

**Diplomarbeit**

**VERGIFTUNGEN UND TOXINE – AUSWIRKUNGEN IN  
SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT**

eingereicht von

**Ines Pfeffer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Lehrstuhl für Pharmakologie**

unter der Anleitung von

Univ.- Prof i.R. Mag. pharm. Dr. phil. Eckhard Beubler

Univ.- Prof. Dr. med. univ. Josef Donnerer

Graz, am 16.07.2018

*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 16.07.2018*

*Ines Pfeffer, eh*

## **Danksagungen**

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Beubler und meinem Zweitbetreuer Prof. Donnerer für ihre Unterstützung bei meiner Diplomarbeit bedanken.

Ich möchte auch meinen Eltern einen großen Dank aussprechen, dass sie mir das Medizinstudium ermöglicht und mich immer wieder ermutigt haben.

Ein besonderer Dank gilt meiner Tochter und ihrem Papa, meinem Lebensgefährten, für die Zeit, in der sie mich entbehren konnten, sowie meiner guten Freundin Toni Zernatto für den finalen Motivationsschub.

## Zusammenfassung

Ausgehend von den Grundlagen der Toxikologie befasst sich diese Diplomarbeit speziell mit der Entwicklungstoxikologie. Hierfür werden sowohl die physiologischen Vorgänge während der Schwangerschaft – Veränderungen im weiblichen Körper, die Embryonal- und Fetalentwicklung sowie Aufbau und Struktur der Plazenta – als auch während der Stillzeit – die laktierende Brust und Muttermilch – besprochen. Außerdem wird auf fundamentale Wirkmechanismen von Giftstoffen, Toxinen, Arzneimitteln, Genussmitteln, Drogen, Industriechemikalien und Umweltbelastungen während dieser beiden Perioden eingegangen.

Kernfrage der Arbeit ist, welche Substanzen sich toxisch auf die Entwicklung eines Embryos, Fetus und Säuglings auswirken. Zudem wird untersucht, ob und wie stark Stoffe, die für den Erwachsenen als ungefährlich einzustufen sind, sich entwicklungstoxisch beim Kind entfalten. Methodisch basiert die Arbeit auf einer Analyse der Grundlagenliteratur in Referenz zu den neuesten wissenschaftlichen Publikationen zu den einzelnen als kritisch einzustufenden Substanzen, besonderes Augenmerk wurde dabei auf jüngst veröffentlichte Studien in Pubmed® gelegt.

Näher betrachtet wurden die Grundlagen und Auswirkungen verschiedener Stoffe während Schwangerschaft und Stillzeit: So führen z. B. Tabak- und Cannabisrauch aufgrund der Stoffe Kohlenmonoxid, Nikotin und THC zu intrauterinen Wachstumsretardierungen und niedrigem Geburtsgewicht. Alkohol hingegen löst bei chronischem Abusus das Fetale Alkoholsyndrom aus. Bei den Arzneimitteln Acetylsalicylsäure und Paracetamol werden keine entwicklungstoxikologischen Auswirkungen beobachtet. Schlangengift und Knollenblätterpilze als Vertreter von tierischen und pflanzlichen Giften, kommen generell eher selten vor und führen zu intrauterinem Fruchttod. Die Schwermetalle Quecksilber und Blei wirken sich extrem toxisch auf das sich entwickelnde Gehirn aus. Für die Stillzeit liegen oft keine Daten vor. Bezüglich Genussmitteln wie Alkohol, Rauchen und erhöhtem Kaffeegenuss wird grundsätzlich empfohlen, diese zu vermeiden.

Prinzipiell ist zu sagen, dass sich die schädigenden Wirkungen in Grenzen halten, wenn die potentiellen Gefahren für heranwachsende Menschen beachtet werden, die von Stoffen ausgehen, mit welchen man alltäglich in Berührung kommt. „Schwerwiegende Folgen haben nur hohe Konzentrationen der einzelnen Stoffe.

## **Abstract**

The thesis discusses the fundamentals of toxicology, especially the toxicology of development. Therefore, the main processes of pregnancy – transformation of the female body, embryonic and fetal development and form and structure of the placenta –and lactation period – transformation of the female breast and breast milk – are discussed. Furthermore, the mechanism of action from toxins, pharmaceuticals, drinks and tobacco, drugs, chemicals and environmental pollution in pregnant and nursing mothers is examined in detail.

The key question of the thesis discusses which substances have a toxic impact on the development of the embryo, fetus and infant. Moreover, the question includes substances which are non-toxic in adults but may have a poisonous effect on the development of babies.

Basic knowledge was taken from specialized literature and the summarized information is provided within the thesis. The database Pubmed® was used gathering latest information concerning the state of art on the topic. Suitable studies were analysed and reviewed.

The main part uses examples for describing effects of substances during pregnancy and breastfeeding. Tobacco smoke and cannabis include the substances carbon monoxide, nicotine and tetrahydrocannabinol which cause intrauterine growth restriction and low birth weight. Chronic alcohol abuse provokes the fetal alcoholic syndrome. The painkiller acetylsalicylic acid and paracetamol do not show consequences on the development. The exposure of snake venom and death cap are rare but cause intrauterine fetal death. Heavy metals such as mercury and lead are very toxic and effect on the developing brain. There is little evidence for the breastfeeding period but substances such as alcohol, cigarettes and caffeine should be avoided.

The potential danger of daily used substances on a developing person is rather not very high. Only high concentrations of substances in the fetal organism can cause serious consequences.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	1
2 Material und Methoden .....	2
3 Allgemeines zu Vergiftungen und Toxinen .....	3
3.1.1 Akute Vergiftungen .....	5
3.1.2 Chronische Vergiftungen .....	9
4 Entwicklungstoxikologie .....	11
4.1.1 Gesetzmäßigkeiten nach Wilson .....	13
4.1.2 Verlaufsformen der Embryonalentwicklung .....	15
5 Schwangerschaft .....	17
5.1.1 Anatomie und Physiologie in der Schwangerschaft .....	17
5.1.2 Kinetik in der Schwangerschaft .....	18
5.1.3 Embryonalentwicklung .....	18
5.1.4 Plazentafunktion .....	21
5.1.5 Vergiftungen und Toxine .....	23
5.1.6 Genussmittel und Drogen .....	24
5.1.7 Industriechemikalien und Umweltbelastungen .....	26
6 Stillzeit .....	29
6.1.1 Übergang von Fremdsubstanzen in die Muttermilch .....	30
6.1.2 Genussmittel und Drogen .....	31
6.1.3 Pflanzliche Toxine .....	31
6.1.4 Industriechemikalien und Umweltbelastungen .....	31
7 Ergebnisse .....	33
7.1 Vergiftungen und Toxine .....	33
7.1.1 Kohlenmonoxid .....	34
7.1.2 Acetylsalicylsäure .....	35
7.1.3 Paracetamol .....	36
7.1.4 Tierische Gifte – Schlangengifte .....	37

7.1.5	Pflanzliche Gifte – Pilze .....	39
7.2	Genussmittel und Drogen.....	40
7.2.1	Alkohol.....	41
7.2.2	Tabakrauch – Nikotin.....	47
7.2.3	Coffein .....	50
7.2.4	Methamphetamine – Crystal Meth.....	51
7.2.5	Cannabis.....	53
7.3	Industriechemikalien und Umweltbelastungen .....	54
7.3.1	Quecksilber.....	55
7.3.2	Blei.....	56
8	Diskussion.....	58
9	Literaturverzeichnis .....	60

## Glossar und Abkürzungen

AKH	Allgemeines Krankenhaus
ARBD	Alcohol Related Birth Defects
ARND	Alcohol Related Neurodevelopmental Disorder
ASS	Acetylsalicylsäure
BZW	Beziehungsweise
CO	Kohlenmonoxid
D. H.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinacid
FAS	Fetales Alkoholsyndrom
FASD	Fetal Alcohol Spectrum Disorder
LD	letale Dosis
LSD	Lysergsäurediethylamid
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration
NACL	Natriumchlorid
NAS	neonatales Abstinenzsyndrom
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
RNA	Ribonukleinsäure
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SSW	Schwangerschaftswoche
THC	Tetrahydrocannabinol
USA	United States of America
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kritische Phasen der pränatalen Entwicklung des Menschen [5].....	14
Abb. 2: Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pränataltoxikologie [5].....	15
Abb. 3: Ultraschallbild eines normal entwickelten Fetus in der 11. Schwangerschaftswoche [eigene Quelle] .....	21
Abb. 4: Schematische Darstellung der Plazenta [50] .....	22
Abb. 5: Laktierende weibliche Brust [51] .....	29
Abb. 6: Kraniofaziale Merkmale des FAS [27] .....	44

## **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Akute versus chronische Toxizität [1] .....	10
Tab. 2: MAK-Werte und Schwangerschaft: MAK-Werte-Liste [5] .....	27
Tab. 3: Spektrum der Alkoholembryopathie [26] .....	46

# 1 Einleitung

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der toxikologischen Wirkung verschiedenster Stoffe auf den Menschen während der Fetal- und Embryonalzeit, sowie auf das Neugeborene und den Säugling durch das Trinken von Muttermilch. Ebenfalls wird jeweils die schwangerschaftsbedingte Veränderung der Mutter mit einbezogen. Dazu wird zuerst die Toxikologie erläutert. Danach wird kurz auf den weiblichen Körper während der Schwangerschaft, die Embryonalentwicklung, die Entwicklung und Funktion der Plazenta sowie auf physiologische Prozesse von Mutter und Kind während der Stillzeit eingegangen, um die Grundlagen der eigentlichen Thematik zu klären.

Speziell wird anschließend darauf eingegangen, welche Auswirkungen toxische Substanzen auf den Menschen während der Schwangerschaft haben, und zwar auf die Mutter, den Embryo/Fetus und in der Stillzeit auf Mutter und Baby. Ausführlicher werden jene Stoffe besprochen, denen im klinischen Alltag die höchste Relevanz zukommt.

## 2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Literaturrecherche lag das Hauptaugenmerk auf der intensiven Auseinandersetzung mit Intoxikationen während Schwangerschaft und Stillzeit. Als wichtiger Faktor dabei, sollte vor allem auch die Wirkung von Alkohol und Tabakkonsum untersucht werden. Ausgehend von dieser Zielsetzung wurde die Thematik aufgegriffen und um weitere mögliche Vergiftungen erweitert. Hauptaugenmerk wird weniger auf Intoxikationen der Mutter selbst gelegt, sondern auf Schädigungen des Embryos, Fetus und Säuglings durch Stoffe, die für einen Erwachsenen in der Regel keine oder nur geringe toxische Auswirkungen haben.

Die Darstellung der theoretisch erforderlichen Grundlagen erfolgte anhand von Fachbüchern. Außerdem wurden diese Themen vertieft studiert und dementsprechend niedergeschrieben. Es wurde ausschließlich medizinische Fachliteratur verwendet, ohne zeitliche Begrenzung, jedoch mit Präferenz aktueller Arbeiten.

Im weiteren Verlauf wurden dann mit Hilfe von Pubmed® aktuelle wissenschaftliche Publikationen aus anerkannten Fachjournals bezüglich verschiedenster Vergiftungen in der Schwangerschaft und deren Folgen erarbeitet und diskutiert. Es wurden Suchbegriffe wie „Intoxikation AND Pregnancy“ oder „Fetales AND Alcohol AND Syndrom“ verwendet. Die identifizierten Arbeiten wurden in der vorliegenden Diplomarbeit zusammengefasst, kritisch analysiert und veranschaulicht. Die unten angeführten Ergebnisse wurden nach Substanzklassen kategorisiert.

### 3 Allgemeines zu Vergiftungen und Toxinen

Die Toxikologie untersucht und beschreibt die schädigenden Wirkungen von Substanzen auf den menschlichen Organismus. Eine Vergiftung ist ein pathophysiologischer Zustand, der durch die Aufnahme eines toxisch wirkenden Stoffes herbeigeführt wird. Dieser kann entweder eine synthetische Substanz oder ein Naturstoff sein. Wie bereits Paracelsus erwähnte, ist aber jede Substanz potentiell für den Menschen giftig, die Dosierung ist dabei ausschlaggebend. Darum muss zuerst überlegt werden, wie der Terminus 'Gift' generell definiert werden kann. [1]

„**Gifte:** (engl.) poisons; syn. Venena, Toxika; Stoffe, die in einer best. (von Applikationsweg u. Einwirkungsdauer abhängigen) Dosis durch ihre chem. od. physik. Eigenschaft tox. Wirkung, u. U. den Tod, herbeiführen. Viele typ. Giftwirkungen manifestieren sich zunächst an einzelnen Organsystemen (Organotropie\*), z.T. erst nach Giftung\* im Körper. Vgl. Antidot, Dosis/Wirkungsbeziehung, Toxine, Toxizität.“ [2 – Aus Pschyrembel, das wichtigste medizinische Wörterbuch im deutschsprachigen Raum.]

Die Intoxikation durch eine für den menschlichen Körper schädliche Substanz kann über mehrere Applikationswege stattfinden. Die Kinetik beschreibt dazu anhand von bestimmten Parametern die Wirkung im Organismus. Entscheidend ist die Konzentration eines Stoffes, die von der Dosis, der pharmakokinetischen Eigenschaft und der individuellen Wirkung abhängig ist.

Das Gift kann oral über den Gastrointestinaltrakt, durch Inhalation über die Lunge, durch Hautkontakt, durch Injektion, Biss oder Stich in den Körper gelangen. Je nach Applikationsart und Menge kommt es zu einer charakteristischen toxischen oder auch nicht-toxischen Wirkung. Unterschieden wird anhand von Ort und Dauer der Wirkung und nach Art der Wechselwirkung zwischen Substanz und Organismus.

Die Wirkdauer kann akut oder chronisch sein – akut bedeutet einmaliger Kontakt zum Gift oder nur für eine kurze Zeitspanne, chronisch beschreibt mehrmaligen, zum Teil monate- oder jahrelangen Kontakt. [1]

Der Wirkort kann lokal schädigend an einer Stelle sein oder systemisch den gesamten Organismus betreffen. Dabei wird das Gift über verschiedene Wege

aufgenommen. Häufig kommt es dabei zu einer partiellen Organschädigung durch selektive Anreicherungsverfahren, lokal aktivierende Enzyme oder besondere Empfindlichkeit des Zielorgans. [1]

Die Arten der Wechselwirkung werden in reversible oder irreversible unterteilt. Bei reversiblen toxischen Prozessen ist die Konzentration ausschlaggebend. Bei irreversiblen Prozessen, unter anderem ausgelöst durch chemische Kanzerogene, kommt es zu einer ungünstigen Reparatur oder Neusynthese der DNA. So bleibt die Wirkung auch nach Ausscheidung des Giftes bestehen. [1]

Die Exposition ist medizinisch definiert als gesicherter Nachweis einer toxischen Substanz in Körperflüssigkeiten, jedoch ohne charakteristische Symptomatik.

Bei einer Vergiftung ist nicht die aufgenommene absolute Dosis entscheidend, sondern einerseits das Verhältnis der Dosis zur Toxizität eines Stoffes und andererseits die Applikationsart. Die Toxizität, also die schädigende Wirkstärke, wird dabei aufgrund der letalen Dosis LD50 definiert, die wiederum als Dosis abgeschätzt wird, bei deren Aufnahme circa die Hälfte der Individuen stirbt.

Die toxische Prüfung von sämtlichen Lebensmitteln, Medikamenten, chemischen Stoffen und vielen anderen Substanzen ist umweltrechtlich verpflichtend durchzuführen und folgt einem Stufenmodell. Außerdem sind Gesetze im Verfassungs- und Verwaltungsrecht verankert, die die Exposition von Substanzen mit gesundheitsschädlichen Auswirkungen auf ein akzeptables, unbedenkliches Maß reduzieren sollen. Es werden Schwellenwerte ermittelt, mit denen dann Toleranz- bzw. Grenzwerte festgelegt werden. [1]

Bei der Risikoermittlung und Charakterisierung von Giften werden meistens Tierversuche durchgeführt, weil noch keine ethisch vertretbaren gleichwertig gefunden wurden. Diese können aber nicht vollumfänglich auf den Menschen übertragen werden. Es bestehen diesbezüglich nur Einschätzungen und keine konkreten Berechnungen. In manchen Fällen sind epidemiologische Studien möglich. Ein Beispiel ist die Therapie gravider Frauen mit Thalidomid – Contergan ® in den 1950ern. Außerdem wird versucht, anhand molekularer Wirkmechanismen sowie der Toxikokinetik herauszufinden, wie Giftsubstanzen im menschlichen Körper wirken. [1]

Obwohl der Expositionsweg normalerweise eine typische Klinik beschreibt, kann unabhängig von der Genese eine grundlegende Symptomatik beschrieben werden, die eine lebensbedrohliche Vergiftung indizieren. Diese umfasst – bei einer völlig gesunden Person unerklärliche – Beeinträchtigungen der Vitalfunktionen in Form von Bewusstseinsintrübung bis zur Bewusstlosigkeit, kardiopulmonaler Probleme, oder Nausea bis Emesis. Außerdem lassen gewisse Indizien wie leere Tablettenschachteln, alkoholische Getränkeflaschen, Utensilien für Drogenapplikationen, sowie die Nähe von Schwelbränden oder Feuer, in dem Kunststoffe verbrennen, auf gefährliche Vergiftungen schließen. Zusätzlich dazu begünstigen manche Berufssparten oder Hobbys Intoxikationen, die plötzlich wirksam oder lebensbedrohlich werden können. [3]

Toxische Expositionen und ihre Auswirkungen werden in ihrer Klinik hauptsächlich nach der Wirkdauer unterschieden. [1]

### **3.1.1 Akute Vergiftungen**

Kurze Expositionsdauer oder einmaliger Kontakt eines schädigenden Stoffes lösen akute Vergiftungen aus. Dies geschieht meist durch Wasch- und Putzmittel, Heimwerker- und Hobbyartikel oder Pestizide und ist in der Praxis vor allem in der Pädiatrie ein bedeutsames Problemfeld. Im Erwachsenenalter sind akute Intoxikationen seltener zu beobachten, außer in suizidaler Absicht – hauptsächlich durch die Überdosierung von Arzneimitteln – oder bei Nichtbeachten von Sicherheitsvorschriften am Arbeitsplatz. [1]

#### **Schweregrade**

In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik wird die akute Vergiftung in vier Schweregrade eingeteilt.

- **Grad 1** – leichte Vergiftung: Es wird eine milde, vorübergehende und selbstlimitierende Symptomatik beobachtet.
- **Grad 2** – mittelschwere Vergiftung: Die Klinik ist ausgeprägter, die Symptome sind länger anhaltend. Eine ärztliche Therapie ist empfehlenswert.

- **Grad 3** – schwere Vergiftung: Die Gesamtsituation ist für den Patienten/die Patientin bereits lebensbedrohlich. Therapiemaßnahmen müssen gesetzt werden.
- **Grad 4** – tödliche Vergiftung: Die Vergiftung ist die Todesursache. [1]

Die Diagnosestellung resultiert häufig im Krankheitsbild einer höhergradigen Vergiftung. Entsprechend der Exposition wird eine Therapie eingeleitet. Ist die Substanz bekannt, gestaltet sich die Behandlung mit entsprechendem Antidot – falls vorhanden – oder einer symptomatischen Therapie, einfach. [1]

Ein Antidot ist definiert als Mittel, das einen Giftstoff chemisch bindet, wodurch es zu seiner Ausscheidung kommen kann, oder als Hemmstoff, der die Wirkung mildert oder aufhebt.

Werden bei einem Menschen internistische und neurologische Symptome beobachtet, kann jedoch eine entsprechende Erkrankung ausgeschlossen werden, muss eine Intoxikation in Erwägung gezogen werden. Ist das Gift nicht bekannt, wird anhand der unspezifischen Symptomatik versucht, durch Ausschlussdiagnosen herauszufinden, um welche Art von Vergiftung es sich handelt. Vor allem bei einem Koma unklarer Genese muss rasch zu einer Diagnose gefunden werden. Dabei wird eine laborchemische Untersuchung durchgeführt, um die Fremdsubstanz zu identifizieren und zu quantifizieren. Anhand dieser kann eingeschätzt werden, ob es sich um eine potentiell tödliche Vergiftung handelt. [1] Für fachspezifische Auskünfte steht dem medizinischen Personal die Vergiftungszentrale zur Verfügung. Diese bietet eine über 24-Stunden erreichbare Beratung an (für Österreich befindet sich diese im AKH Wien – 01/406 43 43). [4]

Um eine akute Intoxikation adäquat zu behandeln, gilt es, ein gewisses Schema zu beachten. Zuerst muss sichergestellt werden, dass die Vitalfunktionen aufrecht erhalten werden. Daneben muss eine Aspiration verhindert werden. Das heißt, sollte der Patient/die Patientin bewusstlos sein bzw. werden, muss mit Hilfe der stabilen Seitenlage oder mittels möglicher Intubation dafür gesorgt werden, dass die Atmung aufrecht erhalten wird. Außerdem sollte die Person unter Beobachtung stehen, weil sich ihre Situation plötzlich ändern und lebensbedrohlich werden kann. Ist ihr Vitalzustand gesichert, kann mit der Giftentfernung und Antidot-Therapie begonnen werden. Hierbei wird angestrebt, das schon aufgenommene Gift schnell zu antagonisieren und nach Möglichkeit wieder aus dem Körper zu entfernen.

Außerdem wird versucht, eine weitere Aufnahme zu verhindern oder zu minimieren. [1]

Beachtet werden muss allerdings, dass Halbwertszeiten von Arzneimitteln in toxischen Konzentrationen aufgrund von gesättigten Eliminationsvorgängen verlängert sind und sich die Therapiedauer dementsprechend prolongiert. [1]

Bei der Giftelimination werden zwei Arten unterschieden: primäre Verfahren, die eine weitere Aufnahme des toxischen Stoffes verhindern und sekundäre Verfahren, die zu einer möglichst schnellen Ausscheidung des Giftstoffes führen.

### ***Primäre Verfahren***

Je nach Applikationsart des Giftes, werden verschiedene Verfahren zur Reduzierung der Giftresorption angestrebt.

Bei Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt wird eine aktive Magenentleerung mittels induzierten Erbrechens oder bei intubierten Patienten/Patientinnen eine Magenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung durchgeführt. Diese Therapien sollten nur unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, weil sie viele Nebenwirkungen mit sich bringen können. Deswegen sind die Methoden des erneuten Passierens des Giftes durch den Oesophagus heute eher obsolet. Viel häufiger wird eine Therapie mit Carbo medicinalis angestrebt, das viele giftige Substanzen bindet und somit zusammen mittels Defäkation ausgeschieden werden kann. Außerdem kommen zur Behandlung stark wirksame Laxantien zum Einsatz, die ebenfalls eine Ausscheidung über Faeces forcieren. Bei Aufnahme von ätzenden Flüssigkeiten wird die Gabe von geringen Flüssigkeitsmengen empfohlen, um die Wirkung der Säure oder Base abzuschwächen. [1, 3]

Findet die Vergiftung über die Haut oder über die Augen statt, sollte sofort mit der Dekontamination begonnen werden, obwohl es bei diesen Fällen häufig zu einer Verzögerung der Aufnahme kommt. Die Haut wird mit Wasser oder Polyethylenglycol 400 gespült, die Augen von nasal nach temporal mit Wasser und mit zusätzlicher Gabe eines Lokalanästhetikums ins Auge zur Verhinderung eines Blepharospasmus behandelt. [3]

## **Sekundäre Verfahren**

Wenn sich die Giftstoffe bereits im Blutsystem befinden und schwere, häufig nicht therapierbare Symptome auslösen, wird versucht, die Stoffe mit körpereigenen Mechanismen beschleunigt auszuscheiden. Das erfolgt einerseits über die Nieren durch forcierte Diurese. Hierfür wäre die Gabe eines Schleifendiuretikums sowie eine erhöhte Flüssigkeitszufuhr indiziert. Allerdings hat diese Methode so viele Nebenwirkungen, die Herz, Nieren oder Lunge schädigen und den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt stören, dass sie als obsolet gilt. Alternativ gibt es Intoxikationen, bei denen durch Bicarbonat-Gabe eine Alkalisierung des Urins angestrebt wird und somit eine symptomatische Therapie erfolgt. Andererseits wird die Ausscheidung der toxischen Substanz über die Leber mit einer sogenannten forcierten Diarrhoe gesteigert. Manche Gifte verweilen nach einer biliären Elimination im enterohepatischen Kreislauf und können nur mehr mit einer repetitiven Kohlegabe und Laxantien wieder aus dem Körper entfernt werden. [3]

Bei einer Kohlenmonoxid-Vergiftung kann außerdem durch hyperbare Oxygenierung oder maschinelle Beatmung eine Abatmung des Gases über die Lunge erzielt werden. [1]

In Ausnahmefällen schwerer Intoxikationen, wenn eine symptomatische Therapie nicht wirkungsvoll ist, werden als weitere Methoden zur Elimination extrakorporale Verfahren wie Hämodialyse oder Hämoperfusion angewandt. Sind bestimmte Voraussetzungen bezüglich der Eigenschaften einer Giftsubstanz erfüllt, kann an eine der beiden Behandlungen als Eliminationsverfahren gedacht werden. Die Dialyse wird bei hydrophilen Substanzen mit niedriger Plasmaproteinbindung, die Hämoperfusion bei lipophilen verwendet. Für beide Maßnahmen muss sich das Gift im Blut befinden. [1]

## **Gase**

Als eine spezielle Applikationsform der akuten Vergiftungen müssen Inhalationsvergiftungen gesondert betrachtet werden. Es werden drei Kategorien unterschieden:

1. Gase mit hoher Wasserlöslichkeit haben einen sofortigen Wirkungseintritt an den Schleimhäuten von Auge, Nase und Mund.

2. Eine weitere Gruppe hat einen verzögerten Wirkungseintritt und schädigt erst die Lunge. Im Extremfall kann es zu einem toxischen Lungenödem kommen.
3. Bestimmte Gase gelangen über die Atmung in den Blutkreislauf und entfalten dort eine schädigende Wirkung auf sauerstofftransportierende Bestandteile.

### **3.1.2 Chronische Vergiftungen**

Erstreckt sich die Expositionsdauer über einen längeren Zeitraum, wird von einer chronischen Intoxikation gesprochen. Bei diesen Fällen ist die aufgenommene Giftmenge insgesamt niedriger und die Symptomatik präsentiert sich nicht so fulminant. Außerdem ergeben sich andere, meist langwierigere Krankheitsbilder als bei akuten Intoxikationen. [1]

Generell kann zwischen Kumulationsgiften und Summationsgiften unterschieden werden. Erstere werden auch Konzentrationsgifte genannt und haben eine reversible Wirkung auf den Organismus. Es kommt zu einer langsamen Anreicherung, bis eine gewisse Konzentration im Körper bzw. im Blut erreicht wird. Erst wenn diese eintritt, hat die Substanz eine toxische Wirkung und ruft Symptome hervor. [1]

Summationsgifte wirken irreversibel, indem sich ihre Wirkungen summieren. Ist ein Mensch einer giftigen Substanz ausgesetzt, wirkt diese direkt an der DNA schädlich. Kommt es zu einer weiteren Exposition, ist eine additive Wirkung die Folge. Entscheidend ist dabei die Gesamtdosis und nicht die Höhe einer Einzeldosis. In dieser Untergruppe gilt dasselbe: ist ein gewisses Maß überschritten, wird die toxische Wirkung im Körper tragend. [1]

Anhand der Tabelle werden Substanzen aufgezeigt mit akuter und chronischer Wirkung, mit jeweils anderen Folgen.

Tab. 1: Akute versus chronische Toxizität [1]

	<b>Akute Toxizität</b>	<b>Chronische Toxizität</b>
<b>Ethanol</b>	ZNS-Wirkung	Leberzirrhose
<b>Arsenik</b>	Gastrointestinale Wirkungen	Neuro- und Dermatotoxizität, Leberkrebs
<b>Cytostatika</b>	Erbrechen, Haarausfall, Myelosuppression	Karzinogene Wirkung

## 4 Entwicklungstoxikologie

In der sensibelsten Phase der menschlichen Entwicklung – der Embryonal- und Fetalperiode – muss eine werdende Mutter besonders darauf Acht geben, keine toxischen Substanzen zu sich zu nehmen oder sich solchen auszusetzen. Außerdem wirken aufgrund der veränderten Kinetik und Organsensibilität giftigen Stoffen gegenüber auch sonst unbedenkliche Stoffe toxisch auf den Organismus des Ungeborenen. Dass eine Frau während der Schwangerschaft mit exogenen Substanzen, die sie zu sich nimmt oder die von außen auf sie einwirken, besonders vorsichtig sein muss, ist noch nicht lange bekannt. Eine frühere Ansicht besagte, dass ein Fetus bzw. Embryo im Bauch durch die Plazentaschranke vor nahezu allen endogenen und exogenen Einflüssen sehr gut abgeschirmt sei. [5]

Spätestens seit dem Thalidomidskandal (Contergan ®) in den 1960er-Jahren musste zugestanden werden, dass dem nicht so ist. Darum beschäftigt sich heute das Spezialgebiet der Toxikologie, die sogenannte Pränataltoxikologie mit toxischen Einflüssen auf den sich differenzierenden und heranwachsenden Organismus. In den 1970er-Jahren führte deshalb JD Wilson Experimente an trächtigen Tieren durch und stellte grundlegende Beobachtungen auf, die bis heute Gültigkeit haben. [5] Auch wenn der Großteil der angeborenen Entwicklungsstörungen unbekannter Ätiologie ist, sollten chemische und physikalische Noxen von der werdenden Mutter vermieden werden, weil diese potentiell schwere Folgen haben können. Diese beinhalten Arzneimittel ebenso wie Alkohol, Drogen, Rauchen, schädliche Umwelteinflüsse oder andere Schadstoffe. Denn heute ist belegt, dass die Folgen von Medikamenten, die während der Schwangerschaft eingenommen werden, weitaus geringer sind, als zum Beispiel die Konsequenzen von Alkoholkonsum. [5] Welchen Stellenwert Umwelteinflüsse und berufliche Expositionen auf Embryo und Fetus haben, ist allerdings noch nicht ganz geklärt. Es gibt nur gesetzlich festgelegte Grenzwerte, die eine gewisse Risikoabschätzung zulassen. Diese sind im Mutterschutzgesetz und der MAK-Werte-Liste festgelegt. [5] Hier wird zum Beispiel festgelegt, dass schwangere Frauen unter anderem im Gastgewerbe nicht mehr in Räumen arbeiten dürfen, in denen sie Zigarettenrauch ausgesetzt sind. [6] Medikamente werden in der roten Liste, einem Arzneimittelverzeichnis, mit der Kennzeichnung „Gr“ für Gravidität bezeichnet und numerisch unterteilt. [5]

Da die Prüfung der Toxizität von Arzneimitteln in der Schwangerschaft ethisch nicht vertretbar ist, muss auf Medikamente zurückgegriffen werden, die schon länger am Markt verfügbar sind und bei denen keine negativen Auswirkungen bei Einnahme in der Schwangerschaft beobachtet werden konnten. Treten im Zusammenhang mit medikamentösen Therapien vermehrt angeborene Entwicklungsstörungen auf, ist es möglich, mit Hilfe epidemiologischer Studien genauer zu untersuchen, ob eine Kausalität besteht. Um diese zu bestätigen, müssen aber bestimmte Kriterien erfüllt sein. [5]

Wird bei Kindern unerwartet vermehrt eine bestimmte Malformation beobachtet, wird nach einem zeitlichen und regionalen Zusammenhang mit einer bestimmten Arzneimitteleinnahme durch Schwangere gesucht. Danach wird ermittelt, ob sich ein Konnex zwischen Einnahmezeitpunkt und Organentwicklung herstellen lässt und ob das Medikament den kindlichen Organismus potentiell überhaupt erreichen kann. Erst wenn all diese Faktoren belegt sind und die Mutter mit sonst keiner embryotoxischen Substanz in Kontakt gekommen ist, kann anhand einer Kohortenstudie oder retrospektiven Fall-Kontroll-Studie unter bestimmten Auflagen eine Kausalität nachgewiesen werden. Gibt es darüber hinaus dann noch ein Tierexperiment, das ähnliche Beobachtungen nachweisen konnte, darf die Nebenwirkung im Rahmen der ethischen Beschränkungen als erwiesen gelten. Die daraus resultierenden Studienergebnisse sollten aber stets aus einer kritischen Perspektive betrachtet werden, weil sie trotz sorgfältiger Prüfung die oben erwähnten Schwachstellen aufweisen können. Außerdem sollten immer mehrere Studien zu einer Substanz vorliegen, um ein annähernd aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. [5]

Da es sehr strikte Auflagen bezüglich der Ermittlung von Arzneimittelnebenwirkungen in der Schwangerschaft gibt, wird auch wenig auf diesem Gebiet geforscht und Studienergebnisse sind deswegen häufig veraltet. Durch ethische Problemstellungen im Forschungsprozess von klinischen Studien, können Zusammenhänge im Kontext der embryonalen Entwicklung nur marginal beforscht werden. Darum gelten viele Arzneien als kontraindiziert, obwohl sie potentiell wahrscheinlich anwendbar wären, weil eine Risikoabschätzung, die allein anhand von Tiermodellen vorgenommen wurde, als zu riskant gilt. Niemand wäre bereit, Verantwortung zu übernehmen, sollte eine Substanz doch embryotoxisch

wirken und so wird versucht, einer werdenden Mutter möglichst wenige Arzneimittel zu applizieren. [5]

Sollte es allerdings trotzdem nötig sein, eine Schwangere zu therapieren, versucht man primär sie mit einem für Schwangere zugelassenen Medikament zu behandeln. Ist dies nicht möglich, kommt es zu einem sogenannten „Off-Label-Use“ von Medikamenten, d. h. es wird ein Präparat verwendet, das in der Schwangerschaft als kontraindiziert gilt. Konkret bedeutet das: entweder ist nur die Datenlage über die Nebenwirkungen schlecht und die Substanz kann sehr wohl verabreicht werden, oder sie ist tatsächlich embryotoxisch. Ist letzteres der Fall, muss vom Arzt/von der Ärztin eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Würde die Patientin ohne dieses Medikament schwerwiegende Folgen ihrer therapiebedürftigen Krankheit erleiden, werden sich die Behandelnden wohl für die Therapie entscheiden. Natürlich muss die Frau umfassend aufgeklärt und vor allem alle möglichen Folgen klar dargelegt werden. Sollte sie dann nicht ihr Einverständnis dazu geben, darf sie nicht therapiert werden. [5] Prinzipiell sollte der Grundsatz gelten: „So wenig wie möglich, soviel wie notwendig.“ [7] Es sollte versucht werden, nach Möglichkeit Medikamente zu verwenden, die schon länger am Markt sind, in der niedrigsten Dosis und als Monotherapie. Stellt eine nicht medikamentöse Therapie eine Alternative dar, sollte vorerst diese gewählt werden. [5]

#### **4.1.1 Gesetzmäßigkeiten nach Wilson**

Entsprechend den Regeln von Wilsons Arbeit „Embryotoxicity of drugs in men“ aus dem Jahre 1977 können einige Parameter definiert werden, die in der Pränataltoxikologie entscheidend sind. [5]

Ein spezielles Problem ergibt sich, weil die in Tierversuchen ermittelte schädigende Auswirkung einer Substanz nicht direkt auf den Menschen übertragbar ist. Dies wird durch die Speziespezifität beschrieben. Entscheidend ist der Genotyp des Embryos. So wirken bestimmte Substanzen anders auf einen Tierorganismus als auf den menschlichen Organismus. Nicht nur zwischen Tier und Mensch können solche Unterschiede beobachtet werden, sondern auch zwischen zwei Personen. Jeder Organismus ist individuell in seiner molekularen Struktur und Funktion. Daraus folgt, dass verschiedene embryotoxische Einflüsse auf molekularer Ebene die morphologische Entwicklung des Embryos unterschiedlich stören können.

Entwicklungsspezifische Gene und molekulare Rezeptoren beeinflussen über Hormone oder andere Stoffe die Genaktivität. [5]

Die meisten Fremdstoffe haben je nach Embryonalphase unterschiedliche Auswirkungen auf die kindliche Entwicklung. Alle embryotoxischen Stoffe, die in den ersten zwei Wochen nach Konzeption auf den Organismus wirken, haben keine Folgen für den überlebenden Embryo. Dieser trägt nach dem „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ entweder überhaupt keine Störung davon, oder wird von der Mutter einfach abgestoßen. Weitaus entscheidender ist die Einnahme von Giftstoffen während des restlichen ersten Trimenons, weil während dieser Zeit die Organogenese stattfindet. Das Risiko, eine Fehlbildung auszulösen, ist zu dieser Zeit am höchsten. Danach, in der Fetalphase im zweiten und dritten Trimenon, differenzieren sich die einzelnen Gewebe und die Organe bilden sich soweit aus, dass sie funktionsfähig ein Überleben sichern. Hier können Noxen Schäden verursachen, indem sie zu Funktionsstörungen führen. Besonders hervorgehoben werden muss hier die Einwirkung von Alkohol auf den Fetus. Als Folgen werden vor allem ZNS-Auffälligkeiten beobachtet. [5, 7]

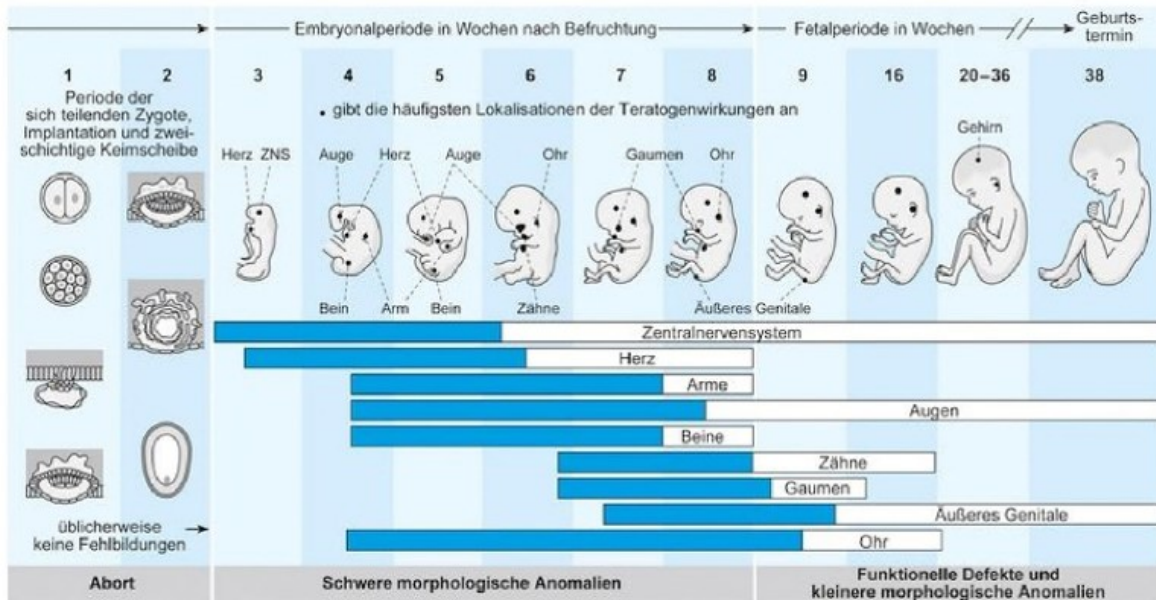


Abb. 1: Kritische Phasen der pränatalen Entwicklung des Menschen [5]

Aber nicht jede Substanz, die potentiell toxisch wirkt, hat eine derartige Auswirkung. Entscheidend dabei ist, wie in der Pharmakologie beschrieben, die Dosis-Wirkungs-Beziehung. In einem gewissen Konzentrationsbereich wirkt ein Giftstoff noch nicht toxisch. In der Toxikologie wird exakt beschrieben, ab welcher Konzentration ein

Stoff schädigend wirkt. In der Entwicklungstoxikologie ist es notwendig, einen Schritt weiter zu gehen und eine Schwellendosis zu ermitteln, bei deren Überschreiten es zu einem teratogenen Effekt auf den Embryo kommen kann. Erst wenn dieser Wert überschritten wird, folgt der sogenannte embryoletale Bereich, in dem ein Überleben des Kindes nicht mehr möglich ist. Eine weitere Dosissteigerung bewirkt folglich eine toxische Reaktion bei der Mutter. Deswegen ergibt sich bei jedem Medikament, Genusmittel oder anderem exogenem Stoff die zentrale Frage, ob eine embryotoxische Wirkung bereits im für Erwachsene nicht-toxischen Dosisbereich liegt. Allerdings ist hier nicht alleine die Dosis ausschlaggebend, sondern auch die Applikationsform. [8]

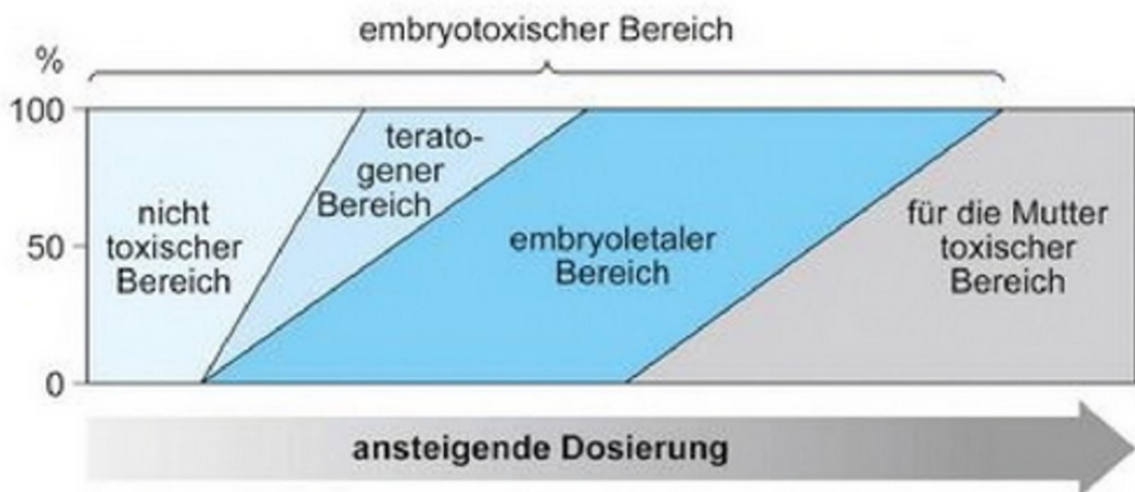


Abb. 2: Dosis-Wirkungs-Beziehung in der Pränataltoxikologie [5]

#### 4.1.2 Verlaufsformen der Embryonalentwicklung

Zusammenfassend kann festgehalten werden: nach einer Schädigung des Embryos in der Schwangerschaft durch die toxische Einwirkung unterschiedlichster Stoffe kann es zu verschiedenen Folgen kommen. [5]

Der Embryo kann sich völlig von dem toxischen Einfluss erholen und die Defekte werden repariert. Oder der genau gegenteilige Effekt tritt ein und es kommt zu einem Abort. Dies tritt vor allem, wie oben erwähnt, in den ersten beiden Entwicklungswochen auf, ist aber zu jedem späteren Zeitpunkt ebenfalls möglich.

Ist ein Organismus jedoch durch eine Substanz geschädigt und die Selbstreparaturmechanismen versagen, kommt es zu Organfehlbildungen oder zu

einer Wachstumshemmung, welche eine intrauterine Wachstumsretardierung oder Mikrozephalie zur Folge hat. [5]

Wirkt in der Fetalperiode eine toxische Substanz auf den sich entwickelnden Organismus ein, kommt es zu gestörten Organfunktionen. Betroffen kann zum Beispiel das ZNS sein, was zu einer Beeinträchtigung der Intelligenz oder zu leichten Verhaltensauffälligkeiten führen kann. Außerdem kann die Immunkompetenz beeinflusst sein, in dem es zu einer erhöhten Allergiebereitschaft kommt. Oder die Veränderung präsentiert sich in der Reproduktionsfähigkeit in Form einer Fertilitätsreduktion. [5]

Bei Einnahme einer Substanz in der Dosis, die genau im teratogenen Bereich liegt, kann es zu Tumorbildungen kommen. Dies wurde allerdings nur in Tierversuchen beobachtet. Beim Menschen wurde erst eine Kausalität zwischen der Entstehung einer Karzinomart und einer Arzneimitteltherapie nachgewiesen. [5]

Kommt es bei der Reifung des Embryos zu einer Keimzellmutation, hat dies sogar zur Folge, dass erst die nächste Generation davon betroffen ist. Differenziert sich das Kind bei der Entwicklung infolge der genetischen Grundlage zu einem Mädchen, können ihre Oozyten durch toxische Substanzen beeinträchtigt werden. Dies hat zur Folge, dass die Fertilität ihrer Kinder möglicherweise gestört ist. [5]

Generell gilt, dass das ungeborene Leben geschützt werden muss. Darum ist es wichtig, über toxische Kontakte von Mutter und Kind Bescheid zu wissen, um sie nach Möglichkeit vermeiden zu können. Denn die Gesundheit eines Menschen hat ihren Ursprung nicht nur in der Genetik, der Lebensweise, seinem Verhalten und seiner Umwelt, sondern auch schon im Verhalten seiner Mutter während der Schwangerschaft. Außerdem ist mittlerweile bekannt, dass ein weiterer Faktor hinzukommt. Die Epigenetik wird genauso von Medikamenten bzw. toxischen Substanzen beeinflusst und kann zu Fehlbildungen führen, bis ebenfalls Störungen in den Keimzellen auftreten, sodass sich das wieder auf die nächste Generation auswirkt. [5]

## 5 Schwangerschaft

### 5.1.1 Anatomie und Physiologie in der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft stellt ein überaus erstaunliches Phänomen im Bereich der menschlichen Physiologie dar. Während dieser Zeit leistet der Körper einer Frau einen beträchtlichen Mehraufwand, um neues Leben entstehen zu lassen. Es kommt zu einer hormonellen Umstellung und somit zu einer Veränderung des Gesamtorganismus. Die primäre Funktion der veränderten Hormonlage ist es, die Geschlechtsorgane auf die Schwangerschaft vorzubereiten und dann aufrecht zu halten. Die gesamte Anatomie des Bauch- und Beckenraumes verändert sich massiv. So werden Organe größer, brauchen mehr Platz und drängen andere bis zur Geburt beiseite. [10]

Östrogen und Progesteron dienen zum Aufbau der Uterusmuskulatur und zur Vorbereitung der Mammae mit Brustdrüsenbildung. Zusätzlich kommt es mit wachsendem Embryo bzw. Fetus, Bildung der Plazenta und des Fruchtwassers zu einer Gewichtszunahme, aus dem ein erhöhter Energiebedarf entsteht. Außerdem müssen diverse Spurenelemente in höheren Dosen aufgenommen werden, weil sich der Bedarf vor allem hinsichtlich Eisen, Calcium und Vitamin D erhöht. [9]

Überdies hat die Gravidität Einfluss auf das kardiovaskuläre System. Das Plasmavolumen des Blutes und das Erythrozytenvolumen nehmen ebenfalls zu. Damit ist eine Steigerung des Herzzeitvolumens verbunden, Herzfrequenz und Schlagvolumen passen sich dementsprechend an. Der systolische Blutdruck bleibt aufgrund dieser Veränderungen relativ konstant, der diastolische fällt minimal ab, weil sich vermehrt Blutgefäße bilden – vor allem in Uterusumgebung – und somit der periphere Gefäßwiderstand abnimmt. [9]

Die Atmung muss sich ebenfalls anpassen. Progesteron lässt die Sensibilität des Atemzentrums gegenüber dem CO<sub>2</sub> erhöhen und reagiert mit einer physiologischen Hyperventilation. Es kommt zu einem höheren Atemzugsvolumen ohne Erhöhung der Atemfrequenz. In Folge dessen wird die alveoläre Ventilation gesteigert. [9]

Der Gastrointestinaltrakt wird ebenfalls von den Veränderungen beeinflusst. Im Verlauf der Schwangerschaft werden die Verdauungsorgane immer weiter nach oben komprimiert, folglich erhöht sich der Mageninnendruck. Die Magenentleerung

findet verzögert statt und der Sphinkter zwischen Oesophagus und Magen weist einen geringeren Muskeltonus auf als bei nicht schwangeren Frauen. [9]

Die Nieren reagieren mit einer höheren glomerulären Filtrationsrate, weil sich aufgrund des erhöhten Plasmavolumens der renale Plasmafluss ebenfalls vermehrt. Kreatinin, Harnsäure und Harnstoff nehmen im Zuge dessen ab, weil sie vermehrt ausgeschieden werden. [9]

Nicht nur die weiblichen Geschlechtshormone durchlaufen eine ständige Veränderung, sondern auch andere Hormone im Körper. So kommt es zum Beispiel zu einer erhöhten Konzentration von Angiotensin II und Aldosteron. Das hat zur Folge, dass vermehrt NaCl und Wasser in den Nieren retiniert werden und sich so Ödeme ausbilden. [3, 9] Diese können den gesamten Körper betreffen, bilden sich aber vor allem im kleinen Becken und den Geschlechtsorganen, weil es dort zu einer Proliferation von Venen kommt und somit zu einer begünstigenden Lage für die Ausbildung von Flüssigkeitsansammlungen. Folglich sind auch vermehrt die Beine betroffen, weil der vergrößerte Uterus und der ödematös veränderte Beckeninhalt auf die Beckenvenen eine Kompression ausüben. [10]

### **5.1.2 Kinetik in der Schwangerschaft**

Die verschiedenen Veränderungen im Körper einer Frau im Zuge einer Schwangerschaft wirken sich auch auf die Aufnahme von Fremdstoffen aus, sowohl in Gastrointestinaltrakt oder Lunge, als auch in die Haut. Alle Organe werden besser durchblutet und haben zum Teil veränderte physiologische Zustände, die eine veränderte Kinetik begünstigen. Allerdings hat dies im Allgemeinen keine gravierende Bedeutung für die werdende Mutter. Das heißt, dass auch in der Schwangerschaft dieselben Dosen für die Mutter gelten, wie sonst auch. Die LD50 weicht hier nicht von der nicht-schwangeren Frauen ab. [5]

### **5.1.3 Embryonalentwicklung**

Eine Schwangerschaft dauert von der Konzeption bis zur Geburt in der Regel 266 Tage oder 38 Wochen. Berechnet werden der Geburtstermin und das Gestationsalter allerdings ab dem ersten Tag der letzten Menstruation. Das heißt, dass sich die Dauer auf 280 Tage bzw. 40 Schwangerschaftswochen verlängert. Ab der 23. SSW ist ein Fetus potentiell lebensfähig und gilt bis zum Ende der 37.

SSW als Frühgeburt. Als Abort wird eine Schwangerschaftsbeendigung mit letalem Ausgang und einem Geburtsgewicht unter 500g definiert. Dieser kann entweder spontan, ohne äußere Einflüsse, oder induziert, als Schwangerschaftsabbruch, sowie als Folge von schädigenden Substanzen eintreten. [7, 12]

Entwicklungstoxikologische Einflüsse haben unterschiedliche Auswirkungen, je nachdem, in welchem Stadium der Embryonalentwicklung sie eintreten. Die Teratologie untersucht und beschreibt die Entstehung und Ursachen von Fehlbildungen während des kindlichen Heranreifens. Morphologische Entwicklungsstufen werden in die sogenannten Carnegie-Stadien eingeteilt. Diese Arbeit basiert auf einer Einteilung in drei Stadien, wobei die Carnegie-Stadien zusammenfassend beschrieben werden. [12]

### **1.-3. Entwicklungswoche**

Wie oben bereits erwähnt, unterliegen die ersten beiden Entwicklungswochen dem sogenannten „Alles-oder-Nichts-Prinzip“. Jede embryotoxische Einwirkung kann entweder überhaupt keinen Schaden zur Folge haben oder zur Abstoßung der befruchteten Eizelle führen. Weil diese zeitlich mit der normalen Menstruation zusammenfällt, bleibt die Schwangerschaft oft unbemerkt und hat keine weiteren Folgen für den weiblichen Organismus. Nach der Befruchtung der Eizelle durch das Spermium in der Tuba uterina, wandert sie in den Uterus, um sich dort einzunisten. Aus den verschmolzenen Zellen entwickelt sich nach und nach bis zur zweiten Woche die zweiblättrige Keimscheibe.

Anders verhält es sich dann ab Beginn der dritten Woche. Ab diesem Zeitpunkt beginnen die kritischen Phasen für Malformationen. In dieser Phase der Schwangerschaft entwickelt sich das dritte Keimblatt. Aus diesen in drei unterschiedlichen Zellverbänden angelegten Zellen entwickeln sich später alle Gewebe und Organe. Das wiederum erklärt, warum diese Phase so sensibel für endogene und exogene Einflüsse ist. Entscheidend hierbei ist, dass sich die primäre Anlage von Wirbelsäule und Kopf mit ihren Inhalten Rückenmark und Gehirn bildet – das Neuralrohr. Außerdem finden die Kapillarisation, Hämatopoese und die Anlage eines Herzrohres des Embryos statt, damit die Sauerstoffversorgung gewährleistet ist. Ebenfalls erfolgt die Ausbildung der Somiten, den Ursegmenten, die erste morphologische Gliederungen darstellen. In diesen frühen Entwicklungsschritten entstehen auch die Augenbläschen und es werden

Armknospen angelegt. Alleine aus diesen Vorgängen lässt sich der Schweregrad von toxischen Einflüssen in diesem Entwicklungsstadium schlussfolgern. Es können schwere morphologische Anomalien resultieren. [11,12]

#### **4. - 8. Entwicklungswoche**

In diesen Wochen bleibt die Sensibilität gegenüber Störungen aufrecht. Diese Phase wird Embryonalperiode genannt. Besonders sensibel ist hier die vierte Entwicklungswoche. Charakteristisch für diese Zeit ist die Anlage aller verschiedenen Organe, der sogenannten Organogenese. Daraus lässt sich schlussfolgern, wie fatal sich toxische Substanzen in dieser kritischen Phase auf den sich bildenden Organismus auswirken können. Eine entscheidende Entwicklung in der vierten Woche ist unter anderem die Differenzierung des Darmrohres. Das zentrale und das periphere Nervensystem bilden sich weiter aus. Aus dem Neuralrohr entstehen Gehirn und Rückenmark. Die Epidermis mit Haaranlagen, sensorische Epithelien der Ohren, der Nase und der Augen werden gebildet. Das Herz beginnt zu schlagen, übernimmt somit die Pumpleistung und versorgt den Embryo mit Blut und Sauerstoff. Zudem werden die Beinknospen angelegt und die Ohrbläschen bilden sich aus. Gehirn, Augen, Hände und Füße entwickeln sich fortan rasch weiter, der Rumpf verlängert und streckt sich.

Nach Abschluss der Embryonalperiode sind alle Organsysteme angelegt und die Körperform wird definiert. Wird bei der pränatalen Untersuchung oder postpartal eine Fehlbildung oder Funktionsstörung entdeckt, kann auf diese Weise relativ genau der Zeitpunkt ermittelt werden, zu dem die Schädigung stattgefunden hat, weil sehr charakteristische Folgen entstehen. [11, 12]

#### **9. Woche - Geburt**

Der längste Abschnitt der Schwangerschaft ist die Fetalperiode. Im Vordergrund dieser Entwicklungsphase stehen das Längenwachstum und das Ausreifen der Organsysteme. Im dritten bis fünften Monat wächst der Fetus bis zu fünf Zentimeter pro Monat. In den darauffolgenden Monaten bis zur Geburt kommt es hauptsächlich zur Gewichtszunahme von ungefähr 700g pro Monat. Bis zum Ende der Schwangerschaft liegen die physiologischen Werte eines Fetus bei 3000-4000g Körpergewicht und einer Körperlänge von etwa 50cm. Haben in dieser Zeit toxische

Substanzen Einfluss auf das Kind, kommt es zu Minderwuchs oder geringem Geburtsgewicht. [7, 12]

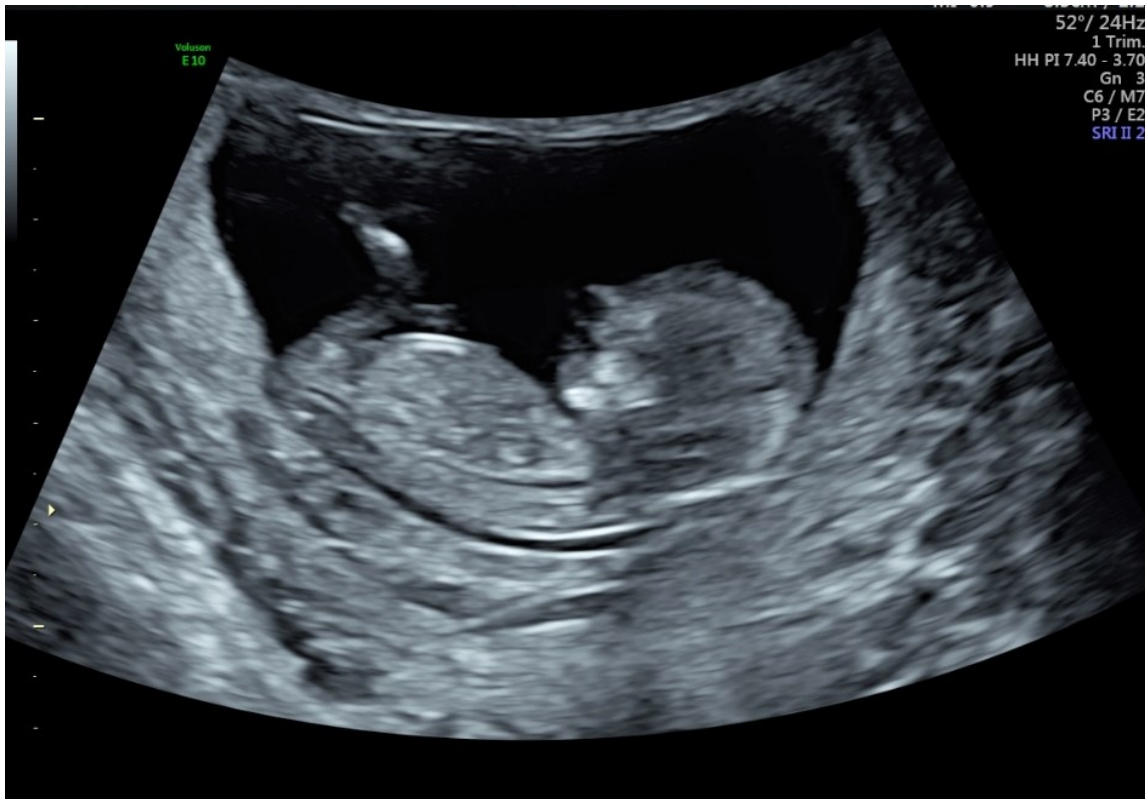


Abb. 3: Ultraschallbild eines normal entwickelten Fetus in der 11. Schwangerschaftswoche [eigene Quelle]

Das sensibelste Organ in dieser Phase ist die Lunge. Kritische Zeit der Entwicklung ist in Bezug auf dieses Organ zwischen der 16. und der 24. Schwangerschaftswoche. [9]

#### 5.1.4 Plazentafunktion

Ab der Implantation in die Uteruswand zwischen dem siebten und zwölften Tag nach der Konzeption besteht eine Verbindung zwischen der sich differenzierenden befruchteten Eizelle und der Mutter. Diese bilden die fetoplazentare Einheit.

Die Plazentaentwicklung verläuft in mehreren Stadien. Primär haben die maternalen und fetalen Zellen Kontakt. Im weiteren Verlauf bilden sich Lakunen in der Uteruswand, in denen sich mütterliches Blut befindet. Durch das Lakunensystem kann aufgrund der großen Oberfläche ein guter Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind stattfinden. Nach und nach wachsen von fetaler Seite Zotten ein, die sich immer weiter verändern. Schlussendlich beinhalten sie Blutgefäße und entwickeln



Der Austausch von Fremdstoffen wie Medikamenten oder Giftstoffen wirkt sich je nach Schwangerschaftsstadium unterschiedlich aus. Viele Erkenntnisse über die Wirkung dieser Stoffe wurden in der Spätschwangerschaft beobachtet und so liegen fast keine Angaben zur Wirkung von toxischen Substanzen sowie Arzneimitteln in der Frühschwangerschaft vor. Aus Tierversuchen können diese Mechanismen ebenfalls nicht übertragen werden, weil auch hier die Artenspezifität gilt. Insgesamt kann aber davon ausgegangen werden, dass die meisten Stoffe ungefähr 20-80% der mütterlichen Konzentrationen im Fetus erreichen. Der Transfer ist von drei Faktoren abhängig: der Plazentaperfusion, der pH-Differenz zwischen mütterlichem und kindlichem Kreislauf und den chemischen Eigenschaften der Substanz. Lipophile Substanzen passieren leichter die Plazentaschranke als hydrophile. Wenn sie aber wasserlöslich sind, können nicht-polare Stoffe sich eher den Weg zum Fetus bahnen und dort zu bolusartigen Ansammlungen mit hohen Konzentrationen führen. Von Vorteil ist hier auch eine niedrige Molekularmasse. Wenn Arzneimittel oder dergleichen an ein Protein gebunden sind, ist es völlig ausgeschlossen, dass die Schranke passiert werden kann. [5]

Ein entscheidender Faktor ist auch, dass verschiedene Substanzen direkt in der Plazenta ihre Wirkung entfalten können. Daraus resultiert eine Störung in der Bildung von Hormonen oder anderen für den Fetus wichtigen Stoffen.

Gelangt eine Fremdstoff bis zum ungeborenen Kind, ist das sensibelste Organ, welches dadurch angegriffen werden kann, das Gehirn. Das Gehirn ist in diesem Stadium sehr empfindlich, weil die Blut-Hirn-Schranke noch nicht gut entwickelt und das Hirn wegen seiner guten Durchblutung besonders gefährdet ist. [5]

Alles in allem ist der Embryo bzw. Fetus durch die Plazenta nicht ausreichend geschützt, so dass alle Fremdeinwirkungen von außen – ob jetzt oral zugeführt, parenteral oder durch Umweltbedingungen – mehr oder minder eine Auswirkung haben können. Der Schweregrad und die Folgen sind individuell. [5]

### **5.1.5 Vergiftungen und Toxine**

Kommt es zu einer akuten Intoxikation der Frau während der Schwangerschaft, ist dies hauptsächlich auf einen Suizidversuch rückführbar. Daher werden nur Einzelfälle beschrieben und ausgewertet. In diesen Fallbeispielen gibt es häufig keinen kausalen Zusammenhang zwischen Intoxikationen und Fehlbildungen von

Neugeborenen oder der Frühgeburtlichkeit. Allerdings lassen sich konkrete Fälle schwer ermitteln. Die einzige Auffälligkeit, die beobachtet wird, ist, dass die Abortrate bei Arzneimittelvergiftungen verdoppelt ist. [5]

Die Vergiftung schwangerer Frauen muss auf die gleiche Weise behandelt werden, wie bei nicht Schwangeren, weil das Leben der Mutter in diesem Fall Vorrang hat. Daten über Schädigungen des Embryos bzw. Fetus durch eine Antidottherapie gibt es nicht. Allerdings ist anzunehmen, dass eine Noxe das Kind eher beeinträchtigt als die dazu gehörige Therapie. [5]

Intoxikationen können potentiell durch Chemikalien wie Arsen, Kohlenmonoxid, Methanol, Organophosphate, Paraquat, Thallium oder weiteren Substanzen erfolgen. Auch die Aufnahme von Wasser während des Geburtsvorganges kann zu einer Wasserintoxikation des Neugeborenen führen. Außerdem muss bei der Wahl von Arzneimitteln besonderes Augenmerk auf die Schwangerschaft gelegt werden. Grundsätzlich gibt es Medikamente, die nachweislich Schäden am Ungeborenen verursachen und andere Substanzen, die unbedenklich eingesetzt werden können. Als Beispiele für eine Kontraindikation ist hier Acetylsalicylsäure (ab der 28. SSW), NSARs, Antimykotika, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten oder orale Antidiabetika zu erwähnen. Auch Antibiotika wie Tetrazykline, Aminoglykoside und Sulfonamide dürfen nicht als Therapie eingesetzt werden. Außerdem können tierische Gifte wie Schlangengift, Pilze oder andere pflanzliche Gifte sowie bakterielle Endotoxine Einfluss auf das Ungeborene haben. [5]

### **5.1.6 Genussmittel und Drogen**

#### ***Alkohol***

Ein weitaus größeres Problem als Medikamente oder Giftstoffe stellen Genussmittel und Drogen dar. Obwohl es schon länger bekannt ist, dass sich Alkoholkonsum während der Schwangerschaft negativ auf das Ungeborene auswirkt, wird dieser Umstand noch immer verharmlost. Nachgewiesen wurde er erst in den 1970er-Jahren durch eine Studie von Jones und Smith, die bis heute die Grundlage vieler wissenschaftlicher Arbeiten bildet. Sie beschreibt das Krankheitsbild des fetalen Alkoholsyndroms, welches als Hauptursache für angeborene psychomentele Retardierung gilt. Alkohol und seine Abbauprodukte wirken teratogen auf das

ungeborene Kind und hemmen dabei Entwicklungsschritte, die wiederum zu Fehlbildungen führen. [5]

Alkohol verteilt sich nach Aufnahme gleichmäßig auf alle Körperflüssigkeiten und erreicht ungehindert durch die Plazentaschranke mittels Diffusion den Embryo. Dort angekommen, zirkuliert er im kindlichen Kreislauf und gelangt so in das Gehirn. Im Blut und somit auch im ZNS herrschen folglich die gleichen Alkoholkonzentrationen wie im mütterlichen Kreislauf. Dadurch werden verschiedene Prozesse im heranreifenden Organismus beeinflusst. Es kommt zu erhöhtem oxidativem Stress, Störungen im Glukose-, Lipid-, Protein- und DNA-Stoffwechsel, einer verminderten Neurogenese und gesteigerten Apoptose. Außerdem hat Alkohol Einfluss auf endokrine Prozesse und die Genexpression. [5]

### ***Coffein***

Coffein befindet sich in mehreren Getränken wie Kaffee, Tee, Kakao, Energydrinks und Cola, sowie in Schokolade oder in bestimmten Arzneimitteln. Weil Coffein lipophil ist, kann es die Plazenta leicht passieren und gelangt somit in den Embryo bzw. Fetus. Bei hohem Konsum beeinflusst dieser Stoff das Ungeborene, indem er die Frequenz der Atembewegungen erhöht und Veränderungen der Herzfrequenz hervorrufen kann. Im Extremfall führen hohe Konzentrationen von Coffein sogar zu Arrhythmien. Allerdings wurden bis heute noch keine weiteren Konsequenzen postpartum für das Neugeborene und dessen kindliche Entwicklung entdeckt. [5]

### ***Tabak***

Tabakrauch ist ein Gasgemisch und besteht aus vielen verschiedenen Gasen, Wasser, Nikotin und Tabakteer. Wichtigster Parameter beim Rauchen in der Schwangerschaft – aktiv oder passiv – ist das Nikotin. Es ist ein schweres Gift, das ab einer Dosis von 60mg auf den erwachsenen Organismus tödlich wirkt. Es kommt zur zentralen Atemdepression und Atemlähmung, sowie zur Synkope. [1]

Ist die Schwangere eine Raucherin bzw. ist sie Rauch ausgesetzt, erreicht das Nikotin direkt über die Plazenta das Kreislaufsystem des Kindes und reichert sich außerdem im Fruchtwasser an. Aufgrund der Wirkung auf den Sympathikus steigt die kindliche Herzfrequenz an. Außerdem hat Zigarettenrauch unter anderem Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System der Frau und verursacht viele Schwangerschaftskomplikationen, die sich wiederum negativ auf das ungeborene

Kind auswirken. Unmittelbare Fehlbildungen können nicht beschrieben werden, jedoch werden Kiefer-Gaumen-Spalten immer wieder damit in Verbindung gebracht. [5]

## **Drogen**

Die einzelnen Drogen können in vier Klassen eingeteilt werden:

1. Stimulanzien: Amphetamine und Kokain,
2. Halluzinogene: Cannabis, LSD, Phencyclidin, Mescaline und Psilocybin,
3. Sedativa: Opiate und  $\gamma$ -Hydroxybutyrat,
4. Schnüffelstoffe.

Bei Drogenkonsum in der Schwangerschaft lässt sich die Risikoklassifikation nur sehr schwer ermitteln, weil regelmäßig mehrere Substanzen verwendet werden. Oft kommt erschwerend hinzu, dass die Mutter zusätzlich Alkohol konsumiert oder geraucht hat. Außerdem ist zu beachten, dass häufig nicht genau rückverfolgt werden kann, welche Drogen tatsächlich eingenommen worden sind. Hinzu kommen das Öftere Mangelernährung, Infektionen und Traumatisierungen, die ebenfalls zu Fehlbildungen des Kindes führen können. Bei den Neugeborenen können dann Drogen im Urin und Mekonium nachgewiesen werden. [5]

### **5.1.7 Industriechemikalien und Umweltbelastungen**

Zur Umwelt einer schwangeren Frau gehört alles, womit sie in Kontakt kommt, zu Umweltbelastungen zählen sämtliche Faktoren, die sie und ihr Ungeborenes potentiell schädigen können. Diese Substanzen können in der Atemluft, in der Nahrung, in Pflege- und Kosmetikprodukten vorkommen. Im Übrigen kann sie im häuslichen Umfeld oder am Arbeitsplatz bestimmten Chemikalien ausgesetzt sein. [5]

Anders als zuhause muss am Arbeitsplatz ein Sicherheitsdatenblatt vorliegen, das die jeweiligen gesundheitlichen Risiken für Schwangere aufzeigt und davor warnt. Dementsprechend muss es folglich Vorschriften geben, um das ungeborene Kind nach Möglichkeit vor vermeidbaren schadhaften Einflüssen zu beschützen. Festgelegt werden dazu die Richtwerte über die maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen, den sogenannten MAK-Werten. In diesem Bereich muss überwiegend auf Studienergebnisse aus Tierversuchen zurückgegriffen

werden. Die Problematik hinsichtlich Umweltbelastungen wurde nur marginal untersucht, weswegen ein adäquater Rückschluss im Zuge dieser Arbeit unterbleibt. Auch hier gilt aber der Grundsatz „so wenig wie möglich, so viel wie notwendig“. Weil es in Europa generell, auch für Nicht-Schwangere, strenge Grenzwerte bezüglich möglicher Schadstoffe gibt, werden in der Literatur wenige bis gar keine Schädigungen durch den Arbeitsplatz beschrieben. Anders dagegen verhält sich das in Entwicklungsländern. Hier treten oft erst im Kindes- oder Erwachsenenalter die Auswirkungen von Industriechemikalien hervor. [5]

Besonderes Augenmerk ist auf folgende Stoffe zu legen: Quecksilber, Blei, persistierende halogenierte Kohlenwasserstoffe und organische Lösungsmittel.

Erwähnt werden muss an dieser Stelle ebenfalls, dass in diese Kategorie auch umweltbedingte Strahlenexpositionen und elektromagnetische Felder fallen. [5]

### **MAK-Werte**

Die MAK-Werte-Liste beinhaltet Grenzwerte zu allen zum derzeitigen Stand der Wissenschaft ermittelten Stoffen, mit denen Menschen am Arbeitsplatz in Kontakt kommen bzw. die sich in der Atemluft befinden. Es werden Konzentrationen angegeben, ab denen es zu möglichen Schäden des betroffenen Organismus kommen kann. Gesondert werden MAK-Werte für Schwangere definiert. Diese Substanzen werden messtechnisch überwacht und entsprechende Schutzvorkehrungen müssen getroffen werden. Für Schwangere werden diese Werte in verschiedene Gruppen unterteilt. Die Unterteilung erfolgt anhand der fruchtschädigenden Eigenschaften, sowie der Stoffe, die Keimzellmutationen hervorrufen. [12]

Tab. 2: MAK-Werte und Schwangerschaft: MAK-Werte-Liste [5]

<b>Gruppe A</b>	Substanzen, die selbst unterhalb des MAK-Werts als fruchtschädigend gelten.
<b>Gruppe B</b>	Substanzen, die bei Berücksichtigung des MAK-Wertes wahrscheinlich fruchtschädigend wirken.
<b>Gruppe C</b>	Substanzen, die erst bei Überschreitung des MAK-Wertes fruchtschädigend sind.

<b>Gruppe D</b>	Substanzen, bei denen diesbezüglich keine Daten vorliegen, oder eine Einteilung in den anderen Substanzklassen nicht ausreicht.
-----------------	---

Gesondert werden dann noch Stoffe aufgelistet, die als krebserregend oder krebverdächtig gelten oder die Genmutationen in den Keimzellen verursachen. Letztere werden wiederum in mehrere Kategorien unterteilt. Hier wird differenziert, ob Keimzellmutationen beim Menschen oder im Tierexperiment mit Säugetieren beobachtet werden können. [5]

## 6 Stillzeit

Schon während der Schwangerschaft bereitet sich der weibliche Körper auf die Zeit des Stillens vor. Die Brust der Frau verändert sich unter dem Einfluss verschiedener Hormone, um den Säugling postpartal adäquat zu versorgen. Das Brustgewebe wird durch die Entwicklung von alveolären Gangsystemen reduziert. In der laktierenden Mamma dominieren Milchdrüsen und die Bildung des Kolostrums findet statt. Nach der Geburt verändert sich die hormonelle Lage im weiblichen Organismus, sodass durch den Reiz des Saugens des Säuglings durch Prolaktin die Produktion der reifen Muttermilch in den Brustdrüsen stimuliert wird. Die Milchbestandteile werden auf unterschiedliche Weise gebildet und in das Gangsystem abgegeben. Das Milchfett wird in den Drüsenzellen hergestellt und durch Pinozytose in die Drüsen abgegeben, Proteine werden durch ekkrine Extrusion aus den Zellen gepresst. [10]

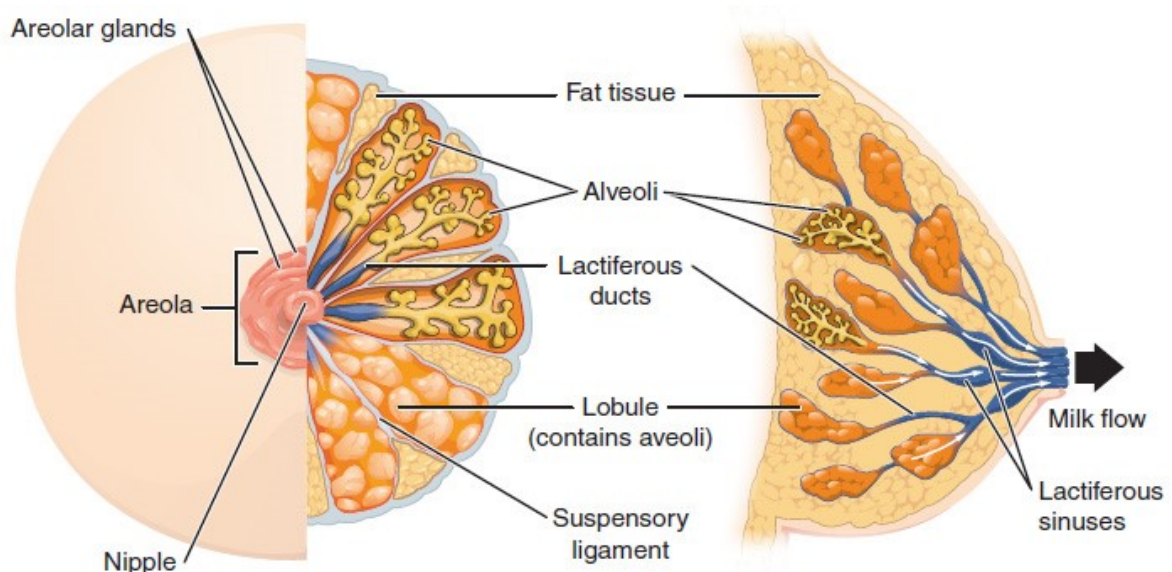


Abb. 5: Laktierende weibliche Brust [51]

Das Stillen ist die natürliche Form zur Ernährung des Säuglings nach der Geburt. Alle wichtigen Nährstoffe, die ein Baby benötigt, sind in der Muttermilch im richtigen Maße vorhanden. Außerdem enthält sie Antikörper der Mutter sowie die wichtigsten Vitamine. Das Risiko vieler Erkrankungen im Neugeborenen- und Säuglingsalters kann durch das Stillen auf ein Minimum reduziert werden. Darum empfiehlt die WHO für sechs Monate voll zu stillen und ein bis zwei Jahre zur Beikost bzw. normaler Kost dazu zu stillen. [14]

Dabei wird nicht nur die Ernährung des Kindes vollzogen, sondern auch das Bedürfnis des Säuglings nach Nähe und Zuwendung der Mutter werden damit befriedigt. Der Prozess des Stillens wirkt sich auch auf die Mutter aus. Kurzfristig gesehen wird die Rückbildung des durch die Schwangerschaft veränderten Körpers der Frau positiv unterstützt, langfristig ist es eine Prävention für das Mammakarzinom. Außerdem schützt der enge Körperkontakt zum eigenen Baby vor einer postpartalen Depression. Es fördert eine harmonische Beziehung zwischen Mutter und Kind. [5]

### **6.1.1 Übergang von Fremdstoffen in die Muttermilch**

Für Fremdstoffe ist es nicht einfach, den Säugling zu erreichen, weil zwischen der Mutter und der erfolgreichen Aufnahme in den kindlichen Organismus zahlreiche Barrieren bestehen. In der Glandula mammaria können durch Diffusion aus dem mütterlichen Blut durchaus Stoffe in die Milch gelangen, allerdings ist erstens der Durchtritt wie durch die Plazentaschranke gewissen Gesetzmäßigkeiten unterworfen. Wieder stehen Fettlöslichkeit, verschiedene Bindungen, Molekularmasse und das pH-Gefälle zwischen Blut und Milch im Vordergrund. Zweitens gelangen viele Stoffe dann nicht aus dem Darm ins Blut des Babys. Allerdings begünstigt der Aufbau des kindlichen Darmes noch vermehrt die Aufnahme von Substanzen, für die das erwachsene Darmsystem nicht permeabel ist. Außerdem sind die Leber und die Nieren eines Neugeborenen noch nicht entsprechend ausgereift, dass sie die Leistung der Entgiftung ausreichend bewältigen könnten. Diese enzymatische Fähigkeit entwickelt sich in der Leber Wochen nach der Geburt und ist erst im Kindesalter abgeschlossen. Die Nieren und deren Entgiftungsfunktion benötigen noch Monate postpartum zur vollen Ausreifung. Ungefähr kann aber abgeschätzt bzw. berechnet werden, wie hoch die Konzentration bestimmter Stoffe im kindlichen Organismus sein kann. Endgültige Aussagen können nur mit Hilfe der Serumbestimmung erreicht werden. Dabei werden sehr selten Mengen gemessen, die im toxischen Bereich liegen. Je älter die Säuglinge werden, desto eher kann der Übertritt von Fremdstoffen in die Muttermilch vernachlässigt werden. Auch die Art der Substanz ist entscheidend, so sind zum Beispiel ZNS-wirksame Stoffe wesentlich schädlicher als andere. [5]

Zu erwähnen ist auch, dass bestimmte Substanzen, vor allem Medikamente, aber auch Alkohol, die Milchproduktion und den Milchspendereflex beeinflussen und so Auswirkungen auf den Säugling haben können. [5]

### **6.1.2 Genussmittel und Drogen**

Genauer betrachtet werden an dieser Stelle Alkohol, Cannabis, Coffein, Nikotin und Amphetamine. Alkohol geht 1:1 vom Blut in die Muttermilch über. THC, der Hauptbestandteil von Cannabis, erreicht sogar eine fast 8-fache, Nikotin die 3-fache Konzentration in der Milch. Anders verhält sich Coffein, wo nur rund ein Viertel in der Frauenmilch nachweisbar ist. Hier ist eher die Unreife der kindlichen Metabolisierung und der daraus resultierenden verlängerten Halbwertszeit immer wieder Thema vieler Forschungsarbeiten. Amphetamine erreichen unterschiedliche Konzentrationen in der Muttermilch – aber alle sind nachweisbar und haben Effekte auf den Säugling. [5]

### **6.1.3 Pflanzliche Toxine**

Wesentliche pflanzliche Toxine, die in der Stillzeit genauer untersucht wurden, kommen vor allem in Pilzen vor. Die Datenlage bezüglich Pflanzentoxine in Pilzen ist aufgrund einiger Fälle beschrieben. Außerdem wurde in mehreren Studien die Auswirkung von Aflatoxinen untersucht, weil bei Probenentnahmen von Muttermilch des Öfteren erhöhte Werte dieses Schimmelpilzes entdeckt wurden. Ein sicherer Zusammenhang mit Auswirkungen auf das Stillkind konnte jedoch nicht gefunden werden. [5]

### **6.1.4 Industriechemikalien und Umweltbelastungen**

Bedeutend bezüglich Industriechemikalien und Umweltbelastungen sind lange andauernde Persistenzen verschiedener Stoffe in der Natur, die dann durch die Nahrung in den mütterlichen Organismus gelangen. Eine wichtige Rolle spielen vor allem Organochlorverbindungen, aber auch Schwermetalle. Zu erwähnen sind Quecksilber, Blei und Cadmium. Schon vor der Schwangerschaft können diese sich im Fettgewebe der Frau ablagern und dann während des Stillens durch Abbau dieses Fettes in die Muttermilch gelangen und gesundheitliche Schäden beim

Säugling verursachen. Organochlorverbindungen sind zum Beispiel Pestizide und synthetische Öle, die als Weichmacher und Farbzusätze verwendet werden. [5]

Die Grenzwerte für Organochlorverbindungen in der Muttermilch werden in Tierversuchen ermittelt und im NOAEL – no observed adverse effect level – festgehalten. Dieser beschreibt unter Berücksichtigung des Körpergewichts die tägliche Menge an Schadstoffen, denen die Mutter ausgesetzt sein kann, ohne eine toxische Wirkung zu zeigen. Anhand dieser wird eine für den Säugling akzeptable Aufnahme berechnet. Entscheidend ist hier auch der Wohnort. In industrialisierten Gegenden sind natürlich höhere Konzentrationen dieser Verbindungen zu finden. [5]

Auch polybromierter Diphenylether, ein Flammenschutzmittel, welches in synthetischen Wohnraumtextilien und Polstermaterialien verwendet wurde, stellt ein gesundheitliches Risiko für Babys, die gestillt werden, dar. Auch dieser Stoff wird im Fettgewebe der Mutter gespeichert und mit dem Stillen daraus mobilisiert.

Quecksilber wurde früher häufiger verwendet als heutzutage. Es befand sich zum Beispiel in Thermometern und Desinfektionsmitteln. Heute ist dieser Stoff hauptsächlich in Zahnfüllungen mit Amalgam zu finden.

Blei befindet sich vor allem in Glasuren, Farben und Kraftstoffen, sowie in veralteten Wasserleitungen.

Cadmium ist ein Stoff, der beim Rauchen freigesetzt wird und durch aktives oder passives Rauchen vom mütterlichen Organismus aufgenommen wird. [5]

## **7 Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Thematik der Vergiftungen und Toxine in Schwangerschaft und Stillzeit näher erläutert. Diese Arbeit befasst sich im Verlauf ebenfalls mit Substanzen, die für Erwachsene in alltäglicher Dosierung nicht unbedingt toxisch wirken, allerdings auf Fetus, Embryo und Säugling durchaus schädigende Wirkungen haben können. Zum Teil werden in der Literatur sogar teratogene Folgen beobachtet. [5]

Zuerst werden tatsächliche Gifte und ihre Auswirkungen auf ein Kind besprochen, danach Substanzen, die in der Regel als Genussmittel gelten, für Ungeborene und Neugeborene bzw. Säuglinge allerdings nicht als solche geeignet sind. Zuletzt wird noch auf Industriechemikalien und Umweltbelastungen sowie deren Folgen in Schwangerschaft und Stillzeit eingegangen.

### **7.1 Vergiftungen und Toxine**

Trotz der Sensibilität, die einem Embryo bzw. Fetus und Säugling nach Stand der Wissenschaft zugeschrieben wird, werden sehr wenige Fälle von tatsächlichen Intoxikationen mit Mitteln, die generell eine toxische Wirkung auf den menschlichen Organismus haben, beschrieben. [5]

Näher betrachtet werden diesbezüglich Chemikalien, denen die Mutter ausgesetzt war sowie bestimmte Arzneimittel, die während der Schwangerschaft eingenommen wurden. Die Fallzahlen lassen aber nur Vermutungen zu, inwieweit diese Stoffe tatsächlich schädigend für das Kind sind. Auch während der Stillzeit sollten bestimmte Pharmaka unter Berücksichtigung ihrer möglichen Toxizität für den Säugling nicht verwendet werden. In seltenen Fällen kann es sogar notwendig sein, das Abstillen zu empfehlen. Ein erhebliches Risiko für den Fetus besteht allerdings erst, wenn die Vitalfunktion der Mutter nach einer Überdosierung von Arzneimitteln gefährdet ist. Medikamente sind vergleichsweise wenig teratogen und es gibt seltener akute Folgeschäden für das Kind. [5]

## 7.1.1 Kohlenmonoxid

### Grundlagen

Kohlenmonoxid CO ist ein weit verbreitetes Gas, das vorwiegend bei Verbrennungsprozessen entsteht. Hauptsächlich ist das Inhalationsgift im Straßenverkehr, in der Industrie und in Privathaushalten als Umweltverschmutzung verbreitet. Entscheidend dabei ist die Konzentration des Gases in der Atemluft. CO stellt für den Menschen insofern eine Gefahr dar, als es im Blut reversibel an die Sauerstoffbindungsstelle des Hämoglobins gebunden ist und eine 200-300fach höhere Affinität als Sauerstoff hat. Hauptsächlich angegriffen werden das Myokard und das Gehirn, welche besonders sensibel auf den dadurch fehlenden Sauerstoff reagieren. [1,5]

### Schwangerschaft

Wenn eine Schwangere Kohlenmonoxid exponiert ist, kann dieses die Plazentaschranke passieren und befindet sich in annähernd denselben Konzentrationen im fetalen Kreislauf. Zu beachten ist, dass die Eliminationshalbwertszeit im Feten bis zu 4- oder 5- mal länger ist als bei der Mutter. [5]

Symptome, die beim Fetus nach einer Kohlenmonoxid-Vergiftung beschrieben wurden, beschränken sich auf das ZNS. Entscheidend ist diesbezüglich der Schweregrad der Symptomatik der Mutter. Klinische Auffälligkeiten, die beobachtet wurden, sind mentale und motorische Entwicklungsretardierungen. In schweren Fällen kam es sogar zu zerebralparetischen Schädigungen. [5]

Geringe Konzentrationen an CO im fetalen Kreislauf, die durch eine leichte akute oder chronische Intoxikation entstanden sind – hier ist das Augenmerk auf Zigarettenrauch zu legen – führen scheinbar zu keinen Folgen für das Ungeborene. Tabakrauch wird aber gesondert später genauer besprochen.

Teratogene Schäden sind durch Kohlenmonoxid eher nicht zu erwarten.

Merklinger-Gruchala et al. 2017 und Maisonet et al. 2001 machten außerdem die Beobachtung, dass durch die Umweltverschmutzung gewisse Veränderungen in Nabelschnur und Fetus stattfinden können. Diese sind auf den Kohlenmonoxid-Gehalt in der Atemluft zurückzuführen. So wird beschrieben, dass zwar der Blutfluss

in den Nabelschnurgefäßen höher ist, das Geburtsgewicht allerdings geringer. [15,16]

In Hinblick auf die Klinik ist hier wichtig, dass eine Kohlenmonoxid-Vergiftung einer Schwangeren auf jeden Fall in einer Druckkammer mittels hyperbarer Oxygenierung behandelt werden muss. Die Therapiestellung sollte großzügig gewählt werden und die Therapiedauer aufgrund der verlängerten Halbwertszeit länger sein. Die fetale Herzfrequenz muss unter ständiger Beobachtung stehen. Folgeschäden durch diese Therapieform sind keine zu erwarten. [5]

### Stillzeit

Ähnliche Beobachtungen während der Stillzeit, dass Kohlenmonoxid sich in der Muttermilch anreichern könnte, wurden in der Fachliteratur nicht beschrieben. .

## **7.1.2 Acetylsalicylsäure**

### Grundlagen

Acetylsalicylsäure kommt in verschiedenen Bereichen zum Einsatz. Seine Wirkung verläuft über die Hemmung der Synthesen von Thromboxan A<sub>2</sub>, Prostaglandinen und Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Über verschiedene Mechanismen, die die Cyclooxygenase beeinflussen, kommt es einerseits zu einer verminderten Thrombozytenaggregation und andererseits zu analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Wirkungen. Der Übertritt durch die Plazenta zum Fetus erfolgt einfach und aufgrund der noch nicht ausgereiften Funktion von Leber und Niere kommt es zum langsamen Abbau im Fetus. In der Muttermilch finden sich ebenfalls Spuren des Medikaments, jedoch in einer geringen Dosis. [1]

Kommt es zu einer Verabreichung höherer Dosen oder zu einer Dauertherapie, wurden immer wieder Zusammenhänge zwischen Acetylsalicylsäure und Gastroschisis und Nierenfehlbildungen beobachtet. Außerdem beschreiben Källen et al. 2016, dass eine Gabe von ASS ab der 28. Schwangerschaftswoche völlig vermieden werden sollte, weil sich diese auf den Ductus arteriosus Botalli auswirkt. Salicylate bewirken einen vorzeitigen Verschluss. [17]

## Schwangerschaft

Intoxikationen in der Schwangerschaft durch Acetylsalicylsäure werden immer wieder beschrieben, allerdings werden weder fetale Blutungen noch Spontanaborte beobachtet. Außerdem konnten keine Folgeschäden für das Kind festgestellt werden. Betroffen ist hier hauptsächlich die Mutter mit starken Blutungen. Außerdem wirkt ASS kurz vor bzw. während der Geburt tokolytisch und kann so Auswirkungen auf die Gesamtsituation von Mutter und Kind haben. [5]

## Stillzeit

Der Einsatz von ASS während der Stillzeit wird heute auch nicht mehr als Therapie erster Wahl empfohlen. Dieses Medikament erreicht in geringen Mengen den Säugling über die Muttermilch. Allerdings gilt auch hier wieder, dass die Verabreichung in Einzeldosen eher unproblematisch zu sehen ist und keine Konsequenzen für das Kind hat. Fälle von Gerinnungsstörungen oder dem Reye-Syndrom beim Baby wurden nicht beobachtet. Gemeldete Fälle von Intoxikationen mit ASS von Babys über die Muttermilch sind keine verzeichnet. [5, 18]

### **7.1.3 Paracetamol**

#### Grundlagen

Da eine Paracetamol-Intoxikation die häufigste Ursache für Lebertransplantationen aufgrund akuten Leberversagens darstellt, wird hier ebenfalls auf die Auswirkungen einer Vergiftung während der Schwangerschaft oder Stillzeit eingegangen. [19]

Paracetamol ist ein antipyretisches Analgetikum und wirkt hauptsächlich über die Hemmung der Cyclooxygenase im ZNS, der genaue Wirkmechanismus ist jedoch noch nicht geklärt. Es wird zur Therapie von leichten bis mittleren Schmerzen und zur Fiebersenkung eingesetzt. Für Schwangere und Stillende ist das Medikament Mittel der ersten Wahl, wenn es um Schmerztherapie oder die Senkung von Fieber geht. Auch in der Pädiatrie wird es gerne verwendet. Aber wie so oft, sollte ein wochenlanger Einsatz des Arzneimittels immer überdacht werden. [1]

Bei einer Überdosierung kommt es zu akutem Leberversagen. Ab einer Dosierung von 6g kann die Einnahme des Medikaments für einen Erwachsenen tödlich sein. Weil das Arzneimittel leicht zugänglich ist, gibt es immer wieder Suizidversuche auf diese Weise. Das Antidot von Paracetamol ist N-Acetylcystein. [1, 19]

## Schwangerschaft

Die voll ausgereifte Leber des Erwachsenen verstoffwechselt das Medikament zu einem Metaboliten, der in hohen Konzentrationen toxisch auf das Organ wirkt. Außerdem konjugiert dieses Abbauprodukt mit Glutathion und kann so schwer ausgeschieden werden. Diese beiden Mechanismen müssen im Fetus erst während der Schwangerschaft entwickelt werden. Das wirkt wiederum protektiv für das Kind. Auch der Einsatz des Antidots wird im Sinne des Ungeborenen empfohlen, weil es dahingehend keine entwicklungstoxikologischen Beobachtungen gibt.

Nach derzeitigem Wissensstand gibt es keine Hinweise, dass Paracetamol teratogen wirken könnte. [5]

## Stillzeit

Vor allem postpartal ist Paracetamol die erste Wahl in Bezug auf schmerzstillende Medikamente. Der Übergang in die Muttermilch ist so gering, dass es keine Folgen für den Säugling hat. Auch diesbezüglich wurden keine Beobachtungen bei Intoxikationen der Mutter während des Stillens gemacht. [18]

## **7.1.4 Tierische Gifte – Schlangengifte**

### Grundlagen

Schlangengift besteht aus Polypeptiden und Enzymen und wird von den Speicheldrüsen der Schlange gebildet und gespeichert. Bei einem Biss wird dieses über die Zähne abgegeben und gelangt so in den Organismus des Betroffenen. Die Variabilität des Giftes ist enorm groß, allerdings kann die Wirkung nach den Symptomen in Gruppen unterteilt werden.

1. Neurotoxische Wirkung: Die Erregungsübertragung an der Synapse wird durch Neurotoxine blockiert. Es kommt zu einer zum Teil irreversiblen Blockade an nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren. Der dazu gehörige Ionenkanal kann sich in Folge dessen nicht mehr öffnen. Zudem kommt es durch neurotoxische Phospholipasen zur Entleerung des Acetylcholinspeichers und zur Zerstörung der Synapse.

Dendrotoxine haben ebenfalls eine neurotoxische Wirkung und blockieren spannungsabhängige Kalium-Kanäle.

2. Schädigung der Skelettmuskulatur: Phospholipasen A2 und Kardiotoxine oder auch Cytotoxine sind für die Zerstörung von Muskulatur verantwortlich. Diese Stoffe machen prinzipiell Membrane für Ionen durchlässig. Es kommt zur Ausscheidung von Myoglobin durch den Harn.
3. Störung der Blutgerinnung: Der Prozess der Verbrauchskoagulopathie findet statt. Auch hierfür sind die Kardiotoxine und Endoproteasen verantwortlich. Innerhalb weniger Stunden kann das Blut des Betroffenen nicht mehr gerinnen.
4. Ödem, Hämorrhagie und Nekrose: Ödembildung tritt nahezu nach allen Schlangenbissen auf, bei einigen Giftschlangenbissen kommt es allerdings ebenfalls zu einer ausgedehnten Gewebeerstörung an der Bissstelle, bis hin zur Bildung von Nekrose. Hierfür verantwortlich sind unter anderem Hämorrhagine oder Proteasen, die thrombinähnliche Eigenschaften besitzen.
5. Herz-Kreislauf-Probleme: Dieser Effekt tritt meist erst sekundär aufgrund einer extremen Elektrolyt- oder Flüssigkeitsverschiebung ein. [1]

Da die in Europa heimischen Giftschlangen nicht sehr giftig sind, ist die Zahl der Intoxikationen gering. Die einzigen in Österreich bzw. Mitteleuropa heimischen giftigen Schlangen sind die Kreuzotter (*Vipera berus*) und die Aspispiper (*Vipera aspis*). Der Biss dieser Schlangen ist meistens nicht tödlich und löst lediglich Lokalreaktionen aus. [20]

### Schwangerschaft

Berichte über Schwangere in Sri Lanka, Burkina Faso, Nepal und den USA deuten darauf hin, dass die Toxine von Giftschlangen einen Effekt auf den Fetus haben. Die betroffenen Frauen hatten selbst noch keine oder nur geringe Symptome, beobachteten aber, dass die Kindesbewegungen nach dem Biss deutlich abnahmen. Das lässt die Vermutung zu, dass bereits geringe Mengen an Gift den Fetus erreichen. Bei sofortiger Therapie mit den entsprechenden Antiseren normalisierte sich allerdings der Zustand von Mutter und Kind innerhalb von 24 Stunden wieder. Nur wenn bei der Mutter schon schwerwiegende Auffälligkeiten beobachtet wurden, wie Hämolyse oder Nierenversagen, konnten durch Vikrant et

al. 2017 und Hanprasertpong et al. 2008 in Folge dessen Frühgeburten, Plazentaablösung oder intrauterinem Fruchttod in Studien beschrieben werden. Somit überleben Feten von Frauen mit schweren Reaktionen in der Regel nicht. Nur ein einziges Mal wurde ein Fall dokumentiert, wo die Mutter bereits eine Nierenschädigung davongetragen hatte, das Kind jedoch nach Behandlung völlig gesund und termingerecht geboren wurde. Die beobachteten Fälle beschränken sich allerdings hauptsächlich auf das 3. Trimenon. Eine Teratogenität von Schlangengift wurde noch nicht beobachtet. [5, 21, 22]

Für Mitteleuropa konnten keine Daten über Schlangenbisse in der Schwangerschaft gefunden werden. [20]

#### Stillzeit:

Derartige Aussagen können über die Stillzeit nicht getroffen werden. Die Forschungsgruppe um Vasheghani-Farahani et al. 2016 hat sich mit dem Thema auseinandergesetzt und aufgrund einer Studie über den Übergang von Schlangengift in Körperflüssigkeiten lassen sich Rückschlüsse ziehen, dass es kein Problem darstellen sollte, da den Säugling so kein Gift erreicht. Eine Empfehlung für das weitere Stillverhalten gaben sie jedoch wegen zu geringer Datenlage nicht. [23]

### **7.1.5 Pflanzliche Gifte – Pilze**

#### Grundlagen

Pilze werden häufig als Nahrungsmittel verwendet. Die in diesem Kontext auftretende Problematik sind mögliche Verwechslungen von Speisepilzen und Giftpilzen. In dieser Arbeit wird die Vergiftung mit Knollenblätterpilzen präziser untersucht.

Der Grüne Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) ist einer der gefährlichsten Giftpilze. Verwechselt werden kann er mit den essbaren Täublingen, Ritterpilzen oder Dachpilzen. [24]

Der Verzehr des Knollenblätterpilzes führt zum Phalloidessyndrom. Dieses ist gekennzeichnet durch eine lange Latenzzeit von sechs bis 24 Stunden sowie einem dreiphasigen Verlauf. Zuerst kommt es zur gastrointestinalen Phase mit schwerer Nausea, Bauchkoliken und starker Diarrhoe, die bis zur Exsikkose führt. Typisch für

die zweite Phase ist eine Erholung von den vorangegangenen Symptomen. Laborwerte bezüglich einer Leberschädigung sind allerdings schon auffällig, im Urin sind die Toxine nachweisbar. Nach 48 Stunden kommt es schließlich zur hepatorenenalen Phase, die mit Ikterus, Krämpfen, Oligurie bis Anurie, Blutungen und sogar dem Coma hepaticum beschrieben wird. Die in diesem Fall wirksamen Toxine werden Amanitine genannt und sind cyclische Octapeptide. Schon der Verzehr von einem einzigen Knollenblätterpilz kann zum Tod führen. Diese Peptide sind zudem sehr hitze- und kältestabil, sodass nicht einmal Kochen oder Einfrieren der Pilze ihre tödliche Wirkung aufheben. Amanitine wirken auf die RNA-Synthese, indem sie diese hemmen. Hauptsächlich betroffen sind das Lebergewebe und die Niere. [1]

### Schwangerschaft

Einzelfälle über Knollenblätterpilz-Vergiftungen in der Schwangerschaft wurden bereits von Wracker et al. 2009 beobachtet und beschrieben. So kann es im ersten Trimenon zum Abort kommen, im späteren Schwangerschaftsverlauf zu Leberschädigungen des Fetus, weil die Toxine leicht durch die Plazenta zum Ungeborenen gelangen. Jedoch wurden auch Beobachtungen gemacht, bei denen eine Intoxikation durch die Pilze und eine entsprechende Therapie der Mutter keinerlei Schäden am Kind nach sich zogen. Ein geringes Geburtsgewicht als Folge des Giftes wird diskutiert. Eindeutige Ergebnisse wurden allerdings noch nicht überliefert, darum ist hier eine gewissenhafte Aussage nicht möglich. [5, 25]

### Stillzeit

Generell ist die Schädigung eines Säuglings durch pflanzliche Gifte nicht bekannt, allerdings gibt es einen Bericht über eine Knollenblätterpilzvergiftung einer stillenden Mutter, bei der das Toxin über die Muttermilch in den Organismus des Babys gelangte und eine Leberschädigung verursachte. Generell wird empfohlen, bei Verdacht einer solchen Intoxikation eine Stillpause einzulegen. [5]

## **7.2 Genussmittel und Drogen**

Dieser Abschnitt beschäftigt sich ausführlich mit diversen Genussmitteln wie Alkohol, Tabakrauch und Coffein, sowie mit den Drogen Amphetamin und Cannabis. Weil es sich bei den erstgenannten Genussmitteln lediglich um Mittel

handelt, die uns im täglichen Leben begleiten, wird die Konsumation dieser während Schwangerschaft und Stillzeit verharmlost, gesellschaftlich toleriert und akzeptiert. Dass aber gerade diese Substanzen gravierende Schäden in der Embryonal- und Fetalperiode und sogar noch während des Stillens auslösen können, ist den wenigsten bewusst. Hier lassen weitaus größere Fallzahlen durchaus aussagekräftige Aussagen zu, denn Genussmittel und Drogen sind für weitaus mehr entwicklungstoxische und teratogene Schäden verantwortlich, als Vergiftungen und Arzneimittel. [5]

## **7.2.1 Alkohol**

### Grundlagen

Ethylalkohol entsteht durch die Vergärung von Mono-, Di- und Polysacchariden. Dieser gilt als Genussmittel. Nach oraler Aufnahme kommt es zur vollständigen Resorption und Aufteilung in sämtlichen Körperflüssigkeiten – auch in den kindlichen Kreislauf und die Muttermilch. Alkohol wird in der Leber durch die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd und danach Essigsäure abgebaut. Der Fetus besitzt noch keine vollständig funktionsfähige Leber. Das Enzym für den Alkoholabbau wird erst um das zweite Lebensmonat postpartem gebildet, die vollständige Funktion des Abbaus wird erst im fünften Lebensjahr erreicht. Dies hat zur Folge, dass Alkohol länger im kindlichen Kreislauf zirkuliert und deswegen sogar höhere Konzentrationen als in der Mutter erreicht werden können. Im engeren Sinn betrachtet ist Ethylalkohol allerdings auch für Erwachsene ein Zellgift, genauer gesagt ein Mitosegift, welches das Zellwachstum vermindert bis hemmt. Daran ist das Potential einer möglichen Schädigung in der Embryonal- und Fetalperiode zu erkennen.

Hauptwirkort des Ethylalkohols ist das ZNS. Dementsprechende Zeichen einer akuten Vergiftung sind ein stark beeinträchtigtes Bewusstsein bis zum Bewusstseinsverlust und Erinnerungsverlust. Bei chronischem Alkoholabusus, der einer chronischen Vergiftung gleichzusetzen ist, sind hauptsächlich die Leber und das ZNS, betroffen. [1]

### Schwangerschaft

Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ist durchaus ein gängiges Problem, denn Alkohol und deren Abbauprodukte haben eine teratogene Wirkung. Die Folgen von

Alkoholismus bei Schwangeren sind gravierend und reichen von organischen bis hin zu funktionellen Entwicklungsstörungen. Die Fetale Alkohol-Spektrum-Störung beschreibt alle Einflüsse von Alkohol auf den Embryo und Fetus. Das Vollbild der Schädigung durch chronischen Alkoholkonsum wird „Fetales Alkoholsyndrom FAS“ genannt. Die schädigenden Prozesse sind unter anderem erhöhter oxidativer Stress, Störungen in diversen Stoffwechselfvorgängen von Glukose, Lipide, Proteine und der DNA, sowie der Neurogenese und einer gesteigerten Apoptose. Es liegt also ein Zusammenspiel vieler Faktoren vor. Die physiologische Entwicklung des Kindes ist hier beeinträchtigt, es kommt zu sogenannten Hemmungsmisbildungen, bei denen alle Organe gleichermaßen beeinflusst werden. Weil Ethylalkohol zusätzlich, wie oben erwähnt, ein neurotoxisches Potential besitzt, lassen sich viele klinische Zeichen auf den Konsum zurückführen. Im Übrigen fließen bei dem Risiko der Schädigung weitere Faktoren wie Ernährung, Lebensstil, Arzneimitteltherapien und Drogenkonsum der Mutter mit ein. [5, 26, 27]

Der erste dokumentierte Fall des FAS in Deutschland war die kleine Tamara W., die am 17.12.1973 zur Welt kam und typische Anomalien zeigte. Ihre Mutter gab anamnestisch an, häufig das alkoholische Getränk Jägermeister konsumiert zu haben. Spätestens ab diesem Zeitpunkt wurde das Syndrom von vielen Medizinern wiedererkannt und auch weiter erforscht. Heute ist bekannt, dass Alkohol die häufigste Ursache für nicht genetisch bedingte angeborene Fehlbildungen weltweit ist. Es wird geschätzt, dass in Deutschland pro Jahr zwischen 500-800 Kinder mit FAS zur Welt kommen. Die Anzahl der Kinder mit nur leichten Ausprägungen des Syndroms beläuft sich nach Schätzungen sogar auf 4000-5000 Betroffene. [27]

Je nach Dosis des konsumierten Alkohols sind die embryotoxischen Auswirkungen zu unterscheiden. Zusammenfassend wird der Begriff der Fetal Alcohol Spectrum Disorder FASD verwendet. Dieser beschreibt alle in Zusammenhang mit Alkohol zu bringenden embryonalen und fetalen Veränderungen. Es ist nicht auszuschließen, dass selbst geringe Mengen an Alkohol während der gesamten Schwangerschaft Auswirkungen auf das Ungeborene haben können. Gelegentlicher extremer Alkoholkonsum und moderater Dauerkonsum (24-48g/Tag) kann ebenso zu schweren Fehlbildungen führen wie starker Konsum (48-60g/Tag). Hierbei können auch noch Unterschiede vorliegen. Es ist kein genauer Rückschluss zwischen Alkoholmenge und Schweregrad der Schädigung möglich. Das generelle Risiko eines FAS liegt bei 30-40%. [27]

Wenn die Mutter in der Schwangerschaft gelegentlich, das heißt bis zu vier alkoholische Getränke in der Woche zu sich nimmt, oder einen Tag pro Woche übermäßig viel trinkt, wird eine höhere Abortrate beobachtet, sowie ein höheres Risiko der Kindersterblichkeit im ersten Lebensjahr. Außerdem haben diese Konzentrationen Auswirkungen auf das Geburtsgewicht, welches im Vergleich zu termingerecht geborenen Kindern eher niedriger ist. Auch Auffälligkeiten im Verhalten und im Sozialleben, sowie Schul- und Lernprobleme konnten festgestellt werden. Diese werden als Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders (ARND) und Alcohol Related Birth Defects (ARBD) zusammengefasst.

Ist die Mutter Alkoholikerin und konsumiert Alkohol täglich auch in großen Mengen, ist das Risiko der Vollausrprägung der Schädigung sehr hoch. Das FAS ist dabei das Vollbild der embryotoxischen Alkoholwirkung. [5,27]

### ***Merkmale des FAS***

Da Alkohol zu einer Wachstumseinschränkung führt, kommt es intrauterin zu vermindertem Längenwachstum. Das Geburtsgewicht ist ebenfalls geringer, was auf eine verminderte Ausprägung der Muskeln und subkutanem Fettgewebe zurückzuführen ist. Ist das FAS nicht ganz so stark ausgeprägt, wird das verminderte Wachstum und Gewicht bis zum Jugendalter wieder aufgeholt. Ist das Syndrom jedoch voll ausgeprägt, bleibt das geringere Körperwachstum erhalten. [27]

Das typische Bild des FAS beinhaltet kraniofaziale Veränderungen. Zunächst ist der Kopfumfang der Kinder bei der Geburt kleiner als von gesunden Kindern derselben Gestationswoche. Außerdem haben diese Kinder ganz typische Gesichtsfehlbildungen. Besonderes Augenmerk fällt hier auf die Hypoplasie der Maxilla und Mandibula. In Folge dessen sind die Lippen, das Philtrum, die Augenpartie, die Ohren und Zähne betroffen. Die Lippen sind schmal und blass, die Cupidbögen sowie die Fortsetzung ins Philtrum fehlen. Die Nase ist kurz und breit und die Augen haben schmale Lidspalten. Außerdem ist der Abstand zwischen den Augen verbreitert. Auch kann es zu einer Ptosis oder einem Epikanthus kommen. Zudem kann auch der Sehnerv betroffen sein und eine Fehlsichtigkeit daraus resultieren. Die Ohren präsentieren sich dysmorph, indem sie tiefer sitzen, die Ohrmuschel selbst ist unförmig. Sogar der Haarwuchs lässt in geringer Dichte und

Unregelmäßigkeit auf das FAS rückschließen. Die Zähne sind kleiner als normal, die Zahnzwischenräume vergrößert. [27]



Abb. 6: Kraniofaziale Merkmale des FAS [27]

Weitere Merkmale, die durch eine toxische Wirkung von Alkohol auftreten, sind Minderwuchs und verkürzte Endglieder der Finger. Organe, die betroffen sein können, sind das Herz und der Urogenitaltrakt. [26]

Da das Gehirn eines Embryos bzw. Fetus am empfindlichsten auf toxische Wirkungen reagiert, ist es im Falle von mütterlichem Alkoholismus auch das Organ, das am gravierendsten betroffen ist. Die Hirnentwicklung beginnt bereits zwischen dem 19. und 21. Tag der Embryonalentwicklung und endet erst im Erwachsenenalter. Somit ist klar, dass es zu jeder Zeit während der Entwicklung sensible Reaktionen auf eine Alkoholeinwirkung gibt. Es können die jeweiligen Ausprägungen auf den schädigenden Zeitpunkt in der Schwangerschaft zurückgeführt werden. [26, 27]

Das gesamte Gehirn kann Auffälligkeiten aufweisen. Vor allem kommt es zu einer Mikrozephalie und die Hirnwindungen sind nicht so stark ausgeprägt wie normal. Außerdem kommt es zur Hypotrophie und Hypoplasie der Nervenzellen. Nervenfortsätze und Dendriten sind in der Struktur und Ausprägung beeinträchtigt. Der Thalamus und Hypothalamus weisen eine spongiose Form auf. Verbindungen zwischen den beiden Hemisphären und Hirnzentren können ebenfalls geringer

ausgeprägt sein oder sogar zur Gänze fehlen. Es kann das auditive und olfaktorische Zentrum gestört sein. Synapsen bilden sich nicht so gut aus, die Größe ist stark minimiert. [27]

Aus diesen Prozessen der Hirnentwicklungsstörung resultieren viele Symptome.

Die Wahrnehmung von Kindern mit einem FAS kann stark betroffen sein. So ist einerseits die Aufnahmefähigkeit gemindert, andererseits haben sie Schwierigkeiten beim Erkennen von Formen, Wörtern oder Figuren. Auch andere Sinne können betroffen sein. So findet sich häufig eine Überempfindlichkeit bei Berührungen. Konträr sind sie allerdings eher schmerzunempfindlich und weisen deswegen oft Defizite im Risikoverhalten auf. Außerdem wird regelmäßig eine Hyperakusis beobachtet, obwohl FAS-Kinder oft ihre Stimme selbst nicht gut unter Kontrolle haben und sich sehr laut artikulieren. Wärme und Kälte, Hunger oder Sättigung können sie auch nicht sehr gut beurteilen und entsprechend handeln. [27]

Die Sprache weist ebenfalls eine Entwicklungsverzögerung auf. Betroffen sind sowohl Wortschatz als auch Artikulation und Syntax. Spätestens im Schulalter holen diese Kinder jedoch auf und haben oft ein ausgeprägtes Redebedürfnis. Das Problem liegt dann eher im Verstehen des Gesprochenen. [27]

Liegt eine Kleinhirnbeteiligung vor und ist der Muskeltonus durch das Auftreten des Syndroms vermindert, kommt es zu Störungen in der Motorik. Besonders betroffen ist hier die Feinmotorik. Grobmotorisch können sich diese Kinder dagegen ausgesprochen gut entwickeln. [27]

Außerdem sind kognitive Störungen zu beobachten. Denny et al. 2017 fand heraus, dass die häufigste nicht vererbte Ursache für Intelligenzminderung das FAS darstellt. [29] Meistens finden sich auch Probleme mit dem Kurz- und Langzeitgedächtnis und Konzentrationsschwierigkeiten. FAS-Kinder haben vor allem Probleme im logischen und abstrakten Denken sowie beim Erfassen von Zusammenhängen und leiden an Lerndefiziten. [27]

Besonders ausgeprägt finden sich immer wieder soziale und emotionale Beeinträchtigungen. So fallen die meisten betroffenen Kinder durch Hyperaktivität auf. Nur ein kleiner Anteil verhält sich genau gegenteilig, nämlich antriebslos. Diese Kinder können sich nicht selbst beschäftigen. Sie beschweren sich allerdings auch nicht über ihre Situation und wirken deshalb eher ruhig. Risiken können nur sehr

schwer abgeschätzt werden, weil ein natürliches angeborenes Angstverhalten fehlt. Sie verhalten sich risikofreudig, teilweise sogar übermütig. Im Sozialverhalten fallen die Betroffenen oft auf, weil sie sehr offen auf Mitmenschen, egal ob bekannt oder nicht, zugehen, fast schon aufdringlich wirken. Im Kontakt mit Kindern desselben Alters sind FAS-Kinder allerdings häufig überfordert und wenden sich eher jüngeren zu. Außerdem sind häufig destruktives Verhalten und eine ausgeprägte Aggressivität zu beobachten. [27]

All diese Einschränkungen, die sich beim Vollbild des FAS ausbilden können, bleiben einem Menschen bis zu seinem Tod erhalten und können nicht aufgeholt oder verbessert werden. Die Auswirkungen sind so gravierend, dass nur rund 30% der Betroffenen als Erwachsene ein eigenständiges Leben führen können, nur 20% haben einen Beruf. [5] Betroffen ist dann nicht nur das Kind selbst, sondern auch die Eltern oder andere Angehörige. Häufig führt ein FAS-Kind in der Familie zu sozialem Rückzug. [29]

Tab. 3: Spektrum der Alkoholembryopathie [26]

Symptome	Häufigkeit (%)
Intrauteriner Minderwuchs	83
Statomotorische und gestige Retardierung	82
Mikrozephalus	79
Hyperaktivität	74
Hypoplasie der Mandibula	65
Schmales Lippenrot	65
Verkürzter Nasenrücken	51
Epikanthus	50
Endphalangen-/Nagelhypoplasie	14

### Stillzeit

Viele werdende Mütter bemühen sich, während der Schwangerschaft vollständig auf Alkohol zu verzichten. Gelingt dieses, sehnen sich viele danach wieder einmal ein Glas eines alkoholischen Getränkes zu trinken. Stillt die Mutter bzw. wird Muttermilch zur Flaschenfütterung abgepumpt, stellt dieser Verzehr durchaus ein

Problem dar. Denn eine generelle Empfehlung bezüglich Alkoholkonsums während der Stillzeit spricht sich dagegen aus. [5]

Alkohol tritt ebenfalls annähernd in derselben Konzentration in die Muttermilch über, kann sich auf den Geschmack der Muttermilch auswirken und somit zu Stillschwierigkeiten führen. Bei gelegentlichem Alkoholkonsum wird zudem häufig rasches Abstillen beobachtet. Eine toxische Wirkung des Säuglings konnte jedoch bei geringen Aufnahmen nicht festgestellt werden. Wird Alkohol täglich konsumiert, ist davon auszugehen, dass dies negative Auswirkungen auf das Baby hat. Little et al. 1989 beschreiben, dass betroffene Säuglinge in ihrer motorischen, nicht aber in ihrer mentalen Entwicklung auffällig sind. Somit wird in Fällen von häufigem Alkoholkonsum empfohlen, auf das Stillen zu verzichten. [5, 30]

## **7.2.2 Tabakrauch – Nikotin**

### Grundlagen

Beim Rauchen einer Zigarette werden mehrere tausend Gase und Aerosole freigesetzt. Neben zahlreichen Reizgasen und kanzerogenen Stoffen ist der Hauptwirkstoff des Zigarettenrauchs das Nikotin. Durch die Inhalation des entstandenen Rauchs kommt es in den Alveolen der Lunge zur vollständigen Resorption der Substanz. Von dort aus erreicht das Nikotin sofort das Herz und das Gehirn. Dies führt zu einem unmittelbaren erregenden Effekt auf den Blutdruck und die Herzfrequenz, sowie mittels Vasokonstriktion zu einer Temperatursenkung der Haut. [1]

### Schwangerschaft

Rauchen in der Schwangerschaft wird wie der Konsum von Alkohol häufig unterschätzt. Weil viele Frauen schon, bevor sie schwanger werden, Raucherinnen sind, ist es ihnen häufig nicht möglich, ihre Sucht aufzugeben. In einer Publikation von Kharkova et al. 2017 wird beschrieben, wenn die werdende Mutter, den Tabakkonsum während der Schwangerschaft aufgibt, ist eine normale Gravidität möglich. Wenn die Frau weiterhin raucht, muss sie sich darüber im Klaren sein, dass Tabakrauch viele Auswirkungen auf das ungeborene Kind hat. So kommt es bei Zigarettenkonsum zu einer sofortigen Tachykardie des Fetus. Außerdem sind Frühgeburtlichkeit, intrauterine Wachstumsretardierung und andere

Schwangerschaftskomplikationen im Zusammenhang mit Zigarettenrauch zu erwähnen. [1, 26, 31]

Selbst Passivrauchen sollte vermieden werden. Denn es ist anzunehmen, dass die Auswirkungen des eingeatmeten Rauches nahezu die gleichen Auswirkungen auf das Ungeborene haben, wie Aktivrauchen. Auch Kautabak, Schnupftabak, Snus oder Nikotinersatzstoffe sollten ebenfalls während der Schwangerschaft vermieden werden, weil diese auch dieselben Mengen Nikotin enthalten und somit ebenfalls zu den entsprechenden Schädigungen führen. [5]

Nikotin kann ungehindert die Plazentaschranke durchwandern, erreicht den fetalen Blutkreislauf und reichert sich im Fruchtwasser an. Weitere schwere toxische Substanzen, die den Feten erreichen, sind Cadmium, Hexachlorbenzol und polychlorierte Biphenyle. Obwohl Tabakrauch toxisch auf den Embryo und Feten wirkt, konnte noch kein Risiko einer Teratogenität festgestellt werden. Es wird nur dahingehend erforscht, ob es nicht zu vermehrten Lippen- und Gaumenspalten führen kann. [5]

Primär im Vordergrund stehen die Schwangerschaftskomplikationen, die durch das Rauchen hervorgerufen werden können und damit für den Fetus eine Gefahr darstellen. Eine der Hauptrisiken, die sich aus dem Zigarettenrauchen ergeben, ist die Gefahr von Frühgeburten. So steigt das Risiko auf bis zu 50% an. Auch Spontanaborte wurden gehäuft festgestellt. Signifikant erhöht ist die Zahl bei Raucherinnen und sogar Passivrauchen spielt dabei eine Rolle. Raucht die Frau schon vor Empfängnis mehr als zehn Zigaretten pro Tag, konnte eine doppelt so hohe Rate an Extrauterinschwangerschaften festgestellt werden. Ebenfalls damit verbunden ist die Plazenta praevia und die Plazentaabruptio und somit der intrauterine Fruchttod. [5]

Auffällig ist auch, dass Nikotinkonsum sich ganz wesentlich auf das Geburtsgewicht des Kindes auswirkt, ebenfalls dosisabhängig. Durchschnittlich vermindert sich das Gewicht um 200g. Ursache dafür sind pathophysiologische Prozesse der Gefäße in Uterus und folglich auch der Plazenta, für die unter anderem das Kohlenmonoxid verantwortlich sind. Somit kommt es zur intrauterinen Wachstumsretardierung des Fetus. In Folge dessen kommt es ebenfalls häufiger zum Fruchttod, hat sogar Auswirkungen bis in die Neugeborenenperiode und führt auch hier häufiger zum Tod des Kindes. [5]

Alle Einflüsse, die durch Tabakrauch auf den Embryo und Fetus einwirken, zeigen Langezeitfolgen und begleiten sie bis ins Kindesalter oder sogar länger. So ist das Rauchen generell Hauptrisikofaktor des plötzlichen Kindstods SIDS. Auch die Lungenfunktion ist beeinträchtigt. Im Zusammenhang mit Rauchen sollen auch Allergieneigung, generell häufige Infekte und Darmkoliken stehen. [5]

Die kanzerogene Entfaltung der Stoffe aus dem Tabakrauch ist nicht eindeutig geklärt. Es können zwar einige krebserregende Bestandteile im Neugeborenen nachgewiesen werden, in Studien findet sich aber kein Hinweis auf dementsprechende Auswirkungen. Es gibt lediglich Hinweise auf ein erhöhtes Vorkommen von Hirntumoren, Leukämien und Lymphomen im Kindesalter. [5]

Immer wieder untersucht wird die toxische Wirkung des Rauchens in der Schwangerschaft auf die Hirnentwicklung. Kognitive Beeinträchtigungen wurden des Öfteren durch die Wirkung von Nikotin beobachtet, konnten aber noch nicht bewiesen werden. In einer Studie von Berlin et al. 2018 konnte aufgezeigt werden, dass Babys mit niedrigem Geburtsgewicht eher betroffen sind, als norm-gewichtige Neugeborene. Hier kommt es vor allem zu Verhaltensauffälligkeiten, Veränderungen der Motorik, Gedächtnisproblemen und Schlafstörungen. [5, 32]

### Stillzeit

Nikotin reichert sich schnell in der Muttermilch an und erreicht dort bis zu 3-fach höhere Konzentrationen, als im Blut – je nach Konsumverhalten. Nikotinersatzstoffe stellen auch hier keine Alternative dar. Erschreckend präsentiert sich hier die Anzahl an stillenden Müttern, die trotzdem rauchen, weil rund 25% Raucherinnen sind. Das hat schwere Folgen für die Physiologie des Säuglings. So beschreiben gleich mehrere Forschungsgruppen wie Napierala et al. 2016, Stepans et al. 1993 und Mennella et al. 2007 die Folgen von Rauchen auf Stillkinder. Die Herzfrequenz und der Sauerstofftransport sind beeinträchtigt. Durch den Tabakrauch verändert sich die Zusammensetzung der Milch. Es gehen viele protektive Stoffe, die eine normale Muttermilch für den Säugling enthält, verloren. Außerdem werden Auffälligkeiten wie Unruhe, Saugfaulheit, Magen-Darm-Probleme und geringere Gewichtszunahme des Babys beobachtet. Ebenfalls eine Steigerung des SIDS-Risikos und Veränderungen im Schlafverhalten werden durch toxische Bestandteile, die in die Muttermilch gelangen, beobachtet.

Während des Stillens wird ausdrücklich empfohlen, das Rauchen zu unterlassen und sogar Passivrauch zu meiden. Ist dieses nicht möglich, weil die Mutter stark süchtig ist, wird ein Abstillen empfohlen. [5, 33, 34, 35]

### **7.2.3 Coffein**

#### Grundlagen

Genau genommen wirkt Coffein wie ein Arzneimittel. Es gehört zur Gruppe der Methylxanthine und blockiert als Hauptwirkmechanismus Adenosinrezeptoren. Durch die Verarbeitung von Früchten, Blättern und Samen diverser Bäume werden verschiedene Genussmittel mit Coffeingehalt gewonnen. Die Substanz findet sich in Kaffee, Tee, Cola-Getränken und Kakao in unterschiedlichen Konzentrationen – Kaffee 100mg/Tasse, Tee 50mg/Tasse, Cola-Getränke 40mg/Flasche und Kakao 10mg/Tasse. [1]

Nach Aufnahme von Coffein verteilt es sich aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften im gesamten Körperwasser. Coffein zeigt Auswirkungen auf mehrere Organe. Es wirkt stimulierend auf das ZNS und steigert den Sympathikotonus. Im Herzen kommt es zu einer Steigerung der Kontraktionskraft und der Schlagfrequenz, die Gefäße geweitet, was zu einer besseren Durchblutung führt. Dadurch kommt es in der Niere zur Diurese. In der Lunge zeigt sich eine Bronchodilatation. Außerdem wird die Sekretion der Magensäure gesteigert. [1]

Bei längerer Einnahme von coffeinhaltigen Genussmitteln kann es zu einer psychischen und körperlichen Sucht kommen. Jedoch ist die Coffeinsucht nicht mit anderen abhängig machenden Substanzen vergleichbar, weil der Konsum weder von Kaffee noch von Tee oder Kakao in normalen Mengen eine schädigende Wirkung zeigt. [1]

#### Schwangerschaft

Coffein passiert die Plazentaschranke ungehindert und erreicht so den Fetus. Trinkt die Schwangere zum Beispiel mehrere Tassen Kaffee, wurde in der Publikation von Ruisch et al. 2018 bei Babys eine erhöhte Aktivität mit mehreren spontanen Atembewegungen beobachtet. Die fetale Herzfrequenz steigt an, es kann sogar Arrhythmien entwickeln. All diese Symptome haben allerdings keine negativen Langzeitauswirkungen auf das Ungeborene. [5, 36]

Lediglich bei sehr hohem Konsum von Coffein konnten Li et al. 2015 feststellen, dass es vermehrt zu Aborten, Frühgeburten, intrauteriner Wachstumsretardierung und bei männlichen Babys zu einem geringen Geburtsgewicht führten, wobei dies meist nicht alleine auf den Genuss von koffeinhaltigen Lebensmitteln zurückzuführen ist. [5,37]

Hinsichtlich Koffeingenuss in der Schwangerschaft gibt es immer wieder Untersuchungen, ob diverse Auffälligkeiten von Babys und Kindern ursächlich durch diesen hervorgerufen werden. Allerdings bestätigen sich die Vermutungen nicht oder nur bei extremen täglich aufgenommenen Coffein-Konzentrationen. Darum muss in der Schwangerschaft nicht auf Kaffee, Tee oder andren Getränken und Lebensmittel verzichtet werden. Der Konsum sollte allerdings nicht uneingeschränkt erfolgen. [5]

#### Stillzeit

Während der Stillzeit eingenommenes Coffein tritt zu einem Viertel in die Muttermilch über. Wegen der Unreife der kindlichen Leber bleibt es viel länger im Organismus des Säuglings. Allerdings scheint es, dass die Aufnahme von normalen Coffeinemengen keine Auswirkungen auf das Kind hat. Auch hier gilt als Empfehlung, dass ein gemäßiger Umgang mit coffeinhaltigen Substanzen unbedenklich ist. [5]

### **7.2.4 Methamphetamine – Crystal Meth**

#### Grundlagen

Methamphetamin ist eng verwandt mit Amphetamin und gehört zu der Gruppe der Stimulantien. Es kommt zur Freisetzung der Neurotransmitter Noradrenalin und Dopamin, eventuell sogar Adrenalin, in den Nervenenden. Ihre Wirkung präsentieren sie mit einer zentralen Antriebssteigerung und Euphorie. Es besitzt ein hohes Suchtpotential. [1]

Dieses Stimulans wird als leistungssteigernde Droge verwendet und unter anderem Crystal Meth genannt. Hauptsächlich wird es geschnupft, aber auch geraucht, oral eingenommen oder injiziert. In den letzten Jahren nahm der Konsum dieser Substanz immer weiter zu. Prinzipiell ergibt sich das Problem, dass Suchtgifte bei der Herstellung mit anderen Substanzen verunreinigt werden und somit zu Vergiftungen führen können. [1, 38,39]

### Schwangerschaft:

Crystal Meth wird als gängige Droge in allen Gesellschaftsschichten eingesetzt und somit ist auch der Konsum bei Schwangeren nicht ausgeschlossen. Meist betrifft dies drogensüchtige Frauen. Methamphetamin erreicht den Embryo und Fetus leicht über die Plazenta, weil es ein lipophiler Stoff ist. Aufgrund seiner gefäßverengenden Eigenschaft kommt es zur Minderperfusion der fetoplazentaren Einheit, sowie zur Minderdurchblutung einzelner Organe des ungeborenen Kindes. Weil es weiter einen Effekt auf den Ernährungszustand des Fetus hat, kommt es zu einer intrauterinen Mangelernährung. Zusätzlich wurde in einer Studie der Zusammenhang zwischen Gastroschisis und Methamphetamin-Abusus aufgezeigt. [5]

Eine Verringerung des Volumens von Hippokampus, Thalamus und Nucleus caudatus ist ebenfalls eine Folge der Konsumation von Crystal Meth während der Schwangerschaft. Diese lassen eventuell auf neurologische Veränderungen schließen. Auffällig sind die Störungen im Muskeltonus und der Erregbarkeit, sowie der Feinmotorik. Kwiatkowski et al. 2018 konnten allerdings keine kognitiven Probleme beobachten. [5, 40, 41]

Die tatsächliche Auswirkung von Methamphetamin auf den Embryo bzw. Fetus ist allerdings schwer feststellbar, weil die Mütter häufig nicht nur eine Droge zu sich nahmen. Außerdem findet sich unter dieser Patientengruppe meistens zusätzlicher Alkohol- und Zigarettenkonsum. [5]

Nach der Geburt haben die Neugeborenen zum Teil ein neonatales Abstinenzsyndrom NAS. Innerhalb der ersten 24 Lebensstunden entwickeln sie typische Symptome wie Tremor, Zitterigkeit und Hyperaktivität. Die Babys schlafen nur kurz und schreien ganz charakteristisch schrill. Außerdem haben sie Trinkschwierigkeiten. Diese Auffälligkeiten können noch Monate weiterbestehen. Kinder mit NAS müssen medikamentös mit Morphin substituiert werden. [42]

### Stillzeit

Stillt eine Frau, die Methamphetamin eingenommen hat, geht dieses sofort in die Muttermilch über. Die Substanz kann dann im kindlichen Urin nachgewiesen werden. Klinische Auffälligkeiten wurden allerdings keine beobachtet, die Entwicklung der untersuchten Kinder verlief völlig normal. Stillen ist erlaubt und

sollte grundsätzlich gefördert werden, allerdings sollten sich die Mütter einem Entzugsprogramm unterziehen, das den Drogenkonsum ersetzt. [5]

## **7.2.5 Cannabis**

### Grundlagen

Cannabis ist ein Rauschmittel, das in Blüten und Blättern der Hanfpflanze vorkommt. Es wird bevorzugt geraucht oder durch Lebensmittel oral eingenommen. Neben ungefähr 60 verschiedenen Substanzen ist der Hauptwirkstoff das Tetrahydrocannabinol THC. Seine Wirkung entfaltet der Stoff über den Cannabinoidrezeptor im Hippocampus und Cerebellum. Beim Rauchen werden circa 20% des enthaltenen THC ins Blut aufgenommen, bei Konsumation von cannabis-haltigen Lebensmittel nur rund 6%. Je nach Dosis wirkt es beruhigend oder erregend. Charakteristische Effekte von in niedrigen Mengen aufgenommenen THCs sind Ruhe und Entspannung mit einem gewissen Grad an Glücksgefühlen. Die Wahrnehmung von akustischen und optischen Reizen erhöht sich, assoziatives Denken wird gefördert. Höhere Konzentrationen lösen Unruhe aus und können sogar Ursache für Psychosen sein. [1]

### Schwangerschaft

Cannabis ist generell eine Droge, deren Konsumation verharmlost wird. So auch in der Schwangerschaft. Weil diese aber größtenteils geraucht wird, kommen zur schädigenden Wirkung des THC auf den Fetus noch die toxischen Effekte des Rauchens dazu. Außerdem potenzieren sich Kohlenmonoxid- und Teeraufnahme durch den Rauschmittelgehalt erheblich. Der Stoff gelangt durch die Plazenta in den fetalen Kreislauf, allerdings in geringerer Konzentration als im mütterlichen Blut. Es löst im Fetus eine Minderdurchblutung und folglich Hypoxie aus. Die Herzfrequenz kann zusätzlich sinken. [5]

Wie bei allen Drogen ist eine Abgrenzung von schädigenden Folgen schwer zu beurteilen, weil meistens mehrere Substanzen, die den Embryo und Fetus beeinträchtigen können, eingenommen werden. Darum wird bei Cannabis zwar immer wieder diskutiert, ob es zu einer intrauterinen Wachstums-minderung ausgelöst von THC kommen kann oder nicht. Sichere Beweisstudien gibt es dafür keine. [5]

Da Cannabis seine Wirkung im Gehirn entfaltet, wird die embryonale und fetale Gehirnentwicklung unter dem Einfluss der Droge in vielen Studien wie zum Beispiel der von Grant et al. 2018 betrachtet. Die Resultate sind eine verlangsamte Sprach- und Gedächtnisleistung, sowie ein geringerer Kopfumfang als bei gleichaltrigen Kindern ohne THC-Einfluss. Erst höhere Dosen an täglich gerauchtem Rauschmittel haben Einfluss auf die kognitive Entwicklung des heranreifenden Menschen. Weitere Folgen sind Depressionen und eine ängstliche Persönlichkeit im Erwachsenenalter. [5, 43]

Außerdem zeigen auch diese Neugeborenen Entzugserscheinungen wie eine gesteigerte Erregbarkeit.

Die Empfehlung bezüglich der Einnahme von cannabinoiden Stoffen ist, diese während der Gravidität zu unterlassen. [5]

#### Stillzeit:

Auch in der Muttermilch ist THC nach Konsumation nachweisbar. Es können bis zu 8-fach höhere Konzentrationen als im mütterlichen Kreislauf gemessen werden. Wie Fantasia et al. 2017 beschreibt hat dies Auswirkung auf die Entwicklung der Motorik der Säuglinge.

Es sollte also während des Stillens auf den Konsum von Cannabis verzichtet werden. [5, 44]

### **7.3 Industriechemikalien und Umweltbelastungen**

Heutzutage kommt jeder Mensch mit vielen Chemikalien in Berührung. Auch diverse Umweltbelastungen nehmen immer weiter zu. Diese kommen in der Atemluft oder auch in Putzmitteln vor. Unterschätzt werden hier oft durch Unwissenheit, dass selbst in Dingen, die wir täglich verwenden, wie Plastikflaschen, Duschgels, Shampoos, Hautlotionen, Deodorants oder anderen Kosmetika chemische Substanzen enthalten sind, die Auswirkungen auf den Organismus – sei es den der Mutter, aber auch des Embryos, Fetus und Säuglings – haben. Außerdem fehlen wissenschaftliche Daten, um fundierte Aussagen treffen zu können. Deswegen gibt es häufig nur Mutmaßungen bezüglich der Auswirkungen von Industriechemikalien und Umweltbelastungen.

Generell kann aber aus heutiger Sicht gesagt werden, dass in Europa viele Substanzen, die nicht ausreichend entwicklungstoxikologisch untersucht sind, ohnehin wegen ihrer gesundheitsgefährdenden Wirkung verboten sind. [1]

### **7.3.1 Quecksilber**

#### Grundlagen

Quecksilber gehört zu der Gruppe der Schwermetalle und liegt bei Raumtemperatur in flüssiger Form vor. Es kann als Quecksilberdampf gut über die Lunge aufgenommen werden. Metallisches Quecksilber wird hingegen eher schlecht aus dem Gastrointestinaltrakt oder der Haut resorbiert. Nach Aufnahme lagert es sich im Gehirn, in der Leber und in den Nieren ab und wird im Fettgewebe gespeichert. In Hungerszeiten oder durch das Stillen werden die Fettreserven mit Schwermetallbelastung mobilisiert, sodass diese wieder im Organismus zirkulieren und treten in die Muttermilch über. [1]

Anwendung findet Quecksilber heute aufgrund des Wissens über seine Toxizität immer weniger. Allerdings wird es nach wie vor in Amalganfüllungen in der Zahnmedizin verwendet, weil es die täglich zugelassene Belastung des Metalls durch die Freisetzung aus der Füllung nicht überschreitet. Außerdem wird organisches Quecksilber beim Verzehr von bestimmten Fischen und Schalentieren aufgenommen. In der Industrie findet es heute nur mehr selten Anwendung. Ein erwachsener Organismus toleriert die Aufnahme dieses Schwermetalls nach heutigem Erkenntnisstand zu einem gewissen Grad. Anders präsentiert sich die Auswirkung im heranwachsenden Organismus. [1]

#### Schwangerschaft

Entwicklungstoxikologisch gesehen ist das stärkste Umweltgift organisches Quecksilber, welches in Fisch und Schalentieren vorkommt. Es kann die Plazentaschranke fast zur Gänze überwinden, reichert sich aber in der Plazenta an. Dies gilt nicht für anorganisches Quecksilber. Es gehört in die Gruppe der krebserzeugenden und krebsverdächtigen Stoffe der MAK-Liste. [5]

Gerade in der Schwangerschaft sollte den Verzehr von mit Quecksilber belasteten Lebensmitteln möglichst reduziert werden, weil diese Konzentrationen des Schwermetalls haben, welche Einfluss auf das Ungeborene haben können.

Kerschner et al. 2017 belegen, dass die Schädigungen konzentrationsabhängig sind und von neurologischen Auffälligkeiten bis kognitiven Einbußen reichen. Bei Kindern, die während ihrer Entwicklung im Bauch einer höheren Quecksilberbelastung durch den Fischverzehr der Mutter ausgesetzt waren, zeigen sich strukturelle und funktionelle Störungen des Gehirns. [45]

Da viele Menschen Zahnfüllungen mit Amalgam haben, ist auch hier zu überlegen, ob und welche Folgen diese in der Schwangerschaft haben können. Studien, die Mütter mit und ohne Amalganfüllungen verglichen haben, stellten jedoch keine Besonderheiten bei den Kindern fest. weil das allerdings trotzdem kein Beweis dafür ist, dass es keinen schädlichen Einfluss auf das Ungeborene hat, wird empfohlen, auf diese Art der Füllungen zu verzichten. [5]

### Stillzeit

Fischmahlzeiten und Amalganfüllungen tragen dazu bei, dass sich im menschlichen Körper Quecksilber befindet – so auch in der Muttermilch. Bei normaler Quecksilberbelastung kommt es zu tolerierbaren Konzentrationen, die den kindlichen Organismus erreichen. Allerdings sollte auch hier die Auswahl des Fisches, der am Speiseplan steht, mit Bedacht getroffen werden. [5]

Kommt es zu höheren Konzentrationen von Quecksilber in der Muttermilch, wurden von Rebelo et al. 2016 neurologische und zerebrale Störungen bei den Säuglingen beobachtet. [46]

## **7.3.2 Blei**

### Grundlagen

Blei ist ebenfalls ein giftiges Schwermetall, welches früher in Wasserleitungen, Farben oder Kraftstoffen Verwendung fand. Der Mensch nimmt das Metall über Lebensmittel auf, weil sich erhebliche Konzentrationen als Umweltbelastung in der Luft, im Boden und im Wasser befinden und so über Pflanzen und Tiere in unsere Nahrung gelangen. Außerdem kommt es durch Aerosole in die Lunge und wird dort resorbiert. Blei beeinflusst die Synthese von Hämoglobin und hat weitere Wirkungen auf Erythrozyten, auf glatte Muskelzellen, Motoneurone und die Nierenfunktion. Bei Kindern wirken sich höhere Bleikonzentrationen auf die Intelligenz, Motorik, Psyche

und Nieren aus. Außerdem wird das Metall in Zähnen und Knochen gespeichert und zum Beispiel in der Schwangerschaft zum Teil mobilisiert. [1]

### Schwangerschaft

Ab ungefähr der 12. SSW kann Blei vom mütterlichen Kreislauf in den fetalen übergehen. Dort angelangt, passiert es die noch nicht ausgereifte Blut-Hirn-Schranke und erreicht so das Gehirn des Ungeborenen. Nach heutigem Wissensstand wirkt Blei schon in geringen Mengen teratogen, wobei diese Aussage nicht vollständig wissenschaftlich geklärt ist. Außerdem werden erhöhte Schwangerschaftskomplikationen durch diese Schwermetallbelastung erwartet. So sprechen Omeljaniuk et al. 2018 in ihrer Studie von vermehrten Aborten, vorzeitigem Blasensprung, Frühgeburten und intrauteriner Wachstumsretardierung. [47]

Der Fetus reagiert auf Blei besonders sensibel. Hohe Konzentrationen haben schwerwiegende Folgen für das Ungeborene. Es wirkt sich vor allem auf das Gehirn aus, aber auch auf Erythrozyten, die Milz und Knochen. Weil sich das im kindlichen Blut zirkulierende Blei noch nicht so gut im Knochen anreichert, kommt es zu länger persistierenden Mengen des Schwermetalls. Aber auch niedrige Bleikonzentrationen lösen mentale und kognitive Auffälligkeiten aus. [5]

Blei sollte während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden, weil es schon unterhalb der MAK-Werte fruchtschädigend wirken kann, aber nicht muss. Blei findet sich ebenfalls auf der MAK-Liste unter den krebserzeugenden bzw. –verdächtigen Stoffen. [5]

### Stillzeit

Geringe Mengen, die die Mutter während der Stillzeit aufnimmt, verteilen sich im Körper nur so gering, dass es in der Muttermilch auch in hohe Konzentrationen nicht übergeht. Beschrieben wird das in der Publikation von Gürbay et al. 2012. Außerdem reagiert der Säugling nicht mehr so empfindlich auf Blei wie noch im Mutterleib. Von einer Bedrohung des Stillkindes bei einer normalen Bleiaussetzung ist nicht auszugehen.

Bleivergiftungen von gestillten Kindern werden heute eher nicht mehr beobachtet. Sollte es jedoch zu einer kommen, kommt es unter anderem zu Zerebralparesen des Kindes. [5, 48]

## 8 Diskussion

Jede Substanz hat das Potential, toxisch zu wirken, wenn sie in solchen Mengen aufgenommen wird, dass sie von einem menschlichen Körper nicht mehr verarbeitet werden kann. Weil derartige Folgen der Intoxikation unter anderem vom Körpergewicht abhängig sind, stellt sich die Frage, wie sich die toxische Auswirkung auf Menschen verändert, die physiologisch noch ein sehr geringes Gewicht haben. Es ist offensichtlich und vielfach bestätigt, dass unterschiedliche Substanzen auf einen kindlichen Organismus anders wirken als auf einen Erwachsenen, häufig sogar verstärkt. Allerdings wird diese Schlussfolgerung zunehmend nicht beachtet, wenn es um ungeborenes Leben geht. Ein interessantes Beispiel wurde in der Studie von Walter et al. 2012 festgehalten, die eine Wasserintoxikation eines Neugeborenen beschreibt, weil die Mutter während der Geburtsphase für sie normale Mengen an Wasser getrunken hatte. Somit wirkte in diesem Fall H<sub>2</sub>O, welches für den Menschen sogar überlebenswichtig ist, toxisch. [49]

Gerade während der Schwangerschaft wirken sich Substanzen anders auf den embryonalen und fetalen Organismus aus. Nicht nur des Gewichtes wegen, sondern auch, weil intrauterin noch viele Reifungsprozesse stattfinden, die nicht in Kindern und schon gar nicht mehr in Erwachsenen vorkommen. Darum werden in dieser Arbeit Stoffe thematisiert, denen Erwachsene bedenkenlos ausgesetzt sein können oder sie konsumieren können, in der Entwicklung allerdings schwerwiegende toxische Folgen haben. Zentrales Thema ist deswegen der Alkohol- und Tabakkonsum während der Schwangerschaft und Stillzeit. Gerade diese beiden Mittel werden in ihrer Wirkung immer wieder in der Gesellschaft verharmlost dargestellt. Allerdings ist inzwischen bekannt, dass weder Arzneimittel, noch eine Strahlenbelastung so viele Schäden an Embryo und Fetus verursachen, wie diese beiden Genussmittel. Mittlerweile sind die Auswirkungen relativ gut erforscht und beschrieben. [5] Deswegen ist es geradezu erschreckend, dass so viele Frauen im Bewusstsein der negativen Folgen trotzdem Alkohol und Tabak während der Schwangerschaft zu sich nehmen.

Alles in allem jedoch hat die Biologie den Menschen mit guten Korrekturmechanismen ausgestattet. Denn selbst wenn Giftstoffe auf das ungeborene Leben oder auch auf den doch auf toxische Prozesse sensiblen Säuglings einwirken, kommt es relativ selten zu gravierenden Folgen. Selbst bei

moderatem Konsum von Genussmitteln, die ein toxisches Wirkspektrum besitzen, werden eher selten tatsächliche Schädigungen beobachtet. Arzneimittel und Chemikalien sind hier nicht mit inbegriffen, denn diese stellen bis auf wenige Ausnahmen verhältnismäßig geringe Gefahren dar.

Allerdings ist zu beachten, dass die Erforschung von Stoffen und ihren Auswirkungen auf Embryo, Fetus und Baby sehr schwierig ist und somit klare Aussagen auch schwer zu treffen sind. Es können großteils nur Empfehlungen abgegeben werden, jedoch ohne wissenschaftliche Fundierung. Denn selbst mittels Tierversuchen können keine adäquaten Aussagen getroffen werden, weil es in jeder Spezies scheinbar große Unterschiede während der Gravidität gibt.

Festzuhalten ist allerdings auch, dass während der Schwangerschaft einwirkende schädigende Substanzen das Risiko für einen Abort oder intrauterinen Fruchttod, sowie die Frühgeburtsrate massiv erhöhen. Somit kann nach Untersuchung des Forschungsstandes daraus geschlossen werden, dass Giftstoffe, die auf das Ungeborene einwirken, schwerwiegende Folgen haben müssen, die der heranwachsende Organismus nicht mehr korrigieren kann.

Schwangere und stillende Frauen sollten sich nicht gedankenlos jeder Substanz aussetzen. Werdende Mütter sollten ihrem Mutterinstinkt folgen und ihre Kinder von Anfang an durch den Verzicht auf diverse Genussmittel und die Vermeidung von Schadstoffen sowie potentiellen Gefahren schützen.

Für zukünftige Forschungen gibt es noch viele Möglichkeiten in Hinblick auf Studien vor allem dahingehend, welche Auswirkungen diverse Stoffe bei Übergang in die Muttermilch haben können. Diese Thematik ist lediglich marginal untersucht. Die Erforschung von toxischen Folgen bei Einwirkung während der Schwangerschaft gestaltet sich als ethisch nicht vertretbar. Diesbezüglich muss weiter auf epidemiologische Fallstudien zurückgegriffen werden. Zielführender wäre es, sich auf die Wissensvermittlung zu konzentrieren, um zu erreichen, dass bereits vorliegende Erkenntnisse verbreitet und auf diese Weise zukünftig Kinder vor diversen Gefahren geschützt werden können.

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] **Aktorics** K, Förstermann U, et al (Hg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10. Auflage. München: Elsevier GmbH 2009
- [2] **Pschyrembel** Klinisches Wörterbuch 2011. 262., neu bearbeitete und erweiterte Auflage, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/New York 2010
- [3] **Striebel** H W: Anästhesie. Intensivmedizin. Notfallmedizin. 8. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH 2013
- [4] **Forum Gesundheit** – Portal der Vergiftungszentrale  
<http://www.forumgesundheit.at/portal27/forumgesundheitportal/content?contentid=10007.690247&viewmode=content> [zuletzt aufgerufen 03.07.2018]
- [5] **Schäfer** C, Spielmann H, et al (Hg.): Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage. München: Elsevier GmbH 2012
- [6] **Arbeiterkammer-** Mutterschutzgesetz:  
<https://www.arbeiterkammer.at/beratung/berufundfamilie/Mutterschutz/Beschaefigungsverbot.html> [zuletzt aufgerufen 03.07.2018]
- [7] **Petru** E: Geburtshilfe. Zellbiologie/Histologie/Embryologie/Pathologie. 7. Auflage. Graz: Servicebetrieb ÖH- Uni Graz GmbH 2013
- [8] **Wilson** J; Embryotoxicity of Drugs in Man; General Principles and Etiology pp 309-355
- [9] **Silbernagl** S, Klinke R, et al. (Hg.): Physiologie. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG 1994, 2010
- [10] **Leonhardt** H (Hg.), Rauber/Kopsch: Anatomie des Menschen. Lehrbuch und Atlas. Band II Innere Organe; Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1987
- [11] **Fanghänel**, J, Pera F, et al (Hg.), Waldeyer: Anatomie des Menschen, 18. Auflage, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin, 2009
- [12] **Sadler** T, Medizinische Embryologie, 11. Auflage. Georg Thieme Verlag KG 1970, 2008
- [13] **MAK-Werte-Liste**. In:  
<https://www.arbeitsinspektion.gv.at/inspektorat/Arbeitsstoffe/Grenzwerte/> [zuletzt aufgerufen 03.07.2018]

- [14] **Stillen und Ernährung von Neugeborenen und Kleinkindern.** In:  
[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/98302/WS\\_115\\_2000FE.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/98302/WS_115_2000FE.pdf?ua=1) [zuletzt aufgerufen 03.07.2018]
- [15] **Merklinger-Gruchala A**, Jasienska G, Kapiszewska M; Parity Conditions the Risk of Low Birth Weight after Maternal Exposure to Air Pollution. *Biodemography Soc Biol*, 2017; 63(1): 71-86.
- [16] **Maisonet M**, Bush TJ, Correa A, Jaakkola JJ; Relation between ambient air pollution and low birth weight in the Northeastern United States. *Environ Health Perspect.* 2001, Jun; 109 Suppl 3:351-6
- [17] **Källen B**, Reis M; Ongoing Pharmacological Management of Chronic Pain in Pregnancy. *Drugs*, 2016 Jun; 76(9): 915-24
- [18] **Embryotox:** Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit. In:  
[embryotox.de/einfuehrung.html](http://embryotox.de/einfuehrung.html) [zuletzt aufgerufen 03.07.2018]
- [19] **Krasnodebski M**, Grat M, Holówko W, et. Al.; Results of liver transplantation in with acute liver failure due to Amanita phalloides and paracetamol (acetaminophen) intoxication. *Prz Gastroenterol*, 2016; 11(2); 90-5
- [20] **Stichmann W**, Kretzschmar E; *Der neue Kosmos Tierführer.* Stuttgart: Franckh-Kosmos, 1996
- [21] **Vikrant s**, Parashar A; Snake Bite-Induced Acute Kidney Injury: Report of a Successful Outcome During Pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Apr; 96(4): 885-886
- [22] **Hanprasertpong J**, Hanprasertpong T; Abruptio placentae and fetal death following a Malayan pit viper bite. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Apr; 34(2): 258-61
- [23] **Vasheghani-Farahani M**, Marashi SM; When to restart breastfeeding in a lactating mother after a snakebite? *Arh Hig Rada Toksikol.* 2016 Mar, 67(1): 71
- [24] **Laux HE**; *Eßbare Pilze und ihre giftigen Doppelgänger.* 3. Auflage, 1992  
Stuttgart: Franckh-Kosmos Verlags GmbH & Co, 1985
- [25] **Wracker A**, Riethmüller J, Zilker T, et al.; Fetal risk through maternal Amanita phalloides poisoning at the end of pregnancy. *Am J Perinatol*, 2009 Mar; 26(3): 211-3

- [26] **Murken** J, Grimm T, Holinski-Feder E (Hg.) Taschenlehrbuch Humangenetik, 7. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975, 2008
- [27] **Fetales Alkoholsyndrom**: FAS-Kinder. In: <http://www.fetales-alkoholsyndrom.de/index.html> [zuletzt aufgerufen 03.07.2018]
- [28] **Domeij** H, et al.; Experiences of living with fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review and synthesis of qualitative data. Dev Med Child Neurol. 2018 Feb 26
- [29] **Denny** L, Coles S, Blitz R; Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Am Fam Physician, 2017 Oct 15; 96(8): 515-522
- [30] **Little** RE, Anderson KW, Ervin CH, et al.; Maternal alcohol use during breastfeeding and infant mental and motor development at one year. N Engl J Med, 1989 Aug 17;321(7): 425-30
- [31] **Kharkova** OA, Grijbovski A, Krettek A, et al.; Effect of Smoking Behavior before and during Pregnancy on Selected Birth Outcomes among Singleton Full-Term Pregnancy: A Murmansk Country Birth Registry Study. Int J Environ Res Public Health 2017 Aug 2; 14(8) pii: E867
- [32] **Berlin** I, Oncken C; Maternal smoking during pregnancy and negative health outcomes in the offspring. Nicotine Tob Res 2018 Feb 17.
- [33] **Napierala** M, Mazela J, et al.; Tobacco smoking and breastfeeding: Effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review. Environ Res. 2016 Nov; 151: 321-338
- [34] **Stepans** MB, Wilkerson N; Physiologic effects of maternal smoking on breastfeeding infants. J Am Acad Nurse Pract. 1993 May-Jun; 5(3): 105-13
- [35] **Mennella** JA, Yourshaw LM, Morgan LK; Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleeping. Pediatrics. 2007 Sept; 120(3): 497-502
- [36] **Ruisch** ICH, Dietrich A, Glennon JC, et al.; Maternal substance use during pregnancy and offspring conduct problems: A meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2018 Jan; 84: 325-336
- [37] **Li** J, Zhao H, Song JM, et al.; A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Aug; 130(2): 116-22

- [38] **Drogenlexikon**. In <https://www.drugcom.de/?id=drogenlex&sub=13&idx=77>  
[zuletzt aufgerufen 03.07.2018]
- [39] **Barr AM**, Panenka WJ, MacEwan GW, et al.; The need for speed: an update on methamphetamine addiction. *J Psychiatry Neurosci*. 2006 Sep; 31(5): 301-313
- [40] **Warton FL**, Meintjes EM, Warton CMR, et al.; Prenatal methamphetamine exposure is associated with reduced subcortical volumes in neonates. *Neurotoxicol Teratol* 2018 Jan-Feb; 65: 55-59
- [41] **Kwiatkowski MA**, Donald KA, Stein DJ, et al.; Cognitive outcomes in prenatal methamphetamine exposed children aged six to seven years. *Compr Psychiatry* 2018 Jan; 80: 24-33
- [42] **Roos R**, Genzel-Boroviczeny OG, Proquitte H, et al.: Checkliste Neonatologie, 4. Auflage. Georg Thieme Verlag KG 2001, 2010
- [43] **Grant KS**, Petroff R, Isoherranen N, et al.; Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther*. 2018 Feb; 182: 133-151
- [44] **Fantasia HC**; Pharmacologic Implications of Marijuana Use During Pregnancy. *Nurs Womens Health* 2017 Jun-Jul; 21(3): 217-223
- [45] **Kerschner B**; Quecksilber im Fisch: Gefahr für Ungeborene? In: <https://www.medizin-transparent.at/quecksilber-fisch> [zuletzt aufgerufen 03.07.2018]
- [46] **Rebelo FM**, Caldas ED; Arsenic, lead, mercury and cadmium: Toxicity, levels in breast milk and the risks for breastfed infants. *Environ Res* 2016 Nov; 151: 671-688
- [47] **Omeljaniuk WJ**, Socha K, Soroczynska J, et al.; Cadmium and Lead in Women Who Miscarried. *Clin Lab* 2018 Jan 1; 64(1): 59-67
- [48] **Gürbay A**, Charehsaz M, Eken A, et al.; Toxic metals in breast milk samples from Ankara, Turkey: assessment of lead, cadmium, nickel, and arsenic levels. *Biol Trace Elem Res* 2012 Oct; 149(1): 117-22

[49] **Walter** KN, Montgomery J, Amess P, et al.; Hyponatraemia and brain aedema in newborns following oral water intoxication during prolonged labour. *Klein Padiatr* 2012 Jul; 224(4): 266-7

[50] **Schematische Darstellung der Plazenta:**

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/dd/Plazenta.png/440px-Plazenta.png> (download 28.02.2018)

[51] **Laktierende weibliche Brust:**

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6c/Figure\\_28\\_02\\_09.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6c/Figure_28_02_09.jpg)  
(download 28.02.2018)

