

Aus der
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik
am Klinikum Südstadt Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. B. Gerber

**Das kutan messbare
antioxidative Potenzial von
Schwangeren und
Neugeborenen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Hanne Maeter,
geb. am 25.04.1986 in Braunschweig
aus Rostock

Rostock, 29. Mai 2012

1. Gutachter: Prof. Dr. V. Briese
2. Gutachter: PD Dr. C.-F. Classen
3. Gutachter: Prof. Dr. Dr. J. Lademann

Tag der Verteidigung: 30.01.2013

Inhaltsverzeichnis

1 Überblick	5
2 Einleitung.....	6
2.1 Antioxidantien und freie Radikale	6
2.2 Antioxidatives Potenzial in der Schwangerschaft	8
2.2.1 Präeklampsie	8
2.2.2 Frühzeitiger und vorzeitiger Blasensprung	9
2.3 Antioxidatives Potenzial bei Neugeborenen	10
2.3.1 Übertragung der Antioxidantien von der Mutter auf das Kind	10
2.3.2 Epigenetik	11
2.3.3 "Oxygen radical diseases of the newborn"	12
2.3.3.1 Frühgeborenenretinopathie	13
2.4 Klinische Relevanz.....	15
2.4.1 Substitution von Antioxidantien	15
2.4.2 Messungen und Monitoring	16
2.5 Zielstellung der Studie.....	17
3 Patienten und Methoden	18
3.1 Patienten	18
3.1.1 Mütter.....	18
3.1.1.1 Geburtsmedizinische Anamnese	18
3.1.1.2 Gewicht	19
3.1.1.3 Vorerkrankungen.....	20
3.1.1.4 Ausbildungsniveau	21
3.1.1.5 Mutterschutz.....	21
3.1.1.6 Nahrungsergänzungsmittel	21
3.1.2 Kinder.....	22
3.2 Messungen	23
3.3 Material.....	24
3.3.1 Hautsensor.....	24
3.3.2 Auswertung	26
3.4 Rechtsgrundlagen	27
3.4.1 Ethikvotum.....	27
3.4.2 Datenschutz	27
4 Ergebnisse.....	28
4.1 Verlauf des antioxidativen Potenzials	28
4.1.1 Mütter.....	28
4.1.2 Neugeborene	29
4.2 Signifikante Unterschiede zwischen den Müttern.....	30
4.2.1 Entbindungsmodus	30
4.2.2 Ausbildungsniveau	30
4.2.3 Gewicht	30

4.3 Signifikante Unterschiede zwischen den Neugeborenen	31
4.3.1 Vorerkrankungen der Mütter	31
4.3.2 Gewicht	31
4.4 Nicht signifikante Ergebnisse.....	32
4.4.1 Mutterschutz.....	32
4.4.2 Nahrungsergänzungsmittel	33
4.4.3 Entbindungsmodus	34
4.4.4 Medikamentengabe	35
5 Diskussion	36
5.1 Verlauf des antioxidativen Potenzials	36
5.1.1 Mütter	36
5.1.2 Neugeborene	37
5.2 Signifikante Unterschiede zwischen den Müttern.....	38
5.2.1 Entbindungsmodus	38
5.2.2 Ausbildungsniveau	38
5.2.3 Gewicht	38
5.3 Signifikante Unterschiede zwischen den Neugeborenen	39
5.3.1 Vorerkrankungen der Mütter	39
5.3.2 Gewicht	39
5.4 Nicht signifikante Ergebnisse.....	40
5.4.1 Mutterschutz.....	40
5.4.2 Nahrungsergänzungsmittel	40
5.4.3 Entbindungsmodus	42
5.4.4 Medikamentengabe	42
5.5 Klinische Relevanz	43
5.5.1 Einsatz in der Geburtshilfe	44
5.5.2 Einsatz in der Neonatologie und Pädiatrie	45
5.6 Limitationen der Studie.....	46
6 Zusammenfassung.....	47
Thesen	49
Folgeprojekte.....	52
Eidesstattliche Erklärung.....	60
Curriculum Vitae	61
Danksagung	62
Abkürzungsverzeichnis	63
Anhang 1: Fragebogen	64
Anhang 2: Formulare	70

1 Überblick

In dieser Studie wird ein neues nicht-invasives Messverfahren angewandt, das den bisher unklaren kutanen, antioxidativen Status von Schwangeren und Neugeborenen beschreibt.

Immer mehr Krankheiten werden mit der Bildung von freien Radikalen assoziiert. Das Schutzsystem des Körpers gegen diese freien Radikale sind die Antioxidantien¹. Das subkutane Fettgewebe dient als Speicher für antioxidativ wirksame Substanzen. Das Blut speichert diese nicht, sondern verbraucht sie kurzfristig um akut anfallende freie Radikale zu neutralisieren².

In der Schwangerschaft ist die plazentare Übertragung von der Mutter der einzige Weg, über den der Fet Antioxidantien aufnehmen kann. Durch den erhöhten Metabolismus und die körperliche Belastung in der Schwangerschaft, durch die Geburt und die postpartale Anpassung an die Umwelt, fallen bei Mutter und Kind vermehrt freie Radikale an. Die Antioxidantien werden verbraucht und das Risiko für die Entstehung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Radikalenbildung assoziiert sind steigt für Mutter und Kind³.

Die Messung des antioxidativen Status gelang bisher ausschließlich mit invasiven und nur eingeschränkt mobilen Methoden. Diese Messungen spiegeln vor allem das antioxidative Potenzial im Blut wieder⁴. Für die Untersuchungen der vorliegenden Studie wird nun erstmals ein portabler Hautsensor für eine nicht-invasive Bestimmung der kutanen Antioxidantien genutzt. Dies stellt ein Novum in der bisherigen Forschung dar. Ziel der Untersuchungen ist es, das kutane antioxidative Potenzial von Mutter und Kind zu beschreiben, sowie Einflussfaktoren zu ermitteln und zu bewerten.

Diese Studie ist ein erster Schritt in Richtung einer verbesserten Prävention und Behandlung der so genannten „oxygen radical diseases of the newborn“⁵, im Sinne einer Substitution von Antioxidantien und einer routinemäßigen Überwachung (Monitoring) derselben während und nach der Schwangerschaft.

¹ Offord et al. 2002; Steenvoorden, van Beijersbergen Henegouwen 1999

² Darvin et al. 2008

³ Perrone et al. 2010b

⁴ Bergeson et al. 2008; Blume-Peytavi et al. 2009; Ermakov et al. 2004; Rerksuppaphol, Rerksuppaphol 2006; Zidichouski et al. 2009

⁵ Saugstad 1988

2 Einleitung

Im Folgenden wird die derzeitige Forschungslage zum Thema Antioxidantien in der Schwangerschaft und beim Neugeborenen zusammengefasst. Dazu wird zunächst ein Überblick über die pathologische Wirkung von freien Radikalen und die grundsätzliche Funktion, sowie das Vorkommen von Antioxidantien im menschlichen Körper gegeben. Anschließend wird näher auf die Besonderheiten des Verhaltens von Antioxidantien in der Schwangerschaft eingegangen. Außerdem werden Pathologien der Schwangerschaft, die mit der Bildung von freien Radikalen assoziiert werden, beschrieben. Danach werden die antioxidative Situation des Neugeborenen, sowie damit assoziierte Krankheiten beschrieben. Im Anschluss werden Möglichkeiten der therapeutischen Intervention und Methoden zur Messung des antioxidativen Potenzials vorgestellt. Schlussendlich wird die Zielstellung der vorliegenden Studie in diesen Kontext eingebunden.

2.1 Antioxidantien und freie Radikale

Alle Formen von Stress, z.B. UV-Strahlung, Infekte, Nikotin-, Alkoholkonsum oder emotionales Ungleichgewicht erzeugen freie Radikale im Körper⁶.

Diese freien Radikale führen zu Schäden, sowohl auf zellulärer, als auch auf genomischer Ebene⁷ und stehen im Zusammenhang mit der Entstehung, bzw. den Folgen verschiedener Krankheiten im Erwachsenenalter, wie z.B. dem Apoplex⁸, Morbus Alzheimer⁹, frühzeitiger Hautalterung¹⁰ und dem malignen Melanom¹¹. Auch Erkrankungen in der Schwangerschaft, wie die Präeklampsie¹² und der vorzeitige Blasensprung sind mit einem erhöhten Blutspiegel an freien Radikalen assoziiert¹³.

Der Körper besitzt ein Schutzsystem gegen freie Radikale in Form von Antioxidantien¹⁴. Es gibt Antioxidantien, die präventiv wirken und die Bildung von freien Radikalen verhindern, z. B. Ferritin, Transferrin und Caeruloplasmin.

⁶ Darvin et al. 2008

⁷ Sarker et al. 1995

⁸ Kurl et al. 2002

⁹ Rottkamp et al. 2000

¹⁰ Landau 2007

¹¹ Halliwell 2007; Sander et al. 2003; Sander et al. 2004

¹² Atamer et al. 2005; Gupta et al. 2005; Vanderlelie et al. 2005

¹³ Longini et al. 2007; Wall et al. 2002

¹⁴ Offord et al. 2002; Steenvoorden, van Beijersbergen Henegouwen 1999

Außerdem gibt es so genannte „chain-breaking“ (= kettenzerstörende) Antioxidantien, wie Bilirubin, Harnsäure, Vitamin A, B, C, D und Karotinoide die schon entstandene freie Radikale neutralisieren.

Entstehen freie Radikale in einer überkritischen Konzentration, sinkt das gesamte antioxidative Potenzial, also die Summe aller Antioxidantien. Ursache hierfür ist, dass die Antioxidantien eine Art Schutzkette im Gewebe bilden. Sie schützen sich gegenseitig vor der Zerstörung¹⁵.

Die meisten Antioxidantien kann der menschliche Organismus nicht selbst bilden und sie müssen daher mit der Nahrung aufgenommen werden. Bei einer Ernährung reich an Obst und Gemüse oder der Einnahme bestimmter Nahrungsergänzungsmittel steigt das antioxidative Potenzial. Alle Arten von Stressfaktoren, wie z.B. Krankheit, Rauchen und Alkoholkonsum reduzieren das antioxidative Potenzial¹⁶.

Antioxidantien befinden sich im gesamten Organismus. Verglichen mit den Antioxidantien im Blut reagieren jene in der Haut mit einer anderen Dynamik auf exogene Faktoren. Während im Blut akut anfallende, freie Radikale neutralisiert werden, dient das subkutane Fettgewebe als Reservoir für die Antioxidantien. Diese werden je nach Bedarf in das Blut freigesetzt bzw. aus dem Blut aufgenommen und gespeichert. Folglich steigt nach oraler Applikation von Karotinoiden zunächst das antioxidative Potenzial im Blut, während das kutan messbare Potenzial leicht verzögert ansteigt. Anschließend sinken die Antioxidantien im Blut auch schneller wieder ab, als jene in der Haut¹⁷.

Folglich muss neben der Konzentration im Blut auch die kutane Konzentration der Antioxidantien gemessen werden, wenn eine gültige Aussage über den oxidativen Status (die Differenz aus freien Radikalen und Antioxidantien) eines Individuums getroffen werden soll. Die vorliegende Studie präsentiert erstmals Ergebnisse von kutanen Messungen an Schwangeren und Neugeborenen.

¹⁵ Palozza, Krinsky 1992; Thiele et al. 2001; Blume-Peytavi et al. 2009

¹⁶ Darvin et al. 2008

¹⁷ Meinke et al. 2010

2.2 Antioxidatives Potenzial in der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft herrscht ein erhöhter metabolischer Umsatz, der einen erhöhten Sauerstoffbedarf und eine erhöhte Produktion von freien Radikalen nach sich zieht. Auch im Verlauf einer unkomplizierten Schwangerschaft steigt der oxidative Stress der Mutter im Vergleich zu gleichaltrigen, nicht schwangeren Frauen an¹⁸. Dabei zeigen die verschiedenen Antioxidantien im Blut der Mutter ein unterschiedliches Verhalten: Der Gehalt an antioxidativen Enzymen, wie der Superoxid-Dismutase und der Glutathion-Peroxidase sinkt kontinuierlich ab. Ähnlich verhält es sich mit dem Antioxidans γ -Tocopherol. Währenddessen steigen andere Antioxidantien, wie α -Tocopherol, Caeruloplasmin und Ferritin an. Die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten ist noch nicht abschließend geklärt¹⁹.

2.2.1 Präeklampsie

Präeklampsie ist eine Erkrankung in der Schwangerschaft, die unter anderem zu hohem Blutdruck führt. Sie kommt in 5-10% aller Schwangerschaften vor und ist der Hauptgrund für vorzeitige Entbindungen und die intrauterine Wachstumsretardierung²⁰.

Die Plazenta ist nachweislich eine bedeutende Quelle für oxidativen Stress. Sie ist beispielsweise reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren und setzt unablässig Lipidperoxide frei, welche als freie Radikale wirken. Gleichzeitig besitzt die Plazenta verschiedene antioxidative Enzyme, wie die Superoxid-Dismutase und die Katalase. Beide Enzyme steigen während der Schwangerschaft in ihrer Konzentration kontinuierlich an. In einer normalen Schwangerschaft ist das antioxidative Schutzsystem ausreichend, um die Lipidperoxide zu neutralisieren²¹.

Frauen, die in der Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickeln, weisen eine signifikant höhere Konzentration an Lipidperoxiden und anderen freien Radikalen in der Plazenta auf, als gesunde Schwangere²².

Diese freien Radikale werden im Organismus der Mutter freigesetzt und verbrauchen dort die wichtigen Antioxidantien, die nun nicht mehr für den Fet zur Verfügung stehen.

¹⁸ Gitto et al. 2009

¹⁹ Walsh, Wang 1993; Wisdom et al. 1991

²⁰ Gitto et al. 2009

²¹ Walsh, Wang 1993

²² Atamer et al. 2005; Gupta et al. 2005; Vanderlelie et al. 2005

2.2.2 Frühzeitiger und vorzeitiger Blasensprung

10% aller Schwangerschaften münden in einen vorzeitigen Blasensprung. Davon geschieht etwa ein Drittel nicht nur vor- sondern frühzeitig, also vor der 37. Schwangerschaftswoche. 30-40% dieser frühzeitigen Blasensprünge sind mit Frühgeburtlichkeit assoziiert²³.

Eine der häufigsten Komplikationen des früh- und vorzeitigen Blasensprungs ist das akute Atemnotsyndrom des Neugeborenen. Andere Komplikationen, wie die Sepsis und die bronchopulmonale Dysplasie sind umso häufiger, je unreifer das Frühgeborene ist²⁴.

Ursache für den früh- und vorzeitigen Blasensprung ist eine Amnioninfektion. Diese führt zu einer gestörten Balance zwischen Kollagensynthese und Kollagenabbau. Diese Balance bestimmt die Elastizität der Fruchtblase²⁵. Die Elastizität ist während der Schwangerschaft höher als zum Geburtstermin. Es wird vermutet, dass ein erhöhtes Maß an freien Radikalen, welches im Rahmen einer Infektion entsteht, einen Schaden an den Kollagenmolekülen verursacht und die Elastizität der Fruchtblase reduziert. Dies kann zum vor- oder frühzeitigen Blasensprung führen.²⁶

²³ Mercer 2004; Parry, Strauss 1998

²⁴ Artal et al. 1976; Aruoma 1994; Buhimschi et al. 2000; Curran et al. 1984

²⁵ Woods 2001

²⁶ Longini et al. 2007

2.3 Antioxidatives Potenzial bei Neugeborenen

Reif- und insbesondere Frühgeborene sind gegenüber oxidativem Stress sehr empfindlich. Ursache hierfür ist, dass ihr eigenes antioxidatives Schutzsystem im Blut sehr gering ausgeprägt ist²⁷. Zudem sinkt ein wichtiges Antioxidans nach der Geburt schlagartig ab: Melatonin. Es wird nur dann gebildet, wenn kein Licht auf die Netzhaut fällt. Gitto et al. haben 2009 herausgefunden, dass in den ersten 2-4 Lebensmonaten wenig bis nahezu kein Melatonin gebildet wird.

Hinzu kommt, dass die Neugeborenen einem erhöhten Sauerstoffangebot ausgesetzt werden. Im Mutterleib befindet sich das Kind in einem hypoxischen Milieu bei einem Sauerstoffpartialdruck (pO₂) von 20-25 mmHg. Nach der Geburt steigt der pO₂ der Umgebung auf 100 mmHg an und erzeugt so ein erhöhtes Maß an oxidativem Stress im kindlichen Organismus²⁸. Zusätzlich weisen die Neugeborenen einen erhöhten Eisenspiegel im Blut auf, der (im Rahmen der Fenton-Reaktion) mit einer erhöhten Bildung von freien Radikalen einhergeht²⁹. In den ersten Tagen nach der Geburt steigt das antioxidative Potenzial bei sinkendem Eisenspiegel wieder an³⁰. Zusätzlich steigt in den ersten Lebenstagen das Bilirubin physiologisch an. Es gilt als potentes Antioxidans³¹.

2.3.1 Übertragung der Antioxidantien von der Mutter auf das Kind

Im Mutterleib ist der Fetus auf die Versorgung über die Plazenta angewiesen. Dies ist seine einzige Nährstoffquelle. Antioxidantien, z.B. Vitamin E (Tocopherol) werden während der Schwangerschaft kontinuierlich auf das Kind übertragen³².

Da viele Antioxidantien nur über die Nahrung aufgenommen werden können und der Körper sie nicht selber bilden kann³³, ist eine ausgewogene Ernährung der Mutter besonders wichtig für das antioxidative Schutzsystem des Fetus.

²⁷ Abbasi et al. 1990; Baydas et al. 2002; Böhles 1997b; Ochoa et al. 2003; Robles et al. 2001

²⁸ Shoji, Koletzko 2007

²⁹ Saugstad 2003

³⁰ Szab et al. 2001

³¹ Shahab et al. 2008

³² Al Senaidy 1996; Böhles 1997b; Gopinathan et al. 1994; Jain et al. 1996

³³ Darvin et al. 2008

Gveric-Ahmetasevic et al. konnten 2009 zeigen, dass Frühgeborene von mangelernährten Müttern einen höheren Gehalt freier Radikale im Blut aufweisen, als die Frühgeborenen, deren Mütter sich ausgewogen ernähren.

Es ist umso bemerkenswerter, dass fast jede zweite Schwangere zu wenig Vitamin A mit der Nahrung zu sich nimmt. Jede dritte Schwangere hat einen zu niedrigen Vitamin-A-Spiegel und jede fünfte Schwangere einen zu niedrigen β -Karotingehalt im Blut, beides wichtige Antioxidantien. Dieser niedrige Gehalt im Blut der Mutter korreliert mit einem niedrigen Gehalt dieser Antioxidantien, sowohl im Nabelschnurblut (stellvertretend für den kindlichen Organismus), als auch in der frühen Muttermilch³⁴.

Normalerweise findet sich in der frühen Muttermilch (Kolostrum) ein hoher Gehalt an Antioxidantien. Diese werden bereits in den letzten Wochen der Schwangerschaft über das Blut in die Brustdrüsen transportiert und dienen dem Neugeborenen nach der Geburt als schützende Quelle gegen oxidativen Stress³⁵.

Eine ausgewogene Ernährung der Mutter, im Sinne einer vollwertigen und vitaminreichen Kost, wirkt sich also sowohl während der Schwangerschaft, als auch in der Stillperiode positiv auf das antioxidative Potenzial des Kindes aus. Eine Fehlernährung wiederum führt zu erhöhtem oxidativem Stress des Kindes und kann Ursache verschiedener Erkrankungen sein.

2.3.2 Epigenetik

Die Ernährung der Mutter beeinflusst in der Schwangerschaft über die Plazenta und nach der Geburt über die Muttermilch den Fetus bzw. das Neugeborene. Werden von der Mutter Antioxidantien mit der Nahrung aufgenommen, kommen diese auch dem Kind zu Gute. Die Rolle der Ernährung in der Schwangerschaft geht noch darüber hinaus. Man weiß inzwischen, dass z. B. Alkohol, Nikotin oder UV-Strahlung in der Schwangerschaft zu so genannten epigenetischen Veränderungen beim Fetus führen können³⁶.

Obwohl alle Zellen im Körper die gleiche DNA-Sequenz besitzen, variiert doch die Zelldifferenzierung und -funktion³⁷. Mechanismen, wie die DNA-Methylierung führen zu

³⁴ Schulz et al. 2007; Strobel et al. 2003

³⁵ Barbas, Herrera 1998; Boersma et al. 1991; Macias, Schweigert 2001; Minda et al. 2004; Schweigert et al. 2004

³⁶ Nelissen et al. 2011

³⁷ Reik W. 2007

einer Modulation der Genexpression. Die Epigenetik beschreibt diese Mechanismen und wie die Funktion von Genen vererbt wird³⁸. Ernährung und Umwelteinflüsse in der Schwangerschaft beeinflussen also auch die fetale Genexpression.

2.3.3 “Oxygen radical diseases of the newborn”

Der antioxidative Status der Neugeborenen ist deshalb von besonderem Interesse, weil die ersten Wochen nach der Geburt vor allem für Frühgeborene eine vulnerable Zeit sind. Wie bereits beschrieben, geht die Anpassung an die neue Umwelt mit Stress und Radikalenbildung einher. Eine überkritische Bildung von freien Radikalen kann auch bei den Neugeborenen mit der Entstehung von Krankheiten assoziiert sein. Diese Krankheiten wurden 1988 von Saugstad unter dem Begriff „oxygen radical diseases of the newborn“³⁹ zusammengefasst. Unter anderem zählen zu diesem Kreis auch die Hauptursachen der Sterblichkeit in den ersten 28 Lebenstagen: Infektionen, Komplikationen durch Frühgeburt und Asphyxie. Sie machen über 80% der Sterblichkeit von Neugeborenen aus; das sind 3,6 Millionen pro Jahr weltweit⁴⁰. 30% aller Frühgeborenen ziehen sich nosokomiale Infektionen zu und über 10% erleiden eine Sepsis. Die Sterblichkeit bei Neugeborenen mit Sepsis liegt zwischen 30 und 50 %⁴¹.

Zu den Komplikationen durch Frühgeburt zählen z. B. die Frühgeborenenretinopathie⁴², die bronchopulmonale Dysplasie⁴³, die nekrotisierende Enterokolitis und die hypoxisch ischämische Enzephalopathie⁴⁴. Diese schwerwiegenden Krankheitsbilder stellen einen potenziell vital bedrohlichen Zustand des Neugeborenen dar. Präeklampsie ist, wie bereits erwähnt eine wesentliche Ursache für Frühgeburtlichkeit⁴⁵. Die Komplikationen, die sich aus einer frühzeitigen Geburt ergeben, sind wiederum verantwortlich für die neonatale Morbidität in den ersten Lebenstagen⁴⁶. Hier schließt sich ein Kreis von Krankheiten, die mit erhöhtem oxidativen Stress einhergehen.

³⁸ Russo et al. 1996

³⁹ Saugstad 1988

⁴⁰ Lawn et al. 2010

⁴¹ Perez, Weisman 1997

⁴² Hardy et al. 2000

⁴³ Saugstad 2003

⁴⁴ Grosso et al. 2011

⁴⁵ Gitto et al. 2009

⁴⁶ Lawn et al. 2010

Im folgenden Abschnitt werden, exemplarisch für die „oxygen radical diseases of the newborn“, die Pathogenese und Behandlungsmöglichkeiten der Frühgeborenenretinopathie beschrieben.

2.3.3.1 Frühgeborenenretinopathie

Die Frühgeborenenretinopathie (Retinopathia praematurorum, RPM) wird durch ein Überangebot an Sauerstoff⁴⁷ und Kohlendioxid⁴⁸ an der unreifen Retina ausgelöst. Physiologischerweise beginnt die Vaskularisation der Retina in der 16. und endet mit der 40. Schwangerschaftswoche⁴⁹. Erst dann kann eine Autoregulation der Durchblutung (Vasokonstriktion, -dilatation) von Retina und Choroidea in Folge einer Änderung des Blutdrucks oder der Sauerstoffsättigung stattfinden⁵⁰. Bei Frühgeborenen ist diese Regulation des okulären Blutflusses nicht möglich⁵¹. Nach der Geburt erhöht sich das Sauerstoffangebot des Kindes physiologisch durch den erhöhten Sauerstoffpartialdruck (s.o.)⁵² und therapeutisch durch Sauerstoffvorlage. Dies führt zu einer Akkumulation des Sauerstoffs in den retinalen und choroideaalen Gefäßen und zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS)⁵³. Im Fall einer Hyperkapnie, ausgelöst z.B. durch insuffiziente künstliche Beatmung oder Lungenschäden, wird retinal vermehrt Prostaglandin E2 freigesetzt, welches wiederum zu einer Induktion der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase und einer vermehrten Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) führt⁵⁴. NO reagiert mit ROS zu „reactive nitrogen species“ (RNS)⁵⁵.

Der oxidative und nitrative Stress führt zu mikrovaskulären Schäden der Retina⁵⁶. Die dadurch induzierte Vasoobliteration ist der erste Schritt in der Pathogenese der Frühgeborenenretinopathie.

Anschließend findet der zweite Schritt, die Neovaskularisation statt. Ischämisch geschädigte Neurone der Retina schütten ein überhöhtes Maß an angiogenetischen Wachstumsfaktoren

⁴⁷ Ajayi et al. 1997; Hardy et al. 1996; Kiel, van Heuyen 1995

⁴⁸ Berkowitz, Penn 1998; Checchin et al. 2002

⁴⁹ Roth 1977

⁵⁰ Ajayi et al. 1997; Hardy et al. 1996; Kiel, van Heuyen 1995

⁵¹ Hardy et al. 1996; Kuriyama et al. 2001

⁵² Shoji, Koletzko 2007

⁵³ Guzy, Schumacker 2006

⁵⁴ Checchin et al. 2002

⁵⁵ Kröncke 2003; Squadrito, Pryor 1998

⁵⁶ Beauchamp et al. 2004; Giusto et al. 2000; Gu et al. 2003

(VEGF, Epo, IGF-1)⁵⁷ aus. Die ungehemmte Proliferation der Gefäße führt klinisch langfristig zu Strabismus⁵⁸, Farbsehstörungen⁵⁹ und im schlimmsten Fall zur Netzhautablösung mit nachfolgender Blindheit⁶⁰.

Die Möglichkeiten zur Prävention der Neugeborenenretinopathie sind bisher noch stark limitiert. Eine etablierte Maßnahme ist die strenge Indikationsstellung zur supportiven Therapie mit Sauerstoff nach der Geburt⁶¹. In kleineren Studien wurde Vitamin E, welches die Bildung der ROS vermindert, erfolgreich eingesetzt⁶².

Therapeutisch hat sich die Laserkoagulation der betroffenen Netzhautareale gegen die Kryotherapie durchgesetzt⁶³. Nachteile sind allerdings die langfristige Verminderung der Sehschärfe und eine Einschränkung des Gesichtsfeldes⁶⁴. Viel versprechend erscheint außerdem die intravitreale Applikation von Anti-VEGF-Antikörpern (Bevacizumab) zur Hemmung der Neovaskularisation⁶⁵.

⁵⁷ Alon et al. 1995; Chen et al. 2008; Hardy et al. 2000; Kermorvant-Duchemin et al. 2010; Smith 1999 et al.

⁵⁸ Kushner 1982

⁵⁹ Dobson 1996 et al.

⁶⁰ Sapicha et al. 2010

⁶¹ Sapicha et al. 2010

⁶² Finer et al. 1982; Johnson et al. 1982; Phelps et al. 1987; Schaffer et al. 1985

⁶³ Capone et al. 1993; Connolly et al. 2002

⁶⁴ McLoone et al. 2006

⁶⁵ Micieli et al. 2009

2.4 Klinische Relevanz

Zusammengefasst zeigt die derzeitige Studienlage, dass Neugeborene einer erhöhten Belastung in Form von oxidativem Stress ausgesetzt sind. Verschiedene Prozesse wirken dagegen: der Transfer von Antioxidantien von der Mutter auf den Fetus über die Plazenta, die Übertragung von Antioxidantien über die Muttermilch und ein physiologisch erhöhter Gehalt von endogenen Antioxidantien im fetalen Blut, wie Bilirubin. Überwiegen dennoch die freien Radikale gegenüber den Antioxidantien, so steigt das Risiko für die Entstehung von „oxygen radical diseases of the newborn“⁶⁶.

2.4.1 Substitution von Antioxidantien

Mittels systemisch applizierter Antioxidantien kann das antioxidative Potenzial, sowohl bei der Mutter als auch beim Kind positiv beeinflusst werden: Verabreicht man der Schwangeren vor der Geburt Vitaminpräparate, so erhöht sich deren Gehalt im Blut bei Mutter und Kind⁶⁷. Dadurch wird der oxidative Stress während der Geburt bei beiden reduziert⁶⁸. Durch die Gabe von Selenium als Antioxidans während der Schwangerschaft kann die Rate an vorzeitigen Blasensprüngen vermindert werden⁶⁹. Die Gabe von Retinylpalmitat und α -Tocopherol während der Stillzeit erhöht den Gehalt dieser Antioxidantien in der Muttermilch⁷⁰. Wird dem Kind nach der Geburt Lutein verabreicht, so reduziert dies den oxidativen Stress in seinem Organismus⁷¹.

Zusammengefasst kann durch Substitution von Antioxidantien Einfluss auf das antioxidative Potenzial des kindlichen und mütterlichen Organismus genommen werden. Darüber hinaus scheint es, als ob so das Risiko, einen Schaden durch Radikalbildung zu erleiden reduziert werden kann. Leider gibt es bisher keine Leitlinien zur Substitution von Antioxidantien in der Schwangerschaft.

⁶⁶ Saugstad 2003

⁶⁷ Laskowska-Klita et al. 2004

⁶⁸ Bolisetty et al. 2002

⁶⁹ Tara et al. 2010

⁷⁰ Garcia et al. 2010

⁷¹ Perrone et al. 2010a

2.4.2 Messungen und Monitoring

Bisher konnte das antioxidative Potenzial durch zwei verschiedene Methoden gemessen werden.

Die erste Möglichkeit ist eine invasive Messung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC = high performance liquid chromatography)⁷². Diese Methode erfordert die Entnahme von Gewebeproben oder Flüssigkeiten des Körpers, wie z.B. Blut- und Hautproben. Aus ethischen Gründen konnte so bisher nur das Nabelschnurblut als Untersuchungsmaterial für die Bestimmung des antioxidativen Potenzials der Neugeborenen genutzt werden. Dies zeichnet ein genaues Bild der antioxidativen Situation im Blut des Kindes unter der Geburt bis zur Abnabelung. Es gibt also einen Überblick über die intrauterine, nicht aber die extrauterine Situation und erlaubt keine Aussage über das kutane antioxidative Potenzial. Kinetische Untersuchungen, welche eine große Anzahl von Proben erfordern, sind nicht oder nur eingeschränkt möglich gewesen. So konnte keine Aussage zur Dynamik des antioxidativen Potenzials getroffen werden.

Die zweite Möglichkeit ist die Ermittlung des antioxidativen Potenzials mit Hilfe von Lasertechnik in Gestalt des Raman-Spektrometers. Dieses ist groß und nur bedingt portabel. Zudem reagiert es sehr sensibel auf äußere Einflüsse wie Vibrationen oder Erschütterungen⁷³. Eine Anwendung im Kreißsaal, auf der Entbindungsstation oder in der Neonatologie ist dadurch nicht möglich.

Die limitierte Anwendbarkeit der bisherigen Methoden zur Messung des antioxidativen Potenzials (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, Raman-Spektrometer) stellen ein Problem, nicht nur bei der immer relevanter werdenden Forschung an Neugeborenen, dar. Vor allem die klinische Überwachung des antioxidativen Potenzials in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen war bisher nicht möglich.

⁷² Talwar et al. 1998

⁷³ Darvin et al. 2011

2.5 Zielstellung der Studie

Ziel dieser Studie war es den kutanen antioxidativen Status von Neugeborenen und seinen Zusammenhang zu dem der Mutter zu untersuchen. Es sollte gezeigt werden welchen Einfluss der Mutterschutz, die Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft, die eingenommenen Nahrungsergänzungsmittel, eventuelle Vorerkrankungen und der Geburtsmodus auf das kutane antioxidative Potenzial von Mutter und Kind haben.

Von grundlegender Bedeutung war die Frage, ob Neugeborene schon ein eigenes kutanes antioxidatives Potenzial haben, oder ob es, ähnlich dem Immunsystem, erst erworben wird. Hierzu gibt es bisher keine Angaben in der Literatur.

Im Rahmen dieser Studie wurde eine neue Untersuchungsmethode verwendet, die es ermöglicht die Karotinoide als Markersubstanzen für das gesamte antioxidative Potenzial nicht-invasiv und on-line nachzuweisen⁷⁴. Dies ist möglich, da die Antioxidantien in der Haut in einer Art Netzwerk agieren. Sinkt ein Antioxidans, so sinken auch alle anderen⁷⁵.

Diese Methode stellt ein Novum in der bisherigen Forschung dar. Sie erlaubt die direkte Messung der Antioxidantien des Neugeborenen und der Schwangeren über die Haut und kann in Zukunft als Verfahren zum Monitoring eingesetzt werden.

⁷⁴ Darvin et al. 2011; Darvin et al. 2010

⁷⁵ Palozza, Krinsky 1992; Thiele et al. 2001

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilungen beim Entbindungsmodus und der Anwendung von wehenfördernden Medikamenten bzw. einer Periduralanästhesie

		Häufigkeit	Prozent
spontane Entbindung		15	83,3
sekundäre Sectio caesarea		3	16,7
wehenfördernde Medikamente	ja	12	57,1
	nein	6	33,3
Periduralanästhesie	ja	10	55,6
	nein	8	44,4

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Die Studie wurde mit 20 Schwangeren durchgeführt, die mehrere Einschlusskriterien erfüllten. Das Alter der Frauen lag zwischen 18 und 36 Jahren, sie waren Einlingsschwangerschaften und der Schwangerschaftsverlauf war unkompliziert. Weiterhin haben alle Patientinnen gesunde Reifgeborene entbunden.

Auf Grund von komplizierten Verläufen mussten zwei der Patientinnen von der Studie ausgeschlossen werden. Sie wurden bei der deskriptiven Auswertung der Kohorte und der statistischen Analyse der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Im Folgenden werden die erfassten Daten, die bei der Auswertung eine Rolle spielten, zusammengefasst. Diese Daten wurden durch einen Fragebogen erhoben, der als Anhang 1 dieser Arbeit beigelegt ist.

3.1.1 Mütter

3.1.1.1 Geburtsmedizinische Anamnese

15 der Patientinnen entbanden spontan, während bei drei Patientinnen eine sekundäre Sectio caesarea vorgenommen wurde.

Wehenfördernde Mittel (Oxytocin, Prostaglandin E) wurden bei 12 Patientinnen eingesetzt, eine Periduralanästhesie (PDA) gegen Schmerzen bekamen 10 Patientinnen (*Tabelle 1*).

Tabelle 2: Gewichtszunahme und BMI (body mass index) der Mütter in der Schwangerschaft (SS)

	Einheit	Minimum	Maximum	Mittelwert
BMI vor der SS	[kg/ m ²]	18,7	37,3	23,8
Gewichtszunahme in der SS	[kg]	8,0	20,0	14,1

Tabelle 3: Empfehlungen des Institute of Medicine (IOM) zur **Gewichtszunahme** in der Schwangerschaft (SS) in Abhängigkeit vom BMI (body mass index) vor der Schwangerschaft

	BMI vor der Schwangerschaft [kg/ m ²]	empfohlene Gewichtszunahme während der SS [kg]
Untergewicht	< 18,5	12,7 – 18,1
Normalgewicht	18,5 – 24,9	11,3 – 15,8
Übergewicht	25 – 29,9	6,8 – 11,3
Adipositas	> 29,9	5 – 9,1

3.1.1.2 Gewicht

Laut der WHO-Definition für den body mass index (BMI) hatte eine Patientin Untergewicht (BMI < 18,5), während 12 Patientinnen Normalgewicht (BMI 18,5-24,9), vier Patientinnen Übergewicht (BMI 25-29,9) und eine Patientin Adipositas (BMI >29,9) hatten. Diese Angaben beziehen sich auf den Status vor der Schwangerschaft. Die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft betrug im Mittel 14,1 kg (*Tabelle 2*). Die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft lag bei acht Probandinnen im, bei sieben Probandinnen über und bei drei unter dem vom Institute of Medicine (IOM) 2009 empfohlenen Bereich (*Tabelle 3*).

Tabelle 4: Vorerkrankungen der Patientinnen

Vorerkrankungen	Häufigkeit	Prozent
keine	8	44,8
Hypothyreose	1	5,6
rezidivierende Sinusitiden	1	5,6
Zervixkarzinom	1	5,6
Fibroadenom der Mamma	1	5,6
Asthma bronchiale	1	5,6
Allergie	6	33,6
> zwei Infekte pro Jahr	3	14,3

3.1.1.3 Vorerkrankungen

Fünf Patientinnen wiesen eine spezielle Vorerkrankung auf (Hypothyreose, rezidivierende Sinusitiden, ein Zervixkarzinom, ein Fibroadenom der Brust, Asthma bronchiale). 12 der Patientinnen litten an Allergien (gegen Penicillin, Gräser, Pollen, Katzenhaare, Kalk und Latex). Drei Patientinnen gaben eine erhöhte Infektanfälligkeit an (> zwei Infekte pro Jahr).

Zusammengefasst waren acht Patientinnen gesund, wohingegen 10 Patientinnen in einer oder mehreren der Kategorien gesundheitlich vorbelastet waren (*Tabelle 4*).

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung beim **Ausbildungsniveau**, **Mutterschutz** und bei der Einnahme von **Nahrungsergänzungsmitteln**

		Häufigkeit	Prozent
Berufsausbildung		13	72,3
Hochschulstudium		5	27,7
Mutterschutz	ja	16	88,9
	nein	2	11,1
Nahrungsergänzungsmittel	Keine	3	16,7
	Femibion	9	50,0
	Centrum materna	4	22,3

3.1.1.4 Ausbildungsniveau

Von den 18 Patientinnen hatten 13 eine Berufsausbildung absolviert, wobei eine davon die Ausbildung noch nicht abgeschlossen hatte. Fünf Patientinnen wiesen den Abschluss eines Hochschulstudiums vor (*Tabelle 5*).

3.1.1.5 Mutterschutz

Von den 18 Patientinnen gingen wegen selbstständiger Berufstätigkeit zwei bis zum Ende der Schwangerschaft nicht in den Mutterschutz. 16 Patientinnen gaben an spätestens in der 39. Schwangerschaftswoche im Mutterschutz gewesen zu sein (*Tabelle 5*).

3.1.1.6 Nahrungsergänzungsmittel

Auf die Frage nach der täglichen Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln antworteten die Patientinnen wie folgt: Drei nutzten während der Schwangerschaft keine derartigen Substanzen, neun nahmen Femibion, bzw. in der Zusammensetzung ähnliche Nahrungsergänzungsmittel, und vier Patientinnen gaben an Centrum materna, bzw. Entsprechendes, zu konsumieren. Zwei Patientinnen nahmen auf Grund eines Mangels Eisenpräparate zu sich (*Tabelle 5*).

Tabelle 6: physischer Status der Kinder

	Einheit	Minimum	Maximum	Mittelwert
Gewicht	[kg]	2910	4550	3675,8
Länge	[cm]	48,0	55,0	50,3
Kopfumfang	[cm]	34,0	38,0	35,6
Nabelschnur-pH		7,15	7,45	7,28
Apgar1'		7	9	8,7
Apgar5'		9	10	9,6
Apgar10'		9	10	9,9

Tabelle 7: pädiatrische Anamnese

		Häufigkeit	Prozent
Geschlecht	Junge	8	55,6
	Mädchen	10	44,4
Gestationsalter	reifgeboren	17	94,4
	übertragen	1	4,8

3.1.2 Kinder

Alle Kinder kamen gesund und reif zur Welt. Keines zeigte Fehlbildungen oder andere Pathologien. Auch die unmittelbare Anpassung an die Umwelt (Atmung, Kreislauf etc.) erfolgte bei allen Neugeborenen komplikationslos. Keines der Kinder benötigte eine supportive Therapie mit Sauerstoff. Es wurden 8 Jungen und 10 Mädchen geboren.

Die erfassten Daten der Kinder sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 8: Zeitpunkt und Häufigkeiten der Messungen zwischen der 39. Schwangerschaftswoche (SSW) und dem fünften Tag nach der Geburt

Zeitpunkt	Häufigkeit der Messungen
39. SSW bis zur Geburt	2 x/ pro Woche
Eröffnungsperiode der Geburt	1 x
1. Tag nach der Geburt	jeweils 1x bei der Mutter und beim Kind)
5. Tag nach der Geburt	jeweils 1x bei der Mutter und beim Kind)

3.2 Messungen

Die Messungen des antioxidativen Potenzials erfolgten in der Zeit zwischen der 39. Schwangerschaftswoche und dem fünften Tag nach der Geburt. Am ersten und fünften Tag nach der Geburt wurde zusätzlich zum mütterlichen antioxidativen Potenzial auch das Potenzial des Neugeborenen gemessen. Der Messzyklus erfolgte wie in Tabelle 8 dargestellt.

In der Zeitspanne von der 39. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt fand einmal pro Woche die Antioxidantienmessung an der Mutter statt.

Unter der Geburt wurde in der Eröffnungsperiode einmal gemessen. Die Eröffnungsperiode ist hier definiert als der Zeitraum, in dem der Muttermund der Schwangeren 3 bis 10 cm weit ist.

Nach der Geburt erfolgte am ersten und am fünften Tag eine Messung des Potenzials der Mutter und des Kindes.



Abbildungen 1 und 2: Portabler Hautsensor zur Messung der Konzentration an Karotinoiden in der Haut

3.3 Material

3.3.1 Hautsensor

Die Messungen erfolgten mit einem batteriebetriebenen, portablen Hautsensor (Opsolution GmbH, Kassel) (*Abbildungen 1 und 2*), der mit Hilfe von Leuchtdioden erzeugtes Licht innerhalb und außerhalb des Absorptionsmaximums der Karotinoide (440-490 nm) aussendet.

Das von der Haut reflektierte Licht wird über ein Fenster auf eine Linse projiziert. Diese vermittelt die Übertragung an ein minimiertes Spektrometer, welches in einer Bandbreite von 400 bis 487 nm arbeitet (*Abbildung 3*).

Die Daten werden via Bluetoothsystem an einen Laptop gesendet. Mit Hilfe der passenden Software kann die Karotinoidkonzentration in der Haut aufgezeichnet werden. Sie ergibt sich aus der Differenz zwischen dem von der Leuchtdiode erzeugten und dem von der Haut reflektierten Licht. Sie wird als relativer Wert auf einer Skala von 0-10 dargestellt. Der Wert 10 entspricht dabei einer Konzentration von 1 nmol Karotinoide pro g Haut. Dies ist der höchste antioxidative Wert in der Haut, der im Rahmen von umfangreichen Studien im

Bereich Hautphysiologie an der Dermatologischen Klinik der Charité Berlin mit einem Raman-Spektrometer an vielen hundert Probanden nachgewiesen wurde⁷⁶.

Als Messfläche dient ein ca. 3 x 3 mm² großes Areal des Daumenballens.

Die beschriebene Methode zeigt bei stabilen Bedingungen keine intra-assay Varianz. Die Einflüsse auf die Konzentration der Antioxidantien in der Haut wurden bereits beschrieben (s.o.). Je nachdem welche Einflüsse auf den Probanden zwischen zwei Messserien einwirken, kann es natürlich eine inter-assay Varianz geben, also Schwankungen des gemessenen Wertes zwischen diesen beiden Messserien. Die Antioxidantien werden nicht vom zirkadianen Rhythmus beeinflusst. Die Messung zu einer bestimmten Tageszeit ist also nicht nötig.

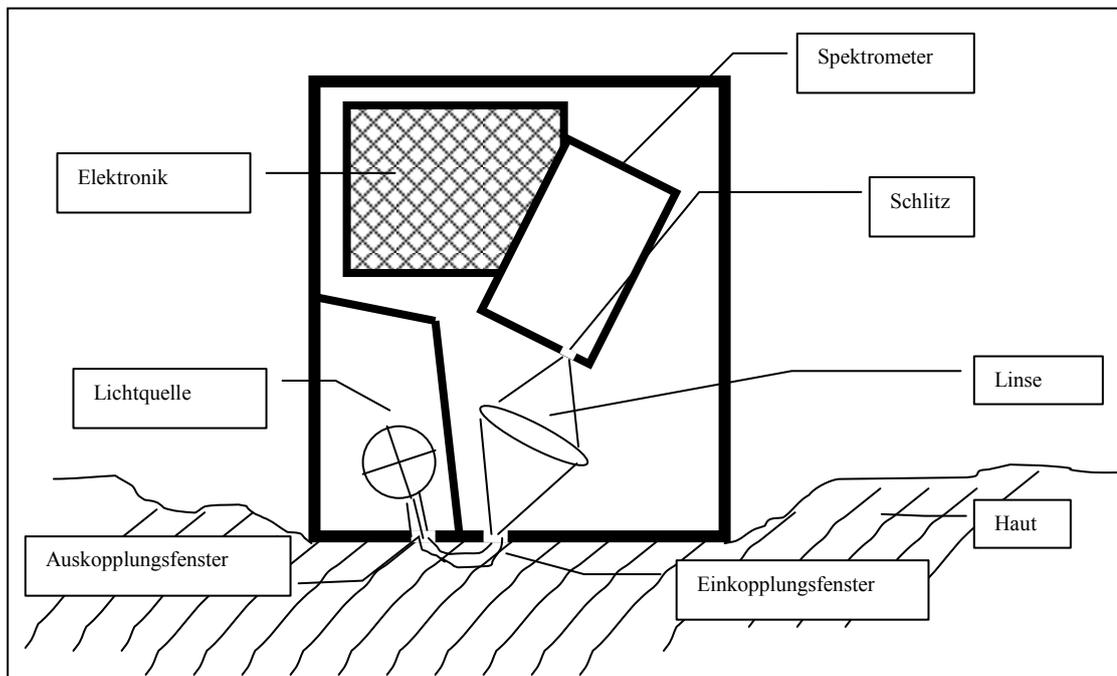


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Funktionsweise des Handsensors⁷⁷

⁷⁶ Darvin et al. 2011

⁷⁷ Darvin et al. 2011

3.3.2 Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics 19©.

Im ersten Schritt wurden die Daten mit Hilfe der deskriptiven Statistik bezüglich des Alters, Gewichts und anderer Kriterien beurteilt. Zur Charakterisierung der Daten wurden Häufigkeiten, Spannbreiten und durchschnittliche Werte spezifischer Merkmale ermittelt.

Im zweiten Schritt wurde mittels des Kolmogorow-Smirnow-Tests eine Normalverteilung der Messwerte festgestellt.

Im dritten Schritt wurde mittels t-Test für abhängige Stichproben ermittelt, ob die Mittelwerte der vier Messungen des antioxidativen Potenzials der Mütter sich unterscheiden. Nachfolgend wurde dies für die Messungen der Kinder überprüft und anschließend wurden die Messwerte der Kinder mit denen ihrer Mütter verglichen.

In einem vierten Schritt erfolgte eine Einteilung der Stichprobe der Mütter in Bezug auf die verschiedenen Merkmale, z.B. Vorerkrankungen, Ausbildungsniveau und eingenommene Nahrungsergänzungsmittel. Die Mittelwerte des antioxidativen Potenzials der so gebildeten Gruppen der Mütter und die Mittelwerte ihrer Kinder wurden anschließend mit dem t-Test für unabhängige Stichproben auf Unterschiede überprüft.

Die relevanten Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit dazugehöriger Standardabweichung dargelegt. Die grafische Aufarbeitung erfolgte durch explorative Boxplots und Tabellen.

3.4 Rechtsgrundlagen

3.4.1 Ethikvotum

Das positive Ethikvotum durch die Ethikkommission der Universität Rostock (Vorsitz: Prof. Dr. R. Wagner) bestätigte, dass aus berufsrechtlicher und ethischer Sicht keine Bedenken gegen die Durchführung der Studie bestehen.

3.4.2 Datenschutz

Vor der Teilnahme an der Studie erklärte jede Probandin durch ihre Unterschrift, dass sie über alle Inhalte bezüglich der Studie aufgeklärt wurde, diese verstanden habe und mit der Verwendung ihrer Daten gemäß des Datenschutzgesetzes einverstanden sei (*verwendete Formulare Anhang 2*).

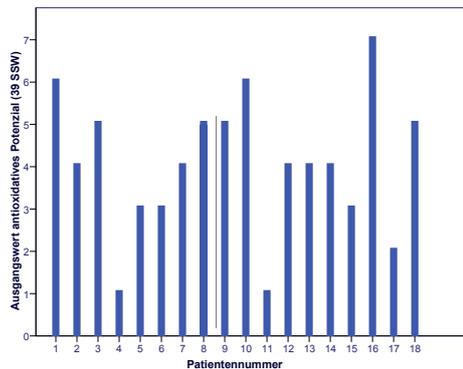


Abbildung 4: Das relative antioxidative Potenzial der Mütter in der 39. Schwangerschaftswoche (SSW)

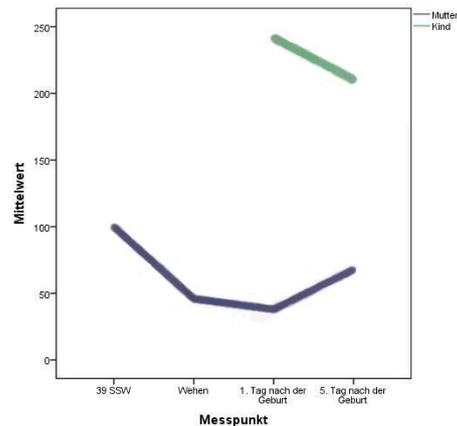


Abbildung 5: Vergleich des mittleren, antioxidativen Potenzials der Mütter (blau) und Kinder (grün)

4 Ergebnisse

Die im folgenden Kapitel dargestellte Unterscheidung von „signifikanten“ und „nicht signifikanten“ Ergebnissen stützt sich auf den jeweils durch den t-Test für unabhängige bzw. abhängige Stichproben ermittelten p-Wert.

4.1 Verlauf des antioxidativen Potenzials

4.1.1 Mütter

Das in der 39. Schwangerschaftswoche gemessene antioxidative Potenzial der Mütter war sehr individuell (*Abbildung 4*). Um die Werte, insbesondere die der Kinder, im zeitlichen Verlauf besser vergleichbar zu machen, wurde der Wert der Mütter in der 39. Schwangerschaftswoche auf 100% normiert. Im Vergleich zu diesem Ausgangswert konnte der Verlauf des antioxidativen Potenzials der Mütter beurteilt und in Bezug zum Potenzial der Kinder gesetzt werden (*Abbildung 5*).

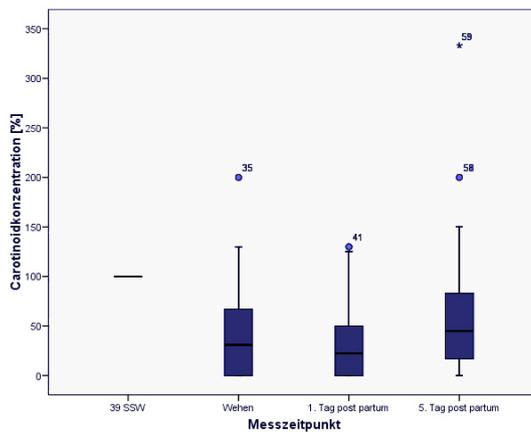


Abbildung 6: Verlauf des antioxidativen Potenzials bei den Müttern

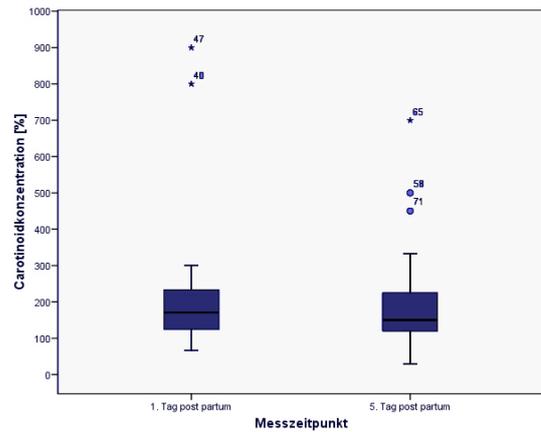


Abbildung 7: Verlauf des antioxidativen Potenzials bei den Kindern

Das antioxidative Potenzial der Schwangeren fiel in den Wehen und am ersten Tag nach der Geburt signifikant ab ($p = ,000$). Zum Zeitpunkt der Wehen sank das Potenzial auf 45,9 % ($SD = 52,16$). Der Tiefpunkt wurde, mit einem auf 41,9 % ($SD = 52,75$) gefallenem antioxidativen Wert, am ersten Tag nach der Geburt erreicht. 4 Tage später hatte sich das Potenzial wieder auf 67,7 % ($SD = 85,48$) erholt und zeigte keinen signifikanten Unterschied mehr zum Ausgangswert (*Abbildung 6*).

4.1.2 Neugeborene

Die Neugeborenen zeigten sowohl am ersten ($p = ,035$) als auch am fünften Tag nach der Geburt ($p = ,017$) eine signifikant höhere Karotinoidkonzentration in der Haut im Vergleich zum Ausgangswert der Mütter (100%) (*Abbildung 7*).

Die Messung der Neugeborenen am ersten Tag nach der Geburt ergab einen im Durchschnitt um 262% höheren Wert ($SD = 258,11$). Nach einem leichten Abfall betrug es am fünften Tag nach der Geburt 210,3 % ($SD = 177,33$).

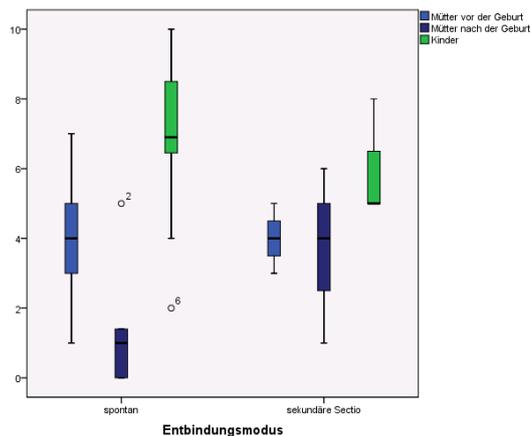


Abbildung 8: Antioxidatives Potenzial der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit vom **Entbindungsmodus**

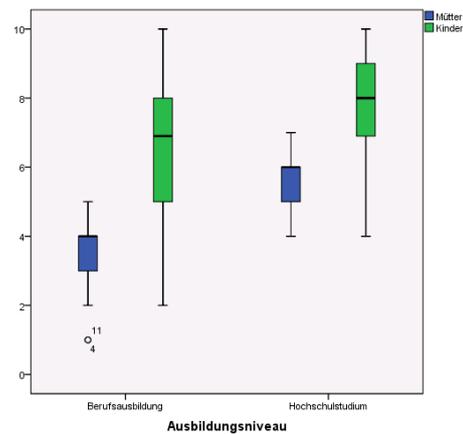


Abbildung 9: Antioxidatives Potenzial der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit vom **Ausbildungsniveau**

4.2 Signifikante Unterschiede zwischen den Müttern

4.2.1 Entbindungsmodus

Mütter, die per Spontangeburt entbanden, hatten am Tag nach der Geburt signifikant niedrigere Werte als Mütter, die eine Sectio caesarea benötigten ($p = ,024$) (*Abbildung 8*). Nach einer Spontangeburt lag das antioxidative Potenzial im Mittel bei 0,8 ($SD = 1,47$), während es nach einer Sectio im Mittel bei 3,7 ($SD = 2,52$) lag.

4.2.2 Ausbildungsniveau

Mütter, die ein Hochschulstudium absolviert haben, hatten mit 3,4 ($SD = 1,39$) vor der Geburt signifikant höhere Werte als Mütter, die eine Berufsausbildung vorweisen konnten (5,6; $SD = 1,14$) ($p = ,006$) (*Abbildung 9*). Die Werte der Kinder folgten sowohl tendenziell denen der Mütter, jedoch waren die Unterschiede hier nicht signifikant. Die Mittelwerte betragen am 6,6 ($SD = 2,41$) und 7,8 ($SD = 2,63$).

4.2.3 Gewicht

Diese Ergebnisse werden zusammen mit den Ergebnissen der Kinder in Kapitel 4.3.2 dargestellt.

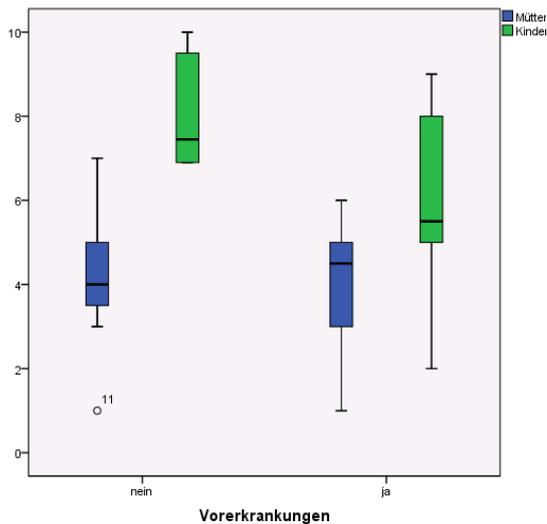


Abbildung 10: Antioxidatives Potenzial der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit von den mütterlichen Vorerkrankungen.

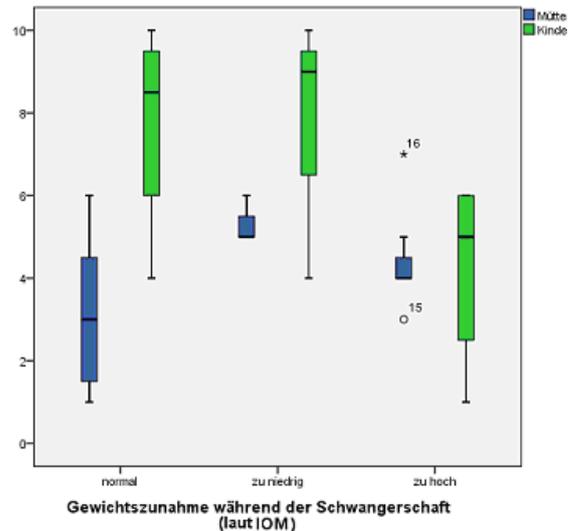


Abbildung 11: Antioxidatives Potenzial der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit von der mittleren Gewichtszunahme während der Schwangerschaft

4.3 Signifikante Unterschiede zwischen den Neugeborenen

4.3.1 Vorerkrankungen der Mütter

Kinder, deren Mütter Vorerkrankungen aufwiesen, zeigten am ersten Tag nach der Geburt mit einem mittleren antioxidativen Potenzial von 5,8 ($SD = 2,22$) einen signifikant niedrigeren Wert solche, deren Mütter gesund waren ($p = ,010$) (Abbildung 10). Bei diesen Kindern lag das mittlere antioxidative Potenzial bei 9 ($SD = 1,0$).

4.3.2 Gewicht

Kinder von Müttern, die mit ihrer Gewichtszunahme in dem vom IOM empfohlenen Bereich lagen, hatten am fünften Tag nach der Geburt mit einer mittleren Karotinoidkonzentration von 7,8 ($SD = 2,25$) signifikant höhere Werte als die Kinder von Müttern, die eine pathologische Gewichtszunahme hatten (4,14; $SD = 2,12$) ($p = ,007$) (Abbildung 11).

Auch die Mütter zeigten entsprechende Ergebnisse. Bei Müttern, die in der Schwangerschaft zuviel zunahmen, lag das mittlere antioxidative Potenzial mit 0,57 ($SD = 0,79$) unter dem der Mütter, deren Gewichtszunahme im Normbereich blieb (3,75; $SD = 3,11$).

Tabelle 9: Unterschiede im antioxidativen Potenzial der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit vom **Mutterschutz**

		Mütter (39 SSW)	Kinder (Tag 5)
Mutterschutz	Mittelwert	4,1	6,4
	N	16	16
	Standardabweichung	1,54	2,97
Kein Mutterschutz	Mittelwert	3	5,5
	N	2	2
	Standardabweichung	2,83	2,12

4.4 Nicht signifikante Ergebnisse

Aus der Studie ergaben sich hinsichtlich der erfassten Merkmale weitere Ergebnisse, die keine Signifikanz zeigten, jedoch Tendenzen aufwiesen. Die Relevanz dieser nicht-signifikanten Ergebnisse bleibt unklar und muss in größeren Studien überprüft werden. Die folgende Darstellung soll hierfür Impulse setzen.

4.4.1 Mutterschutz

Die Messwerte der Schwangeren, die vor der Geburt den Mutterschutz in Anspruch nahmen, lagen höher als bei denen, die bis zur Geburt beruflich tätig blieben. Im Mittel lagen die Werte in der 39. Schwangerschaftswoche bei 4,1 für Schwangere im Mutterschutz und bei 3 für die bis zur Entbindung beruflich tätigen Schwangeren. Auch die Werte der Kinder folgten diesem Trend. Die Mittelwerte betragen am fünften Tag nach der Geburt bei den Kindern, deren Mütter sich ante partum im Mutterschutz befanden 6,4 und bei den Kindern, deren Mütter bis zur Geburt beruflich tätig waren 5,5. Dies kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass der Mutterschutz einen positiven Einfluss auf das antioxidative Potenzial sowohl der Mütter als auch der Kinder haben könnte (*Tabelle 9*).

Tabelle 10: Unterschiede im antioxidativen Potenzial der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit von den eingenommenen **Nahrungsergänzungsmitteln**

		Mütter	Kinder
Kein Nahrungsergänzungsmittel	Mittelwert	4	5,3
	N	5	4
	Standartabweichung	2	2,5
Femibion	Mittelwert	4,2	7
	N	9	7
	Standartabweichung	1,56	2,31
Centrum materna	Mittelwert	3,5	9
	N	4	3
	Standartabweichung	1,73	1

4.4.2 Nahrungsergänzungsmittel

Weiterhin wurde verglichen, wie sich das antioxidative Potenzial der Kinder unterscheidet, je nachdem, welche Nahrungsergänzungsmittel die Mütter während der Schwangerschaft konsumiert hatten.

Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft Centrum materna oder Ähnliches einnahmen, wiesen am ersten Tag nach der Geburt im Mittel um 2 Punkte höhere Werte auf als Kinder von Müttern, die sich für Femibion beziehungsweise Entsprechendes entschieden hatten.

Die Kinder, deren Mütter keine Nahrungsergänzungsmittel zu sich nahmen, lagen am ersten postpartalen Tag mit einem mittleren antioxidativen Potenzial von 5,3 im Vergleich deutlich unter den Anderen (Centrum materna: 9; Femibion: 7). Diese Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 11: Unterschiede des antioxidativen Potenzials der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit vom Entbindungsmodus

	Entbindungsmodus	N	Mittelwert	Standartabweichung
Mütter vor der Geburt	spontan	15	4	1,77
	sekundäre Sectio	3	4	1
Mütter nach der Geburt	spontan	11	0,8	1,47
	sekundäre Sectio	3	3,7	2,52
Kinder	spontan	11	7,2	2,6
	sekundäre Sectio	3	6	1,7

4.4.3 Entbindungsmodus

Hinsichtlich des Entbindungsmodus ergaben sich für Kinder und Mütter unterschiedliche Tendenzen (*Tabelle 11*). Die Werte von Müttern nach einer Sectio caesarea waren, wie oben bereits dargestellt, am ersten Tag nach der Geburt signifikant höher als von Müttern nach Spontanentbindung (*Abbildung 8, S. 29*). Im Gegensatz dazu erreichten Kinder nach Spontangeburt am ersten Tag nach der Geburt höhere Werte als Kinder nach Geburt per Sectio caesarea. Dieser Unterschied war lediglich eine Tendenz und zeigte keine Signifikanz.

Die Werte der Mütter vor der Geburt (39. Schwangerschaftswoche) ergaben keine Unterschiede.

Tabelle 12: Unterschiede im antioxidativen Potenzial der Mütter und ihrer Neugeborenen in Abhängigkeit von der Gabe wehenfördernder Medikamente und vom Erhalt einer Periduralanästhesie

	medikamentöse Weheneinleitung	N	Mittelwert	Standartabweichung
Mütter	nein	4	1,75	2,21
	ja	10	1,3	2,06
Kinder	nein	4	8,3	2,16
	ja	10	6,5	2,51
Periduralanästhesie				
Mütter	nein	6	1,3	1,86
	ja	8	1,5	2,26
Kinder	nein	6	7,5	2,51
	ja	8	6,5	2,45

4.4.4 Medikamentengabe

Eine Medikamentengabe unter der Geburt war mit schlechteren Werten bei den Kindern assoziiert (Tabelle 12). Sowohl nach einer Periduralanästhesie, als auch nach medikamentöser Weheneinleitung durch Oxytocin bzw. Prostaglandin E waren die Werte bei den Kindern am Tag nach der Geburt niedriger als ohne Medikamentengabe. Die Werte der Mütter unterschieden sich am Tag nach der Entbindung dahingegen nicht.

5 Diskussion

5.1 Verlauf des antioxidativen Potenzials

5.1.1 Mütter

Im Rahmen der Studie konnte ein Abfall der Karotinoidkonzentration in der mütterlichen Haut von der 39. Schwangerschaftswoche bis kurz nach der Geburt nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis fügt sich gut in die aktuelle Studienlage ein: Einerseits ist bekannt, dass die Schwangerschaft für den Körper der Frau enormen Stress bedeutet. Der Umsatz des Stoffwechsels ist erhöht und es entstehen im Körper vermehrt freie Radikale. Infolge dessen sinken sowohl das antioxidative Potenzial im Blut⁷⁸, als auch (zeitlich etwas verzögert) die Karotinoidkonzentration in der Haut⁷⁹. Andererseits lässt sich der Abfall des antioxidativen Potenzials bei den Schwangeren mit der Entwicklungsphase des Kindes erklären. In der 34. Schwangerschaftswoche ist die Organentwicklung und –reifung im Fetus weitgehend abgeschlossen. Ab diesem Zeitpunkt findet vor allem das Längenwachstum statt. Außerdem wird jetzt verstärkt subkutanes Fettgewebe gebildet⁸⁰. Dieses Fettgewebe ist ein Reservoir für Karotinoide und andere Antioxidantien. Während der gesamten Schwangerschaft werden Antioxidantien über die Plazenta an das Kind übertragen⁸¹.

Der Abfall der mütterlichen Kurve legt nahe, dass sich mit dem Beginn der Bildung des subkutanen Fettgewebes vermehrt Antioxidantien im Feten anreichern. Das stetig größer werdende Reservoir wird also kontinuierlich mit Antioxidantien aus den Reserven der Mutter gefüllt. Die Folge ist, dass die Antioxidantien in der Haut der Mutter in den letzten Wochen der Schwangerschaft sinken, während sie beim Neugeborenen zunehmen, da mit der Bildung des subkutanen Fettgewebes ein zunehmend größeres Reservoir für Antioxidantien zur Verfügung steht.

Zusätzlich zu der plazentaren Übertragung wird auch über die unreife erste Muttermilch ein hoher Gehalt an Antioxidantien auf das Kind übertragen⁸². Das so genannte Kolostrum wird bereits in den letzten Wochen der Schwangerschaft in den Milchdrüsen der Mutter gebildet. Der mütterliche Karotinoidabfall fällt genau in diese Zeit. Es ist zu vermuten, dass die

⁷⁸ Gitto et al. 2009

⁷⁹ Meinke et al. 2010

⁸⁰ Behrman et al. 2011

⁸¹ Al Senaidy 1996; Böhles 1997b; Gopinathan et al. 1994; Jain et al. 1996

⁸² Barbas, Herrera 1998; Boersma et al. 1991; Macias, Schweigert 2001; Minda et al. 2004; Schweigert et al. 2004

Karotinoide aus der Haut über das Blut in die Milchdrüsen transportiert werden. Ähnliches wurde bereits bei Kühen beschrieben⁸³.

Zusammenfassend scheint der Abfall der Karotinoidkonzentration bei den Schwangeren dafür zu sprechen, dass neben dem vermehren Anfall von freien Radikalen durch erhöhten körperlichen Stress, vor allem auch vermehrt Antioxidantien für das Kind bereitgestellt werden. Dies geschieht einerseits durch plazentare Übertragung schon während der Schwangerschaft und andererseits durch die vermehrte Anreicherung der frühen Muttermilch mit Vitaminen.

5.1.2 Neugeborene

Studien, bei denen Nabelschnurblut bzw. venöses Blut der Neugeborenen als Untersuchungsmaterial verwendet wurde, kamen überwiegend zu dem Ergebnis, dass die Kinder mit einem niedrigen antioxidativen Status auf die Welt kommen⁸⁴. Szab et al. ermittelten darüber hinaus einen Anstieg des antioxidativen Potenzials im Blut in den ersten 72 Lebensstunden. Bisher konnte nicht geklärt werden, wie es zu diesem Anstieg kommen kann⁸⁵.

Der enorme Stress, dem die Kinder durch die Geburt und die Anpassung an die Umwelt ausgesetzt sind, wird durch die Bildung von freien Radikalen und infolge dessen auch durch das sinkende antioxidative Potenzial im Blut repräsentiert⁸⁶. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass diesem physiologischen Prozess große Reserven schützender Antioxidantien entgegengesetzt werden. Um diese Reserven im subkutanen Fettgewebe aufzubauen und zu sichern, werden dem Kind während der Schwangerschaft kontinuierlich Antioxidantien über die Plazenta⁸⁷ und in der Stillperiode mit der Muttermilch zugeführt⁸⁸.

Die Reserven werden nach der Geburt mobilisiert und der Karotinoidgehalt in der Haut der Kinder sinkt ab, der Gehalt im Blut der Kinder steigt an⁸⁹.

⁸³ Porzig 2004

⁸⁴ Abbasi et al. 1990; Baydas et al. 2002; Böhles 1997a, 1997b; Ochoa et al. 2003; Robles et al. 2001

⁸⁵ Szab et al. 2001

⁸⁶ Abbasi et al. 1990; Baydas et al. 2002; Böhles 1997b; Ochoa et al. 2003; Robles et al. 2001

⁸⁷ Al Senaidy 1996; Böhles 1997b; Gopinathan et al. 1994; Jain et al. 1996

⁸⁸ Barbas, Herrera 1998; Boersma et al. 1991; Macias, Schweigert 2001; Minda et al. 2004; Schweigert et al. 2004

⁸⁹ Szab et al. 2001

5.2 Signifikante Unterschiede zwischen den Müttern

5.2.1 Entbindungsmodus

Die Studie hat gezeigt, dass Mütter nach einer Spontangeburt signifikant niedrigere antioxidative Werte aufwiesen als Mütter die per Sectio caesarea entbanden. Folglich bedeutet eine Kaiserschnitt-Geburt für die Mutter weniger Stress als eine natürliche Geburt. Die Diskussion dieses Ergebnisses erfolgt in Abschnitt 5.4.3 zusammen mit den Ergebnissen der Kinder.

5.2.2 Ausbildungsniveau

Mütter mit einem Hochschulabschluss hatten signifikant höhere Werte als Mütter, die eine Berufsausbildung vorweisen können. Die Werte der Kinder waren nicht signifikant unterschiedlich, zeigten jedoch die gleiche Tendenz. Eventuell zeigen diese Ergebnisse an, dass gesunde Lebensgewohnheiten und ein ausgewogenes Ernährungsverhalten mit einem höheren Bildungsgrad korrelieren.

5.2.3 Gewicht

Diese Ergebnisse werden zusammen mit den Ergebnissen der Kinder in Kapitel 5.3.2 diskutiert.

5.3 Signifikante Unterschiede zwischen den Neugeborenen

5.3.1 Vorerkrankungen der Mütter

Kinder, deren Mütter Vorerkrankungen wie Asthma bronchiale, Allergien, rezidivierende Sinusitiden etc. haben, wiesen signifikant niedrigere Werte auf als Kinder von gesunden Müttern. Eventuell weist dieses Ergebnis darauf hin, dass ein durch gesundheitliche Vorbelastungen zusätzlich erhöhter Bedarf an Antioxidantien der Mutter in der Schwangerschaft durch eine verringerte Abgabe an das Kind kompensiert wird.

5.3.2 Gewicht

Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) (s.o.) eine regelrechte Gewichtszunahme aufwiesen, haben am fünften Tag nach der Geburt signifikant höhere antioxidative Werte als Kinder von Müttern, die in der Schwangerschaft eine pathologische Gewichtszunahme hatten.

Ebenso verhält sich das antioxidative Potenzial der Mütter: Bewegt sich die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft im Normbereich, so sind ihre Werte am fünften Tag nach der Geburt signifikant höher.

Diese Ergebnisse lassen sich gut mit der aktuellen Studienlage untermauern. Eine gesunde und ausgewogene Ernährung ist wichtig für ein hohes Maß an Antioxidantien⁹⁰. Die Wahrscheinlichkeit einer ausgewogenen Ernährung ist wohl bei Normalgewichtigen höher als bei Übergewichtigen.

Eine ausgewogene Ernährung in der Schwangerschaft mit einer regelrechten Gewichtszunahme unterstützt also nicht nur den postpartalen antioxidativen Status der Mütter, sondern auch den der Kinder.

⁹⁰ Darvin et al. 2011

5.4 Nicht signifikante Ergebnisse

5.4.1 Mutterschutz

Die Tatsache, dass schwangere Frauen im Mutterschutz und deren Kinder tendenziell höhere antioxidative Werte hatten, ist mit der Studienlage in Einklang zu bringen. Jede Form von Stress erzeugt im Körper freie Radikale⁹¹. Schwangere, die z.B. durch freiberufliche Tätigkeiten nicht die Möglichkeit haben in den Mutterschutz zu gehen, sind zusätzlichem Stress ausgesetzt. Dies beeinflusst nicht nur ihr eigenes Potenzial, sondern auch das ihres Kindes. Die Annahme, dass das Potenzial bei den Kindern deshalb niedriger ist, weil weniger Antioxidantien zum Transfer vorhanden sind, lässt sich gut mit den Studienergebnissen vereinbaren. Der mütterliche Stress überträgt sich auch auf die Kinder.

5.4.2 Nahrungsergänzungsmittel

Aus der Studienlage geht hervor, dass eine Antioxidantiengabe während der Schwangerschaft den oxidativen Stress von Mutter und Kind senkt⁹².

In dieser Studie ließen die Werte der Kinder diesbezüglich ebenfalls Tendenzen erkennen. So lagen die Werte nach Einnahme von gängigen Nahrungsergänzungsmitteln, abgestimmt auf die Anforderungen einer Schwangerschaft, höher als bei Frauen, die keine Nahrungsergänzungsmittel zu sich nahmen. Allerdings waren die antioxidativen Werte innerhalb der Gruppe von Müttern, die sich für die Einnahme eines Nahrungsergänzungsmittels entschieden, unterschiedlich hoch. Dies kann durch die jeweilige Zusammensetzung der Tabletten erklärt werden. Grundsätzlich ist diese sehr ähnlich (*Tabelle 10*). Allerdings enthalten Centrum materna und ähnliche Nahrungsergänzungsmittel zusätzlich zu den üblichen Inhaltsstoffen in üblicher Dosierung (Folsäure, B-Vitamine, Vitamin C, Vitamin E, Jod, Biotin, Niacin, Pantothin) β -Carotin und Spurenelemente wie Selen. Sie enthalten dementsprechend eine größere Facette an Antioxidantien.

⁹¹ Darvin et al. 2011

⁹² Bolisetty et al. 2002; Laskowska-Klita et al. 2004; Perrone et al. 2010a; Tara et al. 2010

Tabelle 10: Zusammensetzung (laut Hersteller) der Nahrungsergänzungsmittel „Centrum Materna plus DHA“ und „Femibion Schwangerschaft 2 mit Jod“

	Centrum materna	Femibion
Vitamin E	24 mg	25 mg
Vitamin C	110 mg	110 mg
Vitamin B1	1,2 mg	1,2 mg
Vitamin B2	1,4 mg	1,6 mg
Vitamin B6	1,6 mg	1,9 mg
Vitamin B12	3 µg	3,5 µg
Panhotenat	6 mg	6 mg
Niacin	14 mg	15 mg
Biotin	100 mg	60 mg
Folsäure	400 mg	400 mg
Jod	200 mg	150 mg
Magnesium	100 mg	-
Calcium	131 mg	-
Eisen	15 mg	-
Selen	25 µg	-
Zink	7 mg	-
Mangan	1 mg	-
Kupfer	1000 µg	-
β-Karotin	2 mg	-
Docosahexaensäure	200 mg	200 mg

Bei der künstlichen Zufuhr von Antioxidantien müssen vor allem die Dosierung und die Zusammensetzung stimmen um am Ende nicht sogar schädlich zu wirken. Je näher die Komposition der Nahrungsergänzungsmittel an der natürlichen Zusammensetzung von Obst und Gemüse liegt, desto effektiver wirken sie im Körper⁹³.

Der Zusatz von β-Karotin, einem Vorläuferprotein von Vitamin A, bekommt auch durch die Tatsache Gewicht, dass in den Industrienationen ein Vitamin-A-Mangel bei Schwangeren nicht ungewöhnlich ist. Der Zusatz von Vitamin A bzw. seinen Vorläufern in natürlichen Dosen zu Nahrungsergänzungsmitteln für die Schwangerschaft, erscheint im Rahmen einer

⁹³ Prof. Dr. Dr.-Ing. J. Lademann: persönliche Mitteilung (2010)

möglichst ausgewogenen und natürlichen Zusammensetzung von Vitaminen und (antioxidativen) Spurenelementen sinnvoll⁹⁴.

Nach diesen Betrachtungen liegt der Schluss nahe, dass Centrum materna und ähnliche Nahrungsergänzungsmittel näher an eine natürliche Zusammensetzung heranreichen als andere Präparate.

5.4.3 Entbindungsmodus

Die Tendenzen der Potenziale nach den verschiedenen Entbindungsmodi waren wie folgt: Mütter hatten nach einer sekundären Sectio caesarea höhere Werte; Kinder hatten nach einer Spontanentbindung höhere Werte. Das könnte bedeuten, dass ein Kaiserschnitt für Mütter weniger strapaziös ist, während für die Kinder eine normale Geburt weniger Stress induziert.

Für die Kinder scheint eine Sectio caesarea stressiger zu sein als eine natürliche Geburt. Eventuell ist für das Neugeborene die abrupte Anpassung an die neue Umwelt wie beim Kaiserschnitt stressiger als eine natürliche Geburt bei der normalerweise eine allmähliche Steigerung der Wehenstärke und –dauer die Geburt weniger abrupt einleitet.

Es muss allerdings bedacht werden, dass die Indikation zu einer sekundären Sectio caesarea in der Regel dann gestellt wird, wenn es den Kindern unter der Geburt schlecht geht, also pathologische Auffälligkeiten in der Kardiotokographie oder der Blutgasanalyse auftreten. Das bedeutet, dass die Kinder schon einer Belastung ausgesetzt sind, wenn ein Kaiserschnitt durchgeführt wird. Auch dies wird eine Ursache für die schlechteren Werte sein, die im Vergleich zu den spontan entbundenen Kindern festgestellt wurden. Diese Tendenzen der Ergebnisse erscheinen prüfenswert.

5.4.4 Medikamentengabe

Eine Gabe von wehenfördernden Medikamenten (Oxytocin, PGE) und die Anwendung einer Periduralanästhesie unter der Geburt erniedrigte das antioxidative Potenzial der Kinder. Eventuell erzeugt der Metabolismus der Medikamente erheblichen oxidativen Stress beim Kind, als dass die gewünschte Erleichterung der Geburt überwiegt.

⁹⁴ Schulz et al. 2007; Strobel et al. 2003

5.5 Klinische Relevanz

Es stellt sich nun die Frage nach der Einordnung dieser Ergebnisse in einen klinischen Zusammenhang.

Mit der verwendeten Methode wird zum ersten Mal eine ungefährliche, nicht-invasive und schnelle Überwachung (Monitoring) von Antioxidantien an Schwangeren sowie an Neugeborenen möglich. Das Monitoring verspricht die Möglichkeit der kontinuierlichen Optimierung des antioxidativen Status der Schwangeren und somit auch des Feten durch die Applikation von Antioxidantien. Darüber hinaus ermöglicht es eine frühzeitige Überwachung und gegebenenfalls Unterstützung der Neugeborenen.

Studien haben auf der einen Seite zeigen können, dass es viele Krankheiten gibt, die mit der Entstehung von freien Radikalen assoziiert sind⁹⁵. Auf der anderen Seite gibt es vielfältige Möglichkeiten, die Neutralisierung dieser freien Radikale durch die Zuführung von Antioxidantien zu unterstützen⁹⁶.

Nächste Schritte wären die Etablierung sowohl einer primär-präventiven Substitution, um Morbidität und Mortalität in der Neugeborenenperiode zu verringern, sowie das Anstreben einer sekundären und tertiären Prävention bei schon entstandenen Schäden. Damit ist sowohl die Unterstützung des antioxidativen Systems bei Krankheit, als auch die Verhinderung eines erneuten Auftretens nach Genesung gemeint.

⁹⁵ Perrone et al. 2010b

⁹⁶ Bolisetty et al. 2002; Laskowska-Klita et al. 2004; Perrone et al. 2010a; Tara et al. 2010

5.5.1 Einsatz in der Geburtshilfe

Konkret wäre ein Einsatz in der Geburtshilfe als Zusatz zu den gängigen Screeningverfahren in der Schwangerschaft denkbar. Dies trifft vor allem auf risikobelastete Schwangerschaften zu. Laut den vorliegenden Ergebnissen stellen folgende Aspekte Risikofaktoren dar: Übergewicht, fehlender Mutterschutz, schlechte sozioökonomische Faktoren, Vorerkrankungen wie Asthma bronchiale, Hypothyreose, Allergien et cetera, sowie eine drohende oder bereits festgelegte Geburt durch eine Sectio caesarea. Andere Studien belegen, dass außerdem Alkohol- und Nikotinkonsum mit einer erhöhten Anforderung an das antioxidative System einhergehen⁹⁷. Gleichzeitig kann eine regelmäßige Messung der Antioxidantien die Schwangere dazu ermuntern, ihr Essverhalten gesünder und die Lebensumstände zuträglicher zu gestalten. Ein kontinuierliches Feedback hilft ihr dabei negative Einflussfaktoren zu erkennen und richtig zu bewerten. Eine Optimierung der Lebensumstände und des Essverhaltens verspricht dabei eine Optimierung des antioxidativen Status des Feten.

Zusätzlich kann die Risikostratifizierung außerhalb der üblichen Risikofaktoren verbessert werden. Das heißt unter Umständen auch, dass bei einem kontinuierlichen Monitoring in der Schwangerschaft das Risiko, Komplikationen, wie zum Beispiel einen vorzeitigen Blasensprung, zu erleiden, vorhergesagt werden kann. Darüber hinaus wäre ein abrupter Abfall des antioxidativen Potenzials vielleicht ein Hinweis für eine akut drohende Komplikation. Die Schwangere kann in diesem Fall frühzeitig zur stationären Überwachung aufgenommen werden, um eine Therapie einzuleiten und so das Outcome für Mutter und Kind zu verbessern.

⁹⁷ Darvin et al. 2011

5.5.2 Einsatz in der Neonatologie und Pädiatrie

Ebenfalls denkbar ist ein Einsatz in der Pädiatrie und insbesondere der Neonatologie. Neugeborene können Missempfindungen nicht artikulieren. Eltern und Pädiater sind, neben dem augenscheinlichen Eindruck den der Säugling macht, auf Blutwerte, Temperaturmessungen, Pulsoxymetrie und andere Verfahren angewiesen, um sein Befinden einschätzen zu können. Die zusätzliche Messung des antioxidativen Potenzials würde diese Einschätzung ergänzen. Infektionen, die immer noch eine der schwersten und häufigsten Komplikationen in der Neonatologie darstellen, können eventuell schon zu Beginn detektiert werden und nicht erst bei klinischer Manifestation. Eine frühzeitige medikamentöse Behandlung, bzw. Isolierung kann so erleichtert werden.

Darüber hinaus werden Kinder, die bereits erkrankt sind, durch die Gabe von Antioxidantien und das Monitoring des antioxidativen Potenzials frühzeitig gestärkt. Komplikationen und Progression der Erkrankungen werden so vielleicht verringert, beziehungsweise verkürzt.

Ältere Kinder können außerdem im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen auf ihr antioxidatives Potenzial untersucht werden. Dieser Parameter gibt dann Aufschluss über die allgemeine Lebenssituation des Kindes. Wenn Ernährung, Schlafverhalten, Stress und körperliche Ertüchtigung im Einklang miteinander stehen, ist das antioxidative Potenzial entsprechend hoch⁹⁸. Wäre dem nicht so, sollte dies Anlass für ein vertiefendes Gespräch mit den Eltern und dem Kind geben.

⁹⁸ Darvin et al. 2011

5.6 Limitationen der Studie

Diese Studie ist im Sinne eines Erkundungsexperimentes die erste ihrer Art. Auf Grund des Umfangs der Messungen und der zeitlichen, sowie personellen Einschränkungen konnten nur 20 Probandinnen in die Studie aufgenommen werden. Die aus den Ergebnissen gestellten Hypothesen müssen in größeren Studien überprüft werden. Insbesondere die Relevanz der nicht-signifikanten Ergebnisse bleibt unklar.

Zudem war die Auswertung der Fragebögen uneindeutig. Es muss bedacht werden, dass grundsätzlich nur die Patientinnen an der Studie teilnahmen, die subjektiv ein relativ niedriges Stresspotenzial hatten. Im Verlaufe der Studie wurde die Frage nach persönlichem Stress wurde dann oft nur zögerlich beantwortet. Die Probandinnen teilten sich selber nahezu immer in die Kategorien „kein Stress“ oder „sehr wenig Stress“ ein.

Außerdem stellte sich die Erfassung einiger anderer Informationen im Laufe der Messungen als recht schwierig dar. Es wurde unter anderem ausführlich nach dem Essverhalten der Schwangeren gefragt. Diese Ergebnisse waren letztendlich nicht verwertbar, da grundsätzlich angegeben wurde, dass täglich mehrere Portionen Obst und Gemüse verzehrt werden würden. Die Frage nach convenient food, bzw. fast food wurde fast durchweg verneint.

Diese Angaben erscheinen, eventuell auf Grund sozialer Erwünschtheit, verzerrt und wurden in der Auswertung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

Neben dem Studiendesign gab es auch technische Probleme. Durch Beschädigung des Messsystems konnten in einem Zeitraum von drei Tagen keine Messungen stattfinden.

Das Messsystem zeigt viele Vorteile, aber auch einen Nachteil. Es ist portabel, ermittelt die Ergebnisse schnell, nicht-invasiv und nicht gesundheitsschädigend. Im Vergleich zu den bisher verwendeten Methoden (s.o.) misst es jedoch kein großes Spektrum von Antioxidantien, sondern ausschließlich β -Karatoln als Marker für alle anderen Antioxidantien. Da alle Antioxidantien als Netzwerk agieren und sich gegenseitig beeinflussen, kann diese Methode trotzdem als valide betrachtet werden.

Zusammenfassend ist diese Studie ein Pilot-Projekt. Sie soll Impulse für weitere, größer und spezieller angelegte Studien liefern und eine neue Richtung in der Forschung aufweisen.

6 Zusammenfassung

Über 80% der Sterblichkeit von Säuglingen in den ersten 28 Lebenstagen gehen hauptsächlich auf Infektionen, Komplikationen durch Frühgeburt und Sauerstoffmangel unter der Geburt zurück. Jede dieser drei Pathologien ist mit der Bildung von freien Radikalen assoziiert. Freie Radikale entstehen im Körper immer dann, wenn er physischem oder psychischem Stress ausgesetzt wird. Sie bewirken multiple Schäden auf zellulärer und genomischer Ebene. Immer mehr Krankheiten werden mit der Bildung von freien Radikalen assoziiert. Dies betrifft in zunehmendem Umfang auch Schwangere und Neugeborene.

Man weiß, dass der frühzeitige Blasensprung am Ende einer Schwangerschaft, Infektionen, Komplikationen nach Frühgeburt, wie z.B. die Frühgeborenenretinopathie so genannte „oxygen radical diseases“ sind; also Krankheiten, die im Zusammenhang mit der Bildung von freien Radikalen stehen. Dies sind nur drei Beispiele der zahlreichen Krankheiten, die zu diesem Zirkel gezählt werden.

Es gibt ein Schutzsystem gegen die freien Radikale, die so genannten Antioxidantien. Diese sind in der Lage die Bildung von freien Radikalen zu verhindern, bzw. schon gebildete freie Radikale zu neutralisieren. Vitamin C, D, E, Karotinoide, Eisentransportproteine und Spurenelemente wie Selen sind zum Beispiel Vertreter der großen Gruppe der Antioxidantien. Das kutane Fettgewebe dient als Speicherort für Antioxidantien, während die im Blut vorhandenen antioxidativen Substanzen akut anfallende freie Radikale neutralisieren. Über die Analyse der Antioxidantien kann indirekt die Radikalbildung im Organismus untersucht werden.

Bisher wurde dieses antioxidative Potenzial durch invasive Methoden gemessen (HPLC). Die Invasivität und die Kosten derartiger Analysen erschwerten die Messungen an Schwangeren und Neugeborenen. Zudem konnte lediglich der antioxidative Status im Blut bestimmt werden, nicht aber der Hautstatus. Hierzu gab es bisher keine Daten.

Eine alternative Methode zur Bestimmung des antioxidativen Potenzials ist das Raman-Spektrometer. Durch seine Größe ist es nur eingeschränkt portabel. Es reagiert sehr sensibel auf äußere Einflüsse wie Vibrationen oder Erschütterungen. Ein Einsatz auf der Entbindungsstation, in der Neonatologie oder im Kreißsaal war somit bisher nicht möglich, obwohl die wissenschaftliche und klinische Relevanz der Forschung in diesem Bereich immer größer wird.

Die vorliegende Studie hat auf der Basis einer portablen, nicht-invasiven Messmethode erstmals das kutane antioxidative Potenzial von Schwangeren in den letzten Wochen vor der Geburt und kurz danach, sowie das ihrer Kinder bestimmt. Außerdem konnten

Zusammenhänge zwischen dem antioxidativen Status der Mutter und dem des Kindes ermittelt werden. Dies lässt Rückschlüsse auf die Beeinflussung des Potenzials der Kinder während der Schwangerschaft zu.

Es stellte sich heraus, dass die Kinder im Vergleich zu den Müttern ein signifikant höheres kutanes antioxidatives Potenzial aufweisen. Vorerkrankungen der Mütter, ein vergleichsweise niedrigeres Ausbildungsniveau sowie eine pathologische Gewichtszunahme in der Schwangerschaft waren mit signifikant niedrigeren antioxidativen Werten der Kinder assoziiert.

Andere Merkmale wie fehlender Mutterschutz, Nahrungsergänzungsmittel, Entbindungsmodus und Medikamentengaben unter der Geburt zeigten keine signifikanten Ergebnisse, wiesen aber Tendenzen auf, die mit der aktuellen Studienlage in Einklang gebracht werden können. So war das Potenzial der Kinder von Müttern, die den Mutterschutz vor der Geburt in Anspruch genommen hatten, höher. Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft bestimmte Nahrungsergänzungsmittel zu sich genommen hatten, hatten ein höheres Potenzial als die anderen Kinder. Die natürliche Geburt und ein zurückhaltender Einsatz von Medikamenten (im Sinne einer Periduralanästhesie oder Weheneinleitung) waren mit höheren antioxidativen Potenzialen bei den Kindern assoziiert.

Die Studie hat also gezeigt, dass das kutane antioxidative Potenzial von Neugeborenen im Vergleich zum Potenzial im Blut überdurchschnittlich hoch ist. Der Abfall des mütterlichen antioxidativen Potenzials in den letzten Schwangerschaftswochen legt nahe, dass die Kinder sich, auf Kosten der Mütter, ein subkutanes Reservoir anlegen um den Geburts- und Anpassungsstress zu kompensieren. Die Ergebnisse dieser Pilot-Studie und die damit generierten Hypothesen sollen Impulse für größer angelegte Studien geben.

Frühere Studien konnten bereits belegen, dass die Substitution von Antioxidantien wie Selen oder Lutein einen positiven Effekt auf das antioxidative Potenzial von Mutter und Kind hat. Diese Substitution ist sowohl während der Schwangerschaft, also auch in den ersten Lebenstagen vorteilhaft für die Neugeborenen. Ein Monitoring der Antioxidantien während der Schwangerschaft bzw. in den ersten Lebenstagen der Kinder erscheint, im Sinne einer Verringerung des Sterblichkeits- und Erkrankungsrisikos, daher sinnvoll. Die in dieser Studie verwendete nicht-invasive Methode macht solch eine Überwachung erstmals möglich.

Thesen

1. Freie Radikale entstehen durch alle Arten von physischem und psychischem Stress im Körper und führen zu Schäden auf zellulärer und genomischer Ebene.
2. Antioxidantien sind das Schutzsystem gegen freie Radikale.
3. Während Antioxidantien im subkutanen Fettgewebe als Reservoir dienen, werden sie im Blut zur Neutralisierung akut anfallender freier Radikale genutzt.
4. Viele Krankheiten werden inzwischen mit der Radikalenwirkung in Verbindung gebracht.
5. Präeklampsie, vor- und frühzeitiger Blasensprung und Komplikationen nach Frühgeburt, wie die Frühgeborenenretinopathie sind nur eine kleine Auswahl an Krankheiten die Mutter und Kind betreffen und mit der Bildung von freien Radikalen in Verbindung stehen.
6. Die Forschung an diesem Thema beschränkte sich bisher auf invasive bzw. nur eingeschränkt mobile, störanfällige Methoden, die eine Messung des antioxidativen Potenzials im Blut, an Gewebeproben oder der Haut ermöglichten.
7. Die in der vorliegenden Studie verwendete Methode erlaubt erstmals die nicht-invasive Bestimmung des kutanen antioxidativen Status von Mutter und Kind und ist für den routinemäßigen Einsatz in der Klinik geeignet.
8. Im Zeitraum von der 39. Schwangerschaftswoche bis zum ersten Tag nach der Geburt ist das antioxidative Potenzial der Mütter signifikant auf 41,9% des Ausgangswertes abgesunken. 4 Tage danach ist es bereits wieder auf 67,7% angestiegen.
9. Die Neugeborenen haben im Vergleich zu ihren Müttern signifikant höhere Werte. Verglichen zu dem Wert der Mütter in der 39. SSW hatten die Kinder ein 262% höheres antioxidatives Potenzials am ersten und ein 210,3% höheres Potenzial am fünften Tag nach der Geburt.
10. Diese Daten legen die Vermutung nahe, dass in den letzten Wochen der Schwangerschaft vermehrt schützende Antioxidantien auf das Kind übertragen werden, damit diese als Reservoir im subkutanen Fettgewebe gespeichert werden können.

11. Laut Studienlage zeigen Neugeborene postpartal eine sehr geringe Konzentration antioxidativer Substanzen im Blut, während nach 72 Stunden ein akuter Anstieg der Antioxidantien zu verzeichnen ist.
12. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist der Grund hierfür vermutlich, dass das subkutane Reservoir nach der Geburt bedarfsgerecht ins Blut freigesetzt wird und den Neugeborenen als Schutz gegen den erhöhten oxidativen Stress, erzeugt durch die Anpassung an ihre neue Umwelt dient.
13. Mütter nach Spontangeburt haben signifikant niedrigere Werte als nach einer sekundären Sectio caesarea.
14. Mütter mit einem abgeschlossenen Hochschulstudium haben signifikant höhere Werte als Mütter, mit einer abgeschlossenen Berufsausbildung.
15. Mütter, deren Gewichtszunahme während der Schwangerschaft im Normbereich liegt, haben postpartal signifikant höhere antioxidative Werte, als Mütter, die zuviel zunehmen.
16. Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft eine pathologische Gewichtszunahme haben, zeigen signifikant niedrigere Werte, als Kinder von Müttern, deren Gewichtszunahme in der Norm bleibt.
17. Kinder von Müttern mit Vorerkrankungen wie Allergien, Asthma bronchiale etc. haben signifikant niedrigere Werte, als Kinder von Müttern ohne Vorerkrankungen.
18. Es ergaben sich weitere, nicht signifikante Ergebnisse, deren Tendenzen vor dem Hintergrund der aktuellen Forschungslage schlüssig erscheinen. Schwangere, die ante partum Mutterschutz in Anspruch nehmen, zeigen höhere Werte, als Schwangere, die bis zur Geburt beruflich tätig bleiben. Auch bei den Kindern zeigt sich diese Tendenz.
19. Die verschiedenen, während der Schwangerschaft eingenommenen Nahrungsergänzungsmittel sind mit unterschiedlichen antioxidativen Werten der Kinder assoziiert. Am niedrigsten sind die Werte der Kinder, deren Mütter keine Nahrungsergänzungsmittel zu sich genommen haben.
20. Kinder, die spontan zur Welt gekommen sind, haben höhere Werte als Kinder, die per Sectio caesarea entbunden wurden.

21. Die Gabe von wehenfördernden Medikamenten und die Anwendung einer Periduralanästhesie unter der Geburt sind mit schlechteren antioxidativen Werten beim Kind assoziiert.
22. Ein niedriges Ausbildungsniveau, Vorerkrankungen, eine zu große Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, fehlender Mutterschutz ante partum, sowie eine sekundäre Sectio caesarea konnten also als Risikofaktoren bezüglich der antioxidativen Situation von Mutter und Kind ermittelt werden.
23. Eine Überwachung der Antioxidantien mit der verwendeten Technik verspricht eine Verbesserung der mütterlichen Ernährung, sowie der Risikostratifizierung außerhalb der üblichen Risikofaktoren.
24. Das Monitoring des antioxidativen Potenzials von Neugeborenen gibt einen zusätzlichen Anhaltspunkt bezüglich Wohlbefinden und drohender Komplikationen.
25. Im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen zeigt eine Messung des antioxidativen Potenzials ob die Ernährung, das Schlafverhalten, Stress und Bewegung eines Kind im Einklang miteinander sind. Ein niedriges antioxidatives Potenzial kann als Anlass für ein vertiefendes Gespräch mit den Eltern genommen werden.
26. Diese Studie ist im Sinne eines Erkundungsexperimentes die erste ihrer Art, so dass die aus den Ergebnissen gestellten Hypothesen als Impulse für größere Studien dienen sollen.
27. Zusammenfassend bietet die verwendete Methode die Möglichkeit, einen neuen Messparameter zu erfassen um Schwangere und Kinder nicht-invasiv und unkompliziert hinsichtlich verschiedener Risikofaktoren zu beurteilen, um Komplikationen vorherzusehen und im Falle einer Erkrankung den Organismus durch die Gabe von Antioxidantien zu unterstützen.

Folgeprojekte

Die Arbeit am Thema „Das kutan messbare antioxidative Potenzial von Schwangeren und Neugeborenen“ soll hiermit nicht zu Ende sein: es sind Folgeprojekte geplant. Nachdem nun Daten zum antioxidativen Potenzial von Reifgeborenen vorliegen, soll das Potenzial von Frühgeborenen ermittelt werden. Es stellt sich hierbei einerseits die Frage, in welchem Ausmaß Frühgeborene ein kutanes Potenzial besitzen und andererseits die Frage, ob es als Prognosefaktor für die Anfälligkeit gegenüber „oxygen radical related diseases“ fungieren kann. Ab Juni 2012 findet dieses Projekt zur Messung des kutanen antioxidativen Potenzials von Frühgeborenen in der Abteilung für Neonatologie und Neonatologische Intensivmedizin/ Kinderschlafmedizin des Südstadtklinikums Rostock unter Leitung von Chefarzt Dr. med. Dirk Olbertz und in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann, Leiter des Bereichs Hautphysiologie an der Dermatologischen Klinik der Charité Berlin, statt.

In der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik soll zudem ein Projekt initiiert werden, welches das antioxidative Potenzial als Indikator von Komplikationen in der gesamten Schwangerschaft überprüft.

Die Folgeprojekte bewegen sich also im Bereich der primären Prävention. Es soll die Frage beantwortet werden, ob das antioxidative Potenzials als Marker für Komplikationen in der Schwangerschaft und bei Frühgeborenen dienen kann um den Weg für einen routinemäßigen Einsatz des Hautsensors im klinischen Alltag zu ebnet.

Literaturverzeichnis

105 wissenschaftliche Publikationen

1 Standardwerk der Kinder- und Jugendheilkunde

1 mündliche Mitteilung

Abbasi, S.; Ludomirski, A.; Bhutani, V. K.; Weiner, S.; Johnson, L. (1990): Maternal and fetal plasma vitamin E to total lipid ratio and fetal RBC antioxidant function during gestational development. In *J Am Coll Nutr* 9 (4), pp. 314–319.

Ajayi, O.A.; Raval, D.; Lucheese, N.; Pildes, R.S. (1997): Ophthalmological morbidity in very-low-birthweight infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Natl Med Assoc.* ;89(10), pp. 679–683

Alon, T.; Hemo, I.; Itin, A.; Pe'er, J.; Stone, J.; Keshet, E. (1995): Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. *Nat Med.* 1(10), pp. 1024–1028.

Al Senaidy, A. M. (1996): Plasma alpha- and gamma-tocopherol have different pattern during normal human pregnancy. In *Mol Cell Biochem.* 154 (1), pp. 71–75.

Artal, R.; Sokol, R. J.; Neuman, M.; Burstein, A. H.; Stojkov, J. (1976): The mechanical properties of prematurely and non-prematurely ruptured membranes. Methods and preliminary results. In *Am. J. Obstet. Gynecol* 125 (5), pp. 655–659.

Aruoma, O. I. (1994): Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. In *Food Chem. Toxicol* 32 (7), pp. 671–683.

Atamer, Y.; Koçyigit, Y.; Yokus, B.; Atamer, A.; Erden, A.C. (2005): Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. In *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol* 119 (1), pp. 60–66.

Barbas, C.; Herrera, E. (1998): Lipid composition and vitamin E content in human colostrum and mature milk. In *J Physiol Biochem.* 54 (3), pp. 167–173.

Baydas, G.; Karatas, F.; Gursu, M.F.; Bozkurt, H.A.; Ilhan, N.; Yasar, A.; Canatan, H. (2002): Antioxidant vitamin levels in term and preterm infants and their relation to maternal vitamin status. In *Arch Med Res* 33 (3), pp. 276–280.

Beauchamp, M.H. ; Sennlaub, F.; Speranza, G.; Gobeil, F.; Checchin, D.; Kermorvant-Duchemin, E.; Abran, D.; Hardy, P.; Lachapelle, P.; Varma, D.R.; Chemtob, S. (2004) : Redox-dependent effects of nitric oxide on microvascular integrity in oxygen- induced retinopathy. *Free Radic Biol Med.* 37(11), pp. 1885–1894.

Behrman, R. E.; Kliegman, R. M.; Jenson, Hal B. (Eds.) (2011): *Nelson textbook of pediatrics.* 18th ed. Philadelphia: Saunders.

Bergeson, S. D.; Peatross, J. B.; Eyring, N. J. Fralick, J. F.; Stevenson, D. N.; Ferguson, S. B. (2008): Resonance Raman measurements of carotenoids using light-emitting diodes. In *J Biomed Opt* 13 (4), p. 44026.

Berkowitz, B.A.; Penn, J.S. (1998): Abnormal panretinal response pattern to carbogen inhalation in experimental retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 39(5),pp. 840–845.

Blume-Peytavi, U.; Rolland, A.; Darvin, M. E.; Constable, A.; Pineau, I.; Voit, C. et al. (2009): Cutaneous lycopene and beta-carotene levels measured by resonance Raman spectroscopy: high reliability and sensitivity to oral lactolycopene deprivation and supplementation. In *Eur J Pharm Biopharm* 73 (1), pp. 187–194.

- Boersma, E. R.; Offringa, P. J.; Muskiet, F. A.; Chase, W. M.; Simmons, I. J. (1991): Vitamin E, lipid fractions, and fatty acid composition of colostrum, transitional milk, and mature milk: an international comparative study. In *Am J Clin Nutr.* 53 (5), pp. 1197–1204.
- Böhles, H. (1997a): Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants. In *Int J Vitam Nutr Res* 67 (5), pp. 321–328.
- Böhles, H. (1997b): Antioxidative vitamins in prematurely and maturely born infants. In *Int J Vitam Nutr Res* 67 (5), pp. 321–328.
- Bolisetty, S.; Naidoo, D.; Lui, K.; Koh, T. H. H. G.; Watson, D.; Whitehall, J. (2002): Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery—a pilot study. In *Early Hum Dev* 67 (1-2), pp. 47–53.
- Buhimschi, I. A.; Kramer, W. B.; Buhimschi, C. S.; Thompson, L. P.; Weiner, C. P. (2000): Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human fetal membranes. In *Am. J. Obstet. Gynecol* 182 (2), pp. 458–464.
- Capone, JR.A.; Diaz-Rohena, R.; Sternberg, JR.P.; Mandell, B.; Lambert, H.M.; Lopez, P.F. (1993): Diode-laser photocoagulation for zone 1 threshold retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol* 116(4), pp. 444–450
- Checchin, D.; Hou, X.; Hardy, P.; Abran, D.; Najarian, T.; Beauchamp, M.H.; Bernier, S.G.; Gobeil, F.; Quiniou, C.; Varma, D.R.; Chemtob, S. (2002): PGE(2)-mediated eNOS induction in prolonged hypercapnia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 43(5), pp. 1558–1566.
- Chen, J.; Connor, K.M.; Aderman, C.M.; Smith, L.E. (2008): Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest.* 118(2), pp. 526–533.
- Connolly, B.P.; Ng, E.Y.; McNamara, J.A.; Regillo, C.D.; Vander, J.F.; Tasman, W. (2002): A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 2. Refractive outcome. *Ophthalmology* 109(5), pp. 936–941
- Curran, S. F.; Amoruso, M. A.; Goldstein, B. D.; Berg, R. A. (1984): Degradation of soluble collagen by ozone or hydroxyl radicals. In *FEBS Lett* 176 (1), pp. 155–160.
- Darvin, M. E.; Patzelt, A.; Knorr, F.; Blume-Peytavi, U. Sterry, W.; Lademann, J. (2008): One-year study on the variation of carotenoid antioxidant substances in living human skin: influence of dietary supplementation and stress factors. In *J Biomed Opt* 13 (4), p. 44028.
- Darvin, M. E.; Sterry, W.; Lademann, J.(2010): Resonance Raman spectroscopy as an effective tool for the determination of antioxidative stability of cosmetic formulations. In *J Biophotonics* 3 (1-2), pp. 82–88.
- Darvin, M. E.; Sandhagen, C.; Koecher, W.; Sterry, W.; Lademann, J.: Comparison of two spectroscopic methods for non-invasive determination of carotenoids in human skin: resonance Raman spectroscopy versus reflection spectroscopy. Publication in preparation (2011).
- Dobson, V.; Quinn, G.E.; Abramov, I.; Hardy, R.J.; Tung, B.; Siatkowski, R.M.; Phelps, D.L. (1996): Color vision measured with pseudoisochromatic plates at five-and-a-half years in eyes of children from the CRYO-ROP study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 37(12), pp. 2467–2474.
- Ermakov, I. V.; Ermakova, M. R.; Gellermann, W.; Lademann, J. (2004): Noninvasive selective detection of lycopene and beta-carotene in human skin using Raman spectroscopy. In *J Biomed Opt* 9 (2), pp. 332–338.
- Finer, N.N.; Schindler, R.F.; Schaffer, D.B.; Johnson, L.; Quinn, G.E.; Weston, M.; Bowen, F.W.JR. (1985): Vitamin E and retinopathy of prematurity. Follow-up at one year. *Ophthalmology.* 92(8), pp.1005–1011.

- Garcia, L.; Ribeiro, K.; Araújo, K.; Pires, J.; Azevedo, G.; Dimenstein, R. (2010): Alpha-tocopherol concentration in the colostrum of nursing women supplemented with retinyl palmitate and alpha-tocopherol. In *J Hum Nutr Diet* 23 (5), pp. 529–534.
- Gitto, E.; Pellegrino, S.; Gitto, P.; Barberi, I.; Reiter, R. J. (2009): Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. In *J Pineal Res* 46 (2), pp. 128–139.
- Giusto, N.M.; Pasquar S.J.; Salvador, G.A.; Castagnet, P.I.; Roque, M.E.; Ilincheta de Boschero, M.G. (2009): Lipid metabolism in vertebrate retinal rod outer segments. *Prog Lipid Res.* 39(4), pp. 315–391.
- Gopinathan, V.; Miller, N. J.; Milner, A. D.; Rice-Evans, C. A. (1994): Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma. In *FEBS Lett* 349 (2), pp. 197–200.
- Grosso, S.; Longini, M.; Rodriguez, A.; Proietti, F.; Piccini, D.; Balestri, P.; Buonocore, G. (2011): Oxidative stress in children affected by epileptic encephalopathies. In *J Neurol Sci* 300 (1-2), pp. 103–106.
- Gu, X.; El-Remessy, A.B.; Brooks, S.E.; Al-Shabrawey, M.; Tsai, N.T.; Caldwell, R.B. (2003): Hyperoxia induces retinal vascular endothelial cell apoptosis through formation of peroxynitrite. *Am J Physiol Cell Physiol.* 285(3), pp. 546–554.
- Gupta, S.; Agarwal, A.; Sharma, R. K. (2005): The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. In *Obstet Gynecol Surv* 60 (12), pp. 807–816.
- Guzy, R.D.; Schumacker, P.T. (2006): Oxygen sensing by mitochondria at complex III: the paradox of increased reactive oxygen species during hypoxia. *Exp Physiol.* 91(5), pp. 807–819.
- Gveric-Ahmetasevic, S.; Sunjic, S. B.; Skala, H.; Andrisic, L.; Stroser, M.; Zarkovic, K. (2009): Oxidative stress in small-for-gestational age (SGA) term newborns and their mothers. In *Free Radic Res* 43 (4), pp. 376–384.
- Halliwell, B. (2007): Oxidative stress and cancer: have we moved forward? In *Biochem. J* 401 (1), pp. 1–11.
- Hardy, P.; Abran, D.; Li, D.Y.; Fernandez, H.; Varma, D.R.; Chemtob, S. (1994): Free radicals in retinal and choroidal blood flow autoregulation in the piglet: interaction with prostaglandins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 35(2), pp. 580–591.
- Hardy, P.; Dumont, I.; Bhattacharya, M.; Hou, X.; Lachapelle, P.; Varma; Chemtob, S. (2000): Oxidants, nitric oxide and prostanoids in the developing ocular vasculature: a basis for ischemic retinopathy. In *Cardiovasc Res.* 47 (3), pp. 489–509.
- Hardy, P.; Peri, K.G.; Lahaie, I.; Varma, D.R.; Chemtob, S. (1996): Increased nitric oxide synthesis and action preclude choroidal vasoconstriction to hyperoxia in newborn pigs. *Circ Res.* 79(3), pp. 504–511.
- Harris, E. D. (1992): Regulation of antioxidant enzymes. In *FASEB J* 6 (9), pp. 2675–2683.
- Jain, S. K.; Wise, R.; Bocchini, J. J. (1996): Vitamin E and vitamin E-quinone levels in red blood cells and plasma of newborn infants and their mothers. In *J Am Coll Nutr* 15 (1), pp. 44–48.
- Jiang, Y.; Shao, Y. F. (1994): Case-control study on intrauterine growth retardation and vitamin nutritional status in late pregnancy. In *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 28 (4), pp. 210–212.
- Johnson, L.; Schaffer, D.; Quinn, G.; Goldstein, D.; Mathis, M. J.; Otis, C.; Boggs, T. R. (1982): Vitamin E supplementation and the retinopathy of prematurity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 393, pp. 473-495.

- Kermorvant-Duchemin, E. ; Sapieha, P.; Sirinyan, M.; Beauchamp, M.; Checchin, D.; Hardy, P.; Sennlaub, F.; Lachapelle, P.; Chemtob, S. (2010) : Understanding ischemic retinopathies: emerging concepts from oxygen-induced retinopathy. *Doc Ophthalmol.* 120(1), pp. 51–60.
- Kiel, J.W.; van Heuven, W.A. (1995): Ocular perfusion pressure and choroidal blood flow in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 36(3), pp. 579–585.
- Kröncke, K.D. (2003): Mechanisms and biological consequences of nitrosative stress. *Biol Chem.* 384(10–11), pp. 1341.
- Kuriyama, H.; Waki, M.; Nakagawa, M.; Tsuda, M. (2001): Involvement of oxygen free radicals in experimental retinal ischemia and the selective vulnerability of retinal damage. *Ophthalmic Res.* 33(4), pp. 196–202.
- Kurl, S.; Tuomainen, T. P.; Laukkanen, J. A.; Nyssönen, K.; Lakka, T.; Sivenius, J.; Salonen, J. T. (2002): Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke. In *Stroke* 33 (6), pp. 1568–1573.
- Kushner, B.J. (1982): Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 100(2), pp. 256–261.
- Landau, M. (2007): Exogenous factors in skin aging. In *Curr. Probl. Dermatol* 35, pp. 1–13.
- Laskowska-Klita, T.; Chełchowska, M.; Ambroszkiewicz, J.; Kubik, P.; Leibschang, J. (2004): The effect of vitamin-mineral supplementation on vitamins D, A (beta-carotene) and E concentration in blood of matched maternal-cord pairs. In *Przegl Lek* 61 (7), pp. 755–759.
- Lawn, J. E.; Kerber, K.; Enweronu Laryea, C.; Cousens, S. (2010): 3.6 million neonatal deaths—what is progressing and what is not? In *Semin Perinatol* 34 (6), pp. 371–386.
- Longini, M.; Perrone, S.; Vezzosi, P.; Marzocchi, B.; Kenanidis, A.; Centini, G. (2007): Association between oxidative stress in pregnancy and preterm premature rupture of membranes. In *Clin Biochem* 40 (11), pp. 793–797.
- Macias, C.; Schweigert, F. J. (2001): Changes in the concentration of carotenoids, vitamin A, alpha-tocopherol and total lipids in human milk throughout early lactation. In *Ann Nutr Metab.* 45 (2), pp. 82–85.
- McLoone, E.; O’Keefe, M.; McLoone, S.; Lanigan, B. (2006): Long term functional and structural outcomes of laser therapy for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 90(6), pp. 754–759.
- Meinke, M. C.; Darvin, M. E.; Vollert, H.; Lademann, J. (2010): Bioavailability of natural carotenoids in human skin compared to blood. In *Eur J Pharm Biopharm* 76 (2), pp. 269–274.
- Mercer, B.M. (2004): Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. In *Clin Perinatol* 31 (4), pp. 765–82.
- Micieli, J.A.; Surkont, M.; Smith, A.F. (2009): A systematic analysis of the off-label use of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol.* 148(4), pp. 536–543.
- Minda, H.; Kovcs, A.; Funke, S.; Szs, M.; Burus, I.; Molnr, S.. (2004): Changes of fatty acid composition of human milk during the first month of lactation: a day-to-day approach in the first week. In *Ann Nutr Metab.* 48 (3), pp. 202–209.
- Nelissen, E. C. M.; van Montfoort, A. P.A.; Dumoulin, J.C.M.; Evers, J.L.H. (2011): Epigenetics and the placenta. In *Hum Reprod Update* 17 (3), pp. 397–417
- Ochoa, J.J.; Ramirez-Tortosa, M. C.; Quiles, J. L.; Palomino, N.; Robles, R.; Mataix, J.; Huertas, J. R. (2003): Oxidative stress in erythrocytes from premature and full-term infants during their first 72 h of life. In *Free Radic Res* 37 (3), pp. 317–322.

- Offord, E.A.; Gautier, J.-C.; Avanti, O.; Scaletta, C.; Runge, F.; Krämer, K.; Applegate, L.A. (2002): Photoprotective potential of lycopene, beta-carotene, vitamin E, vitamin C and carnolic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. In *Free Radic. Biol. Med* 32 (12), pp. 1293–1303.
- Palozza, P.; Krinsky, N. I. (1992): beta-Carotene and alpha-tocopherol are synergistic antioxidants. In *Arch. Biochem. Biophys* 297 (1), pp. 184–187.
- Parry, S.; Strauss, J. F. (1998): Premature rupture of the fetal membranes. In *N. Engl. J. Med* 338 (10), pp. 663–670.
- Perez, E. M.; Weisman, L. E. (1997): Novel approaches to the prevention and therapy of neonatal bacterial sepsis. In *Clin Perinatol* 24 (1), pp. 213–229.
- Perrone, S.; Longini, M.; Marzocchi, B.; Picardi, A.; Bellieni, C.V.; Proietti, F. (2010a): Effects of lutein on oxidative stress in the term newborn: a pilot study. In *Neonatology* 97 (1), pp. 36–40.
- Perrone, S.; Negro, S.; Tataranno, M.L.; Buonocore, G. (2010b): Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. In *J Matern Fetal Neonatal Med* 23 (3), pp. 63–65.
- Perrone, S.; Mussap, M.; Longini, M.; Fanos, V.; Bellieni, Carlo V.; Proietti, F. (2007): Oxidative kidney damage in preterm newborns during perinatal period. In *Clin Biochem* 40 (9-10), pp. 656–660.
- Phelps, D.L.; Rosenbaum, A.L.; Isenberg, S.J.; Leake, R.D.; Dorey, F.J. (1987): Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity: a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics*. 79(4), pp. 489–500.
- Porzig, S. (2004): Untersuchung zum antioxidativen Status von Kühen und deren neugeborenen Kälbern. Dissertation. Ludwig-Maximilians-Universität, München. Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung.
- Reik, W. (2007): Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian. In *Nature* (477), pp. 425-432
- Rerksuppaphol, S.k; Rerksuppaphol, L. (2006): Effect of fruit and vegetable intake on skin carotenoid detected by non-invasive Raman spectroscopy. In *J Med Assoc Thai* 89 (8), pp. 1206–1212.
- Robles, R.; Palomino, N.; Robles, A. (2001): Oxidative stress in the neonate. In *Early Hum Dev* 65, pp. S75–81.
- Roth, A.M. (1977): Retinal vascular development in premature infants. *Am J Ophthalmol*. 84(5), pp. 636–640.
- Rottkamp, C. A.; Nunomura, A.; Raina, A. K.; Sayre, L. M.; Perry, G.; Smith, M. A. (2000): Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease. In *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14 Suppl 1, pp. S62-6.
- Russo V.E.A.; Martienssen R.A.; Riggs, A.D. (1996): Epigenetic mechanism of gene regulation. In Woodbury: Cold Spring Harbor Laboratory Press
- Sander, C. S.; Hamm, F.; Elsner, P.; Thiele, J. J. (2003): Oxidative stress in malignant melanoma and non-melanoma skin cancer. In *Br. J. Dermatol* 148 (5), pp. 913–922.
- Sander, C. S.; Chang, H.; Hamm, F.; Elsner, P.; Thiele, J. J. (2004): Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. In *Int. J. Dermatol* 43 (5), pp. 326–335.
- Sapieha, P.; Joyal, J.S.; Rivera, J.C.; Kermovant-Duchemin, E.; Sennlaub, F.; Hardy, P.; Lachapelle, P.; Chemotob, S. (2010): Retinopathy of prematurity: understanding ischemic retinal vasculopathies at an extreme of life. *J. Clin. Invest.* 120(9), pp. 3022-3032.

- Sarker, A. H.; Watanabe, S.; Seki, S.; Akiyama, T.; Okada, S. (1995): Oxygen radical-induced single-strand DNA breaks and repair of the damage in a cell-free system. In *Mutat. Res* 337 (2), pp. 85–95.
- Saugstad, O. D. (1988): Hypoxanthine as an indicator of hypoxia: its role in health and disease through free radical production. In *Pediatr. Res* 23 (2), pp. 143–150.
- Saugstad, O. D. (1996): Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. In *Acta Paediatr* 85 (1), pp. 1–4.
- Saugstad, O. D. (2003): Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. In *Semin Neonatol* 8 (1), pp. 39–49.
- Scher, M. (2001): Perinatal asphyxia: timing and mechanisms of injury in neonatal encephalopathy. In *Curr Neurol Neurosci Rep* 1 (2), pp. 175–184.
- Schulz, C.; Engel, U.; Kreienberg, R.; Biesalski, H. K. (2007): Vitamin A and beta-carotene supply of women with gemini or short birth intervals: a pilot study. In *Eur J Nutr.* 46 (1), pp. 12–20.
- Schweigert, F. J.; Bathe, K.; Chen, F.; Bscher, U.; Dudenhausen, J. W. (2004): Effect of the stage of lactation in humans on carotenoid levels in milk, blood plasma and plasma lipoprotein fractions. In *Eur J Nutr.* 43 (1), pp. 39–44.
- Shahab, M. S.; Kumar, P.; Sharma, N.; Narang, A.; Prasad, R. (2008): Evaluation of oxidant and antioxidant status in term neonates: a plausible protective role of bilirubin. In *Mol Cell Biochem.* 317 (1-2), pp. 51–59.
- Shoji, H.; Koletzko, B. (2007): Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. In *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10 (3), pp. 324–328.
- Smith, L.E.; Shen, W.; Perruzzi, C.; Soker, S.; Kinose, F.; Xu, X.; Robinson, G.; Driver, S.; Bischoff, J.; Zhang, B.; Schaeffer, J. M.; Senger, D. R. (1999): Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med.* 5(12), pp. 1390–1395.
- Squadrito, G.L.; Pryor, W.A. (1998): Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med.* 25(4–5), pp. 392–403.
- Steenvoorden, D. P.; van Beijersbergen Henegouwen, G. (1999): Protection against UV-induced systemic immunosuppression in mice by a single topical application of the antioxidant vitamins C and E. In *Int. J. Radiat. Biol* 75 (6), pp. 747–755.
- Strobel, M.; Tinz, J.; Biesalski, H.-K. (2003): The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. In *Eur J Nutr.* 46 (1), pp. 1–20.
- Szab, M.; Vsrhelyi, B.; Balla, G.; Szab, T.; MacHay, T.; Tulassay, T. (2001): Acute postnatal increase of extracellular antioxidant defence of neonates: the role of iron metabolism. In *Acta Paediatr* 90 (10), pp. 1167–1170.
- Talwar, D.; Ha, T. K.; Cooney, J.; Brownlee, C.; O'Reilly, D. S. (1998): A routine method for the simultaneous measurement of retinol, alpha-tocopherol and five carotenoids in human plasma by reverse phase HPLC. In *Clin. Chim. Acta* 270 (2), pp. 85–100.
- Tara, F.; Rayman, M. P.; Boskabadi, H.; Ghayour-Mobarhan, M.; Sahebkar, A.; Yazarlu, O. Et al. (2010): Selenium supplementation and premature (pre-labour) rupture of membranes: a randomised double-blind placebo-controlled trial. In *J Obstet Gynaecol* 30 (1), pp. 30–34.
- Thiele, J.J.; Schroeter, C.; Hsieh, S.N.; Podda, M.; Packer, L. (2001): The antioxidant network of the stratum corneum. In *Curr. Probl. Dermatol* 29, pp. 26–42.

- Vanderlelie, J.; Venardos, K.; Clifton, V.L.; Gude, N.M.; Clarke, F.M.; Perkins, A.V. (2005): Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. In *Placenta* 26 (1), pp. 53–58.
- Wall, P.D.; Pressman, E.K.; Woods, James R. (2002): Preterm premature rupture of the membranes and antioxidants: the free radical connection. In *J Perinat Med* 30 (6), pp. 447–457.
- Walsh, S.W.; Wang, Y. (1993): Secretion of lipid peroxides by the human placenta. In *Am. J. Obstet. Gynecol* 169 (6), pp. 1462–1466.
- Wisdom, S.J.; Wilson, R.; McKillop, J.H.; Walker, J.J. (1991): Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. In *Am. J. Obstet. Gynecol* 165 (6 Pt 1), pp. 1701–1704.
- Woods, J. R. (2001): Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes—a review. In *Placenta* 22 Suppl A, pp. S38–44.
- Zidichouski, J.A.; Mastaloudis, A.; Poole, S.J.; Reading, J.C.; Smidt, C.R. (2009): Clinical validation of a noninvasive, Raman spectroscopic method to assess carotenoid nutritional status in humans. In *J Am Coll Nutr* 28 (6), pp. 687–693.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Rostock, 29.05.2012

Hanne Maeter

Universität Rostock

Datum der Einreichung:

Medizinische Fakultät

Curriculum Vitae

Angaben zur Person

Name	Hanne Maeter
Geburtsdatum	25.04.1986
Geburtsort	Braunschweig
Vater	Jörg Musmann-Maeter
Mutter	Heidrun Maeter
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Angaben zur Ausbildung

1992 – 2005	Grundschule, Orientierungsstufe, Mittel- und Oberstufe Gymnasium in Braunschweig und Sankt Augustin
Seit WS 2005/06	Beginn des Studiums der Humanmedizin, Universität Rostock
Herbst 2008	1. ärztliche Prüfung
08 – 12/2011	1. Tertial des praktischen Jahres Helios Kliniken Schwerin – Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
12/2011 – 03/2012	2. Tertial des praktischen Jahres Inselspital Bern – Klinik für Allgemeine Innere Medizin
04/2012 – 03/2013*	<i>Elternzeit</i>
03/2013 - 07/2013*	3. Tertial des praktischen Jahres <i>Klinikum für Chirurgie, Südstadtklinikum Rostock</i>
08/2013*	2. ärztliche Prüfung

**vorraussichtlich*

Rostock, 29.05.12

Hanne Maeter

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Volker Briese von der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik des Südstadtklinikums Rostock für die Betreuung der Doktorarbeit. Des Weiteren danke ich Chefarzt Prof. Dr. med. Bernd Gerber für die finanzielle Unterstützung des Projektes und für hilfreiche Diskussionen. Außerdem möchte ich Chefarzt Dr. med. Dirk Olbertz für seine stets nützlichen Vorschläge, Anregungen und seine förderliche Kritik als erfahrener Pädiater und Neonatologe danken. Weiterhin danke ich der Oberhebamme Kerstin Wilde und ihrem Team, sowie der leitenden Oberärztin des Kreißsaals Frau Dr. med. Kerstin Hagen für die Hilfe bei der Durchführung der Studie. Mein Dank für die technische Unterstützung gilt dem gesamten Team des Bereiches Hautphysiologie an der Dermatologischen Klinik der Charité Berlin, insbesondere Herrn Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann, Herrn Dr. rer. med. Dr. rer. nat. Maxim E. Darwin und Frau Sabine Schanzer, sowie Herrn Dr. rer. nat. Wolfgang Köcher und Herrn Dipl.-Ing. Carl Sandhagen von der Firma Opsolution. Mein Dank gilt außerdem Frau Dipl.-Biomath. Verena Heinrich und Frau Dipl.-Psych. Leonie Stauf für die Hilfestellung bei der statistischen Aufbereitung und Interpretation der Ergebnisse. Danke an Frau Kirsten Ueberholz für ihre Korrekturen.

Ich danke meinen Eltern für ihre liebevolle Unterstützung in allen Lebenslagen.

Danke, mein lieber Olaf, für dein stets offenes Ohr, deine Unterstützung und Kritik.

Abkürzungsverzeichnis

BMI	body mass index
bzw.	beziehungsweise
Epo	Erythropoietin
IGF-1	insulin-like growth factor 1
IOM	Institute of Medicine
kg	Kilogramm
m	Meter
N	Anzahl der Probandinnen/ Häufigkeit
nmol	Nanomol
o.Ä.	oder Ähnliche
PDA	Periduralanästhesie
PGE	Prostaglandin E
pH	pondus Hydrogenii
RNS	reactive nitrogen species
ROS	reactive oxygen species
RPM	Retinopathia praematurorum
SD	standard deviation (Standardabweichung)
s.o.	siehe oben
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche, Schwangerschaftswochen
VEGF	vascular endothelial growth factor
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Anhang 1: Fragebogen

Fragebogen bei Aufnahme

1. Name Vorname Verschlüsselung

2. Geburtsdatum Alter

3. Gewicht Größe BMI

4. Hauttyp

I II III IV V VI

5. Gehen Sie ins Dampfbad/Sauna?

Ja, mehrmals wöchentlich Ja, 1x alle 1-2 Wochen Seltener Nie

6. Stressexposition

Beruflicher Stress in den letzten 2-3 Tagen

kein wenig mittelmäßig viel sehr viel

Privater Stress in den letzten 2-3 Tagen

kein wenig mittelmäßig viel sehr viel

7. Schlafgewohnheiten

Schlafmangel in den letzten 2-3 Tagen?

Wie viele Stunden pro Nacht durchschnittlich?

8. Gesundheit

Infekte pro Jahr

≤ 1 / Jahr

2-5 / Jahr

> 5 / Jahr

Andere, schwerwiegende oder chronische Erkrankungen innerhalb der letzten 20 Jahre (z.B. Krebs, Organerkrankungen, Herzinfarkt, Diabetes etc.)

Ja, welche

Nein

9. Ernährung

überwiegend Fisch

überwiegend Fleisch

vegetarisch

Fastfood, Fertiggerichte

Wenn ja, wie oft?

nein

Tägl./wöchentl./seltener

Obst/-säfte:

täglich / wöchentlich / seltener

Gemüse /-säfte:

täglich / wöchentlich / seltener

Regelmäßige Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

Wenn ja, welche?

nein

10. Rauchen

Nichtraucherin	Raucherin:	py	ehemalige Raucherin:	py
	<10 Zig / Tag	> 10 Zig / Tag	< 10 Jahre	> 10 Jahr

11. Alkoholkonsum

nie	selten	gelegentlich	regelmäßig	häufig
	1x /Mo	1x/Wo	> 1x/Wo	1x/d

12. Sport

nie	selten	gelegentlich	Regelmäßig)	Häufig
	1x/Mo	1-2x/Mo	≥ 1x/Wo	> 2x/Wo

13. Sonnenexposition (v.a. im Sommer, Sport im Freien)

SoS = Sonnenschutz, Scha = Aufenthalt im Schatten

Wenig	(<1,5	Std.	Mäßig	(1,5-5	Std.	Viel	(>5	Std.
Sonnenexposition tägl.)			Sonnenexposition tägl.)			Sonnenexposition		tägl.,	
(immer SoS und/oder Scha)			(nur gelegentlich SoS			Solarium?)			
			und/oder nur gelegentlich			(selten SoS und/oder wenig			
			Scha)			Scha)			

14. Wie stufen Sie ihr Befinden ein?

Sehr gut gut mäßig schlecht sehr schlecht

Fragebogen kurz vor Geburt

Stressexposition in den letzten 2-3 Tagen (auch an Partys denken)

kein wenig mittelmäßig viel sehr viel

2. Schlafgewohnheiten

Schlafmangel in den letzten 2-3 Tagen?

Wie viele Stunden pro Nacht durchschnittlich?

3. Ernährung in den letzten 2-3 Tagen

überwiegend Fisch überwiegend Fleisch vegetarisch

Fastfood, Fertiggerichte Wenn ja, wie oft? nein

Tägl./1x/ 2x

Obst/-säfte: täglich / alle 2 Tage / alle 3 Tage

Gemüse /-säfte: täglich / alle 2 Tage / alle 3 Tage

4. Sonnenexposition (v.a. im Sommer, Sport im Freien)

SoS = Sonnenschutz, Scha = Aufenthalt im Schatten

Gemüse /-säfte:

2.1 Ernährung des Kindes

3. Wie stufen Sie ihr Befinden ein?

Sehr gut gut mäßig schlecht sehr schlecht

3.1 Wie stufen sie das Befinden Ihres Kindes ein?

Sehr gut gut mäßig schlecht sehr schlecht

Anhang 2: Formulare

Probandeninformation

Analyse des antioxidativen Potenzials von Mutter und Kind

Sehr geehrte Frau

Hintergrund der Studie

Alle Arten von Stress wie z. B. Krankheit, Rauchen und übermäßiger Alkoholgenuß, überhöhte Sonnenstrahlung, aber auch Schlaflosigkeit, Stress im Beruf und im Privatleben durch Überarbeitung führen zur Bildung von freien Radikalen in Ihrer Haut. Diese freien Radikale können Zellen und Zellbestandteile Ihres Körpers zerstören und verschiedene Erkrankungen fördern. Der menschliche Organismus hat in Form des antioxidativen Potenzials ein Schutzsystem gegenüber der schädigenden Wirkung der freien Radikale entwickelt. Diese Antioxidantien neutralisieren die freien Radikale, noch bevor diese ihre schädigende Wirkung entfalten können. Unser Organismus kann die meisten der Antioxidantien nicht selbst bilden. Daher müssen sie mit der Nahrung, speziell durch Obst und Gemüse, aufgenommen werden. Die Antioxidantien reichern sich in unserem Körper und speziell in der Haut an und schützen uns. Studien zeigen, dass Probanden mit einer hohen Konzentration von Antioxidantien widerstandsfähiger gegen Krankheiten sind als Personen mit niedrigen Werten. Während früher derartige Messungen aufwändig waren und große Gerätesysteme erforderten, gibt es heute miniaturisierte Messsysteme, welche mit einer Taschenlampe vergleichbar sind, nur, dass dieses Messsystem nicht nur Licht aussendet, sondern auch das von der Haut zurückreflektierte Licht wieder einsammelt und analysiert. Im Ergebnis dieser Messung kann die Konzentration von Antioxidantien in Ihrer Haut bestimmt werden. Dieses miniaturisierte Hightech-System stellt in Analogie zur Taschenlampe keinerlei Risiko für Sie und Ihr Kind dar.

Da die Geburt für Sie und Kind eine starke Stresssituation darstellt, erwarten wir, dass sich dies im antioxidativen Potenzial Ihrer Haut widerspiegelt. Wir wollen diese Information nutzen, um Kontrollsysteme zu entwickeln, welche es ermöglichen, den Geburtstermin genau vorhersagen zu können und eventuelle Komplikationen noch frühzeitig zu erkennen. Darüber hinaus sollen die Untersuchungen klären, ob sich das antioxidative Potenzial der Mutter direkt auf das Kind überträgt. Dies würde bedeuten, dass die Mutter durch ihre Lebens- und Ernährungsweise direkt das Schutz- und Abwehrsystem des Kindes bestimmt.

Eine regelmäßige Kontrolle des antioxidativen Potenzials der Mutter während der Schwangerschaft wäre dann eine wichtige Konsequenz. Zusätzlich dazu kann das System genutzt werden um die Ernährung bei Früh- und Neugeborenen zu optimieren.

Studiendurchführung

In der ersten Phase der Studie beginnen die Messungen ca. vier Wochen vor dem erwarteten Geburtstermin. Die Messungen erfolgen zweimal wöchentlich. Ziel ist es, Ihr ursprüngliches antioxidatives Potenzial vor der Geburt, d. h. vor der erhöhten Stresssituation zu bestimmen und ggf. Änderungen zu erfassen, die entstehen

können, je näher der Geburtstermin kommt. Eine Woche vor der Geburt erfolgt die Messung in einem engeren Abstand, der jeweils mit Ihnen und dem betreuenden Arzt abgesprochen wird.

Das Ausmaß der Studie ist für Sie auf 5 Wochen begrenzt. Die Zeitpunkte und Häufigkeiten der Messungen sind wie folgt:

Zeitintervalle	Häufigkeit
4 Wochen vor der Geburt	2x/ Woche
3 Wochen vor der Geburt	2x/ Woche
2 Wochen vor der Geburt	2x/ Woche
1 Woche vor der Geburt	1x/ Tag
Tag der Wehen	1x/ Tag
Geburt	

1. Tag nach der Geburt 1x/ Tag

5. Tag nach der Geburt 1x/ Tag

In der vierten, dritten und zweiten Woche vor der Geburt sollen zwei Messungen stattfinden. In der Woche vor der Geburt soll eine Messung pro Tag gemacht werden. Mit dem Einsetzen der Wehen und am ersten Tag nach der Geburt (ab jetzt wird sowohl bei Ihnen als auch bei Ihrem Kind gemessen) soll alle 6 Stunden (also 4 mal pro Tag), in der ersten Woche nach der Geburt wieder ein mal pro Tag gemessen werden.

Risiken und Nebenwirkungen

Bisher sind weder Risiken noch Nebenwirkungen bekannt.

Therapeutische Alternativen

Es handelt sich nicht um eine Therapie (Behandlungsweise), sondern es werden Befunde (Daten) erhoben, die Rückschlüsse auf Ihren Ernährungszustand und den Ihres Kindes zulassen. Außerdem gibt es Auskunft über die Abwehrlage der Haut.

Notfalladresse bei unerwünschten Ereignissen während der Studie sowie Name und Adresse des Prüftarztes. Hinweis auf Versicherung.

Falls es unerwarteterweise zu unerwünschten Ereignissen während der Studie kommen sollte, können Sie sich jederzeit an Prof. Dr. Briese, den Leiter der Studie, wenden: Prof. Dr. med. Volker Briese, Universitätsfrauenklinik und Poliklinik

Klinikum Südstadt, Südring 81, 18059 Rostock, Tel.: 0381-44014525.

Da laut Herstellernachweis keine Gefährdung bei der Benutzung des Gerätes am Menschen besteht, wurde auf den Abschluss einer Versicherung verzichtet.

Hinweis auf Freiwilligkeit, Nicht-Teilnahme und jederzeitige Möglichkeit des Widerrufs ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung.

Sie und Ihr Kind nehmen freiwillig an dieser Studie Teil. Eine Nicht-Teilnahme ohne ein Widerruf der Teilnahme kann ohne Angaben von Gründen getätigt

werden. Es resultieren keine Nachteile für die weitere Behandlung.

Beachtung der Schweigepflicht und des vertraulichen Umgangs mit den Daten

Alle an der Studie teilnehmenden Personen unterliegen der Schweigepflicht und gehen vertraulich mit den Daten von Ihnen und Ihrem Kind um. Ihre Daten werden in anonymisierter Form gespeichert und zu rein wissenschaftlichen Zwecken verarbeitet.

Ich versichere hiermit, dass ich als Patientin, auch stellvertretend für mein Kind, über die o.g. Studie informiert und aufgeklärt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin

Ich versichere hiermit, dass ich die Patientin, auch stellvertretend für ihr Kind, über die o.g. Studie informiert und aufgeklärt habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Prüfarztes/ der Prüferin

Probandeneinwilligung

In-vivo-Untersuchung zum antioxidativen Potenzial von Mutter und Kind.

Ich,, wurde, auch stellvertretend für mein Kind, von meinem Arzt/ meiner Ärztin vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite des *biomedizinintechischen Forschungsprojektes* mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie, auch stellvertretend für mein Kind. Mein Arzt/ meine Ärztin hat mich über die mit Teilnahme an dem Projekt verbundenen Risiken und den möglichen Nebenwirkungen für mich und mein Kind informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme von mir meinem Kind an diesem biomedizinintechischen Forschungsprojekt freiwillig ist. Mir ist bekannt, dass die aus dieser Studie resultierenden Ergebnisse publiziert und damit der Öffentlichkeit bekannt gegeben werden (siehe auch Datenschutzrechtliche Einwilligung, folgende Seite).

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung für mich und mein Kind widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine spätere Behandlung oder die meines Kindes auswirken wird.

Datenschutzrechtliche Einwilligung der Probandin

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten und die meines Kindes in verschlüsselter (anonymisierter) Form gespeichert werden. Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d.h. meine personenbezogenen Daten und die personenbezogenen Daten meines Kindes vertraulich behandelt und nicht an andere als die nachfolgend genannten Personen und Stellen weitergegeben werden.

Mit meinem Einverständnis zur Teilnahme erkläre ich gleichzeitig, dass ich mit der Weitergabe der im Rahmen dieser dieses biomedizintechnischen Forschungsprojektes erfolgenden Aufzeichnung meiner Krankheitsdaten und

den Krankheitsdaten meines Kindes zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständigen Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden bin.

Ich gestatte hiermit, dass sich offizielle Vertreter des Auftraggebers dieser Prüfung und zuständiger in- und ausländischer Behörden unter Wahrung der ihnen auferlegten Schweigepflicht Einblick in meine personenbezogenen Krankenakten und den personenbezogenen Krankenakten meines Kindes am Ort der

klinischen Prüfung nehmen können. Dies geschieht, um zu gewährleisten, dass alle studienbezogenen Daten korrekt und vollständig erfasst worden sind.

Schließlich erkläre ich auch mein Einverständnis für die wissenschaftliche Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser Einwilligungserklärung inklusive der datenschutzrechtlichen Einwilligung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme und die freiwillige Teilnahme meines Kindes an dieser klinischen Studie.

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin

Ich habe der Patientin diese Einwilligungserklärung inklusive der datenschutzrechtlichen Einwilligung ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin

Corrigenda

Seite(n) Zeile(n) Corrigendum

19	2 ff	6 statt 12 Patientinnen litten an Allergien
28 - 30		Legende zu den Abbildungen 6 - 11: Kreise = Ausreißer, Sterne = Extremwerte, Zahl = Fallnummer
29, 30		Achsenbezeichnung zu den Abbildungen 8 - 11: Ordinate = mittlere, relative Karotinoidkonzentration
29	8 ff	Mütter, die ein Hochschulstudium absolviert haben, hatten mit 5,4 (statt 3,4) ($SD = 1,39$) vor der Geburt signifikant höhere Werte als Mütter, die eine Berufsausbildung vorweisen konnten (3,4 (statt 5,6); ($SD = 1,14$) ($p = ,006$).
40		Tabelle 10: Jod 200 bzw. 150 μg statt mg