002. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, **101**(1), pp. 6-14.
8. ALFIREVIC, Z., STAMPALIJA, T. and GYTE, G.M., 2010. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(1):CD007529**. doi(1), pp. CD007529.
9. ALLEN, L., 2000. Anaemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*, (71), pp. 1280-1284.
10. ALSUWAIDA, A., MOUSA, D., AL-HARBI, A., ALGHONAIM, M., GHAREEB, S. and ALRUKHAIMI, M.N., 2011. Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, **24**(12), pp. 1432-1436.
11. AMBURGEY, O.A., ING, E., BADGER, G.J. and BERNSTEIN, I.M., 2009. Maternal hemoglobin concentration and its association with birth weight in newborns of mothers with preeclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, **22**(9), pp. 740-744.
12. Anonym nach der Kinderklinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, editor. Was ist Maternale Phenylketonurie? Heidelberg; ; unbekannt.

13. ANTHONY, R.V., SCHEAFFER, A.N., WRIGHT, C.D. and REGNAULT, T.R., 2003. Ruminant models of prenatal growth restriction. *Reproduction (Cambridge, England) Supplement*, **61**, pp. 183-194.
14. ANTON, R.F., BECKER, H.C. and RANDALL, C.L., 1990. Ethanol increases PGE and thromboxane production in mouse pregnant uterine tissue. *Life Sciences*, **46**(16), pp. 1145-1153.
15. ARORA, K.L., COHEN, B.J. and BEAUDOIN, A.R., 1979. Fetal and placental responses to artificially induced hyperthermia in rats. *Teratology*, **19**(2), pp. 251-259.
16. ASMUSSEN, I. and KJELDTSEN, K., 1975. Intimal ultrastructure of human umbilical arteries. Observations on arteries from newborn children of smoking and nonsmoking mothers. *Circulation research*, **36**(5), pp. 579-589.
17. ASTLEY, S.J., BAILEY, D., TALBOT, C. and CLARREN, S.K., 2000. Fetal alcohol syndrome (FAS) primary prevention through fas diagnosis: II. A comprehensive profile of 80 birth mothers of children with FAS. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, **35**(5), pp. 509-519.
18. ATREYA, C.D., LEE, N.S., FORNG, R.Y., HOFMANN, J., WASHINGTON, G., MARTI, G. and NAKHASI, H.L., 1998. The rubella virus putative replicase interacts with the retinoblastoma tumor suppressor protein. *Virus genes*, **16**(2), pp. 177-183.
19. AUMÜLLER, G., AUST, G., DOLL, A., ENGELE, J., KIRSCH, J., MENSE, S., REISSIG, D., SALVETTER, J., SCHMIDT, W., SCHMITZ, F., SCHULTE, E., SPANEL-BOROWSKI, K., WOLFF, W., WURZINGER, L.J. and ZILCH, H.-., eds, 2007. *Duale Reihe - Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
20. BADA, H.S., DAS, A., BAUER, C.R., SHANKARAN, S., LESTER, B., WRIGHT, L.L., VERTER, J., SMERIGLIO, V.L., FINNEGAN, L.P. and MAZA, P.L., 2002. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstetrics and gynecology*, **100**(5 Pt 1), pp. 916-924.
21. BAER, A.N., WITTER, F.R. and PETRI, M., 2011. Lupus and pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*, **66**(10), pp. 639-653.
22. BAINES, M.G., MILLAR, K.G. and MILLS, P., 1974. Studies of complement levels in normal human pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, **43**(6), pp. 806-810.
23. BALLEW, C. and HAAS, J.D., 1986. Hematologic evidence of fetal hypoxia among newborn infants at high altitude in Bolivia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **155**(1), pp. 166-169.
24. BALTZER, J., FRIESE, K., GRAF, M. and WOLFF, F., 2006. Schwangerschaftsbedingte Erkrankungen und weitere Störungen. In: J. BALTZER, ed, *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, pp. 253-255.
25. BEALL, C.M., 2007. Detecting natural selection in high-altitude human populations. *Respiratory physiology & neurobiology*, **158**(2-3), pp. 161-171.

26. BEALL, C.M., BLANGERO, J., WILLIAMS-BLANGERO, S. and GOLDSTEIN, M.C., 1994. Major gene for percent of oxygen saturation of arterial hemoglobin in Tibetan highlanders. *American Journal of Physical Anthropology*, **95**(3), pp. 271-276.
27. BENACERRAF, B.R., ed, 1998. *Ultrasound of Fetal Syndromes*. 1. edn. Canada: Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier.
28. BENLI, A.R., CETIN BENLI, N., USTA, A.T., ATAKUL, T. and KOROGLU, M., 2015. Effect of maternal age on pregnancy outcome and cesarean delivery rate. *Journal of clinical medicine research*, **7**(2), pp. 97-102.
29. BERKOWITZ, G.S., SKOVRON, M.L., LAPINSKI, R.H. and BERKOWITZ, R.L., 1990. Delayed Childbearing and the Outcome of Pregnancy. *New England Journal of Medicine*, **322**(10), pp. 659 <last_page> 664.
30. BESSMAN, S.P., WILLIAMSON, M.L. and KOCH, R., 1978. Diet, genetics, and mental retardation interaction between phenylketonuric heterozygous mother and fetus to produce nonspecific diminution of IQ: evidence in support of the justification hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **75**(3), pp. 1562-1566.
31. BHASIN, K.K., VAN NAS, A., MARTIN, L.J., DAVIS, R.C., DEVASKAR, S.U. and LUSIS, A.J., 2009. Maternal low-protein diet or hypercholesterolemia reduces circulating essential amino acids and leads to intrauterine growth restriction. *Diabetes*, **58**(3), pp. 559-566.
32. BICKERSTAFF, M., BECKMANN, M., GIBBONS, K. and FLENADY, V., 2012. Recent cessation of smoking and its effect on pregnancy outcomes. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **52**(1), pp. 54-58.
33. BIGHAM, A.W., JULIAN, C.G., WILSON, M.J., VARGAS, E., BROWNE, V.A., SHRIVER, M.D. and MOORE, L.G., 2014. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. *Physiological genomics*, **46**(18), pp. 687-697.
34. BOLTE, A.C., VAN GEIJN, H.P. and DEKKER, G.A., 2001. Pathophysiology of preeclampsia and the role of serotonin. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, **95**(1), pp. 12-21.
35. BOUCHAMA, A. and KNOCHEL, J.P., 2002. Heat Stroke. *New England Journal of Medicine*, **346**(25), pp. 1978 <last_page> 1988.
36. BOUTHRY, E., PICONE, O., HAMDI, G., GRANGEOT-KEROS, L., AYOUBI, J. and VAULOUP-FELLOUS, C., 2014. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenatal diagnosis*, **34**(13), pp. 1246-1253.
37. BRADFORD, B.U. and RUSYN, I., 2005. Swift increase in alcohol metabolism (SIAM): understanding the phenomenon of hypermetabolism in liver. *Alcohol*, **35**(1), pp. 13 <last_page> 17.

38. BRENT, R.L., 2015. Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure. *Health physics*, **108**(2), pp. 242-274.
39. BRENT, R.L., 2009. Saving lives and changing family histories: appropriate counseling of pregnant women and men and women of reproductive age, concerning the risk of diagnostic radiation exposures during and before pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **200**(1), pp. 4-24.
40. BRIAND, N., MANDELBROT, L., LE CHENADEC, J., TUBIANA, R., TEGLAS, J.P., FAYE, A., DOLLFUS, C., ROUZIOUX, C., BLANCHE, S., WARSZAWSKI, J. and ANRS FRENCH PERINATAL COHORT, 2009. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS (London, England)*, **23**(10), pp. 1235-1243.
41. BRIGGS, G.G., FREEMAN, R.K. and YAFFE, S.J., 2012. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 9. edn. Lippincott Williams & Wilkins.
42. BRUCATO, A., FRASSI, M., FRANCESCHINI, F., CIMAZ, R., FADEN, D., PISONI, M.P., MUSCARA, M., VIGNATI, G., STRAMBA-BADIALE, M., CATELLI, L., LOJACONO, A., CAVAZZANA, I., GHIRARDELLO, A., VESCOVI, F., GAMBARI, P.F., DORIA, A., MERONI, P.L. and TINCANI, A., 2001. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis and Rheumatism*, **44**(8), pp. 1832-1835.
43. BUYON, J.P., HIEBERT, R., COPEL, J., CRAFT, J., FRIEDMAN, D., KATHOLI, M., LEE, L.A., PROVOST, T.T., REICHLIN, M., RIDER, L., RUPEL, A., SALEEB, S., WESTON, W.L. and SKOVRON, M.L., 1998. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *Journal of the American College of Cardiology*, **31**(7), pp. 1658-1666.
44. BUYON, J.P., KALUNIAN, K.C., RAMSEY-GOLDMAN, R., PETRI, M.A., LOCKSHIN, M.D., RUIZ-IRASTORZA, G. and KHAMASHTA, M., 1999. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus*, **8**(8), pp. 677-684.
45. CALHOUN, F. and WARREN, K., 2007. Fetal alcohol syndrome: Historical perspectives. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **31**(2), pp. 168 <last_page> 171.
46. CALLEN, P., 2000. *Ultrasound in Obstetric and Gynaecology*. 4th edn edn. Philadelphia: Saunders Company.
47. CAROLAN-OLAH, M. and FRANKOWSKA, D., 2014. High environmental temperature and preterm birth: a review of the evidence. *Midwifery*, **30**(1), pp. 50-59.
48. CARPENTER, S.P., LASKER, J.M. and RAUCY, J.L., 1996. Expression, induction, and catalytic activity of the ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) in human fetal liver and hepatocytes. *Molecular pharmacology*, **49**(2), pp. 260-268.
49. CDC, 1998. Administration of Zidovudine During Late Pregnancy and Delivery to Prevent Perinatal HIV Transmission—Thailand, 1996-1998. *JAMA*, **279**(14), pp. 1061.

50. CETIN, I., MANDO, C. and CALABRESE, S., 2013. Maternal predictors of intrauterine growth restriction. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, **16**(3), pp. 310-319.
51. CHAMBER, C., JOHNSON, D., JONES, K. and ET AL., 2006. Pregnancy outcome in women exposed to leflunomide: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Arthritis Rheum.*, **54**(suppl 9):, pp. 513.
52. CHEN, L.M., DU, W.J., DAI, J., ZHANG, Q., SI, G.X., YANG, H., YE, E.L., CHEN, Q.S., YU, L.C., ZHANG, C. and LU, X.M., 2014. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PloS one*, **9**(10), pp. e109364.
53. CHUDLEY, A.E., CONRY, J., COOK, J.L., LOOCK, C., ROSALES, T., LEBLANC, N. and PUBLIC HEALTH AGENCY OF CANADA'S NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON FETAL ALCOHOL SPECTRUM DISORDER, 2005. Fetal alcohol spectrum disorder: Canadian guidelines for diagnosis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, **172**(5 Suppl), pp. S1-S21.
54. CLARK, C.A., SPITZER, K.A. and LASKIN, C.A., 2005. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *The Journal of rheumatology*, **32**(9), pp. 1709-1712.
55. CLARK, C.A., SPITZER, K.A., NADLER, J.N. and LASKIN, C.A., 2003. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, **30**(10), pp. 2127-2132.
56. CLOWSE, M.E., 2010. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best practice & research.Clinical rheumatology*, **24**(3), pp. 373-385.
57. CLOWSE, M.E., JAMISON, M., MYERS, E. and JAMES, A.H., 2008. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **199**(2), pp. 127.e1-127.e6.
58. CLOWSE, M.E., MAGDER, L.S., WITTER, F. and PETRI, M., 2005. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis and Rheumatism*, **52**(2), pp. 514-521.
59. COLE, P.V., HAWKINS, L.H. and ROBERTS, D., 1972. Smoking during pregnancy and its effects on the fetus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **79**(9), pp. 782 <last_page> 787.
60. CONKLIN, B.S., ZHONG, D.S., ZHAO, W., LIN, P.H. and CHEN, C., 2002. Shear stress regulates occludin and VEGF expression in porcine arterial endothelial cells. *The Journal of surgical research*, **102**(1), pp. 13-21.
61. CONNOR, E.M., SPERLING, R.S., GELBER, R., KISELEV, P., SCOTT, G., O'SULLIVAN, M.J., VANDYKE, R., BEY, M., SHEARER, W. and JACOBSON, R.L., 1994. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *The New England journal of medicine*, **331**(18), pp. 1173-1180.

62. COOPER, L.Z. and ALFORD JR., C.A., 2006. Chapter 28 - Rubella. *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 6th edn edn. Philadelphia: W.B. Saunders, pp. 893-926.
63. CORDIER, A.G., NEDELLEC, S., BENACHI, A., FRYDMAN, R. and PICONE, O., 2011. [Arguments for an infectious cause of IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, (40(2)), pp. 109-15.
64. CORDIER, A.G., VAULOUP-FELLOUS, C., GRANGEOT-KEROS, L., PINET, C., BENACHI, A., AYOUBI, J.M. and PICONE, O., 2012. Pitfalls in the diagnosis of congenital rubella syndrome in the first trimester of pregnancy. *Prenatal diagnosis*, **32**(5), pp. 496 <last_page> 497.
65. CORIU, L., COPACIU, E., TULBURE, D., TALMACI, R., SECARA, D., CORIU, D. and CIRSTOIU, M., 2014. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction. *Maedica*, **9**(4), pp. 351-355.
66. CROMBACH, G. and VETTER, K., 2007. Intrauterine Wachstumsrestriktion. *Der Gynäkologe*, **40**(12), pp. 983 - 999.
67. DADVAND, P., BASAGANA, X., SARTINI, C., FIGUERAS, F., VRIJHEID, M., DE NAZELLE, A., SUNYER, J. and NIEUWENHUIJSEN, M.J., 2011. Climate extremes and the length of gestation. *Environmental health perspectives*, **119**(10), pp. 1449-1453.
68. DAVILA, R.D., JULIAN, C.G., WILSON, M.J., BROWNE, V.A., RODRIGUEZ, C., BIGHAM, A.W., SHRIVER, M.D., VARGAS, E. and MOORE, L.G., 2011. Do cytokines contribute to the Andean-associated protection from reduced fetal growth at high altitude? *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, **18**(1), pp. 79-87.
69. DE GRAUW, T.J., MYERS, R.E. and SCOTT, W.J., 1986. Fetal growth retardation in rats from different levels of hypoxia. *Biology of the neonate*, **49**(2), pp. 85-89.
70. DE JONG, E.P., VOSSEN, A.C., WALTHER, F.J. and LOPRIORE, E., 2013. How to use... neonatal TORCH testing. *Archives of disease in childhood.Education and practice edition*, **98**(3), pp. 93-98.
71. DE SANTIS, M., CESARI, E., NOBILI, E., STRAFACE, G., CAVALIERE, A.F. and CARUSO, A., 2007. Radiation effects on development. *Birth defects research.Part C, Embryo today : reviews*, **81**(3), pp. 177-182.
72. DESSI, A. and FANOS, V., 2013. Myoinositol: a new marker of intrauterine growth restriction? *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, **33**(8), pp. 776-780.
73. DITTRICH, R., SCHIBEL, A., HOFFMANN, I., MUELLER, A., BECKMANN, M.W. and CUPISTI, S., 2012. Influence of maternal smoking during pregnancy on oxidant status in amniotic fluid. *In vivo (Athens, Greece)*, **26**(5), pp. 813-818.
74. DORIA, A., TINCANI, A. and LOCKSHIN, M., 2008. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology*, **47**(Supplement 3), pp. iii9 <last_page> iii12.

75. DRACK, G., 2014a. Intrauterine Wachstumsrestriktion - Teil 1 (Epidemiologie, Einteilung, Screening). *info@gynäkologie*, (Nr. 5/2014),.
76. DRACK, G., 2014b. Intrauterine Wachstumsrestriktion - Teil 2 (Diagnose, Behandlung, Prävention). *info@gynäkologie*, (Nr. 6/2014),.
77. DREILING, C.E., CARMAN, F.S. and BROWN, D.E., 1991. Maternal Endocrine and Fetal Metabolic Responses to Heat Stress. *Journal of dairy science*, **74**(1), pp. 312 <last_page> 327.
78. EDWARDS, M.J., SAUNDERS, R.D. and SHIOTA, K., 2003. Effects of heat on embryos and foetuses. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, **19**(3), pp. 295-324.
79. EIBEN, B., BARTELS, I., BAHR-PORSCH, S., BORGMANN, S., GATZ, G., GELLERT, G., GOEBEL, R., HAMMANS, W., HENTEMANN, M. and OSMERS, R., 1990. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *American Journal of Human Genetics*, **47**(4), pp. 656-663.
80. ELLIS, J., WILLIAMS, H., GRAVES, W. and LINDSAY, M.K., 2002. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **186**(5), pp. 903-906.
81. ENDEMANN, D.H. and SCHIFFRIN, E.L., 2004. Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, **15**(8), pp. 1983-1992.
82. ENDERS, G., MILLER, E., CRADOCK-WATSON, J., BOLLEY, I. and RIDEHALGH, M., 1994. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, **343**(8912), pp. 1548-1551.
83. ESCHENBACH, D.A., DAVICK, P.R., WILLIAMS, B.L., KLEBANOFF, S.J., YOUNG-SMITH, K., CRITCHLOW, C.M. and HOLMES, K.K., 1989. Prevalence of hydrogen peroxide-producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis. *Journal of clinical microbiology*, **27**(2), pp. 251-256.
84. ESPINOZA, J., SEBIRE, N.J., MCAULIFFE, F., KRAMPL, E. and NICOLAIDES, K.H., 2001. Placental villus morphology in relation to maternal hypoxia at high altitude. *Placenta*, **22**(6), pp. 606-608.
85. ESPOSITO, E.R., HORN, K.H., GREENE, R.M. and PISANO, M.M., 2008. An animal model of cigarette smoke-induced in utero growth retardation. *Toxicology*, **246**(2-3), pp. 193-202.
86. EYER, H., 1961. On the biology and bacteriology of the vaginal secretion. *Archiv für Gynäkologie*, **195**, pp. 11-20.
87. FERRAZZI, E., RIGANO, S., BOZZO, M., BELLOTTI, M., GIOVANNINI, N., GALAN, H. and BATTAGLIA, F.C., 2000. Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, **16**(5), pp. 432-438.

88. FINE, L.G., BARNETT, E., DANOVITCH, G.M., NISSENSON, A.R., CONOLLY, M.E., LIEB, S.M. and BARRETT, C.T., 1981. Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy. *Annals of Internal Medicine*, **94**(5), pp. 667.
89. FREZZA, M., DI PADOVA, C., POZZATO, G., TERPIN, M., BARAONA, E. and LIEBER, C.S., 1990. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *The New England journal of medicine*, **322**(2), pp. 95-99.
90. FRIEDBERG, V., 1992. [Pathophysiology of hypertension in pregnancy]. *Der Gynakologe*, (25/6), pp. 370-385.
91. FRIESE, K., SCHÄFER, A. and HOF, H., 2003. *Infektionskrankheiten in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Berlin: Springer.
92. FRIESE, K., MYLONAS, I. and SCHULZE, A., 2013. Erreger, Transmission und Infektionsabwehr. *Infektionserkrankungen Der Schwangeren und Des Neugeborenen*. 3. edn. Springer-Verlag, pp. 21-25.
93. GANAPATHY, V., 2011. Drugs of abuse and human placenta. *Life Sciences*, **88**(21-22), pp. 926-930.
94. GANT, N.F., DALEY, G.L., CHAND, S., WHALLEY, P.J. and MACDONALD, P.C., 1973. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *The Journal of clinical investigation*, **52**(11), pp. 2682-2689.
95. GAROVIC, V.D. and AUGUST, P., 2013. Preeclampsia and the future risk of hypertension: the pregnant evidence. *Current hypertension reports*, **15**(2), pp. 114-121.
96. GILBERT, R.D., CUMMINGS, L.A., JUCHAU, M.R. and LONGO, L.D., 1979. Placental diffusing capacity and fetal development in exercising or hypoxic guinea pigs. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, **46**(4), pp. 828-834.
97. GIUSSANI, D.A., PHILLIPS, P.S., ANSTEE, S. and BARKER, D.J., 2001. Effects of altitude versus economic status on birth weight and body shape at birth. *Pediatric research*, **49**(4), pp. 490-494.
98. GIUSSANI, D.A., SALINAS, C.E., VILLENA, M. and BLANCO, C.E., 2007. The role of oxygen in prenatal growth: studies in the chick embryo. *The Journal of physiology*, **585**(Pt 3), pp. 911-917.
99. GODFREY, K.M. and BARKER, D.J., 2000. Fetal nutrition and adult disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **71**(5 Suppl), pp. 1344S-52S.
100. GOLDSTEIN, D.B., 1987. Ethanol-Induced Adaptation in Biological Membranes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **492**(1 Alcohol and t), pp. 103 <last_page> 111.
101. GOLDSTEIN, L. and MURPHY, D., 1929. Microcephalic idiocy following radium therapy for uterine cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, (18), pp. 189–195, 289–303.

102. GOLDSTEIN, P.J., SMIT, R., STEVENS, M. and SEVER, J.L., 2000. Association between HIV in pregnancy and antiretroviral therapy, including protease inhibitors and low birth weight infants. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, **8**(2), pp. 94-98.
103. GORDON, E.F., GORDON, R.C. and PASSAL, D.B., 1981. Zinc metabolism: Basic, clinical, and behavioral aspects. *The Journal of pediatrics*, **99**(3), pp. 341 <last_page> 349.
104. GREGG, N., 1941. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust.*, (3), pp. 35-46.
105. GRETEN, H., RINNINGER, F. and GRETEN, T., 2010. Schilddrüse. *Innere Medizin*. 13 edn. Georg Thieme Verlag, pp. 510-528.
106. GRUBER, S., ed, 2012. *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage edn. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
107. GRUENWALD, P., 1966. Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **94**(8), pp. 1112-1119.
108. HASTE, F.M., BROOKE, O.G., ANDERSON, H.R. and BLAND, J.M., 1991. The effect of nutritional intake on outcome of pregnancy in smokers and non-smokers. *The British journal of nutrition*, **65**(3), pp. 347-354.
109. HAYSLETT, J.P., 1992. The effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy and pregnancy outcome. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y.: 1989)*, **28**(3-4), pp. 199-204.
110. HE, S., BREMME, K., KALLNER, A. and BLOMBACK, M., 1995. Increased concentrations of lactate dehydrogenase in pregnancy with preeclampsia: a predictor for the birth of small-for-gestational-age infants. *Gynecologic and obstetric investigation*, **39**(4), pp. 234-238.
111. HECHT, A. and LUNZENAUER, K., 1989. Fehlbildungen. *Allgemeine Pathologie - Eine Einführung für Studenten*. 5. Auflage edn. Springer-Verlag, pp. 289-290.
112. HENNIG, W. and GRAW, J., 2010. Formalgenetik. *Genetik*. 5. Auflage edn. Springer-Verlag, pp. 504.
113. HERNANDEZ, S., MOREN, C., LOPEZ, M., COLL, O., CARDELLACH, F., GRATACOS, E., MIRO, O. and GARRABOU, G., 2012. Perinatal outcomes, mitochondrial toxicity and apoptosis in HIV-treated pregnant women and in-utero-exposed newborn. *AIDS (London, England)*, **26**(4), pp. 419-428.
114. HEROLD, G.E.A., 2011a. Anämie. In: HEROLD, ed, *Innere Medizin*. Köln: Herold, pp. 27-30.
115. HEROLD, G.E.A., 2011b. Diabetes. In: HEROLD, ed, *Innere Medizin*. Köln: Herold, pp. 695-709.
116. HEROLD, G.E.A., 2011c. Kollagenosen. In: HEROLD, ed, *Innere Medizin*. Köln: Herold, pp. 651-654.

117. HOGEVEEN, M., BLOM, H.J. and DEN HEIJER, M., 2012. Maternal homocysteine and small-for-gestational-age offspring: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **95**(1), pp. 130-136.
118. HOU, S., 1999. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*, **33**(2), pp. 235-252.
119. HROMADNIKOVA, I., KOTLABOVA, K., DOUCHA, J., DLOUHA, K. and KROFTA, L., 2012. Absolute and relative quantification of placenta-specific micrornas in maternal circulation with placental insufficiency-related complications. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*, **14**(2), pp. 160-167.
120. HUANG, A., ZHANG, R. and YANG, Z., 2001. Quantitative (stereological) study of placental structures in women with pregnancy iron-deficiency anemia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **97**(1), pp. 59-64.
121. HUPPERTZ, B. and SCHNEIDER, H., 2012. Implantationsstörungen, Präeklampsie und intrauterine Wachstumsrestriktion. *Der Gynäkologe*, **45**(7), pp. 514 <last_page> 519.
122. IDANPAAN-HEIKKILA, J., JOUPPILA, P., AKERBLUM, H.K., ISOAHO, R., KAUPPILA, E. and KOIVISTO, M., 1972. Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus, and newborn infant. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **112**(3), pp. 387-393.
123. INFANTE-RIVARD, C., RIVARD, G.E., GAUTHIER, R. and THEORET, Y., 2003. Unexpected relationship between plasma homocysteine and intrauterine growth restriction. *Clinical chemistry*, **49**(9), pp. 1476-1482.
124. INIGUEZ, C., BALLESTER, F., COSTA, O., MURCIA, M., SOUTO, A., SANTA-MARINA, L., AURREKOETXEA, J.J., ESPADA, M., VRIJHEID, M., ALVAREZ-AVELLON, S.M., ALVAREZ-PEDREROL, M., REBAGLIATO, M. and INMA STUDY INVESTIGATORS, 2013. Maternal smoking during pregnancy and fetal biometry: the INMA Mother and Child Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, **178**(7), pp. 1067-1075.
125. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION, 2000. Pregnancy and medical radiation. *Annals of the ICRP*, **30**(1), pp. iii-viii, 1-43.
126. IQBAL, S.N., KRIEBS, J., HARMAN, C., ALGER, L., KOPELMAN, J., TURAN, O., GUNGOR, S., MALINOW, A. and BASCHAT, A.A., 2010. Predictors of fetal growth in maternal HIV disease. *American Journal of Perinatology*, **27**(7), pp. 517-523.
127. IZMIRLY, P.M., KIM, M.Y., LLANOS, C., LE, P.U., GUERRA, M.M., ASKANASE, A.D., SALMON, J.E. and BUYON, J.P., 2010. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**(10), pp. 1827-1830.
128. JACOBS, R., ROBINSON, J.S., OWENS, J.A., FALCONER, J. and WEBSTER, M.E., 1988. The effect of prolonged hypobaric hypoxia on growth of fetal sheep. *Journal of developmental physiology*, **10**(2), pp. 97-112.

129. JADDOE, V.W., VERBURG, B.O., DE RIDDER, M., HOFMAN, A., MACKENBACH, J.P., MOLL, H.A., STEEGERS, E.A. and WITTEMAN, J.C., 2007. Maternal Smoking and Fetal Growth Characteristics in Different Periods of Pregnancy: The Generation R Study. *American Journal of Epidemiology*, **165**(10), pp. 1207 <last_page> 1215.
130. JAISWAR, S.P., GUPTA, A., SACHAN, R., NATU, S.N. and SHAILI, M., 2011. Lactic dehydrogenase: a biochemical marker for preeclampsia-eclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*, **61**(6), pp. 645-648.
131. JAMAL, A., HANTOSHADEH, S., HEKMAT, H. and ABBASI, S., 2010. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Archives of Iranian medicine*, **13**(6), pp. 482-485.
132. JASCHKE, R.V., 1925. Der Fluor genitalis. *Arch Gynäkol*, **125**(223),.
133. JENSEN, G.M. and MOORE, L.G., 1997. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *American Journal of Public Health*, **87**(6), pp. 1003-1007.
134. JOYA, X., GARCIA-ALGAR, O., SALAT-BATLLE, J., PUJADES, C. and VALL, O., 2014. Advances in the development of novel antioxidant therapies as an approach for fetal alcohol syndrome prevention. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, .
135. JULIAN, C.G., 2011. High altitude during pregnancy. *Clinics in chest medicine*, **32**(1), pp. 21-31, vii.
136. JULIAN, C.G., VARGAS, E., BROWNE, V.A., WILSON, M.J., BIGHAM, A.W., RODRIGUEZ, C., MCCORD, J.M. and MOORE, L.G., 2012. Potential role for elevated maternal enzymatic antioxidant status in Andean protection against altitude-associated SGA. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, **25**(8), pp. 1233-1240.
137. KADYROV, M., KOSANKE, G., KINGDOM, J. and KAUFMANN, P., 1998. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women. *Lancet*, **352**(9142), pp. 1747-1749.
138. KANG, T.S., WANG, L., SARKISSIAN, C.N., GAMEZ, A., SCRIVER, C.R. and STEVENS, R.C., 2010. Converting an injectable protein therapeutic into an oral form: phenylalanine ammonia lyase for phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*, **99**(1), pp. 4-9.
139. KHAMIS, Y., SHAALA, S., DAMARAWY, H., ROMIA, A. and TOPPOZADA, M., 1983. Effect of heat on uterine contractions during normal labor. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, **21**(6), pp. 491-493.
140. KRAMPL, E., 2002. Pregnancy at high altitude. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, **19**(6), pp. 535-539.

141. LABURN, H.P., MITCHELL, D. and GOELST, K., 1992. Fetal and maternal body temperatures measured by radiotelemetry in near-term sheep during thermal stress. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **72**(3), pp. 894-900.
142. LAI, C.L., CHAO, Y.C., CHEN, Y.C., LIAO, C.S., CHEN, M.C., LIU, Y.C. and YIN, S.J., 2000. No sex and age influence on the expression pattern and activities of human gastric alcohol and aldehyde dehydrogenases. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, **24**(11), pp. 1625-1632.
143. LANG, U., PRADA, J. and CLARK, K.E., 1993. Systemic and uterine vascular response to serotonin in third trimester pregnant ewes. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, **51**(2), pp. 131-138.
144. LEE, J.Y. and BOWDEN, D.S., 2000. Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clinical microbiology reviews*, **13**(4), pp. 571-587.
145. LEE, P.J., RIDOUT, D., WALTER, J.H. and COCKBURN, F., 2005. Maternal phenylketonuria: report from the United Kingdom Registry 1978-97. *Archives of Disease in Childhood*, **90**(2), pp. 143-146.
146. LEMOINE, P., HAROUSSEAU, H., BORTEYRU, J.P. and MENUET, J.C., 1968. Les enfants des parents alcooliques: anomalies observees a propos de 127 cas (The children of alcoholic parents: anomalies observed in 127 cases). *Quest Medical*, **25**, pp. 476-482.
147. LENKE, R. and LEVY, H., 1980. An international survey of the outcome of untreated and treated pregnancies. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. *N Engl J Med*, **303**, pp. 1202-1208.
148. LEVY, H.L., 1996. Reproductive effects of maternal metabolic disorders: implications for pediatrics and obstetrics. *The Turkish journal of pediatrics*, **38**(3), pp. 335-344.
149. LEVY, H.L. and GHAVAMI, M., 1996. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology*, **53**(3), pp. 176-184.
150. LIEBER, C.S., 1999. Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): the first 30 years (1968-1998)--a review. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, **23**(6), pp. 991-1007.
151. LIEBER, C.S., 1984. Alcohol and the Liver: 1984 Update. *Hepatology*, **4**(6), pp. 1243 - 1260.
152. LIMA, F., BUCHANAN, N.M., KHAMASHTA, M.A., KERSLAKE, S. and HUGHES, G.R., 1995. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*, **25**(3), pp. 184-192.
153. LINDBLAD, B., ZAMAN, S., MALIK, A., MARTIN, H., EKSTROM, A.M., AMU, S., HOLMGREN, A. and NORMAN, M., 2005. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **84**(11), pp. 1055-1061.

154. LLURBA, E., TURAN, O., KASDAGLIS, T., HARMAN, C. and BASCHAT, A., 2013. Emergence of late-onset placental dysfunction: relationship to the change in uterine artery blood flow resistance between the first and third trimesters. *Am J Perinatol.*, **30**(6), pp. 505-12.
155. LO, J., MISSION, J. and CAUGHEY, A., 2013. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013, (4/2013), pp. 124-132.
156. LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E. and HEINRICH, P.C., eds, 2007. *Löffler/Petrides Biochemie & Pathobiochemie*. 8. völlig neu bearb, edn. Heidelberg: Springer.
157. LONGO, S., BORGHESI, A., TZIALLA, C. and STRONATI, M., 2014. IUGR and infections. *Early human development*, **90**, pp. S42 <last_page> S44.
158. LOPEZ, M., PALACIO, M., GONCE, A., HERNANDEZ, S., BARRANCO, F.J., GARCIA, L., LONCA, M., COLL, J.O., GRATACOS, E. and FIGUERAS, F., 2015. Risk of intrauterine growth restriction among HIV-infected pregnant women: a cohort study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, **34**(2), pp. 223-230.
159. LORENZI, P., SPICHER, V.M., LAUBEREAU, B., HIRSCHHEL, B., KIND, C., RUDIN, C., IRION, O. and KAISER, L., 1998. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS (London, England)*, **12**(18), pp. F241-7.
160. LÖSER, H., ed, 1994. *Alkoholembryopathie und Alkoholeffekte*. 1. Auflage edn. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag.
161. MADAZLI, R., YUKSEL, M.A., ONCUL, M., IMAMOGLU, M. and YILMAZ, H., 2013. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **289**(1), pp. 49 <last_page> 53.
162. MAGID, M.S., KAPLAN, C., SAMMARITANO, L.R., PETERSON, M., DRUZIN, M.L. and LOCKSHIN, M.D., 1998. Placental pathology in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **179**(1), pp. 226-234.
163. MAIDJI, E., MCDONAGH, S., GENBACEV, O., TABATA, T. and PEREIRA, L., 2006. Maternal antibodies enhance or prevent cytomegalovirus infection in the placenta by neonatal Fc receptor-mediated transcytosis. *The American journal of pathology*, **168**(4), pp. 1210-1226.
164. MAIDJI, E., NIGRO, G., TABATA, T., MCDONAGH, S., NOZAWA, N., SHIBOSKI, S., MUCI, S., ANCESCHI, M.M., AZIZ, N., ADLER, S.P. and PEREIRA, L., 2010. Antibody treatment promotes compensation for human cytomegalovirus-induced pathogenesis and a hypoxia-like condition in placentas with congenital infection. *The American journal of pathology*, **177**(3), pp. 1298-1310.
165. MARCONI, A.M., PAOLINI, C., BUSCAGLIA, M., ZERBE, G., BATTAGLIA, F.C. and PARDI, G., 1996. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstetrics and gynecology*, **87**(6), pp. 937-942.

166. MAULIK, D., 2006. Fetal growth restriction: the etiology. *Clinical obstetrics and gynecology*, **49**(2), pp. 228-235.
167. MAYHEW, T.M., 2003. Changes in Fetal Capillaries During Preplacental Hypoxia: Growth, Shape Remodelling and Villous Capillarization in Placentae from High-Altitude Pregnancies. *Placenta*, **24**(2-3), pp. 191 <last_page> 198.
168. MEADOWS, M., 2001. Pregnancy and the drug dilemma. *FDA consumer*, **35**(3), pp. 16-20.
169. MENDLING, W., 2006. Die Flora der gesunden Vagina. *Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis*. <http://www.springer.com/987-3-540-30095-3> edn. Springer, pp. 9-15.
170. MEYER, J., 2014. *Das Fetale Alkoholsyndrom und seine Differentialdiagnosen*. doctor medicinae edn. Münster: Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin.
171. MIGLIUCCI, A., DI FRAJA, D., SARNO, L., ACAMPORA, E., MAZZARELLI, L., QUAGLIA, F., MALLIA MILANES, G., BUFFOLANO, W., NAPOLITANO, R., SIMIOLI, S., MARUOTTI, G. and MARTINELLI, P., 2011. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection and ultrasonography: a preliminary study. *Minerva Ginecologica*, **63**((6)), pp. 485-9.
172. MILLER, E., CRADOCK-WATSON, J.E. and POLLOCK, T.M., 1982. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet*, **2**(8302), pp. 781-784.
173. MILMAN, N., 2006. Iron and pregnancy- a delicate balance. *Ann Hematol*, **85**, pp. 559-565.
174. MIRZAEI, F. and FARZAD-MAHAJERI, Z., 2013. Association of hereditary thrombophilia with intrauterine growth restriction. *Iranian journal of reproductive medicine*, **11**(4), pp. 275-278.
175. MONCADA, S. and VANE, J.R., 1981. Prostacyclin and the vascular endothelium. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*, **17**(4), pp. 687-701.
176. MOORE, K.L. and PERSAUD, T.V.N., eds, 2007. *Embryologie -
Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik*. 5. Auflage edn. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
177. MOORE, L.G., 2003. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High altitude medicine & biology*, **4**(2), pp. 141-156.
178. MOORE, L.G., NIERMEYER, S. and ZAMUDIO, S., 1998. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *American Journal of Physical Anthropology*, **Suppl 27**, pp. 25-64.
179. MOORE, L.G., YOUNG, D., MCCULLOUGH, R.E., DROMA, T. and ZAMUDIO, S., 2001. Tibetan protection from intrauterine growth restriction (IUGR) and reproductive loss at high altitude. *American Journal of Human Biology : The Official Journal of the Human Biology Council*, **13**(5), pp. 635-644.

180. MORTIMER, C.E., MÜLLER, U. and BECK, J., 2014. Alkohole, Phenole und Thiole. *Chemie - Das Basiswissen der Chemie*. 11. vollständig überarbeitete Auflage edn. Thieme, pp. 531-533.
181. MOUILLET, J.F., CHU, T., HUBEL, C.A., NELSON, D.M., PARKS, W.T. and SADOVSKY, Y., 2010. The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction. *Placenta*, **31**(9), pp. 781-784.
182. MÜLLER, M., HAAG, P. and HANHART, N., 2012. Nierenversagen/Niereninsuffizienz. *Gynäkologie und Urologie - Für Studium und Praxis - 2012/2013*. 6. Auflage edn. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste, pp. S.293.
183. MULLIS, P. and JANNER, M., 2009. Das Wachstum, ein zentraler Prozess. *Schweiz Med Forum*, **9**((33)), pp. 560.
184. MUND, M., LOUWEN, F., KLINGELHOEFER, D. and GERBER, A., 2013. Smoking and pregnancy--a review on the first major environmental risk factor of the unborn. *International journal of environmental research and public health*, **10**(12), pp. 6485-6499.
185. MURPHY, D.J., DUNNEY, C., MULLALLY, A., ADNAN, N. and DEANE, R., 2013. Population-based study of smoking behaviour throughout pregnancy and adverse perinatal outcomes. *International journal of environmental research and public health*, **10**(9), pp. 3855-3867.
186. MUSTAFA, R., AHMED, S., GUPTA, A. and VENUTO, R., 2012. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy*, **2012:105918**. doi: **10.1155/2012/105918**.
187. NAEYE, R.L., 1977. Placental infarction leading to fetal or neonatal death. A prospective study. *Obstetrics and gynecology*, **50**(5), pp. 583-588.
188. NAHMIAS, A.J., WALLS, K.W., STEWART, J.A., HERRMANN, K.L. and FLYNT, W.J., 1971. The ToRCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegol- and herpes simplex viruses. *Pediatric research*, **5**(8), pp. 405 <last_page> 406.
189. NEILSON, J.P. and ALFIREVIC, Z., 2000. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *The Cochrane database of systematic reviews*, **(2)**(2), pp. CD000073.
190. NGUYEN, C.P. and GOODMAN, L.H., 2012. Fetal risk in diagnostic radiology. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*, **33**(1), pp. 4-10.
191. NGUYEN, T.T., TSENG, Y.T., MCGONNIGAL, B., STABILA, J.P., WORRELL, L.A., SAHA, S. and PADBURY, J.F., 1999. Placental biogenic amine transporters: in vivo function, regulation and pathobiological significance. *Placenta*, **20**(1), pp. 3-11.
192. NIERMEYER, S., 1999. The pregnant altitude visitor. *Adv Exp Med Biol.*, , pp. 474: 65-77.
193. NIKI, E., MINAMISAWA, S., OIKAWA, M. and KOMURO, E., 1993. Membrane damage from lipid oxidation induced by free radicals and cigarette smoke. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **686**, pp. 29-37; discussion 37-8.

194. NORMAN, M. and MARTIN, H., 2003. Preterm birth attenuates association between low birth weight and endothelial dysfunction. *Circulation*, **108**(8), pp. 996-1001.
195. OGUEH, O., CHEN, M.F., SPURLL, G. and BENJAMIN, A., 2001. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, **74**(3), pp. 247-253.
196. OHASHI, M., FURUKAWA, S., MICHIKATA, K., KAI, K., SAMESHIMA, H. and IKENOUE, T., 2013. Risk-based screening for thyroid dysfunction during pregnancy. *Journal of pregnancy*, **2013**, pp. 619718.
197. OSTENSEN, M. and CLOWSE, M., 2013. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*, **25**(5), pp. 591-596.
198. OSTENSEN, M., KHAMASHTA, M., LOCKSHIN, M., PARKE, A., BRUCATO, A., CARP, H., DORIA, A., RAI, R., MERONI, P., CETIN, I., DERKSEN, R., BRANCH, W., MOTTA, M., GORDON, C., RUIZ-IRASTORZA, G., SPINILLO, A., FRIEDMAN, D., CIMAZ, R., CZEIZEL, A., PIETTE, J.C., CERVERA, R., LEVY, R.A., CLEMENTI, M., DE CAROLIS, S., PETRI, M., SHOENFELD, Y., FADEN, D., VALESINI, G. and TINCANI, A., 2006. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis research & therapy*, **8**(3), pp. 209.
199. OSTER, M.E., RIEHLE-COLARUSSO, T. and CORREA, A., 2010. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, **88**(1), pp. 1-8.
200. PADMANABHAN, R., AL-MENHALI, N.M., AHMED, I., KATAYA, H.H. and AYOUB, M.A., 2005. Histological, histochemical and electron microscopic changes of the placenta induced by maternal exposure to hyperthermia in the rat. *International Journal of Hyperthermia*, **21**(1), pp. 29 <last_page> 44.
201. PALMA-REIS, I., VAIS, A., NELSON-PIERCY, C. and BANERJEE, A., 2013. Renal disease and hypertension in pregnancy. *Clin Med. 2013 Feb;13(1):57-62.*, (Feb;13(1)), pp. 57-62.
202. PAOLINI, C.L., MARCONI, A.M., RONZONI, S., DI NOIO, M., FENNESSEY, P.V., PARDI, G. and BATTAGLIA, F.C., 2001. Placental transport of leucine, phenylalanine, glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, **86**(11), pp. 5427-5432.
203. PARDI, G., CETIN, I., MARCONI, A.M., BOZZETTI, P., BUSCAGLIA, M., MAKOWSKI, E.L. and BATTAGLIA, F.C., 1992. Venous drainage of the human uterus: respiratory gas studies in normal and fetal growth-retarded pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **166**(2), pp. 699-706.
204. PARLESAK, A., BILLINGER, M.H., BODE, C. and BODE, J.C., 2002. Gastric Alcohol Dehydrogenase activity in man: Influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a caucasian population. *Alcohol and Alcoholism*, **37**(4), pp. 388-393.

205. PAWDE, A., KULKARNI, M. and UNNI, J., 2015. Pregnancy in women aged 35 years and above: a prospective observational study. *J Obstet Gynaecol India.*, **65**(2), pp. 93-6.
206. PENNINGTON, S., 1988. Ethanol-induced Growth Inhibition: The Role of Cyclic AMP-dependent Protein Kinase. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **12**(1), pp. 125 <last_page> 129.
207. PEREIRA, L., PETITT, M., FONG, A., TSUGE, M., TABATA, T., FANG-HOOVER, J., MAIDJI, E., ZYDEK, M., ZHOU, Y., INOUE, N., LOGHAVI, S., PEPKOWITZ, S., KAUVAR, L.M. and OGUNYEMI, D., 2014. Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of infectious diseases*, **209**(10), pp. 1573-1584.
208. PIKKARAINEN, P.H. and RAIHA, N.C., 1967. Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. *Pediatric research*, **1**(3), pp. 165-168.
209. PRAGER, M., QUINKLER, M. and STRASBURGER, C., eds, 2012. *Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch*. 263. edn. Berlin/Boston: de Gruyter GmbH & Co.KG;
210. QUINTON, A., COOK, C. and PEEK, M., 2008. The relationship between cigarette smoking, endothelial function and intrauterine growth restriction in human pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **115**(6), pp. 780 <last_page> 784.
211. RAHMAN, P., GLADMAN, D.D. and UROWITZ, M.B., 1998. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, **25**(8), pp. 1526-1530.
212. RATH, W., 2005. Infektionen und Infektionskrankheiten. *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Georg Thieme Verlag, pp. 438-443.
213. RATH, W. and FRIESE, K., 2005. Chronische Niereninsuffizienz - Urämie. *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. 1. Auflage edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, pp. 406.
214. RIGANO, S., BOZZO, M., FERRAZZI, E., BELLOTTI, M., BATTAGLIA, F.C. and GALAN, H.L., 2001. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: a longitudinal study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **185**(4), pp. 834-838.
215. ROBINSON, J.S., REDMAN, C.W., CLOVER, L. and MITCHELL, M.D., 1979. The concentrations of the prostaglandins E and F, 13 14-dihydro-15-oxo-prostaglandin F and thromboxane B2. In tissues obtained from women with and without pre-eclampsia. *Prostaglandins and medicine*, **3**(4), pp. 223-234.
216. ROHR, F.J., LOBBREGT, D. and LEVY, H.L., 1998. Tyrosine supplementation in the treatment of maternal phenylketonuria. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **67**(3), pp. 473-476.
217. ROSS, A.C., LEONG, T., AVERY, A., CASTILLO-DURAN, M., BONILLA, H., LEBRECHT, D., WALKER, U.A., STORER, N., LABBATO, D., KHAITAN, A., TOMANOVA-SOLTYS, I. and MCCOMSEY, G.A., 2012. Effects of in utero antiretroviral exposure on mitochondrial DNA levels, mitochondrial function and oxidative stress. *HIV medicine*, **13**(2), pp. 98-106.

218. ROWELL, L.B., 1983. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. *Circulation research*, **52**(4), pp. 367-379.
219. RUSSELL, L.B., 1950. X-ray induced developmental abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns. I. External and gross visceral changes. *Journal of Experimental Zoology*, **114**(3), pp. 545 - 601.
220. SANDLER, M. and COVENEY, J., 1962. Placental monoamine-oxidase activity in toxemia of pregnancy. *Lancet*, **1**(7239), pp. 1096-1098.
221. SAVVIDOU, M.D., SAMUEL, M.I., AKOLEKAR, R., POULTON, M. and NICOLAIDES, K.H., 2011. First trimester maternal uterine artery Doppler examination in HIV-positive women. *HIV medicine*, **12**(10), pp. 632-636.
222. SCANLON, K.S., YIP, R., SCHIEVE, L.A. and COGSWELL, M.E., 2000. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstetrics and gynecology*, **96**(5 Pt 1), pp. 741-748.
223. SCHMAILZL, K.J.G. and HACKELÖER, B.-., 2002. *Schwangerschaft und Krankheit: Wechselwirkung, Therapie, Prognose*. Georg Thieme Verlag.
224. SCHNEIDER, H., HUSSLEIN, P. and SCHNEIDER, K.T.M., 2013. Intrauterine Wachstumsretardierung. *Geburtshilfe*. Springer-Verlag, pp. 515-516.
225. SCHRODER, H.J. and POWER, G.G., 1997. Engine and radiator: fetal and placental interactions for heat dissipation. *Experimental physiology*, **82**(2), pp. 403-414.
226. SCHULL, W.J. and OTAKE, M., 1986. Learning disabilities in individuals exposed prenatally to ionizing radiation: The Hiroshima and Nagasaki experiences. *Advances in Space Research*, **6**(11), pp. 223 - 232.
227. SCHWARZ, M. and WENDEL, U., 2005. Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten - Springer. *Medizinische Klinik*, **100**(Issue 10), pp. 624-635.
228. SCHWINGER, E. and GEMBRUCH, U., 2001. Die intrauterine Wachstumsrestriktion - Einige chromosomale, genetische und exogene Ursachen. *Gynäkologe*, (34), pp. 793-800.
229. SIVASUBRAMANIAM, S.D., FINCH, C.C., BILLETT, M.A., BAKER, P.N. and BILLETT, E.E., 2002. Monoamine oxidase expression and activity in human placentae from pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *Placenta*, **23**(2-3), pp. 163-171.
230. SMITH-BOUVIER, D.L., DIVEKAR, A.A., SASIDHAR, M., DU, S., TIWARI-WOODRUFF, S.K., KING, J.K., ARNOLD, A.P., SINGH, R.R. and VOSKUHL, R.R., 2008. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *The Journal of experimental medicine*, **205**(5), pp. 1099-1108.
231. SNIJDERS, R.J., SHERROD, C., GOSDEN, C.M. and NICOLAIDES, K.H., 1993. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **168**(2), pp. 547-555.

232. SOBANSKI, M., 2013. FASD - auch eine kinder- und jugendpsychiatrische Herausforderung. *FASD - Wenn Liebe allein nicht ausreicht...* Schulz-Kirchner Verlag, pp. 128-137.
233. STAGNARO-GREEN, A., ABALOVICH, M., ALEXANDER, E., AZIZI, F., MESTMAN, J., NEGRO, R., NIXON, A., PEARCE, E.N., SOLDIN, O.P., SULLIVAN, S., WIERSINGA, W. and AMERICAN THYROID ASSOCIATION TASKFORCE ON THYROID DISEASE DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM, 2011. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, **21**(10), pp. 1081-1125.
234. STAN, C.M., BOULVAIN, M., PFISTER, R. and HIRSBRUNNER-ALMAGBALY, P., 2013. Hydration for treatment of preterm labour. *The Cochrane database of systematic reviews*, **11**, pp. CD003096.
235. STAUBER, M. and WEYERSTAHL, T., eds, 2007. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
236. STIMPEL, M., 2001. Arterielle Hypertonie, Differentialdiagnose und -therapie. *Arterielle Hypertonie, Differentialdiagnose und -therapie*. Darmstadt: Steinkopff Verlag Darmstadt, pp. S.194.
237. STRAND, L.B., BARNETT, A.G. and TONG, S., 2011. The influence of season and ambient temperature on birth outcomes: a review of the epidemiological literature. *Environmental research*, **111**(3), pp. 451-462.
238. STREISSGUTH, A., BARR, H., KOGAN, J. and BOOKSTEIN, F., 1997. Primary and secondary disabilities in fetal alcohol syndrome. In: UNIVERSITY OF WASHINGTON PRESS, ed, *The challenge of fetal alcohol syndrome: Overcoming secondary disabilities*. Seattle: pp. 25-39.
239. STREISSGUTH, A.P., ed, 1997. *Fetal Alcohol Syndrome: A Guide for Families and Communities*. Preventable Dis. edn. Paul H Brookes Pub Co.
240. SU, C.Y., LIN, H.C., CHENG, H.C., YEN, A.M., CHEN, Y.H. and KAO, S., 2013. Pregnancy outcomes of anti-hypertensives for women with chronic hypertension: a population-based study. *PloS one*, **8**(2), pp. e53844.
241. TEISSIER, R., NOWAK, E., ASSOUN, M., MENTION, K., CANO, A., FOUILHOUX, A., FEILLET, F., OGIER, H., OGER, E., DE PARSCAU, L. and AFDPHE (ASSOCIATION FRANCAISE POUR LE DEPISTAGE ET LA PREVENTION DES HANDICAPS DE L'ENFANT), 2012. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *Journal of inherited metabolic disease*, **35**(6), pp. 993-999.
242. THUREEN, P.J., TREMBLER, K.A., MESCHIA, G., MAKOWSKI, E.L. and WILKENING, R.B., 1992. Placental glucose transport in heat-induced fetal growth retardation. *The American Journal of Physiology*, **263**(3 Pt 2), pp. R578-85.
243. THURMAN, R., 1980. Ethanol elimination is inherited in the rat. *Adv Exp Med Biol.*, (132:655-61.),.

244. TÖNDURY, G. and SMITH, D.W., 1966. Fetal rubella pathology. *The Journal of pediatrics*, **68**(6), pp. 867 - 879.
245. TRAIRISILP, K. and TONGSONG, T., 2015. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more). *J Med Assoc Thai.*, **98**(2), pp. 117-22.
246. VAN DER VEEN, F. and FOX, H., 1982. The effects of cigarette smoking on the human placenta: a light and electron microscopic study. *Placenta*, **3**(3), pp. 243-256.
247. VAN SPRONSEN, F.J., VAN RIJN, M., BEKHOF, J., KOCH, R. and SMIT, P.G., 2001. Phenylketonuria: tyrosine supplementation in phenylalanine-restricted diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **73**(2), pp. 153-157.
248. VEIBY, G., DALTVEIT, A.K., ENGELSEN, B.A. and GILHUS, N.E., 2014. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of neurology*, **261**(3),.
249. VELAUTHAR, L., PLANA, M.N., KALIDINDI, M., ZAMORA, J., THILAGANATHAN, B., ILLANES, S.E., KHAN, K.S., AQUILINA, J. and THANGARATINAM, S., 2014. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, **43**(5), pp. 500-507.
250. VOLLSET, S.E., REFSUM, H., IRGENS, L.M., EMBLEM, B.M., TVERDAL, A., GJESSING, H.K., MONSEN, A.L. and UELAND, P.M., 2000. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **71**(4), pp. 962-968.
251. VOM DAHL, S., LAMMERT, F., ULLRICH, K. and WENDEL, U., 2014. Allgemeine Grundlagen - Definition angeborener Stoffwechselkrankheiten. *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen*. 1. Auflage edn. Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 4-21.
252. VON DADELSZEN, P., ORNSTEIN, M.P., BULL, S.B., LOGAN, A.G., KOREN, G. and MAGEE, L.A., 2000. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet*, **355**(9198), pp. 87-92.
253. WALSH, S.W., 1985. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **152**(3), pp. 335-340.
254. WANG, Y. and WALSH, S.W., 1997. Hormonal and Related Mechanisms for Preeclampsia of Pregnancy. *The Endocrinologist*, **Vol. 7**(Nr. 4), pp. pp. 1096 -1098.
255. WEBSTER, D. and WILDGOOSE, J., 2013. Tyrosine supplementation for phenylketonuria. *The Cochrane database of systematic reviews*, **6**, pp. CD001507.
256. WEISS, N., ZHANG, Y.Y., HEYDRICK, S., BIERL, C. and LOSCALZO, J., 2001. Overexpression of cellular glutathione peroxidase rescues homocyst(e)ine-induced endothelial dysfunction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**(22), pp. 12503-12508.

257. WELLS, J.C. and COLE, T.J., 2002. Birth weight and environmental heat load: a between-population analysis. *American Journal of Physical Anthropology*, **119**(3), pp. 276-282.
258. WELTRICH, H. and BECK, L., 2005. Risikofaktor Makrosomie des Kindes. *Rheinisches Ärzteblatt*, (07/2015), pp. 20-22.
259. WEYERSTAHL, T. and STAUBER, M., 2013. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4 edn. Georg Thieme Verlag.
260. WILCKEN, B., LEUNG, K.C., HAMMOND, J., KAMATH, R. and LEONARD, J.V., 1993. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet*, **341**(8842), pp. 407-408.
261. WILLIAMSON, M.L., KOCH, R., AZEN, C. and CHANG, C., 1981. Correlates of intelligence test results in treated phenylketonuric children. *Pediatrics*, **68**(2), pp. 161-167.
262. WITTER, F.R. and PETRI, M., 2000. Antenatal detection of intrauterine growth restriction in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **71**(1), pp. 67 - 68.
263. YAJNIK, C.S., CHANDAK, G.R., JOGLEKAR, C., KATRE, P., BHAT, D.S., SINGH, S.N., JANIPALLI, C.S., REFSUM, H., KRISHNAVENI, G., VEENA, S., OSMOND, C. and FALL, C.H., 2014. Maternal homocysteine in pregnancy and offspring birthweight: epidemiological associations and Mendelian randomization analysis. *International journal of epidemiology*, **43**(5), pp. 1487-1497.
264. YASMEEN, S., WILKINS, E.E., FIELD, N.T., SHEIKH, R.A. and GILBERT, W.M., 2001. Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *The Journal of maternal-fetal medicine*, **10**(2), pp. 91-96.
265. YAZDANI, M., TADBIRI, M. and SHAKERI, S., 2004. Maternal hemoglobin level, prematurity, and low birth weight. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, **85**(2), pp. 163-164.
266. YIP, R., 2000. Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **72**(1 Suppl), pp. 272S-279S.
267. YUKI, T. and THURMAN, R.G., 1980. The swift increase in alcohol metabolism. Time course for the increase in hepatic oxygen uptake and the involvement of glycolysis. *The Biochemical journal*, **186**(1), pp. 119-126.
268. ZADAK, Z., HYSPLER, R., TICHA, A., HRONEK, M., FIKROVA, P., RATHOUSKA, J., HRNCIARIKOVA, D. and STETINA, R., 2009. Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiological Research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, **58** Suppl 1, pp. S13-7.

269. ZAMUDIO, S., WHEELER, T., ANTHONY, F.W. and MOORE, L.G., 2002. Vascular endothelial growth factor (VEGF), vascular resistance and villous angiogenesis at high altitude (3100m). *J Soc Gynecol Investig*, **Vol. 9**(No 1),.

270. ZAMUDIO, S., DROMA, T., NORKYEL, K.Y., ACHARYA, G., ZAMUDIO, J.A., NIERMEYER, S.N. and MOORE, L.G., 1993. Protection from intrauterine growth retardation in Tibetans at high altitude. *American Journal of Physical Anthropology*, **91**(2), pp. 215-224.

271. ZAMUDIO, S., POSTIGO, L., ILLSLEY, N.P., RODRIGUEZ, C., HEREDIA, G., BRIMACOMBE, M., ECHALAR, L., TORRICOS, T., TELLEZ, W., MALDONADO, I., BALANZA, E., ALVAREZ, T., AMELLER, J. and VARGAS, E., 2007. Maternal oxygen delivery is not related to altitude- and ancestry-associated differences in human fetal growth. *The Journal of physiology*, **582**(Pt 2), pp. 883-895.

272. ZHANG, L., GONZALEZ-CHICA, D.A., CESAR, J.A., MENDOZA-SASSI, R.A., BESKOW, B., LARENTIS, N. and BLOSFELD, T., 2011. Maternal smoking during pregnancy and anthropometric measurements of newborns: a population-based study in southern of Brazil. *Cadernos de saude publica*, **27**(9), pp. 1768-1776.

Websitesverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014). Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. Abgerufen am 12.04.2015 von <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/093-001.html>
2. Bundesamt für Strahlenschutz (2013). Schwangerschaft und Strahlenschutz. Abgerufen am 21.04.2015 von http://www.bfs.de/de/bfs/publikationen/broschueren/strahlenschutz/stth_schwangerschaft.html
3. Bundesamt für Strahlenschutz (2014a). Grenzwerte. Abgerufen am 20.04.2015 von http://www.bfs.de/de/ion/beruf_schutz/grenzwerte.html
4. Bundesamt für Strahlenschutz (2014b). Natürliche Strahlenexposition in Deutschland. Abgerufen am 20.04.2015 von http://www.bfs.de/de/ion/anthropg/strahlenexposition_deutschland.html
5. Bundesamt für Strahlenschutz (2015a). Strahlenanwendungen in der Schwangerschaft. Abgerufen am 21.04.2015 von <http://www.bfs.de/de/ion/medizin/diagnostik/schwangerschaft.html>
6. Bundesamt für Strahlenschutz (2015b). Wie wirkt Strahlung? Abgerufen am 21.04.2015 von <http://www.bfs.de/de/ion/wirkungen/strahlenwirkung.html>
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004). National Task Force on FAS/FAE. Fetal Alcohol Syndrome: Guidelines for Referral and Diagnosis. Abgerufen am 07.05.2015 von http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/documents/fas_guidelines_accessible.pdf
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2015). Facts about FASDs | FASD | NCBDDD | CDC. Abgerufen am 28.04.2015 von <http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/facts.html>
9. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening e.V. (DGNS) (2012). Nationaler Screeningreport Deutschland. Abgerufen am 23.03.2015 von <http://www.screening-dgns.de/screeningregister-1.htm>
10. Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL (2011). Glossar – Begriffserklärungen. Abgerufen am 18.03.2013 von <http://www.hochdruckliga.de/glossar.html#hypertonie>
11. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO) (1992). *World Declaration and Plan of Action for Nutrition. International Conference on Nutrition*. Abgerufen am 27.05.2015 von <http://whqlibdoc.who.int/hq/1992/a34303.pdf>
12. Hörl, Walter (2010/2011). DF 1 - Nephro_Script_4_10_11.pdf, Schwangerschaft und Nierentransplantation. Abgerufen am 03.01.2015 von http://www.niere-hochdruck.at/fileadmin/Dokumente/Wir_ueber_Uns/Nephro_Script_4_10_11.pdf

13. Landgraf, Mirjam; Heinen, Florian (2012). S3 Leitlinie - Diagnostik des Fetalen Alkoholsyndroms Kurzfassung. Abgerufen am 29.04.2015 von http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/022-025k_S3_Fetales_Alkohol-Syndrom_Diagnostik_Kurzfassung_2012-12.pdf
14. National Center for Health Statistics (NCHS) (2013). Altersabhängige Entwicklung (Jungen) - Körpergewicht und Körpergröße. Abgerufen am 03.02.2013 von http://www.cyberdoktor.de/img/perzentile_jungen2-20_15082008.jpg
15. Ramsauer ,B. (2013). Fetale Wachstumsretardierung – Was geht ambulant?. Abgerufen am 29.05.2015 von http://www.ggg-b.de/download/unprotected/ramsauer_b_fetale_wachstumsretardierung.pdf
16. Robert Koch-Institut (RKI) (2010). RKI-Ratgeber für Ärzte - Röteln (Rubella). Abgerufen am 12.04.2015 von http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Roeteln.html
17. Robert Koch-Institut (RKI) (2011). RKI-Ratgeber für Ärzte - HIV/AIDS. Abgerufen am 15.04.2015 von http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html;jsessionid=40BE11292CDF3A76E5BC56A2D1A76884.2_cid298
18. Robert Koch-Institut (RKI) (2014). RKI-Ratgeber für Ärzte - Zytomegalievirus-Infektion. Abgerufen am 09.04.2015 von http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.html;jsessionid=7D65DD61F689526B7CD4C3CC73A12D0E.2_cid298#doc4738494bodyText4
19. Roche Lexikon Medizin, 5. Aufl. - Urban & Fischer (2003). Definition: Hyperthermie. Abgerufen am 16.01.2015 von <https://www.tk.de/rochelexikon/>
20. Sommer, HM (2006). Thermoregulation. Abgerufen am 09.01.2015 am <https://web.archive.org/web/20130110164246/http://web.archive.org/web/20070611173735/http://www.staff.uni-marburg.de/~sommerh/WS0607-Thermoregulation.pdf>
21. Tabernig, Susanne (2010/2011)._DF 1 - Nephro_Script_4_10_11.pdf, Schwangerschaft und Dialyse. Abgerufen am 03.01.2015 von http://www.niere-hochdruck.at/fileadmin/Dokumente/Wir_ueber_Uns/Nephro_Script_4_10_11.pdf
22. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010). National Guideline Clearinghouse | Management of HIV in pregnancy. Abgerufen am 19.04.2015 von <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=25664>
23. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2014). The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus (Green-top Guideline No.31). Abgerufen am 5.10.2015 von https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf

24. Verein für Angeborene Stoffwechselstörungen e.V. (VfASS) (2014). Homocystinurie I. Abgerufen am 27.03.2015 von <http://vfass.de/stoffwechselstorungen/aminosaurenstoffwechselstorungen/homocystinurie-i/>
25. Western States Genetic Services Collaborative (WSGSC) (2014). Newborn Screening. Abgerufen am 21.03.2015 von <http://www.newbornscreening.info/Parents/info.html>
26. World Health Organization (WHO) (1989). Preventing and Controlling Iron Deficiency Anaemia Through Primary Health Care – A Guide for Health Administrators and Programme Managers. Abgerufen am 27.05.2015 von http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9241542497.pdf
27. World Health Organization (WHO) (2001). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control – A Guide for programme managers. Abgerufen am 27.05.2015 von http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/
28. World Health Organization (WHO) (2011). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Abgerufen am 25.05.2015 von http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1
29. World Health Organization (WHO) (2014a). HIV/AIDS. Abgerufen am 16.04.2015 von <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
30. World Health Organization (WHO) (2014b). Rubella. Abgerufen am 14.04.2015 von <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/en/>

Lebenslauf

