

Diplomarbeit

**Die Rolle des Erythropoietin in normalen und
pathologischen Schwangerschaften**

eingereicht von

Marion Wochinz

Geb.Dat.: 15.01.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. phil. Gernot Desoye und Dr. med Hiden Ursula

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

DANKSAGUNG

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Betreuerteam Ao.Univ.-Prof. Dr. Phil. Gernot Desoye und Dr. med. Ursula Hiden für die Bereitstellung des Themas, für ihre Geduld und für ihre Bemühungen bedanken.

Ein großes Dankeschön geht an meine Eltern Margit Wochinz und Max Strafinger, die mir das Studium ermöglicht haben.

Weiters möchte ich mich bei meiner Cousine Nina Walter für ihren Humor und für ihre Stabilität bedanken und für viele gute und viele weniger gute Stunden in denen sie an meiner Seite war.

Ein ganz besonderer Dank geht auch an Dr. Markus Egger.

Danke auch an Mag. Marc Walter, Dr. Katharina Zwitter, Dr. Stefanie Strutzmann und Trixi Rainer.

DEDICATIO:

Für meine Mutter.

*„Die Vorstellungskraft ist der Anfang der Schöpfung. Man stellt sich vor, was man will-
man will, was man sich vorstellt-
und am Ende erschafft man was man will.“*

George Bernhard Shaw

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Erhöhung des Erythropoietinspiegels ist im Fruchtwasserspiegel im zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft normal. Außerhalb der physiologischen Grenzen kann es aber zu Konzentrationsänderung des fetalen Erythropoietinspiegels kommen, der pränatal im Fruchtwasser gemessen werden kann. In dieser Arbeit soll der Zusammenhang zwischen fetalem Erythropoietin und Schwangerschaftspathologien untersucht werden.

Methode: Diese Arbeit beruht auf einer Literaturrecherche in der Datenbank „Pub med“, aus Büchern über Schwangerschaft, Embryologie und Physiologie, sowie aus anderen bis dato publizierten Studien rund um das Thema Erythropoietin und Schwangerschaft. In der Arbeit wird die aktuelle Literatur auf Funktion und Regulation des Erythropoietins zusammengefasst, die generelle Physiologie des Erythropoietins beschrieben und eine Zusammenfassung über die Veränderungen des Hormons bei Schwangerschaftskomplikationen wie Diabetes, Präeklampsie, Nikotinkonsum und fetale Hypoxie geliefert. Außerdem werden in einem Punkt auch kurz die bisherigen Erkenntnisse über die Monitorisierungsmöglichkeiten des Erythropoietins bei Schwangerschaftskomplikationen beschrieben. Da Erythropoietin auch bei der Reifung und Entwicklung des Gehirns eine Rolle spielt, wird das Erythropoietin auch in Zusammenhang mit der Regeneration von Neuronen nach ischämischen Ereignissen gebracht. Zum Schluss gehe ich noch auf das gentechnisch hergestellte Erythropoietin ein, das eine gute Möglichkeit zur Therapie einer Anämie bzw. Sauerstoffunterversorgung bei Mutter und Kind darstellt, jedoch leider durch die Medien im Zusammenhang mit dem Spitzensport eine zweifelhafte Berühmtheit erlangt hat.

Ergebnisse: Das Erythropoietin wird im Laufe der Schwangerschaft in unterschiedlichen Organen und in unterschiedlichen Konzentrationen exprimiert. Das weist darauf hin, dass es auch auf verschiedene Systeme Einfluss hat. Die spezifischen Rezeptoren des Erythropoietins werden nicht nur im Zytotrophoblasten und in den Deziduaellen der Plazenta gefunden, wo es das Gefäßendothel beeinflusst. Die Rezeptoren werden auch auf Neuronen und auf Muskelzellen gefunden, wo Erythropoietin bei Proliferations-, Differenzierungs- bei Apoptosevorgängen eine Rolle spielt.

Der fetale Erythropoietinspiegel steigt an sobald es zu einer intrauterinen Hypoxie kommt. Auch bei Müttern, die in der Schwangerschaft Nikotin konsumieren, zeigen die Fruchtwasseruntersuchungen erhöhte Werte. Bei diabetischen Schwangerschaften kommt es in Rahmen von Hyperinsulinismus und Hyperglykämie zu fetaler Macrosomie, was sekundär auch den Erythropoietinspiegel erhöht.

Schlussfolgerung: Schon seit fünf Jahrzehnten beschäftigt sich die medizinische Forschung mit der Regulation des Erythropoietin beim Fötus und beim Neugeborenen. Im Rahmen einer Schwangerschaft kommt es häufig zu einer Sauerstoffunterversorgung des Fötus. Diese Hypoxie stellt für das ungeborene Kind ein großes Risiko für eine Entwicklungsstörung dar. Um Mutter und Kind vor einer Komplikation zu bewahren werden verschiedene Untersuchungen im Laufe einer Schwangerschaft gemacht. Die Konzentrationsmessungen des Erythropoietins im Fruchtwasser könnten bei richtiger Interpretation hinkünftig als Indikator für Schwangerschaftspathologien jeglicher Art gelten und einen Beitrag zur Vermeidung von Totgeburten und Fehlbildungen leisten. Zusätzlich hat es sich auch in der Therapie von Neugeborenen bewährt die postpartal an einer

Anämie leiden. Im Gegensatz zu Blutkonserven gibt es dabei kein Infektionsrisiko. Auch im Rahmen der Entwicklung des zentralen Nervensystems beim Fötus spielt es eine wichtige Rolle. Leider gibt es bis heute kaum Studienergebnisse zum Thema Erythropoietin bei Schwangerschaften welche zur Prävention von Totgeburten und Fehlbildungen herangezogen werden könnten.

Stichwörter: Schwangerschaft, Erythropoietin, Plazenta, Präeklampsie, Fötus, Hypoxie, Diabetes, ZNS.

Background: A rise in erythropoietin amniotic fluid levels of pregnant women is a normal phenomenon observed in the second and third trimester. An abnormal rise of erythropoietin levels can be measured in the amniotic fluid in case of some special pregnancy diseases such as diabetes, preeclampsia or nicotine abuse.

The aim of the present research was to assess the correlation between amniotic fluid erythropoietin levels and pregnancy related diseases.

Methods: The present study presents the results of a literature review using PubMed, an electronic database, textbooks on pregnancy embryology and physiology along with other published articles available for review. The present study describes physiologic action and regulation of erythropoietin. Also changes in erythropoietin levels in diseases such as gestational diabetes, preeclampsia, smoking and fetal hypoxia are reviewed. Additionally the potential possibilities of monitoring erythropoietin levels in case of complication during pregnancy are described. The potential association of erythropoietin and brain development as well as neuronal regeneration following ischemic events are also considered. Finally the authors comment on the role of recombinant erythropoietin in treating not only anemia but also hypoxia which has also been the target of media awareness in connection with doping in professional athletes.

Results: During pregnancy erythropoietin is expressed in different organs at different levels suggesting an influence on several different organ systems. The specific receptors of erythropoietin expressed on cells of the trophoblast, syncytiotrophoblast and the decidua influence the vascular endothelium. Erythropoietin receptors are also present on muscle cells and neurons, regulating proliferation, differentiation and apoptosis.

Intrauterine hypoxia triggers a rise in fetal erythropoietin plasma and amniotic fluid levels. In accordance to that, smoking leads to a rise in amniotic fluid levels in pregnant women. Diabetes leads to elevated erythropoietin levels due to fetal macrosomia via hyperglycemia and hyperinsulinemia.

Conclusion: Already for five centuries medical research work has been done on the regulation of erythropoietin in the fetus and newborn child. During pregnancy there frequently occurs hypoxia which might endanger the fetus. To protect both mother and child, numerous preventive checkups are taken. The measurement of erythropoietin in amniotic fluid could prove helpful to identify pregnancy associated pathologies, provided the correct interpretation of these values. Potentially dead birth and malformations can be reduced by the application of erythropoietin assessment. Furthermore Erythropoietin has positive therapy strategies on hypoxic newborns. However only little has been published describing physiologic action and regulation of erythropoietin so far.

Key-words: Pregnancy, erythropoietin, placenta, preeclampsia, fetus, hypoxia, diabetes, central nervous system.

Glossar und Abkürzungen

AGM Region: Aorta, Gonaden und Mesonephros Region

AK: Antikörper

APGAR score: Bewertungsschema zur Beurteilung des Gesundheitszustandes von Neugeborenen der amerikanischen Chirurgin Virginia APGAR

BBB: blood–brain barrier

bzw: beziehungsweise

cm: Zentimeter

CNS: central nervous system

CSF: Cerebrospinal fluid

CSF: Kolonie stimulierender Faktor

DNA: Desoxyribonukleinsäure

Epo: Erythropoietin

EpoR: Erythropoietin Rezeptor

ESF: Erythropoese stimulierende Faktoren

FHR: fetal heart rate

g: Gramm

g/dl: gramm pro Deziliter

GATA 1: globin transcription factor 1

GM-CSF-1: Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierender Faktor

Hb: Hämoglobin

hCG: humane Choriongonadotropin

HIF-1: Hypoxie induzierbarer Faktor

HIV: Humane Immundefizienz-Virus

HLA-G: histocompatibility antigen, class I, G oder human leukocyte antigen

hMG: humane Menopausengonadotropin

HPL: Human placental lactogen

IU: international unit

IUGR: intrauterinen Wachstumsretardierung

i.v.: intra venös

JAK: Januskinase

kDA: Kilo Dalton

MAPK: Mitogen activated protein kinase

mg/dl: milligramm pro deziliter

ml/dl: milliliter pro deziliter

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

MMP: Matrix-Metalloproteasen

mRNA: messenger RNA

ng/dl: nanogramm pro deziliter

NTAD: N-terminale transaktivierende Dömaene

O₂: Sauerstoff

ODDD: Oxygen-Dependent-Degradation-Domain

p38: mitogenaktivierte Proteinkinasen

pl3k: Phosphoinositid-3-Kinase

PIH: pregnancy-induced Hypertension

pO₂: Sauerstoffpartialdruck

rhEpo: rekombinantes humanes Erythropoietin

RT-PCR: real time- Polymerase Chain Reaction

STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

sTfR: Löslicher Transferrinrezeptor

TfR-F Index: Quotient aus löslichen Transferrinrezeptor und dem Logarithmus des Serumtransferrin

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

ZNS: zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb1: Schematische Darstellung der regulatorischen Abschnitte der HIF–1 Alpha Isoformen und HIF-1 Beta im Vergleich .

Quelle: Molekulare Physiologie, Biospektrum

Abb2: Schematische Darstellung der Erythropoietinexpression im Falle einer Hypoxie Quelle: International Journal of Developmental Neuroscience

Abb3: Der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg am Beispiel von Erythropoetin, Quelle: Wikipedia, <http://de.wikipedia.org/wiki/JAK-STAT-Signalweg>

Abb4: Protektive Wirkungen des Erythropoietins auf Neuronen und Gliazellen, Quelle: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760410002779>

Abb5: Schematische Darstellung der Plazenta. Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Plazenta.png>

Abb6: Schematische Darstellung des HLA-Klasse-1 Zelloberflächenantigen Quelle: Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2004;1 (3)

1. Das Erythropoietin	3
1.1 Einleitung	3
1.2 Die wichtigsten Eigenschaften des Erythropoietin.....	4
1.3 Geschichte der Erythropoietinentdeckung.....	4
1.4 Welche Organe sezernieren Erythropoietin.....	5
1.5 Die Erythropoietin-Protein-Struktur.....	6
1.6 Der Transkriptionsfaktor HIF	6
1.7 Der Erythropoietinrezeptor	8
1.8 Der Jak-Stat Signalweg	9
1.9 Die Erythropoietin-Wirkung.....	10
1.10 Die Hämatopoese	11
1.11 Die Erythropoese.....	11
1.12 Die Regulation der renalen Erythropoietin -Produktion	12
2 Das Erythropoietin beim Fötus	12
2.1 Erythropoietin und Hypoxie	12
2.2 Das fetale Hämoglobin und die Erythropoese	13
2.3 Das mütterliches Hämoglobin und die Erythropoese	14
2.4 Die Regulation der fetalen Erythropoese.....	14
2.5 Der Zusammenhang zwischen dem Erythropoietin und der Plazenta.....	15
3 Die Auswirkungen von diabetischen Schwangerschaften auf das fetale Erythropoietin	16
3.1 Der Zusammenhang von mütterlichem Diabetes und dem fetalen Eisenstatus.....	17
3.2 Gibt es höhere Sterblichkeitsraten bei diabetischen Schwangerschaften?	18
3.3 Die Veränderungen des Erythropoietinspiegel bei Hypoxie in diabetischen Schwangerschaften	20
3.4 Die Möglichkeiten zum Monitoring bei diabetischen Schwangerschaften	20
4 Zusammenhang zwischen dem Erythropoietin und dem fetalen Gehirn. Die nicht-hämatopoetischen Funktionen des Erythropoietin	22
4.1 Der Erythropoietin-Rezeptor in anderen Geweben	23
4.2 Das Erythropoietin im Gehirn	23
4.3 Die Erythropoietin-Rezeptorentwicklung im ZNS	24
4.4 Das Erythropoietin im Liquor Cerebrospinalis	25
4.5 Rekombinantes Erythropoietin als neuroprotektiver Faktor?.....	26
5 Die Plazentaentwicklung und das Erythropoietin	29
5.1 Die Plazenta	29
5.2 Nachweis von Erythropoietin und seinem Rezeptor im Plazentagewebe	32
5.3 Der Zusammenhang zwischen der Nidation und dem Erythropoietin	32
5.4 Erythropoietin als Wachstumsfaktor der Plazenta?.....	34
6 Die Zusammenhänge zwischen dem Erythropoietin und einer Präeklampsie	35
6.1 Präeklampsie	35
6.2 Erythropoietinkonzentration bei Müttern mit Präeklampsie	36
6.3 Der Zusammenhang zwischen einer rh Erythropoietin -Therapie und einer Schwangerschaftshypertonie anhand eines Fallbeispiels	39
7 Wie wirken sich Rauchen und Alkohol in der Schwangerschaft auf das Kind aus?	41
8 Das rekombinante humane Erythropoietin	45
8.1 Die Anwendungen einer rh-Therapie bei Neugeborenen	45

8.2	Die verschiedenen Möglichkeiten zur Behandlung einer Schwangerschaftsanämie	46
9	Synopsis	48
10	Literaturverzeichnis	52

1. Das Erythropoietin

1.1 Einleitung

Das Erythropoietin (früher auch Hämatopoietin genannt) ist ein Wachstumsfaktor, der in mehrerer Hinsicht eine außergewöhnliche Rolle einnimmt. Vor allem in der Schwangerschaft ist eine adäquate Versorgung von Mutter und Kind mit dem Hormon von essenzieller Bedeutung.

Das Erythropoietin ist nicht nur Stimulans für die Erythropoese, sondern es übernimmt auch andere Funktionen wie die Apoptosehemmung und Proliferation von allen Zellen im Körper, die mit einem Erythropoietinrezeptor ausgestattet sind. Außerdem ist es gelungen anhand von Fruchtwasser- Erythropoietin - Konzentrationsmessungen den Sauerstoffsättigungszustand eines Fötus zu beurteilen und dadurch pränatal einen akuten oder chronischen Hypoxiezustand zu detektieren.

In dieser Arbeit wurden, anhand einer Literaturrecherche, die Zusammenhänge zwischen dem Erythropoietin und diabetischen Schwangerschaften, Plazentawachstum, Präeklampsie, ZNS-Entwicklung und Hypoxiezustände bearbeitet und zusammengefasst. Außerdem wird die Therapie mit rekombinanten humanen Erythropoietin in der Neonatologie beschrieben und ein Überblick über die möglichen pränatalen Überwachungsmethoden in der Schwangerschaft gegeben. Ein kurzer Punkt beschäftigt sich mit mütterlichem Suchtverhalten in der Schwangerschaft, da es auch hier zu Veränderungen des Erythropoietinspiegels aufgrund einer Sauerstoffunterversorgung kommen kann.

Die gesammelten Studienergebnisse werden im Schlussteil in einer eigenen Synopse zusammengefasst.

1.2 Die wichtigsten Eigenschaften des Erythropoietin

Das Erythropoietin (kurz Epo) ist ein Glykoprotein-hormon und wird vor allem in der Niere aber auch in der Leber und im Gehirn gebildet^{1,2}. Nach Blutverlusten oder bei Aufenthalt in hohen Höhen nimmt die Erythropoietin-Produktion zu. Das heißt, sobald es im Körper zu einem Sauerstoffmangel kommt steigt die Erythropoietin - Produktion in der Niere an³.

Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung haben auch eine verminderte Erythropoietinbildung. Durch gentechnisch hergestelltes rekombinantes humanes Erythropoietin (rhEpo) kann eine Anämie bei chronisch nierenkranken Patienten medikamentös verbessert werden.

Während in der Fetalzeit die Leber Hauptsyntheseort des Erythropoietins ist, werden ab dem Kindesalter 90 % des Hormons in den Nieren gebildet⁴.

1.3 Geschichte der Erythropoietinentdeckung

Blut steht in vielen Kulturkreisen schon seit der Frühgeschichte für Kraft, Mut, zeremonielle Rituale und Vitalität des Menschen. Auch die Bibel beschreibt mehrmals die verschiedenen Bedeutungen des Blutes für den Menschen.

Jean-Baptiste Denis (*1643-1704) führte am 15. Juni 1667 in Paris die erste erfolgreiche Bluttransfusion durch, indem er einem Patienten das Blut eines Lammes zuführte, um dadurch die Symptome einer Anämie zu lindern.

1825 gelang dem englischen Gynäkologen James Blundell (*1791-1878) die erste homologe Transfusion von Blut zwischen einer stark blutenden gynäkologischen Patientin und ihrem Ehemann.

Felix Hoppe-Seyler und Ernst Neumann entdeckten Mitte des 19. Jahrhunderts das Hämoglobin und 1863 erkannte der französische Arzt Denis Jourdanet einen Zusammenhang zwischen dem längeren Aufenthalt in hohen Höhenlagen und der Dickflüssigkeit des Blutes.

Durch Experimente mit dem Blutserum von Kaninchen stellten Paul Carnot (*1869-1957) und Catherine Deflandre einen Zusammenhang zwischen der Blutbildung und einem humoralen Faktor her. Sie entnahmen das Serum künstlich

anämisch gemachter Kaninchen und injizierten es gesunden Kaninchen, die darauf mit einer deutlich erhöhten Zahl an roten Blutkörperchen reagierten.

Schließlich schaffte es Eugene Goldwasser 1977 mit seiner Arbeitsgruppe von der University of Chicago und mit guten Vorkenntnissen durch die Arbeiten von Erslev humanes Erythropoietin im Milligramm-Maßstab aus dem Urin zu isolieren.

1983 gelang die Identifizierung des *Erythropoietin* Gens und 1984 die erste Klonierung und künstliche Expression von rekombinanten humanen Erythropoietin (rhEpo) in *Escherichia coli* und kurz darauf auch in Säugetierzellen ⁵.

1.4 Welche Organe sezernieren Erythropoietin

Beim Fötus wird Erythropoietin hauptsächlich in den Hepatozyten, und später beim Erwachsenen in den peritubulären Interstitiumzellen der Niere produziert. Aber auch im zentralen Nervensystem, im Gefäßendothel, in den Astrozyten und in den Reproduktionsorganen gibt es ein paracrines und oder autocrines Erythropoietinproduktionssystem ⁶. Zusätzlich konnte in der Milz, der Lunge und im Knochenmark Erythropoietin-Produktion nachgewiesen werden ⁷.

Im Laufe einer Schwangerschaft ändern sich sowohl die Produktionsmengen als auch die Produktionsphasen der verschiedenen Erythropoietin-erzeugenden Organe. Bei allen Säugetieren wird ca. um den 41. Tag der Schwangerschaft Erythropoietin mRNA in der Urniere und in der Nachniere gebildet ^{8,9,10}.

Aus ethischen Gründen stehen uns fetale und embryonale Erythropoietin Messwerte der ersten Schwangerschaftswochen nur aus dem Versuchstierbereich zur Verfügung.

Am 60. Tag der Schwangerschaft produziert die verhältnismäßig viel leichtere fetale Schafsniere schon um einiges mehr Erythropoietin als die fetale Schafsleber, was einen signifikanten Beitrag beider Organe zum fetalen Plasma-Erythropoietin-Spiegel bedeutet ¹¹. Der Plasma- Erythropoietin -Spiegel beginnt um den 80. Tag der Schwangerschaft im Schaf zu sinken bis er nur noch 10-15 % vom ursprünglichen Ausgangswert um den 60. Schwangerschaftstag erreicht hat ^{12,13,14}.

Bei Ratten zeigte sich ein massiver Erythropoietin-Abfall im Fruchtwasser, unabhängig vom maternalen Erythropoietin-Spiegel, was für eine eigenständige fetale Erythropoietin-Produktion und Clearance spricht, da ein Erythropoietin-Austausch weder von der Mutter zum Fötus noch umgekehrt nachgewiesen werden konnte^{15,16,17}.

1.5 Die Erythropoietin-Protein-Struktur

Erythropoietin ist ein Polypeptid mit 193 Aminosäureresten, bei dem ein Restpeptid mit 27 Aminosäuren am Carboxyterminus durch posttranslationale Modifikation abgespalten wird. Mit einem Molekulargewicht von 30,4 kDa hat es einen Kohlenhydratanteil, der etwa 40 % des Molekulargewichtes ausmacht und in Form von einer O-glykosidisch und zwei N-glykosidischen stark variablen Zuckerseitenketten an das Peptid gebunden ist^{18,19}. Erythropoietin gehört zur Familie der Cytokine^{20,21} und hat eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit dem Hormon Thrombopoietin²².

1.6 Der Transkriptionsfaktor HIF

Der Hypoxie-induzierbare Faktor HIF ist ein Transkriptionsfaktor, der die Erythropoietin-Genexpression stimuliert und reguliert. Der Gewebesauerstoffdruck beschreibt das Verhältnis von O₂-Gehalt zum O₂-Verbrauch. Der Druck wird niedriger je kleiner das Verhältnis ist, aber umso stärker wird die Erythropoietin-Produktion angeregt. Die HIF-Konzentration und Stabilität hängt vom O₂-Druck ab²³. HIF-1 besteht aus einer alpha, einer beta und einer gamma Untereinheit. HIF-1 beta ist ständig im Kern lokalisiert und wird vom Sauerstoffpartialdruck nicht beeinflusst. Das HIF-1 alpha wird bei hohem Sauerstoffpartialdruck abgebaut, jedoch sobald der Druck sinkt und es zu einer Hypoxie kommt, wird es über eine sauerstoffabhängige posttranslationale Modifikation stabilisiert.

Bei der posttranslationalen Modifikation schließt sich eine N-terminale transaktivierende Domäne (NTAD) zusätzlich zur sauerstoffabhängigen abbauenden Domäne (Oxygen-Dependent-Degradation-Domain ODDD) an den N-Terminus aller 3 HIF-1 Untereinheiten Helices an. Bei hohem Sauerstoffpartialdruck kommt es zu einer Hydroxylierung und dadurch zu einer Instabilität. Von 2 Prolinen die innerhalb dieser ODD Domäne liegen. Die HIF-1

Untereinheiten zerfallen also. Darüber hinaus gibt es am C-Terminus von HIF-1 alpha und von der HIF-2 alpha Untereinheit zwei sogenannte CTADS (C-terminale transaktivierende Domänen) die einen Asparagin-Rest enthalten, welcher zur Stabilität bzw. Instabilität der alpha Untereinheiten beiträgt. Wird dieses Asparagin bei hohem Sauerstoffpartialdruck hydroxyliert, kann es keine Koaktivatoren mehr binden und wird instabil. Wird es aber bei niedrigem Sauerstoffpartialdruck nicht hydroxyliert bindet es p 300 und CBP (camp binding protein) und wird dadurch stabil²⁴. Steigt also seine Stabilität mit sinkendem Sauerstoffdruck fördert es dadurch wiederum die Erythropoietin -Produktion in den Nieren.

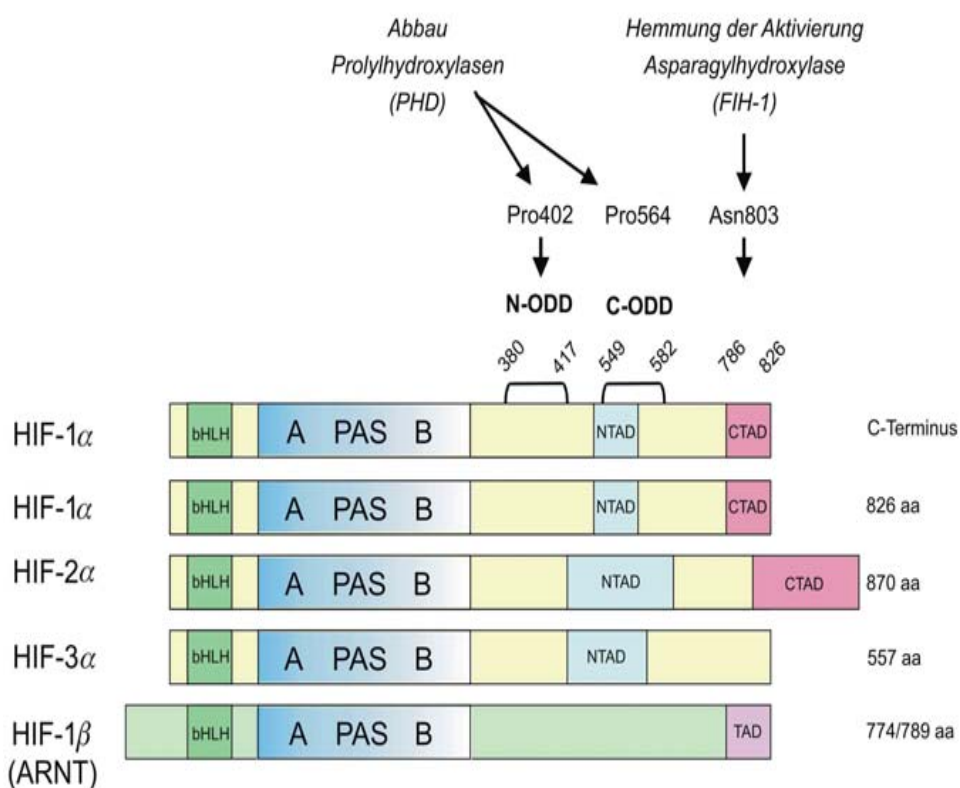


Abb1: Schematische Darstellung der regulatorischen Abschnitte der HIF–1 Alpha Isoformen und HIF-1 Beta im Vergleich .

Quelle: Molekulare Physiologie, Biospektrum

Außerdem aktiviert HIF eine Vielzahl von weiteren Genen, deren Translationsprodukte den Organismus vor O₂-Mangel und vor einem Glukosemangel schützen (neben Erythropoietin u.a. verschiedene glykolytische Enzyme und Glukosetransporter)²⁵.

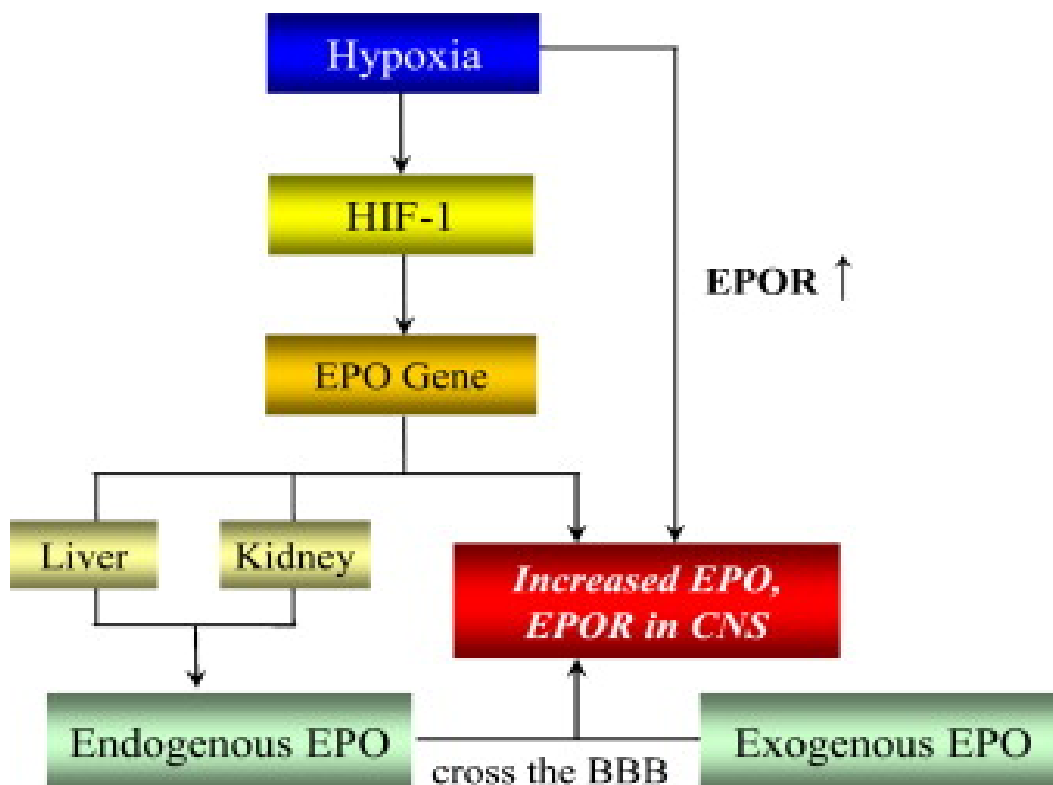


Abb2: Schematische Darstellung der Erythropoietinexpression im Falle einer Hypoxie

Quelle: Erythropoietin for neonatal brain injury: opportunity and challenge Tao Xiong, Yi Qu, Dezhi Mu, Donna Ferriero (International Journal of Developmental Neuroscience, Volume 29, Issue 6, October 2011, Pages 583–591)

1.7 Der Erythropoietinrezeptor

Erythropoietin-Rezeptoren konnten an Epicardium, Pericardium, Endothelzellen²⁶, Milz, Lunge²⁷, Zentralnervensystem, Cervix, Endometrium, Ovarien²⁸ und an den Throphoblastzellen der Plazenta des ersten Schwangerschaftstrimesters nachgewiesen werden²⁹.

Der grob morphologische Aufbau des Rezeptors besteht aus einer extrazellulären, einer transmembranen³⁰, und einer intrazellulären Domäne³¹. Die menschliche Erythropoietin-Rezeptor-Protein-Struktur weist große Ähnlichkeiten mit der von Mäusen auf. Beide bestehen aus acht Exons und sieben Introns. Beim Menschen ist der Aufbau folgendermaßen: Exons 1-5 codieren die extrazelluläre Domäne (251 Aminosäuren), Exon 6 bestimmt die 20 Aminosäuren der

Transmembranregion und die 236 Aminosäuren für die intrazelluläre Region werden von Exon 7 und 8 codiert. Die Codierung für die Ligandenbindungsstelle wird vermutlich von Exon 5 übernommen³².

Der Ligand des Rezeptor, Erythropoietin, gehört zu den Zytokinen. Zytokine sind Peptide die mit ihrem Rezeptor an der Zielzelle binden und dadurch eine zellspezifische Genexpression initiieren. Zytokine werden von B und T Lymphozyten sowie von Makrophagen und Fibroblasten und Natürlichen Killerzellen exprimiert. Zur Familie der Zytokine gehören: Interleukine, Interferon alpha, beta, gamma und die Tumornekrosefaktoren alpha und beta sowie die Koloniestimulierenden Faktoren G-CSF, GM-CSF, M-CSF, Erythropoietin und Thrombopoietin³³.

1.8 Der Jak-Stat Signalweg

Um das Signal ins Innere der Zelle weiterzuleiten, bindet ein Ligand an einem Rezeptor der Zielzelle um interzellulär die Information an die Promotoren der Zielgene im Zellkern weiterzuleiten. Beim JAK-STAT Signalweg handelt es sich um eine Informationsweiterleitung vom Extrazellularraum in den Interzellularraum und weiter in den Zellkern ohne second messenger.

Nachdem Erythropoietin aufgrund von Hypoxie an seinen Rezeptor gebunden hat^{34,35} kommt es zu einer Konformationsänderung der transmembran-Domäne^{36,37,38}.

Der Signalweg Schritt für Schritt:

- 1) Der Ligand bindet an seinen spezifischen Transmembranrezeptor.
- 2) Dadurch phosphorylieren und dimerisieren der Rezeptor und die rezptorassoziierte Januskinase (JAK).
- 3) Die aktivierten JAKS phosphorylieren dann zytoplasmatische Tyrosinreste des Rezeptors
- 4) Durch phophorylierung der Tyrosinreste werden Bindestellen der SH2 Domänen (SRC homology domain 2) der STAT Proteine erstellt.
- 5) Phophorylierte STAT-Proteine bilden nun über diese SH2 Domänen ein Homo/Heterodimer, und translozieren in den Zellkern wo sie die

Transkription ihrer Zielgene einleiten³⁹.

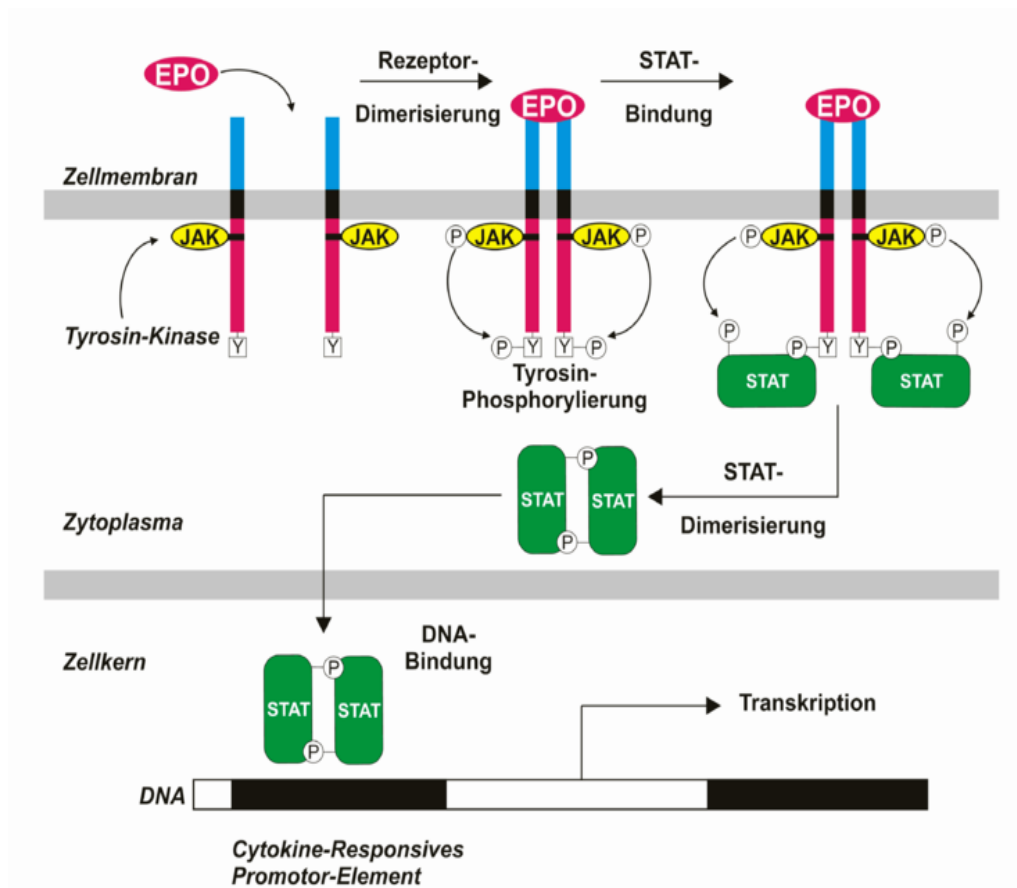


Abb3: Der JAK-STAT-Signaltransduktionsweg am Beispiel von Erythropoetin, Quelle: Wikipedia, <http://de.wikipedia.org/wiki/JAK-STAT-Signalweg>

Schließlich wird dadurch die Genexpression der Zielzelle verändert⁴⁰ und nach der Bindung des Erythropoietins an seinem Zielrezeptor werden dadurch die zellspezifischen Produkte exprimiert.⁴⁰

1.9 Die Erythropoietin-Wirkung

Erythropoietin wirkt als Mitogen, Differenzierungsfaktor und Überlebensfaktor der Erythrozyten-Vorläuferzellen des Knochenmarks und verhindert den programmierten Zelltod (Apoptose). Die erythrozytären Vorläufer werden zur Vermehrung und Differenzierung angeregt (vorallem bei Anämie oder Hypoxie), sodass die Zahl der hämoglobinbildenden Erythroblasten zunimmt. Ein Anstieg

der Erythropoietinkonzentration im Blut geht nach wenigen Tagen mit einer Retikulozytose einher. Ohne Erythropoietin können keine roten Blutzellen gebildet werden⁴¹.

1.10 Die Hämatopoese

Die Blutbildung beschreibt die Reifung und Differenzierung der Zellen des Blutes und wird eingeteilt in die Myelopoese und in die Lymphopoese. Bei der Myelopoese werden aus pluripotenten Stammzellen Erythrozyten, Thrombozyten, (neutrophile, eosinophile, basophile) Granulozyten und Monozyten gebildet. Bei der Lymphopoese entwickeln sich aus den pluripotenten Stammzellen die lymphatischen Stammzellen und in weiterer Folge die T-Zellen, die B- und die Plasmazellen⁴².

In sogenannten Blutinseln im Dottersack entwickeln sich durch mesodermale Differenzierung homogene Zellaggregate aus Hämangioblasten, woraus sich erste kernhaltige erythrozytäre Vorläuferzellen entwickeln. Später übernimmt die fetale Leber die Blutbildung. In der AGM Region (Aorta, Gonaden, Mesonephros) bilden sich Stammzellen aus spezialisierten Endothelzellen (hemogenic endothelial cells), die später das Knochenmark besiedeln. Auch die fetale Milz und der Thymus gehören ab dem 4. Fetalmonat zu den embryonalen blutbildenden Organen.

Ab dem Zeitpunkt der Geburt beginnt die sogenannte adulte Hämatopoese, bei der die Blutbildung ausschließlich im Knochenmark und im lymphatischen System stattfindet. Zum Teil reifen pluripotente Stammzellen im Knochenmark heran und treten als Blutkörperchen ins Blut über⁴³.

1.11 Die Erythropoese

Erythropoese ist die Erythrozytenneubildung, kann eine Erythrozytenbildung von $1,60 \times 10^8$ Zellen pro Minute erreichen und wird stark durch Blutverluste oder verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten stimuliert.

Bildungsort der Erythrozyten sind die hämatopoietischen Gewebe, d.h. beim Embryo im Dottersack, beim Fötus in der Leber und in der Milz und beim Erwachsenen im roten Knochenmark, in den Platten- und kurzen Knochen. Man unterscheidet bei den erythrozytären Vorläuferzellen mehrere Differenzierungs-

und Reifungsstadien. Aus den myeloischen Stammzellen im Knochenmark entwickeln sich erythrozytäre Vorläuferzellen (Proerythroblast, Normoblast und schließlich die kernlosen, die Retikulozyten). Sie verlassen das Knochenmark und zirkulieren 100-120 Tage als Erythrozyten im Blut bis sie anschließend im Knochenmark, in der Milz und in der Leber abgebaut werden⁴⁴.

1.12 Die Regulation der renalen Erythropoietin -Produktion

Erythropoietin wird von einer speziellen Fibroblastenpopulation zwischen den proximalen Tubuli gebildet. Im Sinne einer negativen Rückkoppelung ist die Erythropoietin -Bildung in der Niere abhängig vom O₂-Transport im Blut. Hypoxie bzw. Anämie erhöht daher die Erythropoietin -Bildung in den Nieren. Umgekehrt vermindert eine erhöhte Sauerstoffzufuhr die Produktion. Es gibt also einen inversen Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration im Blut und der Plasma- Erythropoietin -Konzentration⁴⁵.

2 Das Erythropoietin beim Fötus

2.1 Erythropoietin und Hypoxie

Sowohl beim Erwachsenen als auch beim menschlichen Fötus ist eine Gewebehypoxie der Hauptstimulus für eine erhöhte Erythropoietin-Produktion. Die Erythropoietin-Produktion und Elimination kann nur über den fetalen Blutplasmaspiegel oder über den Fruchtwasserspiegel gemessen werden, da das fetale Erythropoietin die Plazentaschranke zur Mutter nicht passieren kann. Wie hoch der Erythropoietinspiegel im fetalen Plasma ansteigt hängt vom Ausmaß der zugrunde liegenden Hypoxie ab. Hauptbildungsort des fetalen Erythropoietins sind die Nieren, aber es konnte gezeigt werden, dass auch die Plazenta durch Hypoxie zur Erythropoietin -Produktion angeregt werden kann und einen wesentlichen Beitrag leistet.

Wichtig ist, dass über Messungen des Fruchtwasser- Erythropoietin -Spiegels erste Aussagen über eine eventuelle Risikoschwangerschaft gemacht werden können. Der Fruchtwasser-Erythropoietin-Spiegel gilt als Indikator für eine Schwangerschaftshypoxie im Rahmen einer Präeklampsie, oder eines Schwangerschaftsdiabetes. Viele Sauerstoffmangelzustände, die mit

Wachstumsstörungen, Makrosomie, fetale Anämie, verlängerte oder verkürzte Schwangerschaften, Nikotinkonsum oder Schäden verursacht durch Alkoholkonsum einhergehen, könnten über die Fruchtwasser-Erythropoietin-Messungen besser untersucht werden⁴⁶.

Bei einer akuten Hypoxie steigen die Plasma-Erythropoietinspiegel bei Ratten und Schafen nach circa zwei bis drei Stunden an^{47,48}. Je nachdem wie ausgeprägt die Sauerstoffunterversorgung des Fötus ist, desto höher steigt die Erythropoietin-Konzentration.

Bei einer chronischen Hypoxie wird die Blutversorgung von Gehirn und Herz durch eine Umverteilung des Herzauswurfvolumens und durch eine erhöhte Erythropoietinsynthese stabilisiert. Durch die erhöhte Erythropoietinsynthese wird gleichzeitig auch eine verbesserte Sauerstofftransportkapazität garantiert. Bei einer diabetischen Schwangerschaft haben die Neugeborenen oft einen niedrigen Eisenspiegel und leere Eisenspeicher und somit auch eine mangelnde Sauerstofftransportkapazität im Blut, was auf eine chronische fetale Hypoxie hinweist^{49,50,51,52,53}.

2.2 Das fetale Hämoglobin und die Erythropoese

In erster Linie findet Erythropoese beim Fötus im Dottersack, in der Leber und im Knochenmark statt⁵⁴, wobei die Synthese im Dottersack am Anfang des zweiten Schwangerschaftstrimesters endet und die Leber bis wenige Tage vor der Geburt diese Funktion übernimmt. Zusätzlich zur Leber beginnt am Anfang des letzten Schwangerschaftstrimesters auch das Knochenmark mit der fetalen Blutbildung und wird mit dem Zeitpunkt der Geburt auch zum Hauptbildungsort^{55,56}. Im Verlauf der Schwangerschaft wird ein zunehmender Anstieg der Erythrozytenzahl und des Hämoglobinwertes beobachtet⁵⁷.

Ab der 13. Schwangerschaftswoche kann beim Fötus bereits adultes Hämoglobin im Blut nachgewiesen werden^{58,59}, jedoch stiegen die Werte nach der 31. Schwangerschaftswoche nicht mehr weiter an. Auch die Struktur des fötalen Hämoglobins ändert sich im Laufe der Schwangerschaft⁶⁰. Fötale Hämoglobin hat eine links-gerichtete Oxyhaemoglobinabspaltungskurve und somit eine hohe Sauerstoffaffinität um einen hohen Sauerstoffaustausch zwischen Fötus und

Plazenta zu sichern⁶¹. Mittels Bluttransfusionen von adulten Hämoglobin in einen Schafsfötus konnte gezeigt werden, dass es trotz gleichbleibender Hämoglobinkonzentration zu einem Abfall der Sauerstoffaffinität, der O₂-Sättigung und zu einer Retikulozytose kommt⁶².

Ungefähr bis zum fünften Lebensmonat nach der Geburt nimmt der Wert des fötalen Hämoglobins stark ab, bis eine Konzentration von 2 % erreicht ist⁶³.

2.3 Das mütterliches Hämoglobin und die Erythropoese

Während der Schwangerschaft ist bei Frauen ein messbarer Abfall des normalen Hämoglobin- und Hämatokritwertes zu beobachten. Zusätzlich kommt es zu einer Zunahme des Plasma und Erythrozytenvolumens und zu einer verhältnismäßigen Abnahme der Erythrozytenanzahl und somit zu einem deutlich erhöhten Erythropoietinspiegel. Nach der Geburt kommt es aufgrund der hohen Blutverluste und des Wegfallens der utero-plazentären Zirkulation zu einer massiven Erythropoietinstimulation und der darauf einsetzenden erhöhten Erythropoese⁶⁴.

2.4 Die Regulation der fetalen Erythropoese

Grundsätzlich hängt die fetale Erythropoese-Regulation scheinbar nur sehr wenig von der Mutter ab, sie wird jedoch bei Sauerstoffmangelzuständen wie Anämie oder Hypoxie der Mutter angeregt. Der Erythropoietin stimulierende Faktor (ESF), der maßgeblich an der Erythropoese-Regulation beteiligt ist, wird im fetalen Blut vor allem bei erhöhtem Sauerstoffbedarf und auch in größeren Mengen im letzten Trimester der Schwangerschaft nachgewiesen⁶⁵. Offensichtlich wirkt die nahende Geburt wie ein Hypoxie-Stimulus auf das ungeborene Kind, da eindeutig erhöhte ESF-Mengen im Nabelschnurblut mit fortschreitendem Gestationsalter gemessen werden können⁶⁶. Bei der Geburt sinkt der ESF-Spiegel stark ab obwohl der Fötus zu diesem Zeitpunkt unter einer verminderten Sauerstoffversorgung steht. Es scheint als hätte der Fötus dadurch gute Kompensationsmechanismen für kurzfristige Hypoxiezustände, Anämie, plazentare Dysfunktionen oder auch mütterliche hypoxische Zustände.

Außerdem konnte durch Messungen im letzten Schwangerschaftstrimester gezeigt werden, dass die Blut-Konzentration des fötalen ESF mit der ESF-Fruchtwasserkonzentration übereinstimmt⁶⁷. Daher zog man den Schluss, dass

ESF über den fötalen Urin in das Fruchtwasser gelangen könnte⁶⁸. Die Regulation der fötalen Erythropoese wird also maßgeblich von der ESF-Konzentration bestimmt. Auch Experimente mit Tieren zeigen, dass es nach einer künstlich erzeugten Anämie oder nach einer Injektion mit Erythropoietin-Antiserum zu einem Anstieg der ESF-Konzentration im Blut kommt⁶⁹. Trotzdem bleibt die Frage offen, ob das ESF der einzige Regulator in allen Stadien der fötalen Erythropoese ist, da die verfügbaren Daten sich hauptsächlich auf das letzte Schwangerschaftstrimester beschränken und hier die Regulation während der Dottersack- und der hepatischen Phase der Erythropoese nicht erhoben werden konnte⁷⁰. Es gibt aber Versuche mit Mäusen, die bestätigen, dass die Dottersack-Erythropoese für das ESF unempfindlich ist und nur die Leber auf das Protein reagiert. Andere Studien von Basch 1972⁷² zeigten, dass die menschliche fötale Leber ebenfalls wie bei Mäusen empfindlich für das ESF ist⁷².

Zusammenfassend könnte man sagen, dass die Erythropoese während der Dottersackphase noch unbekannt ist, dass Erythropoietin aber in der Regulation der hepatischen und der myeloischen Phase eine wichtige Funktion übernimmt. Die physiologische Polyglobulie während der Geburt ist auf die erhöhte Erythropoietin-Produktion, vermutlich als vorbeugende Maßnahme auf die verminderte Sauerstoffversorgung des Kindes in der Geburtsphase, im letzten Schwangerschaftstrimester zurückzuführen.

2.5 Der Zusammenhang zwischen dem Erythropoietin und der Plazenta

Conrad et al.⁷³ zeigten in ihrer Studie über den Zusammenhang zwischen dem fötalen Erythropoietinsystem und der Plazenta mit Immunhistochemie, dass sowohl die Trophoblastzellen als auch die Zellen des villösen Kerns und die Zellen der Dezidua basalis Anteil an der Erythropoietin-Produktion haben⁷³.

Hohe Konzentrationen von roten Blutkörperchen begünstigen den Sauerstofftransport zwischen Plazenta und Fötus und gehen auch immer mit vorausgegangenen erhöhten Konzentrationen an Erythropoietin und mit einer gesteigerten Erythropoese einher.

Grundsätzlich konnte man beobachten, dass es aufgrund der Plazentaschranke keinen Austausch zwischen mütterlichen und fötalen Erythropoietin gibt^{74,75}.

3 Die Auswirkungen von diabetischen Schwangerschaften auf das fetale Erythropoietin

Die perinatale Sterblichkeitsrate bei Typ 1 diabetischen Schwangerschaften ist von 15-20% in den 1950er Jahren auf 2-5% in den 80er Jahren gesunken. In den letzten 20 Jahren ist sie nicht mehr weiter gesunken, obwohl die generelle perinatale Sterblichkeitsrate weiter sinkt^{76,77,78,79}. Trotz moderner Überwachungsmethoden sterben Kinder bei diabetischen Schwangerschaften unerwartet^{80,81,82}.

In einer Studie von 1981 konnten Widness et al.⁸³ zeigen dass die Erythropoietin-Werte bei der Geburt im Nabelschnurblut von diabetischen Müttern höher waren als bei normalen Schwangerschaften. Das ungeborene Kind ist dem metabolischen Zustand der Mutter sozusagen unterlegen und daher werden von ihr auch die Entwicklungen der fetalen Systeme entscheidend mitbeeinflusst. Die Studie liefert wichtige Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen einer Hyperglykämie der Mutter und der daraus resultierenden erhöhten fetalen Insulinproduktion, mit darauf folgender Makrosomie und Organvergrößerung des Fötus. In der Studie wurde ein euglykämischer Rhesusaffenfötus mit einem metabolisch normalen Muttertier beobachtet, bei dem ein künstlicher Hyperinsulinismus erzeugt wurde. Das Tier hatte eine erhöhte Erythropoese und einen erhöhten Plasma- Erythropoietin -Spiegel, trotz der normalen Stoffwechsellage der Mutter. Die erhöhten Werte werden als sekundäre Antwort auf den Sauerstoffmangel nach Hyperinsulinismus des Affenbabies interpretiert⁸³.

3.1 Der Zusammenhang von mütterlichem Diabetes und dem fetalen Eisenstatus

Es konnte in einer Studie von Verner et. al.⁸⁴ gezeigt werden, dass mütterlicher Diabetes mellitus eindeutige Auswirkungen auf den fetalen Eisenspiegel und das Erythropoietin/Erythropoese-System hat. In der Studie wurden die Zusammenhänge von Eisen, Ferritin, Erythropoietin, Serum Transferrin Rezeptor, TfR-F Index und Hämoglobin-Konzentration zueinander untersucht und ausgewertet⁸⁴.

Der lösliche Transferrinrezeptor entsteht durch proteolytische Ablösung des Rezeptors von Zellmembranen. Der sTfR und Transferrin treten im Plasma als Komplex auf und sind direkt proportional zur Rezeptorkonzentration auf der Zellmembran der Erythropoesezellen. Bei Eisenmangel erzeugen die Erythropoesezellen mehr TfR (=Transferrinrezeptor) und gleichzeitig steigt auch der Serumspiegel des sTfR an.

Der TfR-F Index entspricht dem Quotienten aus löslichem Transferrinrezeptor, sTfR (=soluble transferrin receptor) und dem Logarithmus des Serumtransferrins. Ist der Index erhöht, weist dies auf einen Eisenmangel hin, mit Ausnahme von chronischen Erkrankungen oder Anämien. Hier müsste man noch zusätzlich die Hb-Konzentration (Hb=Hämoglobin) der Retikulozyten bestimmen, da dieser Hb-Gehalt die aktuelle Eisenversorgung der Erythropoese zeigt. Daher sollte man in der Eisenmangel-Therapie genau zwischen Speicher-Eisenmangel und funktionellem Eisenmangel differenzieren⁸⁵.

Die Probandinnen der Studie von Verner et. al.⁸⁶ wurden in 48 nicht diabetische und 49 Mütter mit Typ 1 Diabetes aufgeteilt und untersucht.

Als Endergebnis der Studie wurde im Nabelschnurblut der Neugeborenen aus der Diabetes-Gruppe ein erhöhter Trf-Index nachgewiesen. Dieser Index zeigt den Zusammenhang zwischen Eisenverbrauch und Bedarf an⁸⁶

Es stellt sich nun die Frage, warum es bei Neugeborenen von diabetischen Müttern zu einem erhöhten Eisenverbrauch kommt ? Es konnten mehrere

Zusammenhänge zwischen dem Eisenmangel des ungeborenen Kindes und dem Typ1 Diabetes der Mütter beobachtet werden:

Bei Kindern von diabetischen Müttern wurden erhöhte Werte des Insulin-like-growth factors gemessen. Das steht in direktem Zusammenhang mit Wachstum und Entwicklung und dem erhöhten Geburtsgewicht der Kinder. Es kommt daher vermehrt zu einer Macrosomie, was zu den Indikatoren einer vorzeitigen Geburt zählt⁸⁶.

Da es bei diabetischen Schwangerschaften aus genannten Gründen vermehrt zu vorzeitigen Entbindungen kommt wird ein Zusammenhang des niedrigen Gestationsalter mit leeren Eisenspeichern vermutet, auch weil die niedrigsten Werte bei sehr vorzeitigen Geburten gefunden wurden⁸⁷.

Außerdem kommt es durch den Eisenmangel und der damit verbundenen erniedrigten Sauerstofftransportkapazität zu einer gesteigerten Erythropoese, was eventuell sekundär auch für einen intrauterinen Sauerstoffmangel bei diabetischen Schwangerschaften spricht. Ein weiterer Hinweis für die intrauterine Hypoxie ist die erhöhte Acidose der Kinder aus der Diabetes-Gruppe, was eventuell auf eine Gefäßschädigung in der Plazenta, bedingt durch den mütterlichen Diabetes, hinweist⁸⁸.

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein schnelleres Wachstum und eine damit verbundene vorzeitige Entbindung in Kombination mit dem intrauterinen Sauerstoffmangel zu einem gesteigerten Eisenverbrauch führt⁸⁹.

3.2 Gibt es höhere Sterblichkeitsraten bei diabetischen Schwangerschaften?

Eine Studie von K.Teramo et al.⁹⁰ beschäftigt sich mit den Auswirkungen von diabetischen Schwangerschaften mit chronischer Hypoxie auf die Rate an Totgeburten und auf die neonatalen und perinatalen Sterblichkeitsraten und deren Prävention.

Ein naheliegender Hauptgrund für vermehrte späten Totgeburten die bei diabetischen Schwangerschaften auftreten könnte im Zusammenhang mit einem fetalen Sauerstoffmangel am Ende der Schwangerschaft stehen. Hyperinsulinämie und Hyperglykämie der Mutter erzeugen unabhängig voneinander einen

chronischen Sauerstoffmangel beim Fötus, was schlussendlich sogar zum Kindstot führen kann. Daher sollte man nach neuesten Erkenntnissen ein besonderes Augenmerk auf die Messungen des Fruchtwasser-Erythropoietin-Spiegels legen, da er ein guter pränataler Indikator für intrauterine Hypoxie ist⁹⁰. Nach einem perinatalen Kindstot sind über Messungen des Fruchtwasser-Erythropoietin -Spiegels Abschätzungen möglich, ob das Kind an einer akuten oder einer chronischen Hypoxie gestorben ist. Ein erhöhter Fruchtwasser-Erythropoietin -Spiegel spricht eher für eine chronische Hypoxie, da der Anstieg der Konzentration erst 4-6 Stunden nach beginnender Hypoxie einsetzt^{91,92}.

Aus verschiedenen Gründen scheint also der mütterliche Diabetes ein Risikofaktor für das ungeborene Kind zu sein. Wie schon weiter oben im Text erwähnt kommt es bei diabetischen Schwangerschaften aufgrund der metabolischen Situation der Mutter immer wieder zu Ausbildung einer Macrosomie, was häufig Schwangerschaftskomplikationen im Sinne eines Eisenmangels bzw. einer Sauerstoffunterversorgung nach sich zieht. Diese Komplikationen müssen nicht zwangsläufig zum Absterben des Fötus führen, können aber das neonatale Outcome durchaus negativ beeinträchtigen. Daher sollte man sich bei pränatalen Ultraschalluntersuchungen von einem normalen Wachstum des Kindes nicht täuschen lassen. Auch die erschöpften Eisenspeicher in Leber, Herz und Gehirn sprechen für eine Organunterversorgung mit Sauerstoff bei Kindern, die nach der 35. Schwangerschaftswoche sterben⁹³.

Weitere klinische Anhaltspunkte für eine chronische fetale Hypoxie bei Diabetikerinnen sind unter anderem eine abnormale fetale Herzfrequenz, eine Nabelschnurblutazidose und ein niedriger Apgar score^{94,95,96}. Auch eine ST-Senkung (deutet darauf hin, dass der Fötus nicht adäquat auf eine Sauerstoffunterversorgung reagieren kann) im fetalen Elektrokardiogramm während der Wehenphasen und eine erhöhte Anzahl an Erythrozyten im Nabelschnurblut sprechen für eine fetale Sauerstoffunterversorgung⁹⁷. Außerdem kommt es bei hohen mütterlichen HbA_{1c} -Werten zu einer Ketoacidose, die zu einer verminderten Sauerstoffübertragung an den Fötus führt⁹⁸.

3.3 Die Veränderungen des Erythropoietinspiegel bei Hypoxie in diabetischen Schwangerschaften

Erythropoietin kann nicht gespeichert werden und ist auch nicht plazentagängig, daher entspricht die fetale Plasma-Erythropoietin-Konzentration der Erythropoietin-Synthese und Elimination des Fötus⁹⁹. Bei einer Sauerstoffunterversorgung wird Erythropoietin beim Fötus nicht nur in der fetalen Niere, sondern auch noch in anderen Geweben produziert^{100,101}.

Außerdem gibt es für den Fötus mehrere Mechanismen, um auf den Sauerstoffmangel zu reagieren. Er versucht die Sauerstoffversorgung zu sichern indem er das Schlagvolumen des Herzens umverteilt. Außerdem versucht er die Erythropoietinsynthese zu erhöhen, um die Sauerstofftransportkapazität durch eine erhöhte Anzahl an Erythrozyten zu optimieren. In diabetischen Schwangerschaften sind die fetalen Erythropoietinkonzentrationen sehr häufig erhöht^{102,103,104,105}, was einen Beweis für eine chronische fetale Sauerstoffunterversorgung in diesen Risikoschwangerschaften darstellt¹⁰⁶.

3.4 Die Möglichkeiten zum Monitoring bei diabetischen Schwangerschaften

Da es noch zu wenig aussagekräftige Studien über fetales Monitoring bei diabetischen Schwangerschaften gibt, konnten bisher auch noch keine endgültigen Übereinkünfte über die besten Überwachungsmethoden für Kinder von diabetischen Müttern getroffen werden. Zusätzlich muss man zwischen Gestationsdiabetes, der weniger Komplikationen aufweist, und vorbestehenden Diabetes der Mutter unterscheiden¹⁰⁷. In einer Studie von Kjos et al.¹⁰⁸ wurden hauptsächlich Mütter mit Gestationsdiabetes zweimal wöchentlich zur Überwachung der FHR (= fetal heart rate, Herzfrequenz des ungeborenen Kindes die mittels einer Kardiotokographie (CTG) überwacht werden kann) gebeten. Dadurch konnte die Rate der Totgeburten gesenkt werden. Aus dieser Studie geht allerdings nicht hervor wie sich die FHR-Überwachung auf Mütter und Kinder mit einem vorbestehenden mütterlichen Diabetes auswirkt^{108,109}. Zusätzlich wird beschrieben, dass die Kontrolle der FHR am ehesten in den letzten

Schwangerschaftswochen vor der Geburt einen signifikanten Beitrag zum Überleben des Kindes leistet¹⁰⁸.

Ein weiteres Mittel zur pränatalen Diagnostik ist die Doppler-Messung an der Nabelschnurarterie. Salvesen et al.^{110,111} fanden in ihren Studien zur fetalen Dopplermessung bei diabetischen Schwangerschaften heraus, dass es keinen Zusammenhang zwischen einer Plazenta-Minderperfusion und einer fetalen Hypoxie bzw. fetaler Acidose gibt^{112,113,114}, was bedeutet, dass eine fetale Hypoxie meistens nicht mit einer Plazentainsuffizienz zusammenhängt. Bei diabetisch bedingten Gefäßveränderungen kann man aber durchaus eine Veränderung des Blutflusses bei der Doppler-Messung der Nabelschnurarterie erkennen. Jedoch wurde in den Studien auch gezeigt, dass sich mit Doppler-Messungen, außer bei Präeklampsie und Wachstumsretardierung, keine weiteren wesentlichen Voraussagen über die Entwicklung des fetalen Zustandsbildes bei diabetischen Schwangerschaften machen lassen^{115,116,117,118,119}.

Ein steiler Anstieg der Fruchtwasser-Erythropoietin-Konzentration ist allerdings ein wichtiger Hinweis für eine Sauerstoffunterversorgung des Kindes bei diabetischen Schwangerschaften^{120,121}. Die Erythropoietinkonzentration im Fruchtwasser ist ein sehr aussagekräftiger Wert um pränatal auf eine obstruktive Kardiomyopathie oder auf die neonatale Hypoglykämie aufmerksam zu werden. Es kommt in diesen Fällen zu einem Erythropoietin-Fruchtwasser-Konzentrationsanstieg auf über 60 mU/ml. Bei diabetischen Schwangerschaften, bei denen die Erythropoietin - Fruchtwasser-Konzentration in einem Bereich von ca. 20mU/ml gemessen wird, sind die oben genannten fetalen Veränderungen nicht zu erwarten¹²².

Fetale Hypoxie stellt einen der Hauptrisikofaktoren für späte Totgeburten dar. Sowohl Hyperglykämie als auch Hyperinsulinämie können, unabhängig voneinander, Ursachen einer chronischen fetalen Hypoxie sein¹²³. Zusätzlich trägt eine Hyperinsulinämie zur Verschlechterung der Hypoxie bei, indem sie die Nabelschnur- und die Plazentadurchblutung reduziert¹²⁴. Trotzdem konnte der genaue pathogene Mechanismus der fetalen Hypoxie bei diabetischen Schwangerschaften noch nicht bis ins Detail geklärt werden.

Um genauere Aussagen über die Zusammenhänge zwischen dem Anstieg der Fruchtwasser-Erythropoietin-Konzentration und dem Auftreten von einer chronischen fetalen Hypoxie zu machen, sollten noch mehrere groß angelegte

klinische Studien über die Vorteile der Fruchtwasser-Erythropoietin-Messung, durchgeführt werden¹²⁵

4 Zusammenhang zwischen dem Erythropoietin und dem fetalen Gehirn. Die nicht-hämatopoetischen Funktionen des Erythropoietin

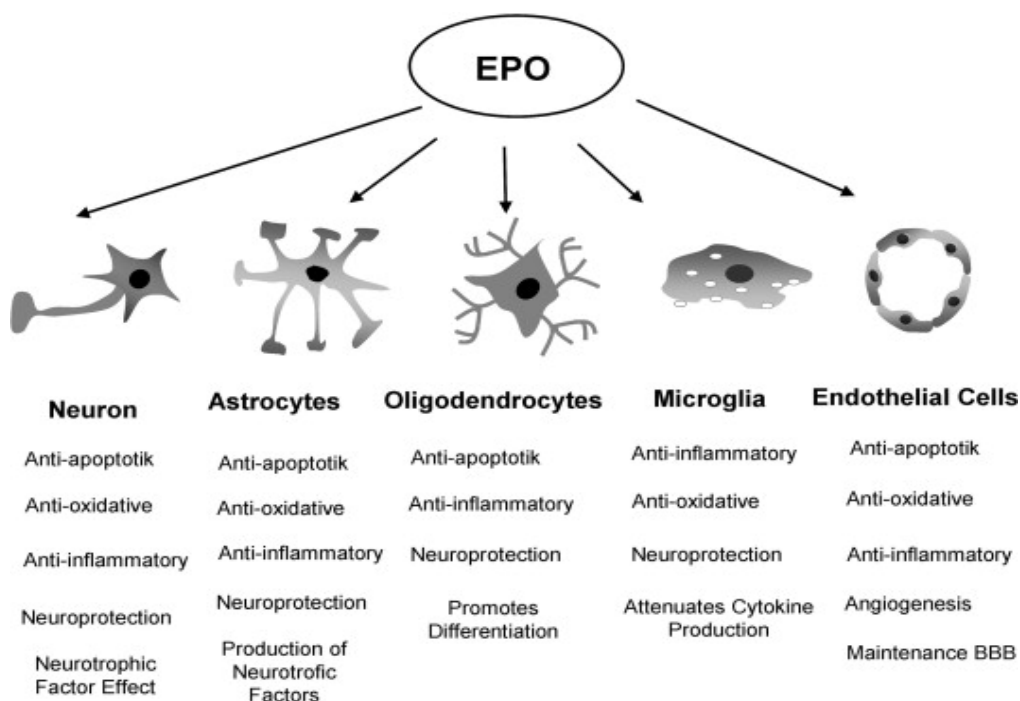


Abb:4. Protektive Wirkungen des Erythropoietins auf Neuronen und Gliazellen, Quelle: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760410002779>

Erythropoietin-Produktion wird nicht nur durch Anämie und Hypoxie, sondern auch durch eine Sauerstoffunterversorgung des Gehirns stimuliert¹²⁶.

Erythropoietin und sein Rezeptor spielen nicht nur als Erythrozyten-Stimulator eine wichtige Rolle, sie sind auch in mehreren anderen Geweben von großer Bedeutung. Vor allem als Stimulator und Beschützer in der Entwicklung des fetalen Nervensystems übernimmt es eine wichtige Funktion. Hier soll eine kurze Zusammenfassung über die wichtigsten Zusammenhänge zwischen Erythropoietin und seinen extra-hämatopoetischen Funktionen folgen.

Allgemein kann man sagen, dass es durch erhöhte Erythropoietin-Ausschüttung zu einem Anstieg der Erythrozyten-Produktion kommt, was in weiterer Folge die verbesserte oder gesteigerte Sauerstoffversorgung des ganzen Körpers gewährleistet. Aber es verbessert nicht nur systemisch, sondern auch lokale Hypoxie-induzierte Zustände indem es als Schutzfaktor für Herz-, Muskel- und Endothelzellen wirkt. Vor allem in der fetalen Entwicklung des Gehirns oder auch in traumatisch geschädigten Neuronen trägt es zu einer besseren Sauerstoffversorgung und dadurch zu einer schnelleren Rekonvaleszenz bei. Erythropoietin stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Neuronen-Vorläufer-Zellen und hilft beim Überleben der Nervenzellen nach einem ischämischen Ereignis. In Experimenten konnte gezeigt werden, dass es bei genetisch veränderten Mäusen ohne Sensitivität für Erythropoietin sogar zu einem neuronalen Zelluntergang in ihrer Gehirnentwicklung kommt¹²⁷.

4.1 Der Erythropoietin-Rezeptor in anderen Geweben

Auch in nicht-hämatopoietischen Geweben wie in Endothelzellen und Nervenzellen wirkt Erythropoietin über denselben Rezeptor. Auch hier kommt es durch extrinsische Ezymaktivierung zu Signalübertragung durch den JAK-STAT Signalweg^{128,129}. Aufgrund der breiten Verteilung des Erythropoietin-Rezeptors in verschiedenen Geweben könnte man annehmen, dass die primäre Funktion des Hormons eher in der Protektion und in der Zelldifferenzierung als in der Erythrozytenaktivierung liegt¹³⁰

4.2 Das Erythropoietin im Gehirn

Auch im Nervengewebe des Hippocampus, in der Amygdala und im Temporallappen ist der primäre Stimulus zur Erythropoietin-Ausschüttung ein Sauerstoffmangelzustand^{131,132}. Der Sauerstoffmangel bewirkt über eine Aktivierung des HIF, wie in anderen Geweben, die Expression des Hormons. Jedoch fällt auf, dass eher der HIF 2 alpha den Hauptregulator der Erythropoietin - Expression darstellt und nicht wie bisher angenommen der HIF 1 alpha¹³³. Eine erhöhte Erythropoietin-Produktion über eine artifizielle Aktivierung des HIF könnte man vielleicht in Zukunft auch als alternativen Therapieweg in Betracht ziehen. Die Expression ist auf einen Abfall des lokalen pO_2 zurückzuführen und hält bis zu 24

Stunden an. Auch bei Experimenten mit Affen und Mäusen konnten in den Astrozyten der Tiere ähnliche Reaktionen festgestellt werden¹³⁴. Ein weiterer Beweis für die protektive Funktion des Erythropoietin ist das Beobachten von Proliferation und Differenzierung von Zellen des Mesencephalons in speziell angelegten Rattenembryo-Kulturen^{135,136}.

4.3 Die Erythropoietin-Rezeptorentwicklung im ZNS

In der Zeit zwischen der 7. und der 16. Schwangerschaftswoche beginnt das menschliche Gehirn Erythropoietin-Rezeptoren zu exprimieren. Die Expression nimmt bis zur 24. Schwangerschaftswoche noch weiter zu¹³⁷ und wird auch bis ins Erwachsenenalter beim Menschen fortgesetzt¹³⁸.

In Versuchen mit Erythropoietin-Rezeptor null Mäusen, die keine Erythropoietin-Rezeptor exprimieren, konnte gezeigt werden, dass es ohne Erythropoietin-Rezeptor-Expression im Mäusegehirn zu verschiedenen Defekten kommt^{139,140}. Das Neuralrohr wird nur inkomplett verschlossen und sie weisen ein nur schwach ausgeprägtes Neuroepithelium auf. Zusätzlich besitzen sie ganz allgemein ein kleineres Gehirn^{141,142} und die Regeneration der Nervenzellen nach Ischämien im Peri-Infarktareal ist beeinträchtigt¹⁴³.

Durch Substitution eines Erythropoietin-Rezeptor-Transgens können Erythropoietin-Rezeptor null Mäuse gerettet werden. Dieses Transgen wurde vom Erythroid-Transkriptionsfaktor GATA1 gesteuert und von einem von einem Erythroid-Promotor, der ein volles Erythroid-Potential aufweist, angetrieben. Durch den transgenen Erythropoietin-Rezeptor wurde die Apoptose der Nervenzellen gestoppt und die Gehirnentwicklung wird, ohne größere morphologische Defekte, bis ins Erwachsenenalter weiter fortgesetzt^{144,145}.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Vorhandensein eines funktionierenden Erythropoietinrezeptors eine äußerst wichtige Rolle für die normale Gehirnentwicklung spielt

4.4 Das Erythropoietin im Liquor Cerebrospinalis

In Versuchen mit 50 menschlichen Neugeborenen wollte man der Frage nachgehen, wie sich das Erythropoietin im Liquor cerebrospinalis (CSF) und in der Blut-Hirn-Schranke verhält. Der Liquor wird im Plexus choroideus gebildet. Dieser ist immunreaktiv für das Erythropoietin und seinen Rezeptor. Bei 25 Neugeborenen, die aus unterschiedlichen Gründen mit rekombinantem Erythropoietin therapiert wurden, wurde der Erythropoietinspiegel gemessen und ihre Plasma-Erythropoietinkonzentration war wesentlich höher als in der Kontrollgruppe. Jedoch konnten zwischen ihnen und der Kontrollgruppe keine Unterschiede in der Erythropoietinkonzentration des CSF festgestellt werden¹⁴⁶. Das Ergebnis war, dass die Plasma-Erythropoietinkonzentration bei intakter Blut-Hirn-Schranke keinen Einfluss auf die Liquor-Konzentration nimmt. Es konnte in beiden Gruppen ein normaler, dem Alter entsprechender Anstieg der CSF-Konzentration festgestellt werden, unabhängig von Gestationsalter¹⁴⁷.

Die nächste Frage ist, ob sich die Erythropoietin-CSF-Konzentration unter pathologischen Bedingungen wie Meningitis, Hypoxie oder intraventrikulären Hämorrhagie ändert, und ob diese Konzentrationsänderung durch die gestörte Funktion der Blut-Hirn-Schranke zustande kommt, oder ob sich tatsächlich die Menge des Erythropoietin verändert.

Die Frage war, ob Nervenschädigung mit einer erhöhten Erythropoietin-Produktion einher geht, oder ob die Passage durch die Blut-Hirn-Schranke gestört ist¹⁴⁸. Es gibt je nach Autor unterschiedliche Ansätze, diese Frage zu beantworten:

Juul et al.¹⁴⁹ unterstützen durch ihre Studie mit Kindern die Theorie, dass es bei Gehirnschäden eher zu einer erhöhten Erythropoietin -Synthese im ZNS (=zentrales Nervensystem) kommt, da sie keine Korrelation mit dem Serum-Erythropoietinspiegel erkennen konnten. Sie beobachteten Kinder mit Asphyxie und mit intraventrikulärer Hämorrhagie, die im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte Liquor- Erythropoietin-Konzentration, aber einen normalen Serum-Erythropoietin -Spiegel zeigten¹⁴⁹.

Auch Marti et al.¹⁵⁰ sind der Meinung, dass die Blut-Hirn-Schranke vom Erythropoietin nicht passiert werden kann. Sie beobachteten die Serum-Erythropoietin -Konzentration und den Liquor- Erythropoietin -Spiegel von 5 Patienten mit traumatisch bedingten Gehirnverletzungen und fanden keinen

Zusammenhang. Zusätzlich zeigten sie, dass auch durch das Zuführen von rekombinantem Erythropoietin (rHu Erythropoietin), als Therapeutikum bei Tumorpatienten, keine signifikante Veränderung des CSF Erythropoietin zu erkennen¹⁵¹.

Auf der anderen Seite gibt es eine Studie von Brines et al.¹⁵², die zeigt, dass es für rHu Erythropoietin (=rekombinantes humanes Erythropoietin, ist ein gentechnisch hergestelltes Erythropoietin das bei Erwachsenen und Kinder zu Behandlung einer (renalen) Anämie bzw. tumorassoziierten Anämie und auch als neuroprotektiver Faktor verwendet wird¹⁵³) trotz seiner Größe und seinem Molekulargewicht doch einen Weg durch die Blut-Hirn-Schranke gibt. Es scheint als gäbe es für das Erythropoietin ein „Schlupfloch“ über spezialisierte Transportwege, die ihm einen Zugang zum Gehirn, über das Endothel der Blut-Hirn-Schranke, ermöglichen¹⁵⁴. Dieser Zugang könnte von 2 Rezeptoren ermöglicht sein, die an der luminalen Seite des Endothels gefunden wurden und an denen das Erythropoietin bindet. Erythropoietin wandert danach über Endocytose ins ZNS ein und kann dort seine protektiven Eigenschaften entfalten¹⁵⁵.

Eine erhöhte Liquor- Erythropoietin -Konzentration wurde auch bei depressiven Patienten beobachtet, was auf eine Sauerstoffunterversorgung des Gehirns schließen lässt¹⁵⁶.

4.5 Rekombinantes Erythropoietin als neuroprotektiver Faktor?

Die Therapie mit rekombinantem humanen Erythropoietin trägt vieles zur Therapie der Anämie bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz bei. Es normalisiert den Hämatokrit und reguliert den Blutverlust nach der Menstruationsblutung bei nierenkranken Frauen¹⁵⁷. Darüber hinaus verbessert er die Gehirnfunktion, was durch neuropsychologische Tests und durch elektrophysiologische Messungen bestätigt wurde¹⁵⁸. Erklärt wird die verbesserte kognitive Leistung durch einen Anstieg des Hämatokrit, was eine höhere Sauerstoffversorgung des Gehirns gewährleistet¹⁵⁹. Durch eine erhöhte Produktion des Erythropoietins und seinen Rezeptor im Falle eines ischämischen Insults wird die neuroprotektive Funktion des Hormons bestätigt. Aber nicht nur nach einem Insult wird die Ausschüttung des Erythropoietin forciert, sondern auch während der fetalen Gehirnentwicklung und bei jeder Form der Sauerstoffunterversorgung kommt es zu einer gesteigerten

Ausschüttung vor allem um die Neuronen des Hippocampus und im Cortex zu beschützen¹⁶⁰.

Zusätzlich haben Konishi et al.¹⁶¹ bei Rattenembryos gezeigt, dass die Behandlung der Neuronen mit rekombinantem humanen Erythropoietin zu einer gesteigerten Aktivität der Acetylcholintransferase führt. Also scheint es auch auf Neurotransmitter eine aktivierende Wirkung zu haben. Die Wirkung des Erythropoietins auf die Acetylcholintransferase konnte auch bei einem synthetisch hergestellten Erythropoietin Peptid AB festgestellt werden. Das Erythropoietin Peptid AB bindet ebenfalls am Erythropoietin –Rezeptor und induziert dadurch eine gesteigerte Erythropoietin Produktion^{162,163}. Das Peptid AB sind sogenannte Beta- Amyloid Peptide das grundsätzlich physiologisch im Körper vorkommt, sich aber nicht ablagert. Bei der familiären oder präsenilen Form der Alzheimer Erkrankung kommt es jedoch zu einer genetischen Mutation des Beta- Amyloid Gens und dadurch in weiterer Folge zu einer Bildung und Aggregation des toxischen Beta- Amyloid Moleküls. Durch eine Überproduktion dieses Peptids kommt es sowohl bei Alzheimer Patienten als auch bei Menschen mit Down Syndrom zu einer Störung der Informationsverarbeitung im Gehirn¹⁶⁴.

Das Erythropoietin Peptid AB mit einer Molekularstruktur von 17 Aminosäuren hat ähnliche Eigenschaften wie das Beta-Amyloid Peptid. Dieses Erythropoietin Peptid AB fördert die Differenzierung von Neuroblasten und schützt vor dem Zelluntergang von Neuronen. Seine Funktionen werden über den Erythropoietin Rezeptor vermittelt¹⁶⁵.

Campana et al.¹⁶⁶ zeigten dass, sowohl das Erythropoietin als auch das Erythropoietin Peptid auch eine positive Wirkung auf die Muskulatur haben. Es induziert eine verbesserte motorische Leistung und führt zu einem beschleunigten Wachstum der, der Injektionsstelle angrenzenden, Muskulatur.^{166,167,168}

Hauptverantwortlicher der Nervenschädigung ist der Neurotransmitter Glutamat. Nach einem hypoxischen Zustand, wie bei einem Insult (in diesem Fall ist eine Sauerstoffunterversorgung aufgrund von plötzlich auftretender Minderdurchblutung von Hirnarealen gemeint), oder nach einer Hypoglykämie, kommt es zu einer massiven intrazellulären Konzentrationsvermehrung des Glutamats im ZNS^{169,170}. Das Glutamat induziert im ZNS eine Aktivierung des N-methyl-D-aspartat Rezeptors, der wiederum eine progressive intrazelluläre Calcium-Ausschüttung zur Folge hat. Diese massive Calcium-Ausschüttung führt

schließlich zum Absterben der Nervenzellen im Gehirn¹⁷¹. Die protektive Wirkung des Erythropoietins wurde 1997 von Morishida et al.¹⁷² gezeigt. Sie behandelten Kulturen von Nervenzellen mit Glutamat. Das führte zum Absterben aller Nervenzellen mit Ausnahme jener Zellen, die zuvor für 5 Minuten mit Erythropoietin behandelt wurden. Dosis- und Zeit-abhängig konnten sie das Absterben hinauszögern bzw. waren einige Zellen nach 8-stündiger Vorbehandlung mit Erythropoietin sogar gegen das Glutamat Toxin resistent¹⁷². Die Aminosäuren Glutamat und Aspartat dienen als Neurotransmitter zur neuronalen Kommunikation und sind daher essentiell für Sinneswahrnehmungen und kognitive Fähigkeiten. In zu großen Mengen wirkt Glutamat jedoch akut (plötzliche Histaminose, China restaurant Syndrom) oder chronisch (Alzheimer, Parkinson, Amytrophe Lateralsklerose, Demenz, Migräne, Konzentrationstörungen) schädigend und toxisch auf die Neuronen. Bei einer Glutamat Überdosierung kommt es zu einem sogenannten „Erregungstoxizität“ durch massiven Kalzium Einstrom und in weitere Folge zu einem intrazellulären Kalzium Überschuss. Die Folge eines Kalzium Überschuss sind eine erhöhtes Membranpotential das durch Freisetzung der Arachidonsäure die Prostaglandin-Entzündungskaskade aktiviert. Es entstehen vermehrt freie Radikale wie Superoxide, Peroxide, Hydroxyl und Peroxynitrit die zu einer Entzündung und Schädigung der Neuronen beitragen. Verschiedene Mechanismen fördern den Übergang vom Neurotransmitter zum Erregungstoxin wie z. B. ATP-Mangel, Magnesium Mangel, Prostaglandin Überschuss und Überschuss an freien Radikalen.¹⁷³

Lewczuk et al.¹⁷⁴, zeigten, wie wichtig das Erythropoietin in der Gehirnentwicklung von Ratten ist. Sie legten Neuronenkulturen der Rattenembryos aus dem Hippocampus an und versetzten diese in einen ischämischen Zustand. Sie konnten beobachten, dass Erythropoietin diese Neuronen vor dem Absterben schützt. Das Erythropoietin spielt also in der gesunden fetalen Gehirnentwicklung eine äußerst wichtige protektive Rolle. Es wird in dieser Zeit in großen Mengen produziert um die Gehirnentwicklung zu fördern und das zentrale Nervensystem des Embryos bzw. des sich entwickelnden Kindes zu schützen. Aber es kommt auch beim Erwachsenen zu einer massiven Erythropoietin - und Erythropoietin - Rezeptor-Expression im Falle einer drohenden Gehirnschädigung¹⁷⁴

5 Die Plazentaentwicklung und das Erythropoietin

5.1 Die Plazenta

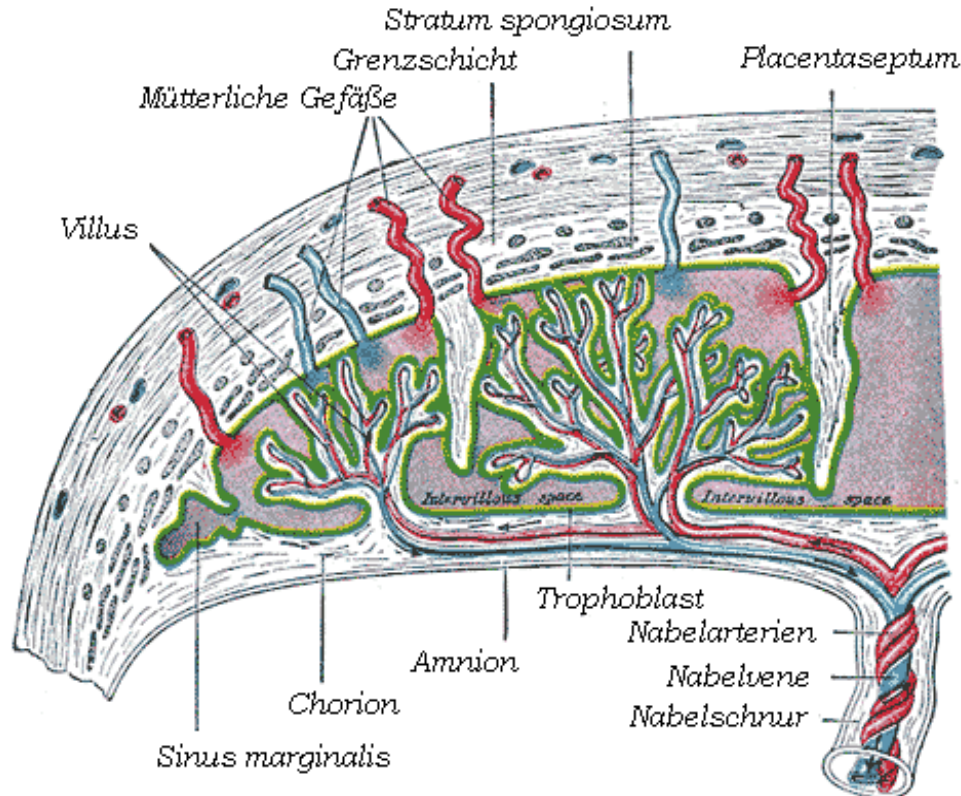


Abb5: Schematische Darstellung der Plazenta.

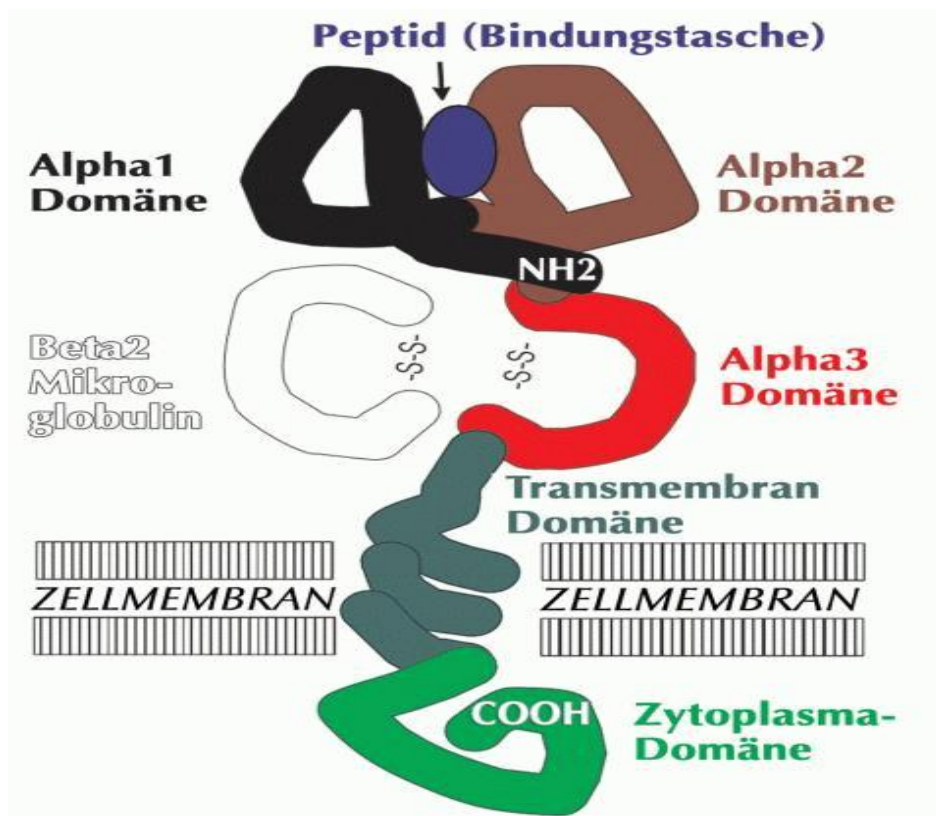
Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Plazenta.png>

Die Plazenta besteht aus einem fetalen (Chorion) und einem mütterlichen Anteil (Dezidua basalis). Im ausgereiften Zustand hat sie die Form einer Scheibe, ist ca. 500-600 g schwer und hat einen Durchmesser von 15-25 cm. Sie entsteht nach der Nidation der Blastozyste in das mütterliche Endometrium. Den fetalen Teil, also die Chorionplatte und die Nabelschnur, bildet anfänglich der Trophoblast. Zwischen der 16. und der 20. Schwangerschaftswoche bildet die Dezidua Placentarsepten aus, die den intervillösen Raum in 15 bis 20 Kotyledonen unterteilen. Aus dem Chorion entwickeln sich, von fetaler Seite, Zotten mit Kapillaren, die in diese blutgefüllten Räume einwachsen und den Stoffaustausch gewährleisten. In der Dezidua münden - von mütterlicher Seite - 80 bis 100 Spiralarterien. Das Blut aus den Spiralarterien fließt in den intervillösen Raum und umspült die Zotten, die mittels Diffusion die erforderlichen Nährstoffe aufnehmen können. Im Laufe der Schwangerschaft wächst auch die Plazenta und wird immer

stärker vaskularisiert. Nach der Geburt wird sie vom Endometrium abgelöst und ausgestoßen. Die wichtigsten Funktionen der Plazenta sind Stoffwechsel und Sauerstoffversorgung des Fötus sowie die Hormonproduktion und eine erste Immunsystembildung, den sogenannten Nestschutz¹⁷⁵.

Ein wichtiger Prozess während der Plazentaentwicklung ist die Invasion des Trophoblasten in die mütterliche Dezidua¹⁷⁶. Sie ist essenziell für eine korrekte Nidation der Blastozyste ins Endometrium und für die Aufrechterhaltung einer komplikationslosen Schwangerschaft. Im ersten Trimenon wandern die Trophoblastenzellen in die Dezidua ein und es kommt in dieser Zeit zu einer raschen Proliferation und Differenzierung der Trophoblastenzellen um eine möglichst rasche Invasion zu gewährleisten. Diese Trophoblasten versuchen einen adäquaten Blutfluss herzustellen indem sie die Funktion der Media in den Spiralarterien zerstören, das Gewebe aufweichen um dadurch die Gefäße erweitern. Die mütterlichen Gefäße haben nun einen geringeren Gefäßwiderstand und können durch einen erhöhten Blutfluss eine optimale Versorgung des Feten mit Nährstoffen und Sauerstoff gewährleisten. Diesen Prozess nennt man Konversion und er ist normalerweise am Ende des ersten Trimenons abgeschlossen. Ist dies nicht der Fall kann es zu diversen Schwangerschaftspathologien kommen: intrauterine Wachstumsretardierung, Präeklampsie und auch Spontanaborte, Frühgeburtlichkeit und Makrosomie bei Diabetes haben ihre Ursache oft in einer plazentären Fehlentwicklung¹⁷⁷. Im Rahmen der Trophoblasteninvasion werden Enzymsysteme aktiviert, die eine korrekte Invasionstiefe des Trophoblasten garantieren sollen. Zu diesen Enzymen gehören die Matrix-Metalloproteasen (MMP), das Urokinasesystem und der Plasminogeninhibitor, sowie die tissue inhibitors of matrix metalloproteases (TIMPs)^{178,179}. Integrine und membranständige Rezeptoren ermöglichen die Invasion der Trophoblastenzellen in die Dezidua und es kommt zu einem Abbau der extrazellulären Matrix¹⁸⁰. Ein Problem dabei ist eine mögliche immunologische Abstoßungsreaktion des embryonalen Gewebes durch das mütterliche Immunsystem. Es wurde das sogenannte HLA-G identifiziert, das eine Abstoßungsreaktion der Mutter verhindern könnte. Es maskiert sozusagen den Trophoblasten vor dem mütterlichen Immunsystem¹⁸¹. Das HLA-G gehört zur Klasse der Glykoproteine wie auch das HLA-A, das HLA-B und das HLA-C. Es

besteht aus einer schweren Aminosäurekette die sich auf 3 extrzellulären Proteindomänen (alpha1, alpha 2, alpha 3) aufteilt. Beim humanen leukozyten Antigen handelt es sich um ein Molekül das auf der Zelloberfläche exprimiert wird um den T- Lymphozyten und den Natürlichen Killerzellen antigene Peptide zu präsentieren um dadurch eine Immunantwort gegen entzündliche oder maligne Prozesse zu initiieren. Es wird vermutet, dass es eine direkte Verbindung zwischen der Sekretion des HLA-G und der Adhäsion der Blastozyste an der Gebärmutterschleimhaut, besteht. Das HLA-G wird unter anderem von extravillösen Zytotrophoblastenzellen der Plazenta exprimiert und könnte dort die Blastozyste möglicherweise vor der mütterlichen Immunabwehr schützen¹⁸².



Juch H, Dohr G Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2004; 1 (3): 165-170 ©

Abb6: Schematische Darstellung des HLA-Klasse-1 Zelloberflächenantigen
Quelle: Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie 2004;1 (3)

Kommt es also bei der Nidation zu einer defekten Invasion bzw. Konversion, ist eine Hypoperfusion und damit eine mögliche Ursache für eine pathologische

Schwangerschaftsentwicklung nicht ausgeschlossen. Trotzdem kann eine flache Invasion oft durch intensive Adaptionsprozesse kompensiert werden¹⁸³

5.2 Nachweis von Erythropoietin und seinem Rezeptor im Plazentagewebe

In der Studie von Benyo und Conrad¹⁸⁴ wurde die Existenz des Erythropoietin-Rezeptors in villösen und extravillösen Zytotrophoblast, im Synzytiotrophoblasten und auch in Chorionkarzinomzellen mittels Immunhistochemie, Western Blot und RT-PCR nachgewiesen. Durch Nachweis der Tyrosinphosphorylierung wurde auch die Funktionalität der Rezeptoren bestätigt¹⁸⁴.

5.3 Der Zusammenhang zwischen der Nidation und dem Erythropoietin

Ob es am Beginn einer Schwangerschaft tatsächlich zur Nidation der Blastozyste ins mütterliche Endometrium kommt, hängt vielfach von einer erfolgreichen Entwicklung der fetoplazentären Vaskulatur im villösen Kern ab^{185,186}. Durch eine gute Angiogenese werden die Voraussetzungen für eine adäquate Sauerstoff- und Nährstoffversorgung für das Kind geschaffen¹⁸⁷. Am Beginn der Schwangerschaft ist es für die Zellen des Trophoblasten wichtig, dass sie sich in einer sauerstoffarmen Umgebung entwickeln können, weil diese hypoxische Umgebung eine Vielzahl von wichtigen biologischen Vorgängen während der Trophoblastenentwicklung sicherstellt^{188,189,190}. Dazu zählt zum Beispiel die Expression des hypoxie-induzierten Faktors HIF 1. Er entsteht aus einer Anlagerung der stabilen HIF 1 alpha Untereinheit an die HIF 1 Beta Untereinheit. Es entsteht ein aktiver HIF 1 Komplex. Dieser aktive HIF 1 Komplex reguliert die Expression des *Erythropoietin* -Gens, des vaskulären endothelialen growth factors VEGF und auch glykolytische Enzyme^{191,192,193,194,195}.

Hauptbildungsorte der Erythropoietin und der HIF 1 alpha mRNA sind am Beginn der Schwangerschaft die Trophoblastenzellen und die Zellen im Stroma der Dezidua. HIF 1 alpha reguliert von Anfang an die Erythropoietin -Ausschüttung in der materno-fetalen Bindungsstelle und somit auch die Proliferations- und Apoptosevorgänge, die für die Nidationsphase der Eizelle wichtig sind¹⁹⁶. Um

diese wichtige Erythropoietin-Produktion während dieser Entwicklungsphase weiter aufrecht zu halten, ist die ständige Aktivierung durch das HIF 1 in einer sauerstoffarmen Umgebung notwendig, wie die Studie von Benyo et al.¹⁹⁶ belegt. In der ersten Entwicklungsphase der menschlichen Plazenta kommt es zu einem ständigen Wechsel zwischen Proliferation, Differenzierung und auch Apoptosevorgängen in den Trophoblasten und in den Stroma-Zellen. In dieser Phase haben auch diverse Schwangerschaftspathologien oft ihren Ursprung. Zu ihnen zählen die intrauterine Wachstumsretardierung, die Präeklampsie und die intrauterine Hypoxie^{197,198,199}. Sie alle können als Nebeneffekt eine Erhöhung der fetalen Erythropoietin-Konzentration bewirken. Wichtig für eine gesunde Plazentaentwicklung ist die Vaskularisierung des Uterus und der Plazenta. Im materno-fetalen Verbindungsgebiet. Da Erythropoietin ein angiogener Wachstumsfaktor ist, wird auch ihre Proliferation und Differenzierung ebenfalls vom Erythropoietin beeinflusst bzw. angeregt. Das Erythropoietin wirkt sowohl auf die Entwicklungs- als auch auf die Apoptosevorgänge dieser Zellen und unterstützt die Angiogenese der Epithelzellen in den Blutgefäßen.

Wichtige Signalmoleküle für die besagten Vorgänge sind folgende:

STAT 5, Pi3K und p38. STAT 5 inhibiert durch Transkription seiner Zielgene die Apoptose und fördert die Zellproliferation. Pi3K ist ein Apoptoseinhibitor, wohingegen p38 die Apoptose fördert^{200,201,202}.

Um eine gesunde Plazenta und damit auch einen gesunden Schwangerschaftsverlauf zu garantieren muss der Körper eine gute Balance zwischen Proliferations- und Apoptosevorgängen garantieren. Vor allem in den ersten Schwangerschaftswochen scheint die Plazenta stark von einem funktionierenden Erythropoietin / Erythropoietin R-System abhängig zu sein. Es wurde beobachtet, dass eine unzureichende Erythropoietin -Konzentration auch eine verminderte Trophoblasten- und Deziduaentwicklung zur Folge hat, was in weiterem Verlauf zu einer Fehlgeburt führt²⁰³

5.4 Erythropoietin als Wachstumsfaktor der Plazenta?

Die Studie von Benyo et Conrad²⁰⁴ beschäftigt sich auch mit der proliferativen Wirkung des Erythropoietins auf die Plazentaentwicklung. Auffallend an dieser Studie war, dass mittels Immunhistochemie gezeigt werden konnte, dass das fetoplazentare Gefäßendothel nur den Erythropoietin-Rezeptor und nicht seinen Liganden bildet²¹⁶.

In der Plazenta werden aber nicht nur das Erythropoietin mit seinem Rezeptor sondern auch mehrere andere hämatopoietische Wachstumsfaktoren gemeinsam mit ihren Rezeptoren exprimiert. Zu ihnen zählen der colony stimulating factor-1 (CSF-1) gemeinsam mit seinem Rezeptor sowie der GM-CSF mit Rezeptor und auch der Granulozyten CSF mit Rezeptor, ebenso wie der Stammzellefaktor mit seinem Rezeptor²⁰⁵⁻²¹⁵. Sie werden sowohl von Trophoblastenzellen, als auch von Zellen des villösen Kerns und auch von Deziduazellen produziert²¹⁶. Eine wichtige Funktion dieser Wachstumsfaktoren ist unter anderem die Hormonproduktion:

CSF-1 stimuliert das Synzytiotrophoblastenwachstum und fördert die Produktion von hCG (humanes Choriongonadotropin wird in der Plazenta gebildet und ist ein Hormon, das der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft dient.) und HPL (humanes Plazentalactogen).²¹⁷. Das konnte in Kulturen mit Trophoblasten aus dem ersten Schwangerschaftstrimester beobachtet werden²¹⁸. Außerdem konnte man mit einem Antikörpertest auch zeigen, dass die Hormonproduktion der Trophoblasten in der Kultur nach Hinzufügen des Ak (Antikörper) gegen CSF-1 eingestellt wurde und auch das weitere Wachstum der Zellen verhindert wurde²¹⁹. Auch diese Studie²²⁰ belegt, dass Erythropoietin einen wichtigen Beitrag zur uterinen und fetoplazentaren Vaskularisierung leistet²²¹⁻²²³. Das aus den Trophoblasten stammende Erythropoietin könnte nicht nur eine primitive Erythropoese stimulieren sondern auch die Vaskularisierung des menschlichen Dottersacks unterstützen. Im villösen Kern fördert es die Differenzierung der Hämangioblasten. Dancis et al.²²⁴ beobachteten eine Reaktion der Trophoblastenzellen auf ein erythroides Differenzierungssignal. In einem Experiment mit bestrahlten Mäusen wurden aus Plazenta-Zellen hämatopoietische Kolonien in der Milz wiederhergestellt²²⁴.

6 Die Zusammenhänge zwischen dem Erythropoietin und einer Präeklampsie

6.1 Präeklampsie

Präeklampsie ist eine Erkrankung, die ausschließlich beim Menschen vorkommt. Sie kann entstehen wenn die mütterlichen Spiralarterien nicht ausreichend geöffnet werden. Sie äußert sich in Bluthochdruck der Mutter. Beim Fötus kann eine Präeklampsie eine intrauterine Wachstumsrestriktion zur Folge haben und es kann auch zu einer Frühgeburt kommen. Bei der Mutter kommt es durch den erhöhten Gefäßwiderstand zu einer Schwangerschaftshypertonie und in weiterer Folge zu einer Proteinurie. Es stellt sich ein chronischer Hochdruck mit Werten über 140/90 mmHg ein.

Man unterscheidet 3 Formen:

1. Der Schwangerschaftshochdruck (PHI) = Blutdruck von über 140/90 mmHg nach der 20. Schwangerschaftswoche.
2. Bei der Präeklampsie = PHI + Proteinurie über 300 mg/dl im 24 Stunden Harn
3. Eklampsie = Präeklampsie + Krampfgeschehen²²⁵

Die schwere Präeklampsie ist durch folgende diagnostische Kriterien gekennzeichnet:

1. Systolischer Blutdruck > 160 – 180 mmHg oder diastolischer Blutdruck >110 mmHg
2. Proteinurie > 5g/dl
3. Oligurie mit < 500 ml pro Tag
4. Neurologische, cerebrale und visuelle Symptome
5. Lungenödem
6. Krampfgeschehen
7. Leberfunktionsstörung
8. Thrombozytopenie
9. IUGR und Oligohydramnion
10. Erhöhtes Serumkreatinin

11. Epigastrische Schmerzen bzw. Schmerzen im rechten oberen Bauchquadranten

(Kriterien des American College of Obstetrician and Gynecologists (1996))²²⁶

Die Präeklampsie tritt bei hydatiformen Schwangerschaften (Schwangerschaft ohne Fötus) und auch bei abdominalen ektopischen Schwangerschaften auf. Das weist also auf einen Zusammenhang zwischen der Präeklampsie und der Anwesenheit des Trophoblastengewebes hin. Als Ursache könnten sowohl eine zu flache Invasion des Trophoblasten als auch eine Hypoperfusion der Plazenta infrage kommen. Die mütterlichen Symptome sind auf eine Kombination aus mehreren Faktoren zurückzuführen²²⁷. Es kommt im Rahmen der Präeklampsie zur Bildung von freien Radikalen, die zu oxidativem Stress führen²²⁸. Aber auch immunologische und mütterliche genetische Faktoren erhöhen die Inzidenz der Präeklampsie^{229,230,231}. Letzteres wird durch das vermehrte Auftreten der Präeklampsie bei Blutsverwandten bestätigt²³²

6.2 Erythropoietinkonzentration bei Müttern mit Präeklampsie

Aufgrund von erhöhtem Sauerstoffbedarf bei körperlicher Anstrengung steigt die Erythropoietinkonzentration im Serum an, wenn der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe sinkt. Es kommt zu einer gesteigerten Erythropoese um damit eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Körpers zu gewährleisten.

Bei Patientinnen mit Präeklampsie scheint es ebenfalls zu einer gesteigerten Erythropoese zu kommen, da sie erhöhten Hämatokrit aufweisen. Eine Theorie, warum das Erythropoietin ansteigt, könnte ein erhöhter Sauerstoffbedarf in der Plazenta sein. Durch den verminderten placentären Blutfluss bei Schwangeren mit Präeklampsie ist auch die O₂-Versorgung in der Plazenta reduziert. Dadurch steigt Erythropoietin im Serum, was eine Erklärung für die erhöhten Werte im mütterlichen Serum sein könnte²³³

In einer Studie von Jazayeri et al.²³⁴ wurden bei 239 Gebärenden zwischen der 24. und der 40. Schwangerschaftswoche untersucht ob Diabetes oder Präeklampsie zu einer erhöhten Erythropoietinkonzentration im Nabelschnurblut führt. Die Resultate zeigten, dass eine erhöhte Erythropoietin-Konzentration nur bei Kindern mit Verdacht auf eine chronische oder akute intrauterine Hypoxie auftrat. Es

konnten keine Unterschiede in der Erythropoietin -Konzentration in den diabetischen Schwangerschaften oder in den Präeklampsie-Schwangerschaften erkannt werden. Der Hauptstimulus scheint also der Sauerstoffmangel zu sein²³⁴.

Andererseits konnte in einer Studie von Mamopoulos M et al.²³⁵ gezeigt werden, dass Präeklampsie doch als Stimulus für die Erythropoietinproduktion wirken kann. In dieser Studie wurden insgesamt 85 Frauen untersucht und keines der Kinder war hypoxisch. 22 davon hatten vorzeitige Wehen, 21 hatten Insulin-abhängigen Diabetes, 22 Schwangere litten unter Präeklampsie und 20 Probandinnen hatten eine normale komplikationslose Schwangerschaft. Das Resultat der Studie war eine erhöhte Erythropoietinkonzentration bei Schwangeren mit Präeklampsie im Vergleich mit den anderen zwei Gruppen²³⁶.

In einer anderen Studie von Kaupke et al.²³⁷ wurde die Auswirkung von Präeklampsie auf das Plasma-Erythropoietin, die Erythropoietin-Urin-Konzentration, die Hämoglobinkonzentration und die Hämatokritwerte von 19 Schwangeren mit Präeklampsie mit 9 gesunden Schwangeren verglichen. In diesem Fall erhielt man folgende Ergebnisse:

Hämoglobin, Hämatokritwerte und die Erythropoietin -Urin-Werte ergaben keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Das Plasma-Erythropoietin war bei Probandinnen mit erniedrigtem Hämoglobin und erniedrigtem Hämatokrit erhöht, was auf eine intakte physiologische Erythropoietinproduktion bei Anämie hinweist²³⁷

Auffallend ist, dass in der Studie von Hershkovitz et al.²³⁸ keine signifikante Erythropoietin -Konzentrationssteigerung in der Studiengruppe mit Präeklampsie im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Schwangerschaftspathologien zu erkennen war. Auch die Hämoglobin, und Hämatokritwerte, sowie Kreatinin und die Harnsäurewerte waren in beiden Gruppen ähnlich. Es wurden 22 Präeklampsie-Patientinnen mit 19 normalen Schwangeren verglichen, um die Serum- Erythropoietin -Konzentrationen bei Präeklampsie zu untersuchen. Die Probandinnen aus der Studiengruppe hatten alle einen Blutdruck über 140 mmHg systolisch und über 90 mmHg diastolisch und eine Proteinurie > 300mg/dl. Nach der Untersuchung konnte man grundsätzlich feststellen, dass der mütterliche Serum- Erythropoietin -Wert bei normalen und auch bei Schwangerschaften mit Präeklampsie um das Doppelte bis Vierfache des normalen Ausgangswertes

erhöht war, was eventuell auf eine Verdünnungsanämie in der Schwangerschaft zurückzuführen ist²³⁹.

Die Studie beschreibt 2 kontroverse Theorien, wie Präeklampsie und Erythropoietinkonzentration sich gegenseitig beeinflussen könnten. Die erste Theorie vertritt die Ansicht, dass bei schwangeren Frauen mit Präeklampsie der Erythropoietin -Anstieg in Zusammenhang mit einer Hypoperfusion der Nieren steht. Dadurch wird systemisch ein hypoxischer Zustand ausgelöst, der durch einen Erythropoietinanstieg kompensiert wird. Die andere Theorie besagt, dass Präeklampsie oft mit einer Anämie einhergeht. Die Anämie wird durch eine Hämolyse ausgelöst und ist ein Stimulus für eine gesteigerte Erythropoietinkonzentration²⁴⁰. Es soll auch einen direkten Zusammenhang zwischen dem Erythropoietinanstieg und einer Hypertonie geben. Der Zusammenhang wurde bei Anämie-Patient/innen, die mit rH Epo behandelt wurden, als Nebeneffekt beobachtet. Man geht davon aus, dass sich die Plazentagefäße durch erhöhte mütterliche Serumerythropoietinkonzentrationen zusammenziehen. Das Erythropoietin wirkt als Ligand am Erythropoietin - Rezeptor am Gefäßendothel der plazentären Spiralarterien und führt dort auch lokal zu einer Vasokonstriktion. Das zirkulierende mütterliche Erythropoietin könnte dadurch also ein begünstigender Faktor für die Entstehung einer Präeklampsie sein²⁴¹. Die Studie wirft die Frage auf ob zuerst die Erythropoietinwerte erhöht sind, die in weiterer Folge zu einer Hypertonie führen, oder ob der erhöhte Blutdruck durch eine Hypoperfusion der Nieren zu einer Sauerstoffunterversorgung führt, die eine Steigerung der Erythropoietinproduktion begünstigt. Es scheint jedenfalls laut Hershkovitz et al.²⁴² einen Zusammenhang zwischen dem erhöhten Erythropoietin und einer Blutdrucksteigerung zu geben. Jedoch konnten sie in der Studie keine Erhöhung des Erythropoietins bei ihren präeklampsischen Probandinnen feststellen²⁴².

6.3 Der Zusammenhang zwischen einer rh Erythropoietin - Therapie und einer Schwangerschaftshypertonie anhand eines Fallbeispiels

In einer Studie von Kashiwagi et al.²⁴³ wird der Zusammenhang zwischen einer rekombinanten humanen Erythropoietin –Therapie (=rekombinantes humanes Erythropoietin, ist ein gentechnisch hergestelltes Erythropoietin das bei Erwachsenen und Kinder zu Behandlung einer (renalen) Anämie bzw. tumorassoziierten Anämie und auch als neuroprotektiver Faktor verwendet wird¹⁵³) und einer Schwangerschaftshypertonie anhand eines Fallbeispiels untersucht. Um eine Anämie bei einer schwangeren Frau mit chronischer Glomerulonephritis auszugleichen, wurde das rh Erythropoietin in Kombination mit Eisensubstitution eingesetzt. Die Frau hatte anfänglich bei ihrer Hospitalisierung normale Blutdruckwerte, die im Laufe der Therapie massiv anstiegen. Die Studie beschreibt ein interessantes Fallbeispiel, das ich an dieser Stelle kurz wiedergeben möchte.

Fallbeispiel:

36- jährige Frau, 4gravida, 1 para, wird in der 13. Schwangerschaftswoche mit Müdigkeit und Schmerzen in beiden Nierenlagern ins Krankenhaus eingeliefert. Es zeigt sich folgendes Bild:

- *Beeinträchtigte Nierenfunktion*
- *Anämie*
- *Normale Immunserologie außer einem erhöhten C4-Wert und leicht erhöhten Anti Cardiolipin Antikörper*
- *Im Ultraschall zeigt sich eine diffuse Organschwellung des Nierenparenchyms, was auf eine chronisch entzündliche Glomerulonephritis hinweisen könnte.*
- *Die Hämatologie zeigt eine normochrome normozytäre Anämie mit einer Retikulozytose*
- *Folsäure, Eisenstatus und Vitamin B12- Werte sind im Normalbereich*
- *Eine Thalassämie wird mittels einer Hämoglobinelektrophorese ausgeschlossen.*

- *Die Therapie mit rh Erythropoietin wird gestartet. Sie dauert von der 32. bis zur 34. Schwangerschaftswoche. Die Patientin erhält 300 U/kg Körpergewicht intravenös kombiniert mit einem Eisensacharose-Komplex.*
- *In der 32. Schwangerschaftswoche kommt die Patientin mit Kopfschmerzen, Übelkeit und erhöhtem Blutdruck ins Krankenhaus.*
- *Es wird ein pathologisches Doppler-Geräusch und eine fortschreitende intrauterine Wachstumsrestriktion beim Kind festgestellt.*
- *Leberwerte und Thrombozytenwerte sind normal*
- *Aufgrund der sich immer weiter verschlechternden Nierenfunktion der Frau wird in der 34. Schwangerschaftswoche eine Sectio durchgeführt.*
- *Postpartaler neonataler APGAR score und arterieller Blutdruck sind normal, Geburtsgewicht beträgt 1590 g und Hämatokrit liegt bei 50 %*
- *Es können keine kongenitalen Fehlbildungen festgestellt werden.*
- *Im Wochenbett erhält die Patientin Atenol und Nifedipin aufgrund der erhöhten Blutdruckwerte von 160-200 systolisch/ 90-100 diastolisch und einer Proteinurie.*
- *Am fünften postoperativen Tag fällt das Hämoglobin auf 7,5 g/dl und die rh Erythropoietin - Therapie wird in Kombination mit Venofer fortgeführt*
- *Die Patientin verlässt gegen ärztliche Anweisung das Krankenhaus und kommt 3 Wochen später mit einer hypertensiven Krise zurück ins Krankenhaus. Ihre Werte sind im Bereich von 210/130 mmHg.*
- *Kurz darauf wird sie mit einer fortlaufenden Atenol- und Amlodipin-Therapie und normalen Blutdruckwerten nach Hause entlassen*

In diesem Fall wurden die Eisenwerte, die Erythropoese, der Blutdruck und die Transferrinsättigung während der Schwangerschaft und postpartum genau überwacht und aufgezeichnet. Der Hämatokritwert stieg durch die Therapie täglich um 0,4 % an und der Hämoglobinwert konnte innerhalb von 2 Wochen von 8,6 auf 10,3 g/dl gesteigert werden. Auffallend war, dass sich in dieser Schwangerschaft eine Hypertonie entwickelte, obwohl die rh Erythropoietin -Dosierung sehr niedrig gehalten wurde. In der Literatur wird eine Dosierung von 30 000 U/Woche beschrieben ohne eine Hypertonie zu entwickeln. In diesem Fall wurden nur 20.000 U/ Woche verabreicht.

In anderen Studienergebnissen wurde beobachtet, dass rh Erythropoietin den peripheren Widerstand, den Hämatokrit und damit auch die Blutviskosität erhöht. Aber nur 1 von 3 Anämie-Patientinnen entwickelt eine Schwangerschaftshypertonie nach rh Erythropoietin -Therapie. Daher sollte man bei einem zusätzlichen renalen Defekt eine rh Erythropoietin -Therapie nur sehr niedrig dosiert beginnen, da eine Nierenerkrankung die Situation noch zusätzlich erschwert und das Risiko einer Blutdrucksteigerung erhöht ist. In der Studie wird von 400 Patienten in den letzten 10 Jahren mit einer Schwangerschaftsanämie berichtet, die ebenfalls mit rh Erythropoietin behandelt wurden und trotz einer Hämatokritsteigerung von 0,4-0,5 % täglich keine Hypertonie entwickelten.

Jedoch wird beschrieben, dass in diesem Fallbeispiel die Blutdrucksteigerung auf das Zusammenspiels, von mehreren prädisponierenden Faktoren zurückzuführen ist, nämlich die vorbestehende renale Dysfunktion in Kombination mit einer Schwangerschaftsverdünnungsanämie, die rh Erythropoietin -Therapie mit einer raschen Hämatokritsteigerung und möglicherweise auch eine medikamentös induzierte Vasokonstriktion in den Plazentagefäßen²⁴³.

7 Wie wirken sich Rauchen und Alkohol in der Schwangerschaft auf das Kind aus?

Rauchen schädigt Mutter und Kind auf mehrere Arten. Es fördert das Auftreten von Gefäßschäden bei mütterlichen Gefäßen und in der Plazenta. Durch einen verminderten Blutfluss in der Plazenta kommt es zu einer Nährstoff- und Sauerstoffunterversorgung des ungeborenen Kindes. Darüber hinaus werden durch das Rauchen Katecholamine und Prostaglandin E2 freigesetzt, die zusätzlich zu einer Vasokonstriktion der Gefäße beitragen und die Situation zusätzlich verschlechtern. Die Katecholamine bewirken auch einen Anstieg der Herzfrequenz und schädigen dadurch das cardiovaskuläre System von Mutter und Kind. Ein Metabolit des Nikotins ist das sogenannte Kotinin. Es fördert vorzeitige Wehentätigkeit und kann dadurch zu einem Spontanabort beitragen. Durch Carbonmonoxid werden auch die Bindungsstellen am Hämoglobin für Sauerstoff blockiert und es kommt aufgrund der Hypoxie zu einer erhöhten Anzahl von Erythrozyten um die Unterversorgung auszugleichen²⁴⁵.

Außerdem trägt das Rauchen dazu bei, dass das ungeborene Kind bereits ein erhöhtes Risiko für mehrere Krankheitsbilder trägt. Bei Kindern von rauchenden Müttern kommt es gehäuft zu: intrauteriner Wachstumsretardierung, Spontanabort, Plazentaablösung, Plazenta previa, vorzeitiger Geburt durch vorzeitige Wehentätigkeit, Totgeburten, kongenitalen Fehlbildungen, Gehirndysfunktionen, Hyperkinesien und SID (sudden infant death)²⁴⁶.

In dieser Studie von Sonor s. et al.²⁴⁷ untersuchte man die Korrelation zwischen dem Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und seinen Auswirkungen auf das ungeborene Kind. Zu diesem Zweck wurde das Nabelschnurblut von 60 Neugeborenen über 2 Jahre lang untersucht. Alle Kinder wurden mit einer vaginalen Geburt auf die Welt gebracht und es wurde das Blut kurz nach der Geburt auf seine Erythropoietinkonzentration beurteilt. Die Kontrollgruppe umfasste 40 nichtrauchende Mütter und die Gruppe der Raucherinnen beinhaltete 20 Mütter, die 9 plus minus 3 Zigaretten pro Tag während der Schwangerschaft rauchten. Die Einschlusskriterien für diese Studie setzte sich aus folgenden Faktoren zusammen: Unkomplizierte Schwangerschaft, kein Diabetes, Hypertonie, Infektionen oder Medikamente in der Anamnese, vaginale Geburt, minimaler Apgar score von 8 nach 1 und nach 5 Minuten, klares Fruchtwasser, Gestationsalter zwischen der 37. und der 42. Schwangerschaftswoche, Geburtsgewicht dem Gestationsalter entsprechend (zwischen der 10. und der 90. Perzentile), keine Mehrlingsschwangerschaften, die nicht rauchende Kontrollgruppe war auch keinem passiven Rauch ausgesetzt.

Die Ergebnisse waren folgende:

Die Erythropoietinkonzentration war im Nabelschnurblut 24 ± 9 IU/L bei Nichtraucherinnen und 61 ± 46 IU/L bei Raucherinnen. Zusätzlich fiel auf, dass bei rauchenden Müttern, die weniger Zigaretten pro Tag rauchten, die Erythropoietinkonzentration auch niedriger war und desto mehr geraucht wurde desto höher stiegen die Werte an. Außerdem wurde bei allen Kindern eine normale arterielle Blutgassättigung festgestellt. Die Kinder konnten also den Sauerstoffmangel durch die hohen Erythropoietin-Werte ausgleichen²⁴⁸.

Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht geklärt ist, könnte Alkohol laut Ergebnissen von Halmesmäki et al.²⁵⁴ ein Auslöser für einige fetale Störungen

sein. Dazu zählen intrauterine Hypoxie, plazentäre und umbilikale Dysfunktion (gezeigt im Tierexperiment), sowie verminderte Kontraktilität des fetalen Herzmuskels²⁴⁹⁻²⁵².

In dieser Studie²⁵³ wurden die Erythropoietinkonzentrationen, aus dem Nabelschnutblut von 40 Neugeborenen aus einer Gruppe von Frauen, die während der Schwangerschaft Alkohol tranken mit 24 Neugeborenen aus der Kontrollgruppe verglichen.

Die Studiengruppe setzte sich zusammen aus:

- 28 Frauen mit 300g Ethanol/ Woche (2 davon nahmen täglich 20-40 mg Benzodiazepine zu sich)
- 12 Frauen mit 150-300 g Ethanol/Woche
- 75 % der Frauen aus beiden Gruppen rauchten ca. 20 Zigaretten/Tag
- außer dem Alkoholismus waren alle Frauen gesund
- alle waren seit 5-12 Jahren alkoholabhängig und wurden zwischen der 12. und der 20. Schwangerschaftswoche in die Studie aufgenommen

Alle Frauen wurden über die Folgen und Risiken ihrer Sucht aufgeklärt, jedoch konnte keine von ihnen im Laufe der Schwangerschaft mit dem Trinken aufhören.

Die Kontrollgruppe setzte sich zusammen aus 24 gesunden Frauen, von denen aber 63 % zwischen 5 und 20 Zigaretten pro Tag rauchten. Alle Schwangerschaften und vaginalen Geburten in der Kontrollgruppe verliefen problemlos. In der Studiengruppe mussten insgesamt 10 Sectios durchgeführt werden. Bei drei laufenden Geburten wurden die Operationen aufgrund von fetalen Herzfrequenzdezelerationen durchgeführt und bei drei Frauen mussten Notfallsectios aufgrund von Plazentaablösungen eingeleitet werden. Weitere vier geplante Kaiserschnitte wurden wegen Steißlage und zu kleinen Kind-Beckenrelationen durchgeführt.

Bei den Neugeborenen von den schweren Trinkerinnen diagnostizierte der Kinderarzt bei den postpartalen Untersuchungen unspezifische neurologische Symptome und bei zwei Kindern sogar einen Ventrikelseptumdefekt. 20 Kinder, deren Mütter täglich 300g Ethanol zu sich nahmen, waren wegen ihrer geringen Gewicht/Größe/Kopfumfang-Verhältnisse unter der 10. Percentile.

Die Resultate der Erythropoietinmessungen im Nabelschnurblut ergaben durchschnittlich 66mU/ml bei den schweren Trinkerinnen mit einer Spanne von 10-2500 mU/ml. Bei den mittelmäßigen Trinkerinnen, die täglich zwischen 150-300 g Ethanol zu sich nahmen, lagen die Durchschnittswerte bei 37 mU/ml mit einer Bandbreite von 23-215 mU/ml, und in der Kontrollgruppe wurden durchschnittliche Werte von 32 mU/ml mit einem Messbereich zwischen 11 und 73 mU/ml festgestellt. Das ergibt eindeutige Werte zugunsten der Kontrollgruppe.

Da ein erhöhter Erythropoietin-Spiegel durch Hypoxie hervorgerufen wird, deuten diese Ergebnisse auf eine alkoholinduzierte Sauerstoffunterversorgung in der Studiengruppe hin bzw. auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ethanol im Blut der Mutter, der plazentagängig ist und so einen Erythropoietinanstieg beim ungeborenen Kind auslösen könnte. Die Studie von Halmesmäki et al.²⁵³ vermutet einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ethanol-Konsum und der Erythropoietinkonzentration und beruft sich dabei auf ein Experiment mit Mäusen, bei denen es zu einem Ethanol-induzierten Erythropoietin-Anstieg sowohl bei hypoxischen Mäusen als auch bei den Mäusen mit adäquater Sauerstoffversorgung kam²⁵⁴.

Ein weiterer Aspekt, der den Anstieg auslösen könnte, wäre der Zigarettenkonsum der Mütter während der Schwangerschaft. Dieser Faktor konnte aber in der Studie nicht berücksichtigt werden, da auf beide Gruppen ungefähr gleich viele Raucherinnen verteilt waren²⁵⁵. Außerdem wird in dieser Studie die Meinung vertreten, dass es laut Meberg et al.²⁵⁶ keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der fetalen Erythropoietin-Konzentration und dem Rauchen während der Schwangerschaft gibt.

Auch die Wehentätigkeit und der Geburtsvorgang erklären in diesem Zusammenhang nicht die erhöhten Erythropoietinwerte, da die Vorgänge in beiden Gruppen vergleichbar waren²⁵⁷.

Auffallend ist bei diesen Ergebnissen nur der eindeutige Zusammenhang zwischen dem starken Alkoholmissbrauch der Mütter von bis zu 300g Ethanol pro Tag und den signifikant erhöhten Erythropoietin -Konzentrationen der Kinder. Es wird hier die Vermutung aufgestellt, dass die Kombination aus Ethanol-sensitiven-vasoaktiven-Prostanoiden und einer vorbestehenden fetaler Hypoxie der Grund für vaskuläre Dysfunktionen und damit für eine fortschreitende Verschlechterung der Sauerstoffunterversorgung sind. Es wird daher von Halmesmäki et al.²⁵⁴ ein

indirekter Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und der Erythropoietinkonzentration vermutet²⁵⁸

8 Das rekombinante humane Erythropoietin

8.1 Die Anwendungen einer rh-Therapie bei Neugeborenen

Neugeborene, vor allem diejenigen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm, leiden oft unter Anämie, niedrigem Eisenstatus und schlechter Sauerstoffversorgung aufgrund eines relativen Erythrozytenmangels^{259,260,261,262}. Um diese Situation zu verbessern werden auf den neonatologischen Intensivstationen Bluttransfusionen angehängt. Aus mehreren Gründen erhalten Frühgeborene in den ersten 2 Lebenswochen Bluttransfusionen von bis zu 10 verschiedenen Spendern²⁶³. Einer der Gründe sind die Laboruntersuchungen, die täglich durchgeführt werden müssen. Das dafür benötigte Blut kann nicht so schnell nachproduziert werden. Außerdem ist die Lebensdauer der Erythrozyten bei Neugeborenen kürzer und die Erythropoese muss daher angekurbelt werden. Ein weiterer Grund sind die leeren Eisenspeicher, die in dieser Situation nicht über die Nahrung ausreichend aufgefüllt werden können. Man muss bei Frühchen hohe Erythropoietin-Konzentrationen erreichen um eine eventuelle Anämie auszugleichen^{264,265}.

Jedoch versucht man neue Therapiemöglichkeiten zu finden um die Anzahl der Bluttransfusionen bei Frühgeborenen möglichst gering zu halten. Das Risiko, durch eine Bluttransfusion eine Infektionskrankheit zu übertragen, ist aufgrund der genauen Kontrollen in den Blutbanken eher gering, aber es steigt mit der Anzahl an verschiedenen Spendern. Zu den möglichen Infektionskrankheiten, die übertragen werden können, zählen HIV, Cytomegalievirus, Hepatitis A, Hepatitis C, aber auch andere Störungen wie Graft versus Hostreaktionen, Hypervolämie, Hämolyse oder Eisenüberschuss können durch Bluttransfusionen auftreten^{266,267}. Daher muss man die Anzahl der Bluttransfusionen an Neugeborenen so gering wie möglich halten und das Blut sollte nach Möglichkeit nur von einem Spender kommen, um das Risiko einer Ansteckung zu minimieren. Eine effektive Möglichkeit um Bluttransfusionen zu umgehen ist die Gabe von rekombinantem humanen Erythropoietin^{268,269,270}. Mehrere Studien mit einer großen Anzahl von

Proband/innen haben gezeigt, dass eine Gabe von rH Erythropoietin zwischen 300 bis 1400U/kg in Kombination mit einer zusätzlichen Eisensubstitution das rote Blutbild und den Eisenstatus von Neugeborenen deutlich verbessern kann²⁷¹. Das rH Erythropoietin wird hauptsächlich bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht zwischen 800 und 1200 g eingesetzt, da diese Gruppe von Kindern ähnliche Symptome und Krankheitsbilder aufwiesen^{272,273}.

Obwohl 95 % dieser Kinder eine adäquate rH Erythropoietin -Therapie benötigen würden²⁷⁴, gibt es Kontroversen über die Kosten-Nutzen-Rechnung der Therapie. Um Kosten zu sparen wird rH Erythropoietin auf vielen Stationen in Kombination mit einer Ernährungslösung intravenös appliziert. Dadurch ist es möglich mit einer Ampulle rH Erythropoietin mehrere Kinder zu versorgen und die Kosten zu optimieren²⁷⁵⁻²⁷⁸.

8.2 Die verschiedenen Möglichkeiten zur Behandlung einer Schwangerschaftsanämie

In dieser Studie²⁷⁹ wurde eine schwangere Frau mit einer hyperproliferativen Anämie unbekanntes Ursprungs mit rekombinantem humanem Erythropoietin erfolgreich behandelt. Es konnte keine Ursache für die erniedrigten Werte in Kombination mit der Anämie gefunden werden. Sie litt weder an einer renalen Dysfunktion, noch an einer anderen Störung, die ihr Krankheitsbild erklären würde. Fallbeschreibung:

Eine 29-jährige Frau, erstgebärend, mit einem Hb-Wert von 13,2g/dl (vor der Schwangerschaft) kam in der 12. Schwangerschaftswoche mit einem Hb-Wert von 9,8 g/dl ins Krankenhaus. Die Frau erhielt vor der Schwangerschaft eine Therapie mit hMG und Leuprolid Acetat. Eine Eisensubstitutionstherapie mit 50mg/Tag wurde gestartet. In der 16. Schwangerschaftswoche fiel der Wert auf 8,5g/dl weiter. Außer der Anämie wurde in der 17. Schwangerschaftswoche ein Serum-Erythropoietinspiegel von 9 mU/ml und eine erythroide Hypoplasie im Knochenmark entdeckt.

Eine Woche später begann man mit einer rH Erythropoietin -Therapie mit 100 U/kg subcutan 3 Mal wöchentlich, was einen wöchentlichen Hämoglobinanstieg von 2,3 % provoziert und bei einem Höchstwert von 12,2 g/dl endet. Für die verbleibende Zeit der Schwangerschaft wurde die Dosierung an Werte zwischen

10,5-11,5 g/dl wöchentlich angepasst. In der 38. Schwangerschaftswoche kam ein gesundes Mädchen mit 3512 g zur Welt. Präpartal wurde ein Hb-Wert von 12 g/dl gemessen, der während der Geburt aufgrund des hohen Blutverlustes auf 8,2 g/dl fiel. Mit dem Hämatokrit verhielt es sich ähnlich. Vor der Geburt wurden 35,5 % gemessen, die postpartal auf 23,7 % abfielen.

In den darauffolgenden 2 Wochen erhielt die Patientin weitere Erythropoietin Injektionen mit dem Ergebnis, dass sich sowohl die Hämoglobinwerte als auch der Hämatokrit normalisieren und stabilisieren. Mutter und Kind konnten ohne weitere Einschränkungen nach Hause entlassen werden.

Harris et al.²⁸⁰, kommen in dieser Studie zu dem Ergebnis, dass eine Erythropoietintherapie möglicherweise auch bei Schwangeren Frauen mit ausgeprägter Anämie ohne einer renalen Dysfunktion oder einer anderen chronischen Erkrankung eine potentielle Therapieform wäre. Weder die Mutter noch das Kind zeigten in dieser Studie nennenswerte Nebenwirkungen. Die Mutter entwickelte, wider allen Erwartungen, keinen Hypertonus und auch keine anderen Beschwerden. Auch beim Neugeborenen wurde ein normaler Hämoglobin und Hämatokritwert gemessen und es gab auch weder Anzeichen für plazentäre Probleme noch entwickelte das Kind eine Polyzythemie oder eine IUGR. Das bestätigt die Theorie, dass eine iatrogene Veränderung des Erythropoietinwertes der Mutter keine Auswirkungen auf den Erythropoietinspiegel des ungeborenen Kindes hat und somit nicht plazentagängig ist²⁸¹.

Eine andere Studie²⁸² beschäftigt sich mit dem Versuch eine Schwangerschaftsanämie mit einer i.v. Eisensubstitutionstherapie auszugleichen. Bei diesem Fall wird eine 18 jährige Frau in der 33 Schwangerschaftswoche beschrieben, die mit bekannter beta Thalassämie mit einem Hb Wert von 4,8 g/dl und einem Erythropoietinwert von 191 mU/ml mit einer i.v. Eisentherapie erfolgreich behandelt wurde.

Die Frau hat einen Blutdruck von 107/47 und einen Puls von 91 Schlägen pro Minute, wirkt blass und kränklich und beschreibt in ihrer Anamnese Schwindelanfälle. Stuhl und Harn sind in unauffällig. Die Symptomatik indiziert eine Bluttransfusion, die jedoch abgelehnt wird. Als Alternative wird der Frau eine i.v. Eisensubstitutionstherapie in Kombination mit parenteraler Folsäure Applikation angeboten. Nach der ersten Behandlungswoche zeigen sich die ersten

Erfolge. Eisenwerte steigen auf 375,0 mg an, Hämoglobin auf 5,7 g/dl, Hämatokrit von 17,0% auf 19,5% Ferritin von 12ng/mL auf 73ng/mL, Estriol steigt von 4,2ng/mL auf 6,0ng/mL und das Erythropoietin sinkt von 191mU/mL auf 159mU/mL. Im Laufe der folgenden 8 Wochen verbessern sich die Werte wöchentlich und die Frau bringt in der 42 Schwangerschaftswoche ein gesundes Kind per Kaiserschnitt zur Welt.

Durch den Einsatz von Eisensubstitution war es möglich die Situation der Patientin wesentlich zu verbessern und dabei die Risiken die eine Bluttransfusion mit sich bringen zu vermeiden. Es wurde 21 Tage lang täglich über 2 Stunden sehr langsam ein monomerisches Eisenpräparat infundiert um vaskuläre Ereignisse und allergische Reaktionen zu vermeiden und um eine Übersättigung zu verhindern. Auffallend war auch die starke Beziehung zwischen dem Hämoglobinanstieg und den schnellen Abfall der Erythropoietinwerte, die schon nach der ersten Therapiewoche zu sehen war.

Abschließend wird in dieser Studie von einer initialen Erythropoietin Therapie bei Schwangerschaftsanämien abgeraten, da sie für Patientinnen vorbehalten sein sollte, die auf eine Anämie nicht von selbst mit einem Erythropoietinanstieg reagieren²⁸³.

9 Synopsis

Ein Sauerstoffmangelzustand bedeutet einen massiven Stress für das ungeborene Kind und führt in weitere Folge zu schweren Missbildungen und Risikoschwangerschaften. Daher könnte der Einsatz einer rHu Erythropoietin - Therapie ein vielversprechender Weg sein um chronische fetale Hypoxie und ihre schwerwiegenden Folgen in Zukunft zu verhindern. Wichtig ist dabei eine genaue Kenntnis über die Transportwege des Erythropoietin zu haben und seine genauen Wirkmechanismen auf den Embryo zu kennen, um die Schwangerschaft per se zu schützen und auch die höchstmögliche Sicherheit für den Fötus zu gewährleisten.

Unter der Voraussetzung, dass sich die Erythropoietin -Konzentration im Liquor über intravenös zugeführtes Erythropoietin steigern lässt und dieses dann über die genannten Transporter einen Zugang ins Gehirn des Menschen findet, könnte man also die protektiven Eigenschaften des rHu Erythropoietin nicht nur in der

Entwicklungsphase des ZNS nutzen sondern auch bei psychiatrischen Patienten zur Behandlung von Depressionen und eventuell auch als Schutz vor ischämischen Ereignissen bei Risikopatienten, über eine einfache Applikationsform, einsetzen.

Das Erythropoietin scheint also ein kleines „Allroundtalent“ zu sein. Es schützt Nervenzellen vor dem Absterben durch das Glutamattoxin, oder durch eine Sauerstoffunterversorgung. Außerdem wirkt es als Promotor von Neurotransmittern, fördert die Gehirnentwicklung und aktiviert sogar das Wachstum von Muskelzellen. Ich denke durch den richtigen Einsatz des rekombinanten humanen Erythropoietins könnten auf sehr natürliche Weise einige neue Therapieformen gegen viele neurologische Erkrankungen aufgestellt werden. Mir fiel jedoch während der Ausarbeitung dieses Themas immer wieder auf, dass es offensichtlich noch zu wenig groß angelegte Studien über den therapeutischen Einsatz des rH Erythropoietin gibt, um diese Annahme zu verifizieren. Ganz im Gegensatz zum Einsatz des rHu Erythropoietin im Spitzensport, wo die fördernde Wirkung des Erythropoietin auf sehr fragliche Weise ausgenutzt wird.

Da es bei manchen Frauen immer wieder zu Spontanaborten kommt, ist es wichtig über die verschiedenen Mechanismen, die dazu führen, gute klinische Studienergebnisse zu erhalten. Es ist wichtig die genauen Transportsysteme der Plazenta zu kennen, um Zusammenhänge zwischen dem endogenen Erythropoietin aber auch dem von außen zugeführten rekombinanten Erythropoietin und ihre Wirkung auf die Plazenta beschreiben zu können. Die Ergebnisse aus den beschriebenen Arbeiten bestätigen, dass man die Zusammenhänge zwischen der Plazentaentwicklung und der fetalen Erythropoietinkonzentration neben den zahlreichen anderen Ursachen von Schwangerschaftsabbrüchen nicht außer Acht lassen sollte. Die Arbeiten zeigen, dass nicht nur chromosomale Abberationen und Embryopathien bzw. Fetopathien die häufigsten Ursachen für Schwangerschaftsabbrüche darstellen, sondern dass auch eine fehlerhafte Nidation der Blastozyste in das mütterliche Endometrium oft bei habituellen Spontanaborten eine wichtige Rolle spielt. Für mich bleibt die wichtige Frage offen warum es bei manchen Frauen zu einer verminderten

Erythropoietin -bzw. Erythropoietin R-Produktion in den Trophoblasten und in den Deziduaellen kommt und bei anderen nicht? Steckt hier eine genetische Disposition dahinter? Kommt es familiär gehäuft vor? Gibt es vielleicht iatrogene Ursachen? Gibt es einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Erythropoietinsynthese und anderen Erkrankungen? Diese Fragen konnte ich anhand der vorliegenden Studien nicht beantworten, daher wäre es interessant, noch weitere Studien durchzuführen, um die Ursachen genauer zu definieren und behandeln zu können.

Zum Thema Präeklampsie ist wichtig zu sagen, dass es mehrere Faktoren gibt, die eine Präeklampsie begünstigen. Die beschriebenen Studien zeigen, dass man nicht genau weiß ob eine erhöhte Erythropoietinkonzentration eine Hypertonie auslöst oder umgekehrt. Im Falle einer Schwangerschaftsanämie, vor allem bei einer zusätzlichen renalen Dysfunktion, sollte man die Vor- und Nachteile einer rh Erythropoietin -Therapie genau abwägen, da eine nachfolgende Blutdrucksteigerung zu erwarten ist. Sollte man sich dennoch für die Therapie entscheiden, ist ein genaues Monitoring der Patientin und des Fötus sehr wichtig. Blutdruck und genaue Hämatokritüberwachung haben dabei oberste Priorität.

Auch das Rauchen in der Schwangerschaft kann durch Vasokonstriktion der Gefäße zu einem Hypertonus führen.

Außerdem kommt es durch die Nikotinmetaboliten zu einer Endothelschädigung, die zu einer reduzierten Versorgung der Plazenta und damit auch zu einer Unterversorgung des Kindes führt. Ich denke, dass hier noch sehr viel Aufklärungsarbeit notwendig ist um werdende Mütter vom Rauchen abzuhalten um dadurch die ungeborenen Kinder vor mehreren schweren Krankheitsbildern zu schützen. Zusätzlich muss man bedenken, dass die Neugeborenen und Kinder von Raucherinnen ja nicht nur während der Schwangerschaft dem Nikotinkonsum der Mutter unweigerlich ausgeliefert sind, sondern es ist darüber hinaus ja eine traurige Tatsache, dass diese Kinder auch zu Hause ständig dem Suchtverhalten der Mutter unterliegen sind. Die Mütter rauchen neben den Neugeborenen in der häuslichen Umgebung und provozieren damit eine Belastung für den ganzen Organismus. Nicht nur Lunge und Gefäße werden geschädigt, sondern es wird auch eine Nikotinabhängigkeit in frühester Kindheit verursacht. Mütter sollten

durch verständliche und konsequente Beratung über die Risiken des Rauchens in der Schwangerschaft und danach genauestens aufgeklärt werden.

Das Gleiche gilt für den Alkoholkonsum in der Schwangerschaft, der signifikant höhere Erythropoietinkonzentrationen in der Studie von Halmesmäki et al. verursachte und damit als Auslöser einer fetalen Hypoxie infrage kommt.

Um ein neugeborenes Kind mit einer Hypoxie, einem Eisenmangel oder einer Anämie postpartal vor einer weiteren Sauerstoffunterversorgung zu schützen, wurden bisher auf neonatologischen Stationen Bluttransfusionen von bis zu 10 verschiedenen Spendern angehängt. Um das Kind vor möglichen Infektionen und Abstoßungsreaktionen zu schützen wird immer öfter eine Therapie mit rekombinanten humanen Erythropoietin bevorzugt. Das Erythropoietin scheint also nicht nur in der pränatalen Diagnostik sondern auch als Therapieform eine wichtige Rolle zu spielen. Die beschriebenen Studien zeigen, dass es nur wenig Nebenwirkungen aufweist und gut steuerbar ist. Der Hämatokrit kann dosis- und gewichtabhängig um 1-2% pro Woche langsam gesteigert und stabilisiert werden. Aber nicht nur bei Kindern sondern auch bei Schwangeren Frauen mit einer Anämie kann es eingesetzt werden.

Die Studie von Harris et al., zeigt, dass das rekombinante humane Erythropoietin eine gute Möglichkeit ist eine Anämie bei Schwangeren mit oder ohne renalen Ursprungs, zu therapieren. Es handelt sich dabei allerdings nur um ein einziges Fallbeispiel mit einer Schwangeren Frau, was eigentlich noch keine signifikante Aussagekraft hat. Es fehlen groß angelegte Studien mit einer hohen Anzahl an Frauen um diese Argumentationsgrundlage wirklich zu verifizieren.

Andererseits schlagen Carretti et al., in ihrer Studie vor eine Schwangerschaftsanämie initial mit einer Eisensubstitutionstherapie und nicht mit einem rekombinanten humanen Erythropoietin zu behandeln da es sowohl Kosten als auch Risiken erspart und eine physiologische Methode darstellt die niedrigen Hämoglobinwerte auszugleichen.

10 Literaturverzeichnis

- 1) Delorme E., Lorenzini T., Griffin J., Martin F., Jacobsen F., Boone T., Elliott S.(1992) Role of glycosylation on the secretion and biological activity of erythropoietin. *Biochemistry* 31:9871–9872.
- 2) Dube S., Fisher J. W., Powell J. S.(1988) Glycosylation at specific sites of erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion and biological function. *J. Biol. Chem.* 263:17516–17521.
- 3) Pleiotropic Functions of Erythropoietin, Ryuzo Sasaki, *Internal Medicine* Vol 42, Feber 2003, S.142
- 4) Pleiotropic Functions of Erythropoietin, Ryuzo Sasaki, *Internal Medicine* Vol 42, Feber 2003, S.142
- 5) <http://de.wikipedia.org/wiki/Erythropoietin>
- 6) Pleiotropic Functions of Erythropoietin, Ryuzo Sasaki, *Internal Medicine* Vol 42, Feber 2003, S.142
- 7) Erythropoietin after a century of research: younger than ever., Wolfgang Jelkmann, *European Journal of Haematology*, ISSN 0902-4441, 19.Dezember.2006, S.185
- 8) Lim G. B., Jeyaseelan K., Wintour E. M.(1994) Ontogeny of erythropoietin gene expression in the sheep fetus: effect of dexamethasone at 60 days of gestation. *Blood* 84:460–466.
- 9) Wintour E.M., Butkus A., Earnest L., Pompolo S.(1996) The erythropoietin gene is expressed strongly in the mammalian mesonephric kidney. *Blood* 88:3349–3353.
- 10) Darby I. A., Evans B. A., Fu P., Lim G. B, Moritz K. M., Wintour E. M.(1995) Erythropoietin gene expression in fetal and adult sheep kidney. *Br. J. Haematol.* 89:266–270.
- 11) Lim G. B., Jeyaseelan K., Wintour E. M.(1994) Ontogeny of erythropoietin gene expression in the sheep fetus: effect of dexamethasone at 60 days of gestation. *Blood* 84:460–466.
- 12) Moritz K., Cooper E., Wintour E. M.(1992) The effect of haemorrhage on erythropoietin concentration in the mature ovine fetus. *J. Dev. Physiol. (Eynsham)* 17:157–161.
- 13) Moritz K. M., Wintour E. M.(1992) The effect of graded haemorrhage on erythropoietin production in the immature ovine fetus. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 19:503–508.
- 14) Wintour, E. M., G. K. Clemons, A. Butkus, A. Horvath, K. Moritz, and M. K. Towstoles. Immunoreactive erythropoietin concentration and haemoglobin type in the perinatal period in sheep of various haemoglobin genotypes. *J. Dev. Physiol. (Eynsham)* 14: 259–265, 1990.
- 15) Clemons G. K., Fitzsimmons S. L., DeManincor D.(1986) Immunoreactive erythropoietin concentrations in fetal and neonatal rats and the effects of hypoxia. *Blood* 68:892–899.
- 16) Widness J. A., Malone T. A., Mufson R. A.(1989) Impermeability of the ovine placenta to ³⁵S-recombinant erythropoietin. *Pediatr. Res.* 25:649–651.
- 17) Widness J. A., Sawyer S. T., Schmidt R. L., Chestnut D. H.(1991) Lack of maternal to fetal transfer of ¹²⁵I-labeled erythropoietin in sheep. *J. Dev. Physiol. (Eynsham)* 15:139–143.

- 18) Delorme E., Lorenzini T., Griffin J., Martin F., Jacobsen F., Boone T., Elliott S. (1992) Role of glycosylation on the secretion and biological activity of erythropoietin. *Biochemistry* 31:9871–9872.
- 19) Dube S., Fisher J. W., Powell J. S. (1988) Glycosylation at specific sites of erythropoietin is essential for biosynthesis, secretion and biological function. *J. Biol. Chem.* 263:17516–17521.
- 20) Bazan J. F. (1990) Haemopoietic receptors and helical cytokines. *Immunol. Today* 11:350–354.
- 21) Manavalan P., Swope D. L., Withy R. M. (1992) Sequence and structural relationships in the cytokine family. *J. Protein Chem.* 11:321–331.
- 22) Longmore G. D., Watowich S. S., Hilton D. J., Lodish H. F. (1993) The erythropoietin receptor: its role in hematopoiesis and myeloproliferative diseases. *J. Cell Biol.* 123:1305–1308.
- 23) Schmidt, Lang, Thews, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 29. Auflage, S518, Springer Verlag
- 24) *Molekulare Physiologie – Regulation der Sauerstoffhomöostase durch Hypoxieinduzierbaren Faktor-1*. Biospektrum 01. S. 26-28. Joachim Fandrey – Institut für Physiologie der Universität Duisburg – Essn.
- 25) Schmidt, Lang, Thews, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 29. Auflage, S518, Springer Verlag
- 26) Anagnostou A, Liu Z, Steiner M, et al. Erythropoietin receptor mRNA expression in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(9):3974–8.
- 27) Fandrey J, Bunn HF. In vivo and in vitro regulation of erythropoietin mRNA: measurement by competitive polymerase chain reaction. *Blood* 1993;81(3):617–23.
- 28) Yasuda Y, Fujita Y, Musha T, et al. Expression of erythropoietin in human female reproductive organs. *Ital J Anat Embryol* 2001;106(2 Suppl. 2):215–22.
- 29) Conrad KP, Benyo DF, Westerhausen-Larsen A, Miles TM. Expression of erythropoietin by the human placenta. *FASEB J* 1996;10(7): 760–8.
- 30) Schmitt R. M., Bruyns E., Snodgrass H. R. (1991) Hematopoietic development of embryonic stem cells in vitro: cytokine and receptor gene expression. *Genes Dev.* 5:728–740.
- 31) Schimmenti L. A., Blechert G., Harris K. W., Winkelmann J. C. (1995) Localization of an essential ligand binding determinant of the human erythropoietin receptor to a domain N-terminal to the WSXWS motif: implications for soluble receptor function. *Exp. Hematol.* 23:1341–1346.
- 32) Schmitt R. M., Bruyns E., Snodgrass H. R. (1991) Hematopoietic development of embryonic stem cells in vitro: cytokine and receptor gene expression. *Genes Dev.* 5:728–740.
- 33) Schmidt, Thews, Lang, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 29. Auflage, S 540.
- 34) Chang SC, Sikkema D, Goldwasser E. Evidence for an erythropoietin receptor protein on rat bone marrow cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;57:399–405.
- 35) Krantz SB, Goldwasser E. Specific binding of erythropoietin to spleen cells infected with the anemia strain of Friend virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:7574–8.

- 36) Cheetham JC, Smith DM, Aoki KH, Stevenson JL, Hoeffel TJ, Syed RS, Egrie J, Harvey TS. NMR structure of human erythropoietin and a comparison with its receptor bound conformation. *Nat Struct Biol* 1998;5:861–6.
- 37) Livnah O, Stura EA, Middleton SA, Johnson DL, Jolliffe LK, Wilson IA. Crystallographic evidence for preformed dimers of erythropoietin receptor before ligand activation. *Science* 1999;283:987–90.
- 38) Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 1999;283:990–3.
- 39) Dissertation: Die Bedeutung des JAK-STAT Signalweges für die Pathogenese des klassischen Hodgkin-Lymphoms. S. 8. Daniela Baus. Johann-Wolfgang van Goethe Universität in Frankfurt am Main
- 40) Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 1999;283:990–3.
- 41) Schmidt, Lang, Thews, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 29. Auflage, S518, Springer Verlag
- 42) Schmidt, Lang, Thews, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 29. Auflage, S 515, Springer Verlag
- 43) <http://de.wikipedia.org/wiki/Hämatopoese>
- 44) Schmidt, Lang, Thews, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 29. Auflage, S518, Springer Verlag
- 45) Schmidt, Lang, Thews, *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 29. Auflage, Springer Verlag, S. 698
- 46) Increased Fetal Plasma and Amniotic Fluid Erythropoietin Concentrations: Markers of intrauterine Hypoxia, Teramo et al, *Neonatology* 2009, S. 105 f,
- 47) Kakuya F, Shirai M, Takase M et al. Effect of hypoxia on amniotic fluid erythropoietin levels in fetal rats. *Biol Neonate* 1997; 72: 118–124.
- 48) Widness JA, Teramo KA, Clemons GK et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1986; 20: 15–19.
- 49) Widness JA, Susa JB, Garcia J. Fetal. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981; 67: 637–642.
- 50) Teramo* KA, Widness JA, Clemons GK et al. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 710–716.
- 51) Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ et al. Fetal erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 88–94.
- 52) Teramo*K, Kari MA, Eronen M et al. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004; 47: 1695–1703.
- 53) Georgieff MK, Landon MB, Mills MM et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr* 1990; 117: 455–461.
- 54) Yoffey, J.M. (1971). The stem cell problem in the fetus. *Israel Journal of Medical Sciences*, 7, 825.
- 55) Lucarelli, G., Howard, D., and Stohlman, F., Jr. (1964). Regulation of erythropoiesis. XV. Neonatal erythropoiesis and the effect of nephrectomy. *Journal of Clinical Investigation*, 43, 2195.

- 56) Stohlman, F., Jr. (1970). Fetal erythropoiesis. In Regulation of Hematopoiesis, Vol. 1, p. 471. Ed. by A. S. Gordon. Appleton-Century-Crofts, New York.
- 57) Walker, J., and Turnbull, E.P.N. (1953). Haemoglobin and red cells in the human foetus and their relation to the oxygen content of the blood in the vessels of the umbilical cord. *Lancet*, 2, 312.
- 58) Thomas, D.B., and Yoffey, J.M. (1962). Human foetal haemopoiesis. I. The cellular composition of foetal blood. *British Journal of Haematology*, 8, 290.
- 59) Bertles, J.F. (1970). Occurrence and significance of fetal hemoglobins. In Regulation of Hematopoiesis, Vol. 1, p. 731. Ed. by A. S. Gordon. Appleton-Century-Crofts, New York.
- 60) de Verdier, C.H., and Garby, L. (1969). Low binding of 2,3-diphosphoglycerate to haemoglobin F: a contribution to the knowledge of the binding site and an explanation for the high oxygen affinity of foetal blood. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 23, 149.
- 61) de Verdier, C.H., and Garby, L. (1969). Low binding of 2,3-diphosphoglycerate to haemoglobin F: a contribution to the knowledge of the binding site and an explanation for the high oxygen affinity of foetal blood. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 23, 149.
- 62) Battaglia, F.C., Bowes, W., McGaughey, H.R., Makowski, E.L., and Meschia, G. (1969). The effect of fetal exchange transfusions with adult blood upon fetal oxygenation. *Pediatric Research*, 3, 60.
- 63) Bertles, J.F. (1970). Occurrence and significance of fetal hemoglobins. In Regulation of Hematopoiesis, Vol. 1, p. 731. Ed. by A. S. Gordon. Appleton-Century-Crofts, New York.
- 64) Anämie in der Schwangerschaft, R. Huch, Praxis 1999, Vol. 88, Verlag Hans Huber, Bern, S. 158 f.
- 65) Finne, P.H. (1964). Erythropoietin levels in the amniotic fluid, particularly in Rh-immunized pregnancies. *Acta Paediatrica* 53, 269.
- 66) Halvorsen, S., and Finne, P.H. (1968). Erythropoietin production in the human fetus and newborn. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 149, 576.
- 67) Finne, P.H. (1964). Erythropoietin levels in the amniotic fluid, particularly in Rh-immunized pregnancies. *Acta Paediatrica* 53, 269.
- 68) Regulation of Erythropoiesis in Fetus and Newborn, Per Haavardsholm Finne and Sverre Halvorsen, *Archives of Disease in Childhood*, 1972, S. 684 f.
- 69) Zanjani, E.D., and Gordon, A.S. (1971). Erythropoietin production and utilization in fetal goats and sheep. *Israel Journal of Medical Sciences*, 7, 850.
- 70) Regulation of Erythropoiesis in Fetus and Newborn, Per Haavardsholm Finne and Sverre Halvorsen, *Archives of Disease in Childhood*, 1972, S. 684 f.
- 71) Cole, R.J., and Paul, J. (1966). The effects of erythropoietin on haem synthesis in mouse yolk sac and cultured foetal liver cells. *Journal of Embryology and Experimental Morphology*, 15, 245.
- 72) Basch, R.S. (1972). Hemoglobin synthesis in short-term cultures of human fetal hemopoietic tissues. *Blood*, 39, 530.

- 73) Expression of erythropoietin by the human placenta, Conrad et al., Magee-Womens Research Institute and Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Pittsburgh, The FASEB Journal, Vol 10, Mai 1996, S.765 f.,
- 74) Del Valle, C. O., Mosher, M. D., and Conrad, K. P. (1993) Serum immunoreactive erythropoietin and red blood cell mass during pregnancy in conscious rats. *Am. J. Physiol.* 265 ,R399-R403
- 75) Huch, R., and Huch, A. (1993) Maternal and fetal erythropoietin: physiological aspects and clinical significance. *Ann. Med.* 25,289-293
- 76) Evers IM, de Valk HW & Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 5 April 2004;. doi:10.1136/bmj.38043.583160.EE.
- 77) Gabbe SG & Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 857–868.
- 78) Jensen DM, Damm P, Molsted-Pedersen L et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population based study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2819–2823.
- 79) MacIntosh* MCM, Fleming KM, Bailey J A et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 and type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 16 June 2006;. doi:10.1136/bmj. 38856.692986.AE.
- 80) Casson IF, Clarke CA, Howard CV et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 315: 275–278.
- 81) Lauenborg* J, Mathiesen E, Ovesen P et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1385–1389.
- 82) Rackham O, Paize F & Weindling AM. Cause of death in infants of women with pregestational diabetes mellitus and the relationship with glycaemic control. *Postgrad Med* 2009; 121: 26–32.
- 83) Increased Erythropoiesis and Elevated Erythropoietin in Infants Born to Diabetic Mothers and Hyperinsulinemic Rhesus Fetuses, Widness et al, *Journal Clin. Invest.- The American Society for Clinical Investigations, Inc.*, März 1981, Vol.67, S. 640
- 84) Influence of maternal diabetes mellitus on fetal iron status. A.M.Verner et al., *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal*, September 2007, F399-F401
- 85) Löslicher Transferrinrezeptor in Kombination mit Ret-H_e -Stellenwert zur weiterführenden Diagnostik eines Eisenmangels, Dr.R.Siegmund, http://www.labor-suhl.de/fileadmin/redaktion/Labor_Suhl/Laborinfo/Artikel_Eisenmangel.pdf
- 86) Influence of maternal diabetes mellitus on fetal iron status. A.M.Verner et al., *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal*, September 2007, F399-F401)
- 87) Teramo K, Kari M A, Eronen M. *et al* High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004. 471695–1703.1703.
- 88) Rollins M D, Maxwell A P, Afrasiabi M. *et al* Cord blood erythropoietin, pH, PaO₂ and haematocrit following caesarean section before labour. *Biol Neonate* 1993. 63147–152.152.

- 89) Influence of maternal diabetes mellitus on fetal iron status. A.M.Verner et al., *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal*, September 2007, F399-F401
- 90) Obstetric problems in diabetic pregnancy-The role of fetal hypoxia. K.Teramo et al., *Best practise and Research Clinical Endocrinology nad Metabolism* 24 (2010) 663-671, S.663 f.
- 91) Kakuya F, Shirai M, Takase M et al. Effect of hypoxia on amniotic fluid erythropoietin levels in fetal rats. *Biol Neonate* 1997; 72: 118–124.
- 92) Teramo*KA & Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations:markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology* 2009; 95: 105–116.
- 93) Petry CD, Eaton MA, Wobken JD et al. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1992; 121: 109–114.
- 94) OlofssonP, IngemarssonI & SolumT. Fetal distress during labour in diabetic pregnancy. *BrJ Obstet Gynecol* 1986 ;93: 1067– 1071.
- 95) Bradley RJ, Nicolaidis KH, Brudenell JM & Campbell S. Early diagnosis of chronic fetal hypoxia in diabetic pregnancy. *BMJ* 1988; 296: 94–95.
- 96) Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA et al. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113: 345–353.
- 97) YliBM, Källén K, Stray-PedersenB & Amer-WåhlinI. Intrapartum fetal ECG and diabetes. *JMatern Fetal Neonatal Med* 2008; 21: 231-238
- 98) Ditzel J & Standl E. The oxygen transport system of red blood cells during diabetic ketoacidosis and recovery. *Diabetologia* 1975; 11: 255–260.
- 99) Moritz KM, Lim GB & Wintour EM. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol* 1997; 272: R1829–R1844.
- 100) Dame C, Bartmann P, Wolber E et al. Erythropoietin gene expression in different areas of the developing human central nervous system. *Dev Brain Res* 2000; 125: 69–74.
- 101) Davis* LE, Widness JA & Brace RA. Renal and placental secretion of erythropoietin during anemia or hypoxia in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1764–1770.
- 102) WidnessJA, SusaJB, GarciaJFetal. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981; 67: 637–642.
- 103) Teramo* KA, Widness JA, Clemons GK et al. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 710–716.
- 104) Salvesen DR, Brudenell JM, Snijders RJ et al. Fetal erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 88–94.
- 105) Teramo*K, KariMA, Eronen Metal. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004; 47: 1695–1703.
- 106) Georgieff MK, Landon MB, Mills MM et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr* 1990; 117: 455–461.
- 107) Obstetric problems in diabetic pregnancy-The role of fetal hypoxia. K.Teramo et al., *Best practise and Research Clinical Endocrinology nad Metabolism* 24 (2010) 663-671, S. 666 f.)

- 108) Kjos SL, Leung A, Henry OA et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1532_1539.)
- 109) Östlund E & Hanson U. Antenatal nonstress test in complicated and uncomplicated pregnancies in type 1 diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 21: 13–18.
- 110) Salvesen DR, Higuera MT, Brudenell JM et al. Doppler velocimetry and fetal heart rate studies in nephrotic diabetics. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1297–1303.
- 111) Salvesen DR, Higuera MT, Mansur CA et al. Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 645-652.
- 112) Salvesen DR, Higuera MT, Brudenell JM et al. Doppler velocimetry and fetal heart rate studies in nephrotic diabetics. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1297–1303.
- 113) Pietryga M, Brazert J, Wender-Ozegowska E et al. Abnormal uterine Doppler is related to vasculopathy in pregestational diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 2496–2500.
- 114) Salvesen DR, Higuera MT, Mansur CA et al. Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 645–652.
- 115) Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM & Nicolaidis KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 227–233.
- 116) Wong SF, Chan FY, Cincotta RB et al. Use of umbilical artery Doppler velocimetry in the monitoring of pregnancy in women with pre-existing diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 302–306.
- 117) TanAE, NorizahWM, RahmanHA et al. Umbilical artery resistance index in diabetic pregnancies: the associations with fetal outcome and neonatal septal hypertrophic cardiomyopathy. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 296–301.
- 118) Kofinas AD, Penry M & Swain M. Uteroplacental Doppler flow velocity waveform analysis correlates poorly with glycemic control in diabetic pregnant women. *Am J Perinatol* 1991; 8: 273–277.
- 119) Johnstone FD, Steel JM, Haddad NG et al. Doppler umbilical artery flow velocity waveforms in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 135–140.
- 120) Voutilainen PJ, Widness JA, Clemons GK et al. Amniotic fluid erythropoietin predicts fetal distress in Rh-immunized pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 429–434.
- 121) Teramo KA, Hiilesmaa VK, Schwartz R et al. Amniotic fluid and cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by preeclampsia, pregnancy-induced hypertension and chronic hypertension. *J Perinat Med* 2004; 32: 240–247.
- 122) Teramo K, KariMA, Eronen M et al. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004; 47: 1695–1703.
- 123) Obstetric problems in diabetic pregnancy-The role of fetal hypoxia.

- K.Teramo et al., Best practise and Research Clinical Endocrinology nad Metabolism 24 (2010) 663-671, S. 666 f.)
- 124) Milley JR. Effect of insulin on the distribution of cardiac output in the fetal lamb. *Pediatr Res* 1987; 22: 168–172.
 - 125) Obstetric problems in diabetic pregnancy-The role of fetal hypoxia. K.Teramo et al., Best practise and Research Clinical Endocrinology nad Metabolism 24 (2010) 663-671, S. 666 f.
 - 126) Erythropoietin in Brain Development and Beyond, Mawadda Alnaeeli et al., Molecular Medicine Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-1822, USA, *Anatomy Research International* Volume 2012 (2012), Article ID 9532649
 - 127) Role of erythropoietin in the brain, Constance Tom Noguchi et al., *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 November; 64(2): 159–171. Published online 2007 May 4, S 159 f.
 - 128) Quelle FW, Wang D, Nosaka T, et al. Erythropoietin induces activation of Stat5 through association with specific tyrosines on the receptor that are not required for a mitogenic response. *Mol Cell Biol* 1996;16(4):1622–31.
 - 129) Zhao W, Kitidis C, Fleming MD, Lodish HF, Ghaffari S. Erythropoietin stimulates phosphorylation and activation of GATA-1 via the PI3-kinase/AKT signaling pathway. *Blood* 2006;107(3):907–15
 - 130) Role of erythropoietin in the brain, Constance Tom Noguchi et al., *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007 November; 64(2): 159–171. Published online 2007 May 4, S 159 f.
 - 131) Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996;8(4):666–76.
 - 132) Prass K, Scharff A, Ruscher K, et al. Hypoxia-induced stroke tolerance in the mouse is mediated by erythropoietin. *Stroke* 2003;34(8):1981–6.
 - 133) Warnecke C, Zaborowska Z, Kurreck J, et al. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1alpha and HIF-2alpha (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2alpha target gene in Hep3B and Kelly cells. *Faseb J* 2004;18(12):1462–4.
 - 134) Bunn HF. New agents that stimulate erythropoiesis. *Blood.* 2006
 - 135) Studer L, Csete M, Lee SH, et al. Enhanced proliferation, survival, and dopaminergic differentiation of CNS precursors in lowered oxygen. *J Neurosci* 2000;20(19):7377–83.
 - 136) Wang L, Zhang ZG, Zhang RL, et al. Neurogenin 1 mediates erythropoietin enhanced differentiation of adult neural progenitor cells. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26(4):556–64.
 - 137) Juul SE, Anderson DK, Li Y, Christensen RD. Erythropoietin and erythropoietin receptor in the developing human central nervous system. *Pediatr Res* 1998;43(1):40–9.
 - 138) Marti HH, Wenger RH, Rivas LA, et al. Erythropoietin gene expression in human, monkey and murine brain. *Eur J Neurosci* 1996;8(4):666–76.
 - 139) Wu H, Liu X, Jaenisch R, Lodish HF. Generation of committed erythroid BFU-E and CFU-E progenitors does not require erythropoietin or

- the erythropoietin receptor. *Cell* 1995;83(1):59–67.
- 140) Lin CS, Lim SK, D'Agati V, Costantini F. Differential effects of an erythropoietin receptor gene disruption on primitive and definitive erythropoiesis. *Genes Dev* 1996;10(2):154–64.
 - 141) Yu X, Shacka JJ, Eells JB, et al. Erythropoietin receptor signalling is required for normal brain development. *Development* 2002;129(2):505–16.
 - 142) Knabe W, Knerlich F, Washausen S, et al. Expression patterns of erythropoietin and its receptor in the developing midbrain. *Anat Embryol (Berl)* 2004;207(6):503–12.
 - 143) Tsai PT, Ohab JJ, Kertesz N, et al. A critical role of erythropoietin receptor in neurogenesis and post- stroke recovery. *J Neurosci* 2006;26(4):1269–74.
 - 144) Yu X, Lin CS, Costantini F, Noguchi CT. The human erythropoietin receptor gene rescues erythropoiesis and developmental defects in the erythropoietin receptor null mouse. *Blood* 2001;98 (2):475–7.
 - 145) Suzuki N, Ohneda O, Takahashi S, et al. Erythroid-specific expression of the erythropoietin receptor rescued its null mutant mice from lethality. *Blood* 2002;100(7):2279–88.
 - 146) Juul, S. E., Harcum, J., Li, Y. et al. (1997) Erythropoietin is present in the cerebrospinal fluid of neonates. *J. Pediatr.* 130, 428–430
 - 147) Juul, S. E., Stallings, S. A. and Christensen, R. D. (1999) Erythropoietin in the cerebrospinal fluid of neonates who sustained CNS injury. *Pediatr. Res.* 46, 543–547
 - 148) Erythropoietin and the brain: from neurodevelopment to neuroprotection, M.Buemi et al., *Clinical science* 2002, Vol. 103, S. 277.
 - 149) Juul, S. E., Stallings, S. A. and Christensen, R. D. (1999) Erythropoietin in the cerebrospinal fluid of neonates who sustained CNS injury. *Pediatr. Res.* 46, 543–547
 - 150) Marti, H. H., Gassman, M., Wenger, R. H. et al. (1997) Detection of erythropoietin in human liquor: intrinsic erythropoietin production in the brain. *Kidney Int.* **51**, 416–418
 - 151) Buemi, M., Allegra, A., Corica, F. et al. (2000) Intravenous recombinant erythropoietin does not increase erythropoietin in cerebrospinal fluid. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15, 422–423
 - 152) Brines, M. L., Ghezzi, P., Keenan, S. et al. (2000) Erythropoietin crosses the blood–brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 10526–10531
 - 153) Rekombinantes humanes Erythropoietin bei renaler Anämie. Schaefer, Heidland, *Deutsches Ärzteblatt März* 1989, Nr. 86, Heft 11, S. 34–35
 - 154) Brines, M. L., Ghezzi, P., Keenan, S. et al. (2000) Erythropoietin crosses the blood–brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97, 10526–10531
 - 155) Yamaji, R., Okada, T., Moriya, M. et al. (1996) Brain capillary endothelial cells express two forms of erythropoietin receptor mRNA. *Eur. J. Biochem.* 239, 494–500
 - 156) Nakamura, T., Ebihara, I., Shimada, N. and Koide, H. (1998) Elevated levels of erythropoietin in cerebrospinal fluid of depressed patients. *Am. J. Med. Sci.* 315, 199–201
 - 157) Moreno, F., Sanz-Guajardo, D., Lopez Gomez, J. M. et al. (2000)

- Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 11, 335–342
- 158) Nissenson, A. R. (1992) Epoetin and cognitive function. *Am. J. Kidney Dis.* 20, 21–24
- 159) Pickett, J. L., Theberege, D. C., Brown, W. S. et al. (1999) Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am. J. Kidney Dis.* 33, 1122–1130
- 160) Erythropoietin and the brain: from neurodevelopment to neuroprotection, M. Buemi et al., *Clinical science* 2002, Vol. 103, S. 278
- 161) Konishi, Y., Chui, D. H., Hirose, H., Kunishita, T. and Tabira, T. (1993) Trophic effect of erythropoietin and other hematopoietic factors on central cholinergic neurons *in vitro* and *in vivo*. *Brain Res.* 609, 29–35
- 162) Konishi, Y., Chui, D. H., Hirose, H., Kunishita, T. and Tabira, T. (1993) Trophic effect of erythropoietin and other hematopoietic factors on central cholinergic neurons *in vitro* and *in vivo*. *Brain Res.* 609, 29–35
- 163) Tabira, T., Konishi, Y. and Gallyas, Jr, F. (1995) Neurotrophic effect of hematopoietic cytokines on cholinergic and other neurons *in vitro*. *Int. J. Dev. Neurosci.* 13, 241–252
- 164) Dissertation: Steigerung der Bildung des Beta- Amyloid Peptids durch Protein-vermittelte Genese cholesterin-reicher Membrandomänen. Sabine Mathiesen aus dem Institut für klinische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München 2009, S.10
- 165) Identification of a neurotropic Sequence in Erythropoietin. Campana, Misasi, O'Brien, *International Journal of Molecular Medicine* 1998 Vol. 1, Nr. 1, S235-276
- 166) Campana, W. M., Misasi, R. and O'Brien, J. S. (1998) Identification of a neurotrophic sequence in erythropoietin. *Int. J. Mol. Med.* 1, 235–241
- 167) Tabira, T., Konishi, Y. and Gallyas, Jr, F. (1995) Neurotrophic effect of hematopoietic cytokines on cholinergic and other neurons *in vitro*. *Int. J. Dev. Neurosci.* 13, 241–252
- 168) Campana, W. M., Misasi, R. and O'Brien, J. S. (1998) Identification of a neurotrophic sequence in erythropoietin. *Int. J. Mol. Med.* 1, 235–241
- 169) Benveniste, H., Drejer, J., Schousboe, A. and Diemer, N. H. (1984) Elevation of extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J. Neurochem.* 43, 1369–1374
- 170) Drejer, J., Benveniste, H., Diemer, N. H. and Schousboe, A. (1985) Cellular origin of ischemia-induced glutamate release from brain tissue *in vivo* and *in vitro*. *J. Neurochem.* 45, 145–151
- 171) Choi, D. W. and Rothman, S. M. (1990) The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. *Annu. Rev. Neurosci.* 13, 171–182
- 172) Morishida, E., Masuda, S., Nagao, M. et al. (1997) Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons and erythropoietin prevents *in vitro* glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience* 76, 105–116
- 173) Erregungs.-Toxizität und Neurotransmitter: Neurologische Störungen durch Nahrungsadditiva. Peter Rasler, *Zeitschrift für Naturheilkunde* 23.06.2004
- 174) Lewczuk, P., Hasselblatt, M., Kamrowski-Kruck, H., Heyer, A., Unzicker, C., Siregn, A. L. and Ehrenreich, H. (2000) Survival of

- hippocampal neurons in culture upon hypoxia: effect of erythropoietin. *Neuroreport* **11**, 3485–3488
- 175) Medizinische Embryologie, Thomas W. Sadler, 10. Auflage, Thieme Verlag, S. 104 f.
- 176) Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. G. Desoye, *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2003, 13 (4) Ausgabe für Österreich, 26-33.
- 177) Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. G. Desoye, *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2003, 13 (4) Ausgabe für Österreich, 26-33.
- 178) Goldman-Wohl D, Yagel S. Regulation of trophoblast invasion: from normal implantation to pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 187: 233–8.
- 179) Chakraborty C, Gleeson LM, McKinnon T, Lala PK. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 116–24.
- 180) Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. G. Desoye, *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2003, 13 (4) Ausgabe für Österreich, 26-33.
- 181) Le Bouteiller P, Pizzato N, Barakonyi A, Solier C. HLA-G, pre-eclampsia, immunity and vascular events. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 219–34.
- 182) Zur funktionellen Bedeutung des löslichen Oberflächenantigens HLA-G in der Blastozystenkultur der assoziierten Reproduktion H. Juch, G.Dohr, *J. Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 3/2004 S.165-170.
- 183) Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. G. Desoye, *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2003, 13 (4) Ausgabe für Österreich, 26-33.
- 184) Expression of the Erythropoietin Receptor by Trophoblast Cells in the human Placenta, Benyo and Conrad, *Biology of reproduction* April 1, 1999 Vol. 60, No. 4, 861-870.
- 185) Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med.* 2003;9:677–684.
- 186) Maiese K, Chong ZZ, Hou J, Shang YC. Erythropoietin and oxidative stress. *Curr Neurovasc Res.* 2008;5:125–142.
- 187) Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod.* 2000;63:559–569.
- 188) Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 1997;277:1669–1672.
- 189) Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21:25–30.
- 190) Wang K, Jiang YZ, Chen DB, Zheng J. Hypoxia enhances FGF2- and VEGF-stimulated human placental artery endothelial cell proliferation: roles of MEK1/2/ERK1/2 and PI3K/AKT1 pathways. *Placenta.* 2009;30:1045–1051.
- 191) Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia inducible factor 1 is a basic helix-loop-helix PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:5510–5514.

- 192) Semenza GL. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:47–53.
- 193) Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol.* 1992;12:5447–5454.
- 194) Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, Semenza GL. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia inducible factor 1. *Mol Cell Biol.* 1996;16:4604–4613.
- 195) Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, Gassmann M, Gearhart JD, Lawler AM, Yu AY. Cellular and developmental control of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 α *Genes and Development.* 1998;12:149–162.
- 196) Expression of the Erythropoietin Receptor by Trophoblast Cells in the human Placenta, Benyo and Conrad, *Biology of reproduction* April 1, 1999 Vol. 60, No. 4, 861-870.
- 197) Troeger C, Holzgreve W, Ladewig A, Zhong XY, Hahn S. Examination of maternal plasma erythropoietin and activin A concentrations with regard to circulatory erythroblast levels in normal and preeclamptic pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2006;21:156–160.
- 198) Girsen A, Mäkilä K, Hiilesmaa V, Hämläinen E, Teramo K, Räsänen J. Umbilical artery erythropoietin and human fetal cardiovascular hemodynamics in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:e1–6. 467.
- 199) Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology.* 2009;95:105–116.
- 200) Rossert J, Eckardt KU. Erythropoietin receptors: their role beyond erythropoiesis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:1025–1028.
- 201) Fisher JW. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med.* 2003;228:1–14.
- 202) Van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Erythropoietin in cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2004;25:285–291.
- 203) Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:537–549.
- 204) Expression of the Erythropoietin Receptor by Trophoblast Cells in the human Placenta, Benyo and Conrad, *Biology of reproduction* April 1, 1999 Vol. 60, No. 4, 861-870.
- 205) Daiter E, Pampfer S, Yeung YG, Barad D, Stanley ER, Pollard JW. Expression of colony-stimulating factor-1 in the human uterus and placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:850–858.
- 206) Kanzaki H, Yui J, Iwai M, Imai K, Kariya M, Hatayama H, Mori T, Guilbert LJ, Wegmann TG. The expression and localization of mRNA for colony-stimulating factor (CSF)-1 in human term placenta. *Hum Reprod* 1992; 7:563–567.
- 207) Jokhi PP, Chumbley G, King A, Gardner L, Loke YW. Expression of the colony stimulating factor-1 receptor (c-fms product) by cells at the human uteroplacental interface. *Lab Invest* 1993; 68:308–320.

- 208) Saito S, Motoyoshi K, Saito M, Kato Y, Enomoto M, Nishikawa K, Morii T, Ichijo M. Localization and production of human macrophage colony-stimulating factor (hM-CSF) in human placental and decidual tissues. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12:101–107.
- 209) Jokhi PP, King A, Boocock C, Loke YW. Secretion of colony stimulating factor-1 by human first trimester placental and decidual cell populations and the effect of this cytokine on trophoblast thymidine uptake *in vitro*. *Mol Human Reprod* 1995; 10:2800–2807.
- 210) Jokhi PP, King A, Jubinsky PT, Loke YW. Demonstration of the low affinity subunit of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor (GM-CSF-R) on human trophoblast and uterine cells. *J Reprod Immunol* 1994; 26:147–164.
- 211) Jokhi PP, King A, Loke YW. Production of granulocyte—macrophage colony-stimulating factor by human trophoblast cells and by decidual large granular lymphocytes. *Hum Reprod* 1994; 9:1660–1669.
- 212) Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine* 1993; 5:81–88.
- 213) Saito S, Fukunaga R, Ichijo M, Nagata S. Expression of granulocyte colony-stimulating factor and its receptor at the fetomaternal interface in murine and human pregnancy. *Growth Factors* 1994; 10:135–143.
- 214) McCracken S, Layton JE, Shorter SC, Starkey PM, Barlow DH, Mardon HJ. Expression of granulocyte-colony stimulating factor and its receptor is regulated during the development of the human placenta. *J Endocrinol* 1996; 149:249–258.
- 215) Kauma S, Huff T, Krystal G, Ryan J, Takacs P, Turner T. The expression of stem cell factor and its receptor, c-kit in human endometrium and placental tissues during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1261–1266.
- 216) Expression of the Erythropoietin Receptor by Trophoblast Cells in the human Placenta, Benyo and Conrad, *Biology of reproduction* April 1, 1999 Vol. 60, No. 4, 861-870.
- 217) Saito S, Saito M, Enomoto M, Ito A, Motoyoshi K, Nakagawa T, Ichijo M. Human macrophage colony-stimulating factor induces the differentiation of trophoblast. *Growth Factors* 1993; 9:11–19.
- 218) Expression of the Erythropoietin Receptor by Trophoblast Cells in the human Placenta, Benyo and Conrad, *Biology of reproduction* April 1, 1999 Vol. 60, No. 4, 861-870.
- 219) Saito S, Saito M, Enomoto M, Ito A, Motoyoshi K, Nakagawa T, Ichijo M. Human macrophage colony-stimulating factor induces the differentiation of trophoblast. *Growth Factors* 1993; 9:11–19.
- 220) Expression of the Erythropoietin Receptor by Trophoblast Cells in the human Placenta, Benyo and Conrad, *Biology of reproduction* April 1, 1999 Vol. 60, No. 4, 861-870.
- 221) Anagnostou A, Lee ES, Kessimian N, Levinson R, Steiner M. Erythropoietin has a mitogenic and positive chemotactic effect on endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:5978–5982.
- 222) Carlini RG, Reyes AA, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis. *Kidney Int* 1995; 47:740–745.
- 223) Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erbenji T, Kotowski A. Fetal

- vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat* 1989; 136:190–203.
- 224) Dancis J, Jansen V, Brown GF, Gorstein F, Balis ME. Treatment of hypoplastic anemia in mice with placental transplants. *Blood* 1977; 50:663–670.
- 225) Neonatales Outcome in Fällen schwerer Präeklampsie in Abhängigkeit vom Entbindungszeitpunkt. Eine retrospektive Untersuchung .Dissertation, vorgelegt von Ruth Poglitsch Betreuer: ao. Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani, Medizinische Universität Graz
- 226) Neonatales Outcome in Fällen schwerer Präeklampsie in Abhängigkeit vom Entbindungszeitpunkt. Eine retrospektive Untersuchung .Dissertation, vorgelegt von Ruth Poglitsch Betreuer: ao. Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani, Medizinische Universität Graz
- 227) Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. G. Desoye, *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2003, 13 (4) Ausgabe für Österreich, 26-33.
- 228) Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine* 2002; 19: 103–12.
- 229) Le Bouteiller P, Pizzato N, Barakonyi A, Solier C. HLA-G, pre-eclampsia, immunity and vascular events. *J Reprod Immunol* 2003; 59: 219–34.
- 230) van Beck E, Peeters LL. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 233–9.
- 231) Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN. Genetics of pre-eclampsia. *Hypertension Pregn* 1993; 12: 1–23.
- 232) Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften. G. Desoye, *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2003, 13 (4) Ausgabe für Österreich, 26-33.
- 233) Erythropoietin concentration among patients with and without preeclampsia. Hershkovitz R et al., *Arch Gynecol Obstet* (4.August.2005) 273: 140-143.
- 234) Are maternal diabetes and preeclampsia independent stimulators of fetal erythropoietin production? Jazayeri A et al., Department of Obstetrics and Gynecology, University of South Florida College of Medicine, Tampa USA, *Am J Perinatol*, 1998; (10):577-580, Thieme Journals, PMID: 9926879
- 235) Erythropoietin umbilical serum levels during labor in women with preeclampsia, diabetes and preterm labor. Mamopoulos et al., First Department of Pediatrics, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece, *Am J Perinatol*. 1994 Nov;11(6):427-429, Thieme journals
- 236) Erythropoietin umbilical serum levels during labor in women with preeclampsia, diabetes and preterm labor. Mamopoulos et al., First Department of Pediatrics, Aristotelian University of Thessaloniki, Greece, *Am J Perinatol*. 1994 Nov;11(6):427-429, Thieme journals
- 237) Erythropoietin in preeclampsia., Kaupke CJ et al., department of Medicine, University of California, Irvine, Orange, *Obstet Gynecol*. 1997 Nov;78 (5 Pt 1):795-799.
- 238) Erythropoietin concentration among patients with and without preeclampsia. Hershkovitz R et al., *Arch Gynecol Obstet* (4.August.2005) 273: 140-143.

- 239) Erythropoietin concentration among patients with and without preeclampsia. Hershkovitz R et al., Arch Gynecol Obstet (4.August.2005) 273: 140-143.
- 240) Lurie S, Mame Y (2000) Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 93: 185-292
- 241) Kashiwagi M, Breymann C, Huch A (2002) Hypertension in pregnancy with renal anemia after recombinant human erythropoietin (thEpo) therapy. Arch Gynecol Obstet 267: 54-56.
- 242) Erythropoietin concentration among patients with and without preeclampsia. Hershkovitz R et al., Arch Gynecol Obstet (4.August.2005) 273: 140-143.
- 243) Hypertension in a pregnancy with renal anämia after recombinant human erythropoietin (rhEpo) therapy, M. Kashiwagi, C. Breymann, et al., Arch Gynecol Obstet (2002) 267:54-56.
- 244) Hypertension in a pregnancy with renal anämia after recombinant human erythropoietin (rhEpo) therapy, M. Kashiwagi, C. Breymann, et al., Arch Gynecol Obstet (2002) 267:54-56.
- 245) Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology*. 2009;95(2):105–116.
- 246) Nakamura MU, Alexandre SM, dos Santos JFK, et al. Obstetric and perinatal effects of active and/or passive smoking during pregnancy. *Sao Paulo Medical Journal*. 2004;122(3):94–98.
- 247) Umbilical Cord Serum Erythropoietin Levels and Maternal smoking in Pragnancy, Soner S et al., Scientific World journal 2012;
- 248) Umbilical Cord Serum Erythropoietin Levels and Maternal smoking in Pragnancy, Soner S et al., Scientific World journal 2012;
- 249) Jones PJH, Leichter J, Lee M. Placental bood flow in rats fed alcohol before and during gestation. *Life Sci* 1981; 29; 1153-9.
- 250) Henderson GI, Patwardhan RV, McLeroy S, Schenker S. Inhibition of placental amino acid uptake in rats following acute and chronic ethanol exposure. *Alcoholism (NY)* 1982; 6: 495-505.
- 251) Kennedy LA. Changes in term mouse placenta associated with maternal alcohol consumption and fetal growth deficits. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 518-22.
- 252) Mukherjee AB, Hodgen GD. Maternal alcohol exposure induces transient impairment of umbilical circulation and fetal hypoxia in monkeys. *Science* 1982; 218: 700-2.
- 253) Maternal alcohol abuse is associated with elevated fetal Erythropoietin levels. Halmesmäki e., Teramo K., Widness J., *Obstetrics and Gynecology*, Vol.76, August 1990, Nr.2, S.219-222.
- 254) Waltman R, Iniquez ES. Placental transfer and ist elimination at term. *Obstet Gynecol* 1972;40:180-5.
- 255) Maternal alcohol abuse is associated with elevated fetal Erythropoietin levels. Halmesmäki e., Teramo K., Widness J., *Obstetrics and Gynecology*, Vol.76, August 1990, Nr.2, S.219-222.
- 256) Meberg A, Haga P, Sande H, Foss OP. Smoking during pregnancy-hematological observations in newborn. *Acta Pediatr Scand* 1979;68:731-4.
- 257) Widness JA, Clemons GK, Garcia JF, Oh W, Schwartz R. Increased immunoreactive erythropoietin in cord serum after laor. *Am J Obstet*

- Gynecol.
- 258) Maternal alcohol abuse is associated with elevated fetal Erythropoietin levels. Halmesmäki e., Teramo K., Widness J., *Obstetrics and Gynecology*, Vol.76, August 1990, Nr.2, S.219-222.
 - 259) Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH, Dallman PR. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to „available oxygen“ in anemia of prematurity. *J Pediatr* 1984;105:793-8.
 - 260) Shannon RG, Burmeister LF, Johnson K, James T, Miller J, Cordle DG, et al. AS-1 red cells for neonatal transfusions: a randomized trail assessing donor exposure and safety. *Transfusion* 1996;36:873-8.
 - 261) Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. *Am J Dis Child* 1991; 145: 904-11.
 - 262) Strauss RG. Redblood cell transfusion practices in the neonate. *Clin perinatol* 1995; 22:641-55.
 - 263) Levy GJ. Strauss RG, Hume H, Schloz L, Albanese MA, Blazina J, et al. National survey of neonatal transfusion practices, I:red blood cell therapy. *Pediatrics* 1993;91:523-9.
 - 264) Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH, Dallman PR. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to „available oxygen“ in anemia of prematurity. *J Pediatr* 1984;105:793-8.
 - 265) Shannon K. Recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. *Clin Perinatol* 1995;22:627-40.
 - 266) Strauss RG. Transfusion therapy in neonates. *Am J Dis Child* 1991; 145: 904-11.
 - 267) Shannon RG, Burmeister LF, Johnson K, James T, Miller J, Cordle DG, et al. AS-1 red cells for neonatal transfusions: a randomized trail assessing donor exposure and safety. *Transfusion* 1996;36:873-8.
 - 268) Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: results of a double blind, placebo controlled study. *Pediatrics* 1994; 93 (6 Pt 1):918-23
 - 269) Chen JY, Wu TS, Chanlai SP. Recombinant human erythropoietin in traetment of anemia pramaturity. *Am J Perinatol* 1995;12:314-8.
 - 270) Phibbs RH. Potential for traetment of anemia of prematurity with recombinant human erythropoietin. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:140-5.
 - 271) Dallman PR. Anemia of prematurity: the prospects for avoiding blood transfusion by treatment with recombinant human erythropoietin. *Adv Pediatr.* 1993;40:385-403.
 - 272) Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 1997;131:661-5.
 - 273) Ohls RK, Harcum J, Li Y Davila G, Christensen RD. Serum erythropoietin concentrations fail to increase after significant phlebotomy losses in ill preterm infants. *J Perinatol* 1997;17:465-7.
 - 274) Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1996; 129:680-7.
 - 275) Shireman TI, Hilsenrath PE, Strauss RG, Widness Ja, Mutnick AH. Recombinant human erythropoietin vs transfusion in the treatment of

- anemia of prematurity. A cost benefit analysis. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148:582-8.
- 276) Ohls Rk, Osborne KA, Christensen RD. Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomized, placebo controlled trail (see comments). J Pediatr 1995;126:421-6.
- 277) Fain J, Hilsenrath P, Widness JA, Strauss RG, Mutnick AH. A cost analysis comparing erythropoietin and red cell transfusion in the treatment of anemia of prematurity. Transfusion 1995;35:936-43.
- 278) Meyer MP, Haworth C, McNeil L. Is the use of recombinant human erythropoietin in anemia of prematurity cost effective? S Afr Med J 1996;86:251-3.
- 279) Erythropoietin treatment of Erythropoietin-Deficient Anemia without renal disease during pregnancy. Harris S., et al., Obstetric and Gynecology, Vol. 87, Part 2, May 1996, S. 812- 814.
- 280) Erythropoietin treatment of Erythropoietin-Deficient Anemia without renal disease during pregnancy. Harris S., et al., Obstetric and Gynecology, Vol. 87, Part 2, May 1996, S. 812- 814
- 281) Erythropoietin treatment of Erythropoietin-Deficient Anemia without renal disease during pregnancy. Harris S., et al., Obstetric and Gynecology, Vol. 87, Part 2, May 1996, S. 812- 814.
- 282) Intravenous iron therapy für severe pregnancy anemia with high erythropoietin levels. Nicola Carretti et al., Obstetrics and Gynecology Vol. 90, Nr.4, Part 2, Oktober 1997, S.650-653.
- 283) Intravenous iron therapy für severe pregnancy anemia with high erythropoietin levels. Nicola Carretti et al., Obstetrics and Gynecology Vol. 90, Nr.4, Part 2, Oktober 1997, S.650-653.