

Teil A Arzneimittel in der Schwangerschaft

A

B



Entwicklung, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen

Gerd Neumann, Klaus Friese

| | | |
|---|--|----|
| 1 | Embryonalentwicklung des Menschen..... | 5 |
| 2 | Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen | 17 |
| 3 | Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster | 23 |
| 4 | Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen | 25 |
| 5 | Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität..... | 29 |
| 6 | Embryotoxizität und Teratogenität beim Menschen..... | 34 |
| 7 | Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft..... | 94 |
| 8 | Substanzgebrauchsstörungen, Arzneimittelmissbrauch und -abhängigkeit..... | 96 |
| 9 | Pränatale Diagnostik im Zusammenhang mit mutagenen, teratogenen sowie fetotoxischen Noxen | 99 |

1 Embryonalentwicklung des Menschen

In der Schwangerschaft führt eine Vielzahl physiologischer Prozesse zu Veränderungen der Arzneimittelwirksamkeit. Die Wirkstoffe werden teilweise bei Schwangeren in einer anderen Form verteilt, abgebaut oder ausgeschieden, d.h. ihre Pharmakokinetik ist verändert und dadurch auch die Pharmakodynamik. Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass, abgesehen von wenigen Ausnahmen, praktisch alle Arzneimittel in unterschiedlichem Ausmaß über die Plazenta auch den Embryo beziehungsweise den Fetus erreichen und abhängig vom Entwicklungszustand in der Embryonal- und Fetalperiode unspezifische oder arzneistoffspezifische Wirkungen auslösen können [7, 98, 102]. Arzneimittel und andere Substanzen/Noxen haben Einfluss auf reproduktionsmedizinische Vorgänge und können die Fertilität beeinträchtigen sowie prä-, peri- und postnatale Schädigungen verursachen. Einige Arzneimittel sind besonders im ersten Schwangerschaftsdrittel als kritisch anzusehen, andere haben erst später in der Schwangerschaft schädliche Auswirkungen [103].

Insgesamt betrachtet ist durch die Arzneimitteltherapie während der gesamten Schwangerschaft ein spezifisches Schädigungsrisiko der Frucht denkbar [4].

Für die meisten Substanzen besteht gemäß FDA (Food and Drug Administration) eine Zuordnung in Kategorie C zur Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft. Katego-

rie C besagt, dass ein fetotoxisches Risiko nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, da humanmedizinische Daten nicht vorliegen und Tierstudien teilweise ein fetales Risiko mit unerwünschten Effekten gezeigt haben. Um bei der Beurteilung einer von der Norm abweichenden Entwicklung die mechanistischen Zusammenhänge analysieren zu können, wird eine Vielzahl biomedizinischer Aspekte untersucht. Neben den relevanten embryologischen und morphologischen Veränderungen gehören dazu genetische, zell- und molekularbiologische sowie biochemische und physiologische Prozesse.

Für das Verständnis der Zusammenhänge pränataler Entwicklungsstörungen und angesichts der Schwierigkeiten, die sich bei einer Risikoabschätzung reproduktionstoxikologischer Effekte ergeben, sind Kenntnisse über die normale menschliche Entwicklung und mögliche Fehlbildungen von großer praktischer Bedeutung.

Jede Embryonalentwicklung, auch die des Menschen, zeigt eine große Variabilität. Die Zeitangaben für bestimmte Entwicklungsschritte sind daher nur als Mittelwerte zu betrachten. Die Größe der Variabilität hängt vom erreichten Entwicklungsstand ab. Als Richtwerte kann man für den ersten und zweiten Monat etwa \pm eine halbe Woche und für die Fetalzeit \pm eine Woche annehmen. Dabei muss die Entwicklung verschiedener Organe des glei-

▣ **Tab. 1.1** Embryonale und fetale Entwicklungsperioden. Nach [91]

| Periode | Zeitpunkt | Biologische Vorgänge | Entwicklungsstörungen |
|-------------------|-----------------------|---|--|
| Gameto- genese | Vor der Konzeption | Entwicklung der männlichen und weiblichen Keimzellen | Chromosomenaberrationen (z. B. Trisomie 21) |
| Blasto- genese | 0.–18. Tag | Erste Teilung der Zygote, Entwicklung der Blastula, Differenzierung in Embryoblast und Trophoblast | Keimtod; symmetrische und asymmetrische Doppelfehlbildungen |
| Embryo- genese | 19. Tag – 8. Woche | Bildung der Organe und Organsysteme, Organdifferenzierung; Anschluss an den mütterlichen Kreislauf, Ausdifferenzierung der Plazenta | Einzelfehlbildungen, z. B. Dysraphien, Herz- und Gefäßanomalien; Schäden durch Virusinfektionen, z. B. Röteln-Embryopathie |
| Feto- genese | 9. Woche – Geburt | Weiteres Wachstum, Abschluss der Organdifferenzierung, Ausreifung | Schädigung durch Infektionen, z. B. durch Spirochäten, Toxoplasmen; Morbus haemolyticus neonatorum |

chen Embryos durchaus nicht gleichsinnig verlaufen, d. h., Embryonen mit dem gleichen Befruchtungsalter entwickeln sich nicht notwendigerweise auch gleich schnell. Eine Übersicht über die verschiedenen embryonalen und fetalen Entwicklungsperioden enthält ▣ Tab. 1.1.

1.1 Gametogenese

Männliche und weibliche Keimzellen durchlaufen im Rahmen ihrer Entwicklung Reifeteilungen und zelluläre Differenzierungen. Während der Reifeteilung (Meiose) wird die Chromosomenzahl im Vergleich zur normalen somatischen Zelle auf die Hälfte reduziert, d. h. von 46 (diploider Chromosomensatz) auf 23 (haploider Chromosomensatz). Diese Chromosomenzahlreduzierung ist notwendig, weil sonst die Verschmelzung einer männlichen und einer weiblichen Keimzelle ein Individuum ergäbe, dessen Zellen doppelt so viele Chromosomen besitzen würden wie die der Eltern.

1.1.1 Spermatogenese

Die Stammzelle der Spermatogenese wird als Spermatogonie bezeichnet. Spermatogonien werden im embryonalen Hoden in der 5. bis 6.

Woche post conceptionem (p. c.) zusammen mit den Sertoli-Zellen in die soliden Keimstränge aufgenommen und lagern dort bis zur Pubertät. Erst mit der Pubertät treten die Spermatogonien in die Phase der mitotischen Vermehrung ein. Die Spermatogenese umfasst folgende Perioden:

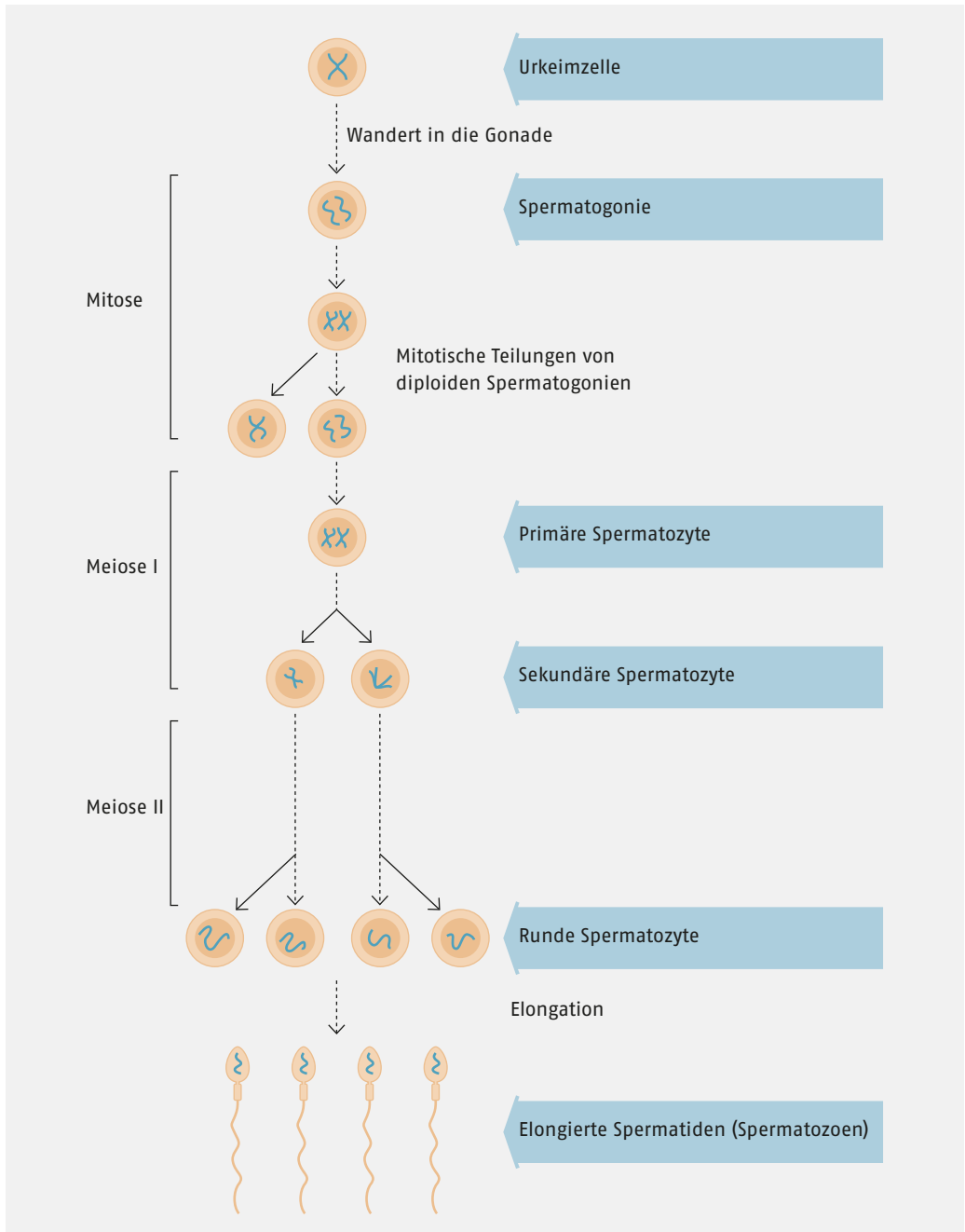
- Vermehrungsperiode,
- Wachstumsperiode,
- Reifungsperiode.

Insgesamt werden bei der Spermatogenese vier Stufen durchlaufen (◉ Abb. 1.1):

1. Spermatogonie (diploid: 23 als homologe Paare vorhandene Chromosomen),
2. Spermatozyte erster Ordnung (vier Chromatiden),
3. Spermatozyte zweiter Ordnung (zwei Chromatiden),
4. Spermatiden (ein Chromatid wächst zu einem Chromosom).

Die weitere Differenzierung der Spermatiden (Spermiogenese) führt zu den reifen befruchtungsfähigen Spermien.

Bei der Spermatogenese entstehen aus einer Stammzelle (Spermatogonie) vier gleichartige Zellen (Spermien); davon sind 50 % männlicher (Y-Chromosom) und 50 % weiblicher Prägung



• Abb. 1.1 Schematische Darstellung der Spermatogenese beim Mann. Nach [144]

(X-Chromosom). Die Entwicklung von der Spermatogonie bis zum Spermium dauert beim Menschen 64 Tage.

1.1.2 Oogenese

Urkeimzellen differenzieren sich beim weiblichen Embryo in der 5. Woche zu Oogonien, die dann eine mitotische Vermehrungsperiode durchlaufen. Etwa 4 bis 7 (–10) Millionen Oogonien differenzieren sich zwischen dem 3. und 7. Monat zu primären Oozyten, die nach Replikation ihrer DNA in die erste Reifungsteilung eintreten (● Abb. 1.2). Bis zur Geburt werden alle Oogonien und ein Großteil der primären Oozyten atretisch. Die noch verbleibenden (400 000–)700 000 bis 1(–2) Millionen primären Oozyten – die Zahlenangaben hierzu differieren stark – bilden zusammen mit den sie umgebenden Epithelzellen die Primärfollikel des Ovars. Bis zur Pubertät vermindert sich die Anzahl der primären Oozyten weiter auf ca. 40 000. Etwa 400 davon vollenden im Laufe der folgenden Jahre bis zur Menopause nach Follikelreifung im Rahmen des Ovarialzyklus die erste Reifeteilung. Dabei entstehen eine sekundäre Oozyte und ein erstes Polkörperchen. Die zweite Reifeteilung beginnt unmittelbar danach, sie wird aber nur bei Befruchtung der Eizelle abgeschlossen. Jedes Ovum besitzt als Geschlechtschromosom somit nur ein X.

1.2 Blastogenese

1.2.1 Erste Entwicklungswoche

Die Befruchtung der Eizelle erfolgt beim Menschen in der Pars anularis der Tube und ist nur in einem Zeitraum von 12 bis 24 Stunden nach der Ovulation möglich. Die aus der Befruchtung hervorgehende Zygote entwickelt sich durch mitotische Zellteilung weiter (● Abb. 1.3). Hierbei erfolgen sowohl äquatoriale als auch meridionale Teilungen. Nachdem die Zygote das 2-Zell-Stadium erreicht hat, durchläuft sie eine Reihe weiterer Mitosen, sodass die Zellzahl weiter ansteigt. Die Zellen werden mit jeder Furchungsteilung kleiner. Man bezeichnet sie als

Blastomeren. Etwa 3 Tage nach der Befruchtung erreicht die Zygote das 16-Zell-Stadium und sieht wie eine Maulbeere (Morula) aus.

Die Morula entwickelt sich aus der Zygote auf dem Weg von der Tube in den Uterus. Dabei geht zunächst die Corona radiata des ursprünglichen Eies verloren, dann auch die Zona pellucida. Die Zona pellucida scheint die Aufgabe zu haben, die ersten Furchungszellen (Blastomeren) zusammenzuhalten, um eine zu frühe Einnistung in die Tubenwand zu verhindern. Aus der Morula bildet sich die Blastozyste. Diese besteht aus:

- Trophoblast,
- Embryoblast,
- Exozölon.

Die Blastozyste ist implantationsreif, d. h., sie besitzt die Fähigkeit, sich in das Endometrium einzunisten (Implantation). Die Implantation beginnt etwa 6 bis 7 Tage nach der Ovulation.

1.2.2 Zweite Entwicklungswoche

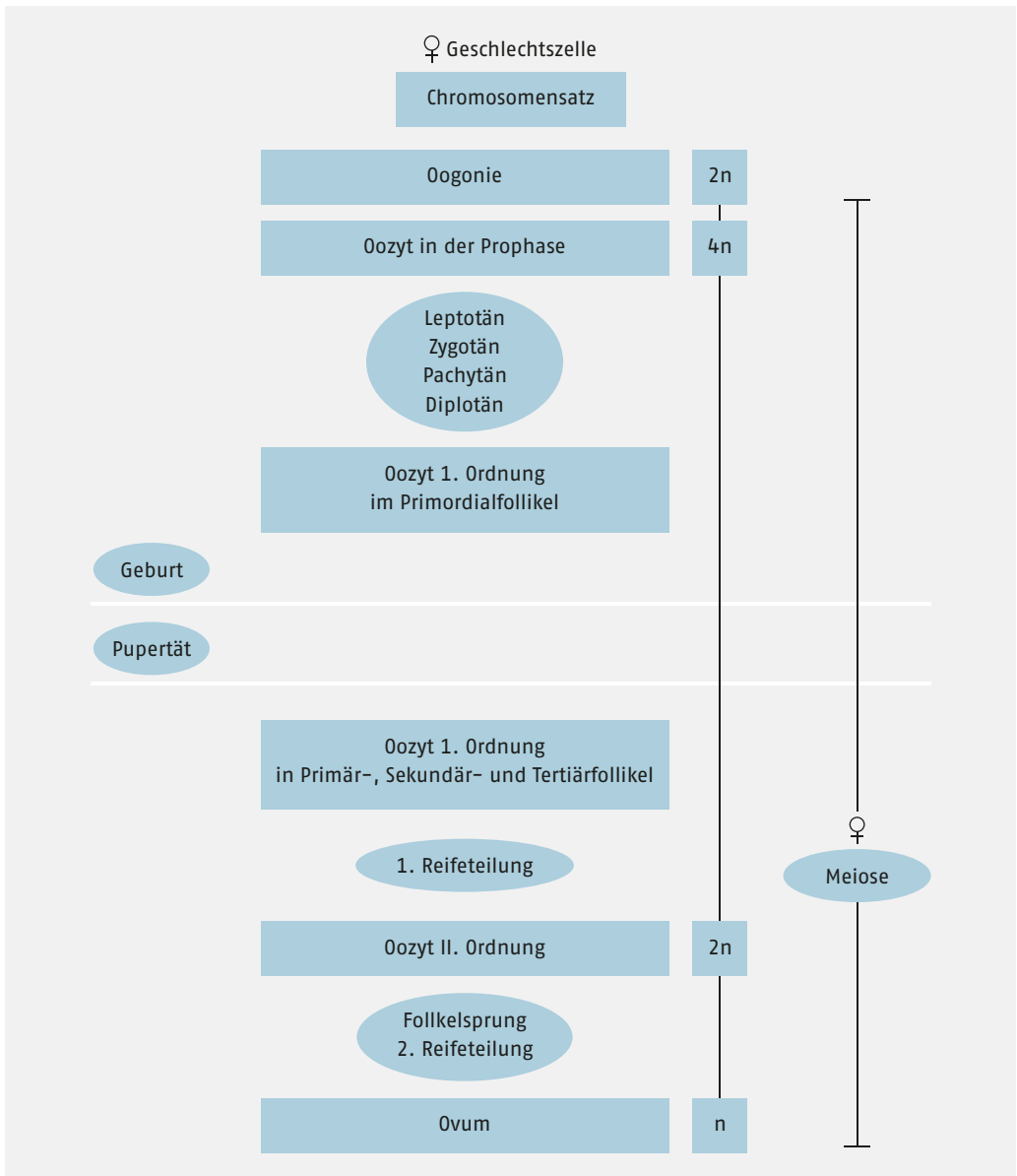
In der zweiten Entwicklungswoche dringt die Blastozyste in das Endometrium ein und bewirkt die vollständige interstitielle Implantation. Nach abgeschlossener Implantation sind an der jungen Blastozyste vier Strukturen erkennbar (● Abb. 1.4):

Trophoblast: Der Trophoblast bildet eine innere aktive proliferierende Schicht, den Zytotrophoblasten, und eine äußere vielkernige Schicht, den Synzytiotrophoblasten. Im Synzytiotrophoblasten treten Lakunen auf. Aus mütterlichen Gefäßen fließt Blut in diese Lakunen ein, sodass ein einfacher uteroplazentärer Kreislauf entsteht.

Embryoblast: Die Zellen des Embryoblasten bilden eine Entoderm- und eine Ektoderm-schicht aus.

Amnionhöhle: Über dem Ektoderm kommt es in einem Spaltraum zwischen Trophoblast und Ektoderm zur Ausbildung der Amnionhöhle.

Primärer Dottersack: Die Entodermzellen kleiden die Blastozystenhöhle aus und bilden so den primären Dottersack.



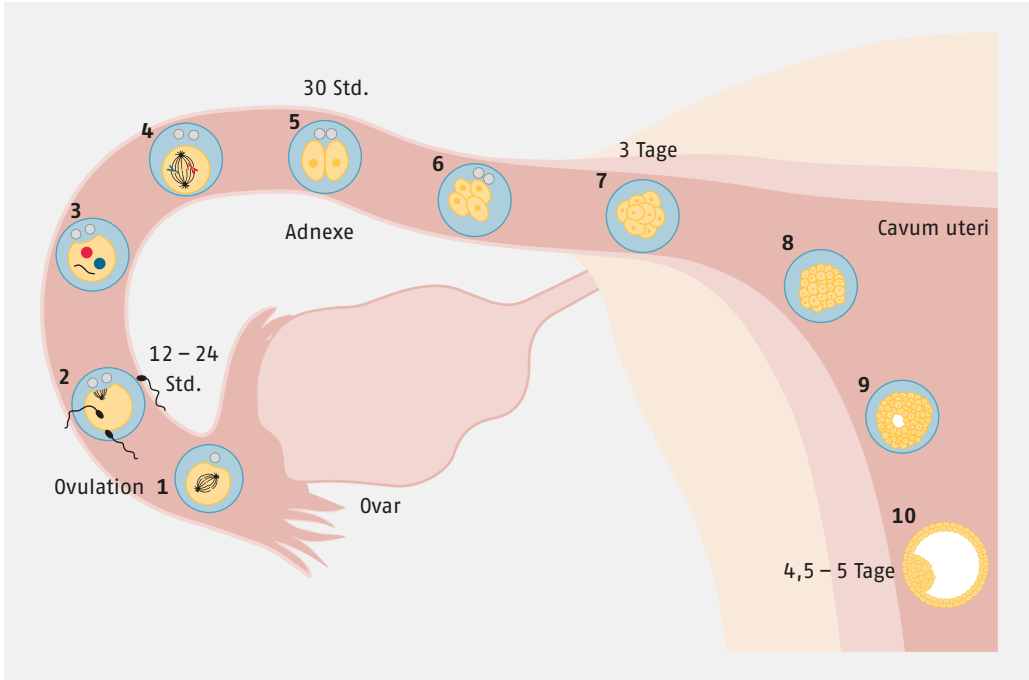
● **Abb. 1.2** Chronologische Zuordnung der weiblichen Geschlechtszellenentwicklung. Nach [138]

1.3 Embryogenese

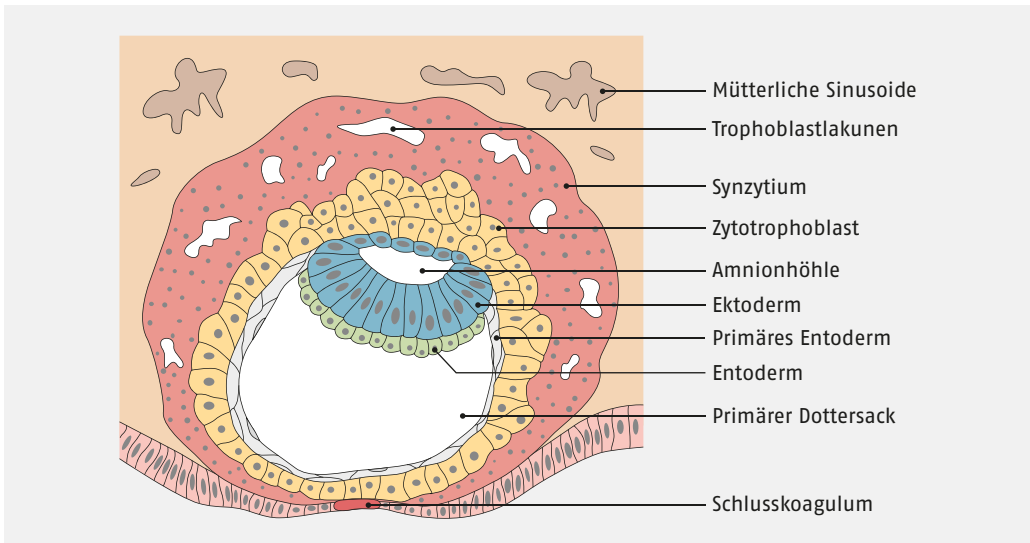
Im Anschluss an die Blastogenese, deren Entwicklungsperiode von der Zygote bis zur implantationsreifen Blastozyste reicht, folgt die Phase der Embryogenese. In der dritten Embryonalwoche bilden sich der Primitivstreifen und

an seinem kranialen Ende der Primitivknoten aus. Das Zellmaterial aus dem Ektoderm wandert entlang des Primitivstreifens in die Tiefe und bildet die intraembryonale Mesodermischieht (● Abb. 1.5).

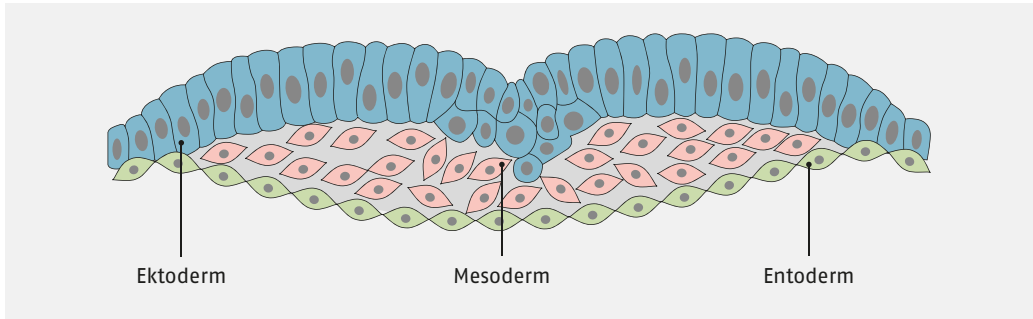
Im Zeitraum zwischen der 4. und 8. Entwicklungswoche entwickeln sich aus Ektoderm,



• **Abb. 1.3** Ovulation, Fertilisation, Embryonalentwicklung und Tubentransport nach der Ovulation [76]. (1) Expulsion der Oozyte mit 1. Polkörperchen und Spindel in der 2. Metaphase; (2) Spermatozoenpenetration der Oozyte, Bildung des 2. Polkörperchens; (3) Formation des männlichen und weiblichen Pronukleus, Spermatozoenschwanz in Oozytenzytoplasma; (4) Spindel der Metaphase der 1. Teilung; (5) Zweizellstadium; (6) Vierzellstadium; (7) Achtzellstadium; (8) Morula; (9) Blastozyste in der Frühphase der 1. Teilung; (10) Blastozyste im Stadium der Implantation



• **Abb. 1.4** Blastozyste in der 2. Schwangerschaftswoche. Nach einer Originalzeichnung von Frau Mann, Universitätsfrauenklinik, Campus Innenstadt, München



• **Abb. 1.5** Dreiblättrige Keimscheibe. Nach einer Originalzeichnung von Frau Mann, Universitätsfrauenklinik, Campus Innenstadt, München

Mesoderm und Entoderm die für jedes Keimblatt charakteristischen Organsysteme.

1.3.1 Dritte Entwicklungswoche

Die Zotten der aus dem Trophoblasten gebildeten jungen **Plazenta** haben sich stark vermehrt und verzweigt. Dadurch ist die Kontaktfläche zum mütterlichen Organismus stark vergrößert. In den Zotten bilden sich Blutgefäße. Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Embryo findet nun über die Plazenta statt. In den Embryo wachsen vom Dottersack her Blutgefäße ein, auch Blutzellen werden im Dottersack gebildet; die Erythrozyten sind in diesem Stadium kernhaltig. Die Neuralgrube beginnt sich zum **Neuralrohr** zu schließen, in dessen vorderem Teil bläschenartige Ausweitungen als erste Grobeinteilung des Gehirns erscheinen. Die ersten **Somiten** (Vorläufer der Wirbelsäule) entstehen. Das primitive, schlauchartige Herz schlägt vereinzelt. Als **Organanlagen** treten Lunge, Darm, Leber, Ohr, Auge, Niere, Schilddrüse und Muskulatur in Erscheinung. Der Embryo ist am Ende der dritten Woche 2 mm groß.

1.3.2 Vierte Entwicklungswoche

Das jetzt geschlossene Neuralrohr weist erste **Hirnnerven** und **Ganglien** als nervöse Schaltzentralen auf. Die Somiten sind vollständig vorhanden. Der primitive **Blutkreislauf** schließt sich. Der einfache **Herzschlauch** unterteilt sich jetzt und kontrahiert rhythmisch. Die Anlagen der **Extremitäten** sind als Knospen erkennbar. Kieferwülste bilden sich aus. Eine Augengrube

und eine Ohrgrube sind vorhanden. Die primitive **Nierenentwicklung** schreitet weiter fort, die endgültige Niere ist angelegt. Des Weiteren sind Anlagen von Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen), Luftröhre, Pankreas, Magen und Zunge zu beobachten. Die Größe des Embryos beträgt 8 mm.

1.3.3 Fünfte Entwicklungswoche

Das hintere Neuralrohr differenziert sich bereits zum **Rückenmark**. Im **Gehirn** sind nun die wichtigsten Teile angelegt. Im **Auge** differenziert sich die Retina. Pigment tritt auf und die Linsengrube hat sich zum Linsenbläschen geschlossen. Die **Blutgefäße** wandern aus dem Rumpf in Kopf und Gliedmaßen ein; dort bilden sich jetzt auch **Muskeln**. In den paddelförmigen vorderen Gliedmaßen werden Gewebsverdichtungen als Vorläufer der Knochen gebildet. In der vorderen Wirbelsäule beginnt die Knorpelbildung. Der **Darm** hat sich in mehrere Abschnitte unterteilt. Die **Haut** bekommt eine zweite Zellschicht. Die **Lunge** verzweigt sich. Als neue Anlagen sind zu beobachten: Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), Epiphyse (Zirbeldrüse), Harnleiter, primitive Genitaleiste, Gallenblase, Milz und Thymus. Der Embryo ist 14 mm groß (•Abb. 1.6).

1.3.4 Sechste Entwicklungswoche

In diesem Stadium dominiert die Kopfentwicklung. Das Vorderhirn wächst stark, Hirnhäute sind angelegt. Der Nervus opticus (Sehnerv) wandert in die Augen ein. Augenlider sind ange-