



Friese / Mörike / Neumann / Windorfer

Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit

Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker

8. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Friese / Mörike / Neumann / Windorfer
Arzneimittel in der
Schwangerschaft und Stillzeit

Friese / Mörike / Neumann / Windorfer

Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit

Ein Leitfaden für Ärzte und Apotheker

Begründet von

Prof. Dr. Jürgen Kleinebrecht

Fortgeführt von

Prof. Dr. Klaus Friese, Oberaudorf

Prof. Dr. Klaus Mörike, Tübingen

Prof. Dr. Gerd Neumann, Potsdam

Prof. Dr. Adolf Windorfer, Hannover

8., völlig neu bearbeitete Auflage

mit 20 Abbildungen und 47 Tabellen

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. Klaus Friese

Klinik Bad Trissl
Bad-Trissl-Str. 73
83080 Oberaudorf

Prof. Dr. Gerd Neumann

Zeppelinstraße 167
14471 Potsdam

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Prof. Dr. Klaus Mörike

Abteilung Klinische Pharmakologie
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsklinikum Tübingen
Auf der Morgenstelle 8
72076 Tübingen

Prof. Dr. Adolf Windorfer

Stiftung „Ein Herz für Kinder“
Rühmkorffstr. 1
30163 Hannover

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand des Beipackzettels oder anderer Herstellerunterlagen kritisch zu informieren.

Die Auswahl der in diesem Werk genannten Wirkstoffe und Handelspräparate erfolgte in der Regel auf Basis von Verordnungszahlen. Sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ist nicht mit einer Empfehlung gleichzusetzen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

8., völlig neu bearbeitete Auflage 2016

ISBN 978-3-8047-2948-3 (Print)

ISBN 978-3-8047-2990-2 (E-Book, PDF)

© 2016 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Printed in Germany

Satz: primustype Hurler GmbH, Notzingen

Druck und Bindung: Kösel, Krugzell

Umschlaggestaltung: deblik, Berlin

Umschlagabbildung: Sebastian Kaulitzki / fotolia

Vorwort

Die Neuauflage dieses Klassikers gibt den Autoren und dem Verlag die Gelegenheit, das Werk mit neuesten Forschungsergebnissen zu aktualisieren. Gleichzeitig wurde das Layout des Buches deutlich überarbeitet, um das Suchen, Finden und Lesen leichter zu gestalten. Gerade in Zeiten des Internets, in denen sich viele Patienten durch wissenschaftlich ungesicherte, „gegoogelte“ Informationen verunsichern lassen, ist ein verlässliches Nachschlagewerk zeitgemäßer denn je. Schneller Informationsgewinn, Aktualität und Übersichtlichkeit sind so die obersten Ziele unseres Buches.

Bekanntlich nehmen etwa 85 % aller Schwangeren Medikamente ein, davon ein nicht geringer Teil in der Frühgravidität, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die Schwangerschaft noch nicht bekannt ist. Wenn es nun um die Risiken der Arzneimittelaufnahme in der Schwangerschaft und Stillzeit geht, erfahren Apotheker, Arzt und Patientin in der Packungsbeilage oder Fachinformation oft nur, dass das Arzneimittel kontraindiziert ist oder nur bei strenger Indikationsstellung eingenommen werden darf. Diese Aussagen sind jedoch wenig hilfreich und werden allenfalls die Patientinnen davon abhalten, ein für sie dringend benötigtes Medikament einzunehmen.

Aus diesem Grund soll durch diese völlig neu bearbeitete Auflage Apothekerinnen und Apothekern, Ärztinnen und Ärzten in Klinik und Praxis ein Leitfaden an die Hand gegeben werden, mit dem schwangere Frauen oder Patientinnen bzw. Wöchnerinnen und Stillende ausführlich beraten, aber auch therapiert werden können, oder auch dann, wenn z. B. eine Schwangerschaft bei einer medikamentös therapierten Frau angestrebt wird.

Im **Teil A** des Buches (Arzneimittel in der Schwangerschaft) wird zunächst allgemein auf Entwicklung, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen eingegangen. Für das Verständnis der Zusammenhänge pränataler Entwicklungsstörungen angesichts der Schwierigkeiten, die

sich bei einer Risikoabschätzung reproduktionstoxikologischer Effekte ergeben, sind Kenntnisse über die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen von großer Bedeutung. Deshalb werden in mehreren Kapiteln die Embryonalentwicklung des Menschen, die Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen sowie die embryonalen Empfindlichkeiten gegen toxische Einflüsse während der Schwangerschaft beschrieben. Diese beziehen sich nicht nur auf verschiedene Arzneimittel, sondern auch auf die Exposition gegenüber chemischen oder toxischen Noxen, wie Industriechemikalien oder Genussmitteln, sowie auf Stoffwechsel- und Infektionserkrankungen. Zudem werden Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität und der Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft dargestellt. Auch das Problem des Drogenmissbrauchs und dessen Bedeutung für die Schwangerschaft werden ausführlich erörtert. Zusätzlich werden neue missbräuchliche Drogen wie Crystal Meth diskutiert.

Dem allgemeinen Teil schließt sich die spezielle Auflistung einzelner Arzneimittel und Arzneimittelgruppen in der Schwangerschaft an.

Neben den Ärzten gibt dieses Buch somit auch den Offizin-Apothekerinnen und -Apothekern wertvolle Hilfestellungen für ihre Berufstätigkeit.

Teil B befasst sich mit dem Übertritt von Arzneistoffen aus dem mütterlichen Blut auf den gestillten Säugling. Wichtig ist dabei zu beachten, dass Muttermilch nicht nur physiologisch die optimale Ernährung für das Neugeborene und den Säugling ist, sondern dass der Stillvorgang und die dadurch bedingte körperliche und emotionale Nähe von grundlegender Bedeutung für eine gute Mutter-Kind-Bindung sind. Diese Bindung ist die Grundlage für eine physisch und psychisch gute Entwicklung des Kindes.

Was aber tun, wenn Mütter wegen einer akuten oder chronischen Erkrankung auf die Einnahme von Medikamenten angewiesen sind? Es werden in **Teil B** diejenigen Arzneimittel be-

sprochen, für die Untersuchungen oder fundierte Einschätzungen hinsichtlich ihrer vorhandenen oder fehlenden Wirkung auf das gestillte Kind vorliegen. Für viele Arzneimittel liegen inzwischen Informationen über das Ausmaß ihres Übertritts in die Muttermilch und die möglichen Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Damit kann die Gefährdung der Gesundheit des Säuglings besser abgeschätzt werden. Auch wenn für viele Medikamente keine Langzeituntersuchungen hinsichtlich einer möglichen Störung der Gesundheit des Säuglings vorliegen – und wahrscheinlich auch nie gemacht werden –, so kann aus den vorliegenden Studien eine verhältnismäßig gute Einschätzung hierzu vorgenommen werden. Eine endgültige Festlegung der Unbedenklichkeit ist jedoch für eine Anzahl von Medikamenten auch deshalb schwierig, weil sich z. B. die Verstoffwechslung der Medikamente bei dem Säugling wie auch die Proteinbindung qualitativ anders verhalten als bei der stillenden Mutter. Das Fortsetzen des Stillens ist bei der Einnahme der meisten Medikamente möglich. Es muss aber immer darauf gedrängt werden, dass der Säugling dann gut beobachtet werden muss, entweder von der Heb-

amme, der Familienhebamme oder der Familien-Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin. Im Zweifelsfall muss unbedingt auch ein Kinderarzt hinzugezogen werden.

Neu aufgenommen wurde die Bewertung einiger Phytopharmaka. Denn entgegen einer verbreiteten Meinung über die generelle Unbedenklichkeit pflanzlicher Wirkstoffe ist diese Einschätzung auch für gestillte Säuglinge nicht immer richtig.

Unser Dank geht an die Leserinnen und Leser des Buches. Sie haben uns mit ihren wertvollen Hinweisen die kontinuierliche Verbesserung des Textes ermöglicht. Wir freuen uns auf weitere Anregungen und Kritik. Unser besonderer Dank geht auch an die Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, namentlich Herrn Dr. Tim Kersebohm, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und für die Berücksichtigung unserer Wünsche.

Im Herbst 2015

Klaus Friese
Klaus Mörike
Gerd Neumann
Adolf Windorfer

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	XIII

TEIL A ARZNEIMITTEL IN DER SCHWANGERSCHAFT

I ENTWICKLUNG, ENTWICKLUNGSSTÖRUNGEN UND FEHLBILDUNGEN

1 Embryonalentwicklung des Menschen	5
1.1 Gametogenese.....	6
1.2 Blastogenese.....	8
1.3 Embryogenese	10
1.4 Fetogenese	14
2 Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen	17
2.1 Sensible Phasen der Entwicklungsperioden.....	17
2.2 Dosis.....	20
2.3 Genotyp.....	20
2.4 Agens.....	21
3 Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster	23
4 Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen.....	24
4.1 Exogene Ursachen.....	24
4.2 Multifaktorielle Ursachen.....	24
4.3 Mutagene Belastungen.....	26
5 Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität	29
5.1 Tierexperimentelle Untersuchungen.....	29
5.2 Retrospektive und prospektive Untersuchungen am Menschen.....	31
5.3 Aussagekraft von Studien am Menschen.....	32
6 Embryotoxizität und Teratogenität beim Menschen	34
6.1 Arzneimittel.....	34
6.2 Stoffwechselerkrankungen	49
6.3 Infektion als Ursache exogener Fruchtschädigungen.....	51
6.4 Umweltbelastungen und Schadstoffe	56
6.5 Ionisierende Strahlen/radioaktive Substanzen	76
7 Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft.....	83
8 Medikamentenmissbrauch und -abhängigkeit.....	85
9 Pränatale Diagnostik im Zusammenhang mit mutagenen, teratogenen sowie fetotoxischen Noxen.....	89

II ARZNEIMITTEL IN DER SCHWANGERSCHAFT – SPEZIELLER TEIL

10	Einführung	97
11	Analgetika, Antirheumatika, Lokalanästhetika, Narkosemittel und Muskelrelaxanzien	100
11.1	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR)	100
11.2	Nichtsaure Analgetika	104
11.3	Andere Nicht-Opioidanalgetika	106
11.4	Opioidanalgetika	106
11.5	Mittel zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen und degenerativer Gelenkerkrankungen	112
11.6	TNF- α -Antagonisten	118
11.7	Lokalanästhetika	120
11.8	Narkosemittel	120
11.9	Muskelrelaxanzien	122
11.10	Tokolytika	123
12	Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	125
12.1	Glucocorticoide (systemisch)	125
12.2	Andere Immunsuppressiva und Immunmodulatoren	127
13	Antiinfektiva	134
13.1	Antibakterielle Mittel	134
13.2	Mittel gegen Pilzinfektionen (Antimykotika)	150
13.3	Mittel gegen virale Infektionen (Virustatika)	155
13.4	Impfstoffe	164
13.5	Malariamittel	165
13.6	Anthelminthika	169
13.7	Desinfizientia, Antiseptika	171
14	Mittel zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	172
14.1	H ₂ -Rezeptor-Antagonisten	172
14.2	Protonenpumpen-Hemmer	173
14.3	Andere Mittel zur Behandlung dyspeptischer Erkrankungen	174
14.4	Laxanzien	175
14.5	Antidiarrhoika	176
14.6	Cholagoga und Gallenwegstherapeutika	176
14.7	Antiemetika und Antivertiginosa	177
14.8	Spasmolytika, Anticholinergika	181
14.9	Venenverödungsmittel	181
14.10	Andere Wirkstoffe zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts	182

15 Mittel zur Beeinflussung der Hämostase.....	184
15.1 Antikoagulanzen	184
15.2 Thrombozytenaggregationshemmer.....	192
15.3 Fibrinolytika.....	195
15.4 Antihämorrhagika (Antifibrinolytika und andere Hämostatika).....	196
16 Mittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.....	197
16.1 Mittel zur Behandlung der Hypertonie	197
16.2 Mittel zur Behandlung der Hypotonie	213
16.3 Mittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz.....	214
16.4 Mittel zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit.....	216
16.5 Durchblutungsfördernde Mittel.....	217
16.6 Mittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika) ..	217
17 Mittel zur Behandlung allergischer Erkrankungen, des Asthma bronchiale und anderer Atemwegserkrankungen.....	223
17.1 Antiallergika.....	223
17.2 Broncholytika und Antiasthmatica.....	226
17.3 Andere Wirkstoffe zur Behandlung allergischer Erkrankungen und des Asthma bronchiale.....	230
17.4 Rhinologika und Sinusitismittel.....	231
17.5 Antitussiva und Expektoranzien.....	231
17.6 Atemanaleptika und Antihypoxämika.....	233
18 Mittel zur Behandlung endokriner und Stoffwechselerkrankungen.....	236
18.1 Antidiabetika und Antihypoglykämika	236
18.2 Mittel zur Behandlung der Adipositas und Appetitzügler.....	242
18.3 Mittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen	242
18.4 Mittel zur Behandlung der Gicht und der Hyperurikämie.....	244
18.5 Mittel zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen.....	247
18.6 Mittel zur Behandlung der Osteoporose.....	249
18.7 Weibliche Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Ovulationsauslöser	251
18.8 Hypophysenhormone, Hypothalamushormone, andere regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe	253
19 Mittel zur Behandlung neurologischer Erkrankungen.....	256
19.1 Migränemittel.....	256
19.2 Antiepileptika.....	258
19.3 Mittel zur Behandlung des Morbus Parkinson und des Restless-Legs- Syndroms, Dopaminagonisten.....	273
19.4 Mittel zur Behandlung der Multiplen Sklerose.....	276
19.5 Antidementiva (Nootropika).....	278
19.6 Cholinergika.....	279
19.7 Andere neurotrope Mittel.....	280

20 Psychopharmaka und andere Zentralnervensystem-wirksame Mittel	281
20.1 Antidepressiva	282
20.2 Antipsychotika (Neuroleptika)	293
20.3 Psychoanaleptika	298
20.4 Hypnotika/Sedativa, Tranquillanzien, Anxiolytika	299
20.5 Entwöhnungsmittel.....	303
20.6 Andere ZNS-wirksame Mittel.....	304
21 Antineoplastische Mittel und Protektiva	306
21.1 Alkylierende Zytostatika.....	307
21.2 Vinca-Alkaloide.....	309
21.3 Podophyllotoxin-Derivate.....	309
21.4 Zytostatisch wirksame Antibiotika	310
21.5 Antimetabolite.....	311
21.6 Platinverbindungen	311
21.7 Aromataseinhibitoren	312
21.8 Andere antineoplastische Mittel und Protektiva	312
22 Mittel zur Behandlung von Hauterkrankungen	315
22.1 Tretinoin-Derivate zur Behandlung der Akne	315
22.2 Topische Dermatika	317
22.3 Andere Mittel zur Behandlung von Hauterkrankungen	319
22.4 Wundbehandlungsmittel.....	321
23 Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung	322
24 Antidota	325
25 Vitamine, Mineralstoffpräparate und Spurenelemente, Antianämika, Fluorid	329
25.1 Vitamine	329
25.2 Mineralstoffpräparate und Spurenelemente, Fluorid.....	332
25.3 Antianämika	333
26 Wehenfördernde Mittel	335
27 Ophthalmika	336
28 Urologika	338

TEIL B ARZNEIMITTEL IN DER STILLZEIT

I BEDEUTUNG DER STILLZEIT, ARZNEITMITELEINNAHME, RISIKOABSCHÄTZUNG

1	Bedeutung der Stillzeit	343
2	Arzneimittel in der Stillzeit	344
3	Risikoabschätzung	346
3.1	Faktoren, die die Arzneimittelkonzentration in der Muttermilch beeinflussen	346
3.2	Kindliche Faktoren, die die Medikamentenwirkung verstärken können..	347
3.3	Möglichkeiten der Risikoabschätzung	347

II ARZNEIMITTEL IN DER STILLZEIT – SPEZIELLER TEIL

4	Einführung	353
4.1	Bewertungskriterien	353
4.2	Empfehlungen der Roten Liste	354
5	Arzneimittelgruppen	355
5.1	Analeptika, Antihypoxämika	355
5.2	Analgetika, Antirheumatika	356
5.3	Anthelminthika	364
5.4	Antiallergika	365
5.5	Antianämika	367
5.6	Antiarrhythmika	367
5.7	Antibiotika/Antiinfektiva	368
5.8	Antidiabetika	380
5.9	Antiepileptika	382
5.10	Antihypertonika	387
5.11	Antikoagulanzen	389
5.12	Antimykotika	390
5.13	Antiparasitäre Mittel (extern/lokal)	392
5.14	Antitussiva, Expektoranzen	392
5.15	Betarezeptorenblocker, Calciumkanalblocker, Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems	393
5.16	Broncholytika, Antiasthmatica	397
5.17	Cholinergika	398
5.18	Corticoide (intern)	398
5.19	Dermatika	399

5.20	Desinfizienzen, Antiseptika.....	401
5.21	Diagnostika und Mittel zur Diagnosevorbereitung.....	402
5.22	Diuretika.....	404
5.23	Entwöhnungsmittel.....	405
5.24	Gichtmittel.....	407
5.25	Gynäkologika.....	408
5.26	Hypnotika, Sedativa.....	408
5.27	Immunmodulatoren.....	410
5.28	Kardiaka.....	412
5.29	Laxanzien.....	413
5.30	Lokalanästhetika, Neuraltherapeutika.....	413
5.31	Magen-Darm-Mittel.....	414
5.32	Migränemittel.....	417
5.33	Mund- und Rachentherapeutika.....	417
5.34	Muskelrelaxanzien.....	418
5.35	Narkosemittel.....	419
5.36	Neuropathiepräparate und andere neurotrope Mittel.....	422
5.37	Ophthalmika.....	422
5.38	Psychopharmaka.....	423
5.39	Schilddrüsentherapeutika.....	434
5.40	Sera, Immunglobuline, Impfstoffe.....	435
5.41	Sexualhormone und ihre Hemmstoffe.....	436
5.42	Thrombozytenaggregationshemmer.....	437
5.43	Tuberkulosemittel.....	438
5.44	Urologika.....	438
5.45	Wundbehandlungsmittel.....	439
5.46	Zytostatika, andere neoplastische Mittel, Protektiva.....	439
5.47	Homöopathische Arzneimittel.....	440
5.48	Phytopharmaka.....	440
5.49	Chinesische Kräutermedizin, Ayurveda-Medizin.....	445
5.50	Sucht- und Genussmittel.....	446

ANHANG

Humangenetische Beratungsstellen.....	471
Beratungsstellen für Arzneimittelanwendung in der Schwangerschaft....	474
Sachregister.....	475
Wirkstoffregister.....	482
Die Autoren.....	491

Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics	FAS	fetales Alkoholsyndrom
ACC	Acetylcystein	FASD	fetale Alkoholspektrumstörung (fetal alcohol spectrum disorder)
ACCP	American College of Chest Physicians	FDA	Food and Drug Administration (Zulassungsbehörde der Vereinigten Staaten)
ACE	Angiotensin-Conversions-Enzym	FI	Fachinformation
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	FMF	familiäres Mittelmeerfieber
ADA	American Diabetes Association	FSH	Follikelstimulierendes Hormon
ADEC	Australian Drug Evaluation Committee	GBS	Gruppe-B-Streptokokken
AFP	Alpha-Fetoprotein	GefStoffV	Gefährstoffverordnung
AGW	Arbeitsplatzgrenzwert	HBCDD	Hexabromcyclododecan
Ap	apothekenpflichtig	HCH	Hexachlorcyclohexan
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	HSV	Herpes-simplex-Virus
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker	IFA	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
AZT	Azidothymidin	i. m.	intramuskulär
BAT	Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert	i. v.	intravenös
BBP	Benzylbutylphthalat	IE	Internationale Einheiten
BGIA	Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit	IHPS	infantile hypertrophe Pylorusstenose
BGW	Biologischer Grenzwert	INN	internationaler Freiname (international nonproprietary name)
BtM	Betäubungsmittel	INR	international normalized ratio
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	ISDN	Isosorbiddinitrat
CMV	Cytomegalie-Virus	ISMN	Isosorbidmononitrat
cOMAT	kanalikulärer multispezifischer organischer Anionentransporter	IU	international units
CT	Computertomographie	IuFT	intrauteriner Fruchttod
DBP	Dibutylphthalat	IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan	KG	Körpergewicht
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft	LCM	lymphozytäre Choriomeningitis
DEET	Diethyltoluamid	LH	luteinisierendes Hormon
DEHP	Diethylhexylphthalat	LMWH	niedermolekulare Heparine (low-molecular-weight heparins)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	MA	Methylamphetamin
DIBP	Diisobutylphthalat	MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
DIHP	Diisoheptylphthalat	MDMA	Methylenedioxy-N-methylamphetamin
DMAC	Dimethylacetamid	M/P-Quotient	Milch/Plasma-Quotient
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug	NICE	UK National Institute of Health and Care Excellence
EBAAP	Ethylbutylacetylaminopropionat	NMH	Niedermolekulares Heparin
ECHA	Europäische Chemikalienagentur	NNRTI	nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
EI	Exposure Index	NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
ENTIS	European Network of Teratology Information Services		
ESC	European Society of Cardiology		
EURAP	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy		

NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika (nicht-steroidale Antiphlogistika)	SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug	SGA	small for gestational age
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie	SLE	systemischer Lupus erythematoses
p. c.	post conceptionem	SPEKT	single photon emission computed tomography
p. m.	post menstruationem	SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
p. o.	post ovulationem	SNRI	(selektive) Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer
PCB	polychlorierte Biphenyle	SSW	Schwangerschaftswoche
PCOS	polyzystisches Ovar-Syndrom	StrlSchV	Strahlenschutzverordnung
PET	Positronenemissionstomographie	Sv	Sievert (SI-Einheit der Äquivalentdosis auf dem Gebiet des Strahlenschutzes)
PETN	Pentaerythryltetranitrat	SVT	supraventrikuläre Tachykardie
PI	Protease-Inhibitor	TBT	Tributylzinn
PTD	<i>p</i> -Toluylen-2,5-diamin	TCDD	Tetrachlordibenzodioxin
PMD	<i>p</i> -Menthan-3,8-diol	TNF	Tumornekrosefaktor
PPD	<i>p</i> -Phenylendiamin	TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
PPHN	persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen	TRH	thyrotropin releasing hormone
PRP	progressive Panenzephalitis	u. a.	und andere
RA	rheumatoide Arthritis	u. v. a.	und viele andere
REACH	EU-Chemikalienverordnung zur Registrierung, Evaluierung und Autorisierung von Chemikalien	UDCA	Ursodesoxycholsäure (Ursodiol)
RDA	recommended dietary allowance	UFH	unfraktioniertes Heparin
RE	retinol equivalents	VPA	Valproinsäure
RLS	Restless-Legs-Syndrom	WHO	World Health Organization
Rp	rezeptpflichtig	ZDV	Zidovudin
RR	relatives Risiko		
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products		

Teil A Arzneimittel in der Schwangerschaft



I Entwicklung, Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen

Gerd Neumann, Klaus Friese

1 Embryonalentwicklung des Menschen	5
2 Gesetzmäßigkeiten bei der Entstehung von Entwicklungsstörungen.....	17
3 Teratogenspezifische Fehlbildungsmuster.....	23
4 Ursachen von Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen.....	24
5 Methoden zur Prüfung auf Embryotoxizität	29
6 Embryotoxizität und Teratogenität beim Menschen	34
7 Arzneimittelgebrauch vor der Schwangerschaft	83
8 Medikamentenmissbrauch und -abhängigkeit	85
9 Pränatale Diagnostik im Zusammenhang mit mutagenen, teratogenen sowie fetotoxischen Noxen	89

1 Embryonalentwicklung des Menschen

Gametogenese ... 6 | Blastogenese ... 8 | Embryogenese ... 10 | Fetogenese ... 14

Die Arzneimittelaufnahme in der Schwangerschaft kann zu pränatalen Entwicklungsstörungen führen, da die Plazenta und die embryonalen Zellen empfindlich auf verschiedene exogene Noxen reagieren. Für das Verständnis der Zusammenhänge pränataler Entwicklungsstörungen und angesichts der Schwierigkeiten, die sich bei einer Risikoabschätzung reproduktionstoxikologischer Effekte ergeben, sind Kenntnisse über die normale menschliche Entwicklung und mögliche Fehlbildungen von großer praktischer Bedeutung.

Jede Embryonalentwicklung, auch die des Menschen, zeigt eine große Variabilität. Die

Zeitangaben für bestimmte Entwicklungsschritte sind daher nur als Mittelwerte zu betrachten. Die Größe der Variabilität hängt vom erreichten Entwicklungsstand ab. Als Richtwerte kann man für den ersten und zweiten Monat etwa \pm eine halbe Woche und für die Fetalzeit \pm eine Woche annehmen. Dabei muss die Entwicklung verschiedener Organe des gleichen Embryos durchaus nicht gleichsinnig verlaufen, d. h., Embryonen mit dem gleichen Befruchtungsalter entwickeln sich nicht notwendigerweise auch gleich schnell. Eine Übersicht über die verschiedenen embryonalen und fetalen Entwicklungsperioden enthält [Tab. 1.1](#).

Tab. 1.1 Embryonale und fetale Entwicklungsperioden. Nach [61]

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

1.1 Gametogenese

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

1.1.1 Spermatogenese

Die Stammzelle der Spermatogenese wird als Spermatogonie bezeichnet. Spermatogonien werden im embryonalen Hoden in der 5. bis 6. Woche post conceptionem (p. c.) zusammen mit den Sertoli-Zellen in die soliden Keimstränge aufgenommen und lagern dort bis zur Pubertät. Erst mit der Pubertät treten die Spermatogonien in die Phase der mitotischen Vermehrung ein. Die Spermatogenese umfasst folgende Perioden:

- Vermehrungsperiode,
- Wachstumsperiode,
- Reifungsperiode.

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

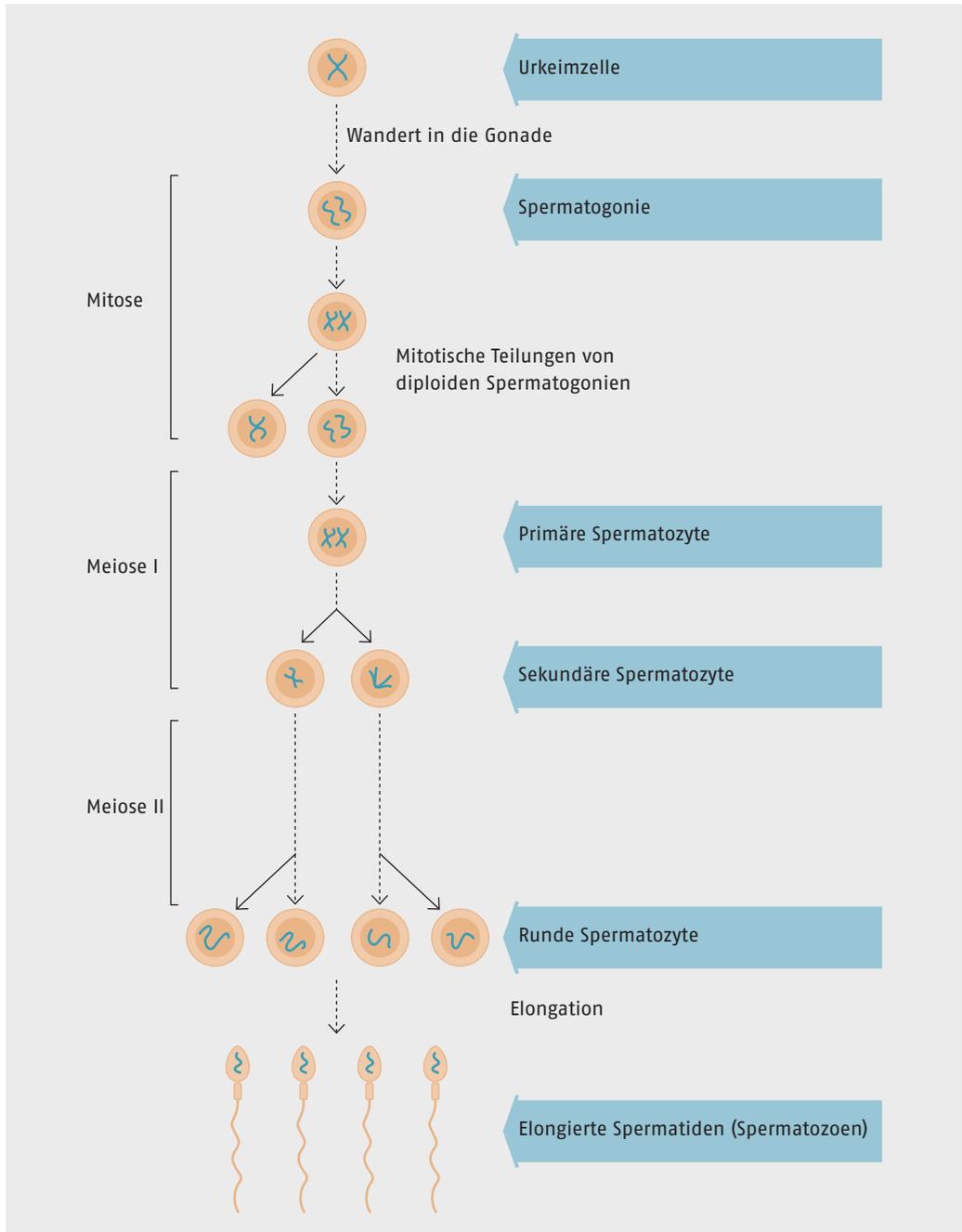
1. Spermatogonie (diploid: 23 als homologe Paare vorhandene Chromosomen),
2. Spermatozyte erster Ordnung (vier Chromatiden),
3. Spermatozyte zweiter Ordnung (zwei Chromatiden),
4. Spermatozoon (ein Chromatid wächst zu einem Chromosom).

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

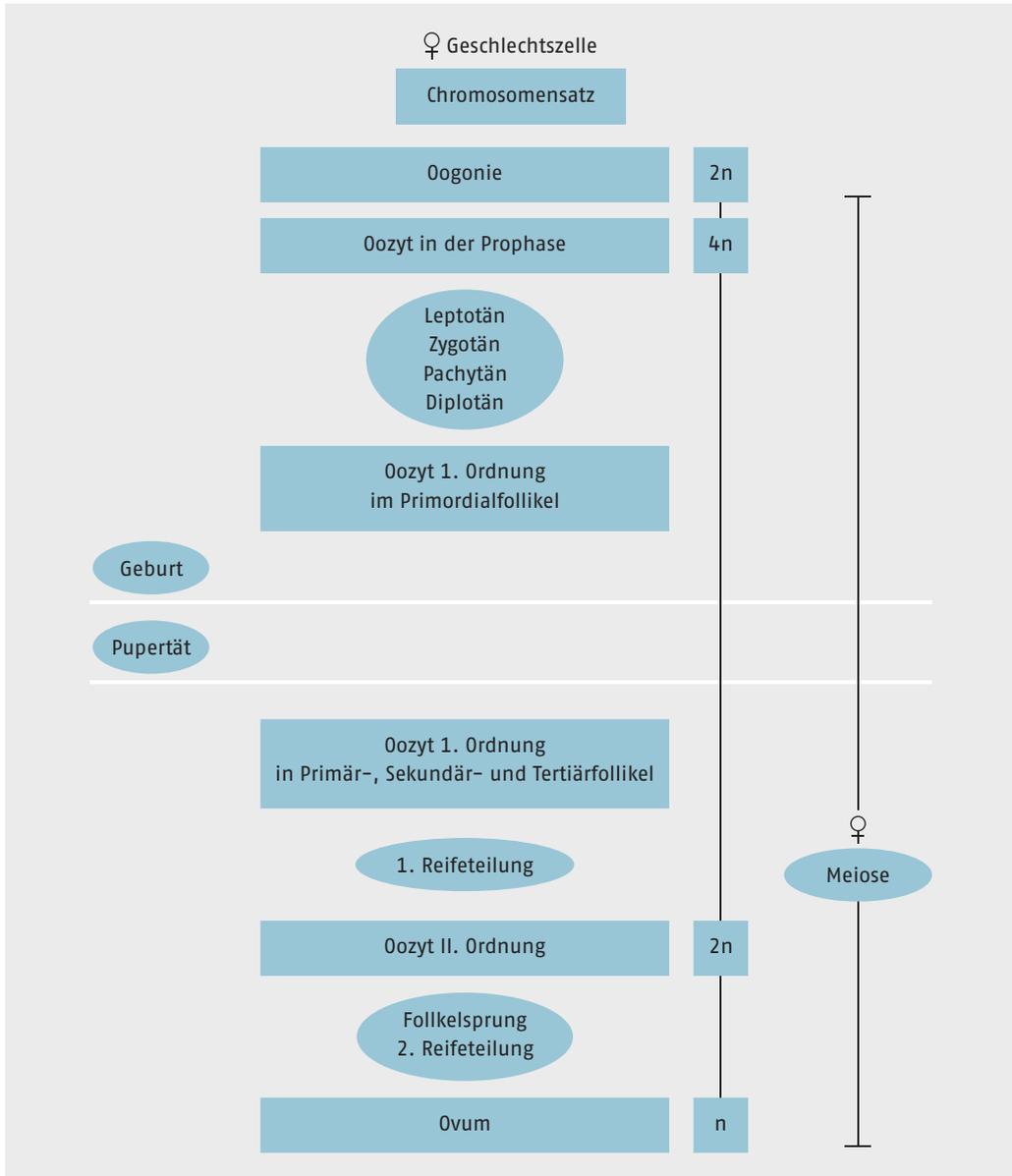
Bei der Spermatogenese entstehen aus einer Stammzelle (Spermatogonie) vier gleichartige Zellen (Spermien); davon sind 50 % männlicher (Y-Chromosom) und 50 % weiblicher Prägung (X-Chromosom). Die Entwicklung von der Spermatogonie bis zum Spermium dauert beim Menschen 64 Tage.

1.1.2 Oogenese

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



• Abb. 1.1 Schematische Darstellung der Spermatogenese beim Mann. Nach [82a]



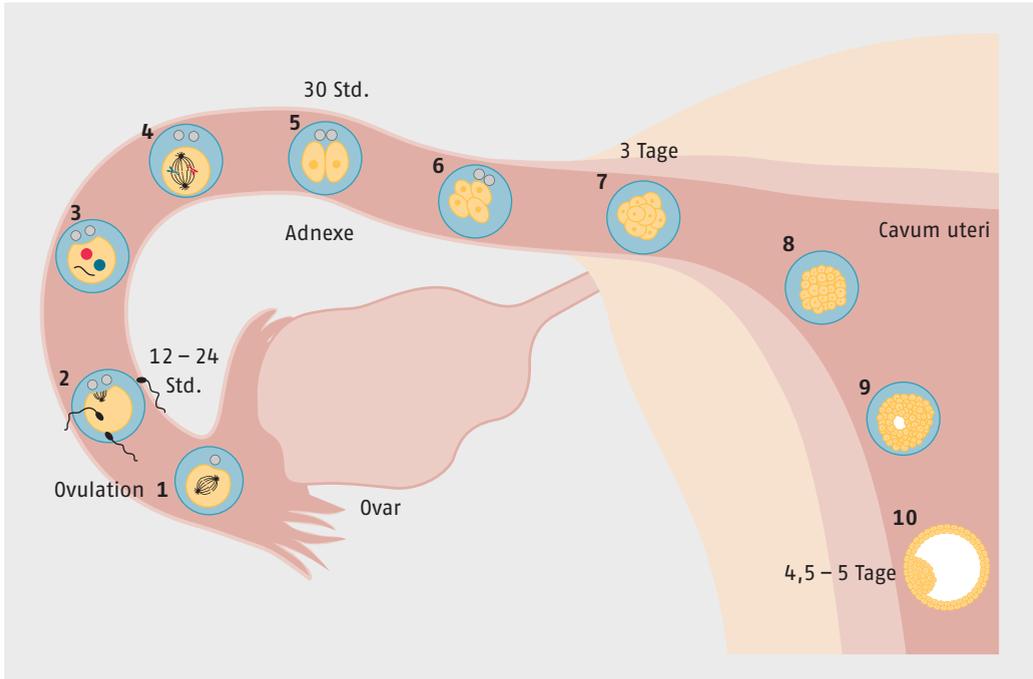
• Abb. 1.2 Chronologische Zuordnung der weiblichen Geschlechtszellenentwicklung. Nach [80a]

1.2 Blastogenese

1.2.1 Erste Entwicklungswoche

Die Befruchtung der Eizelle erfolgt beim Menschen in der Pars anularis der Tube und ist nur in einem Zeitraum von 12 bis 24 Stunden nach der Ovulation möglich. Die aus der Befruchtung

hervorgehende Zygote entwickelt sich durch mitotische Zellteilung weiter (• Abb. 1.3). Hierbei erfolgen sowohl äquatoriale als auch meridionale Teilungen. Nachdem die Zygote das 2-Zell-Stadium erreicht hat, durchläuft sie eine Reihe weiterer Mitosen, sodass die Zellzahl weiter ansteigt. Die Zellen werden mit jeder Furchungs-



● **Abb. 1.3** Ovulation, Fertilisation, Embryonalentwicklung und Tubentransport nach der Ovulation [50]. (1) Expulsion der Oozyte mit 1. Polkörperchen und Spindel in der 2. Metaphase; (2) Spermatozoenpenetration der Oozyte, Bildung des 2. Polkörperchens; (3) Formation des männlichen und weiblichen Pronukleus, Spermatozoenschwanz in Oozytenzytoplasma; (4) Spindel der Metaphase der 1. Teilung; (5) Zweizellstadium; (6) Vierzellstadium; (7) Achtzellstadium; (8) Morula; (9) Blastozyste in der Frühphase der 1. Teilung; (10) Blastozyste im Stadium der Implantation

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

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

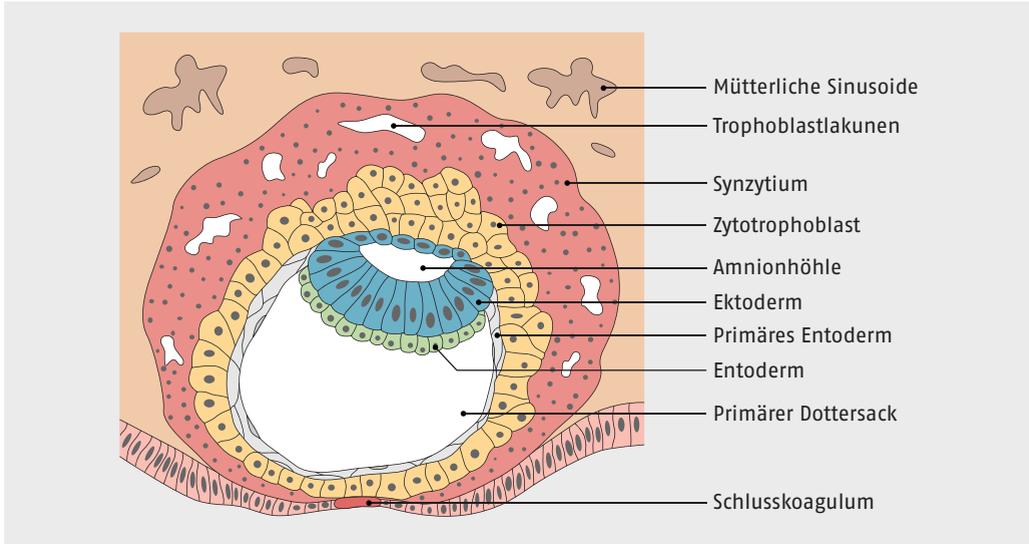
- Trophoblast,
- Embryoblast,
- Exozölon.

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

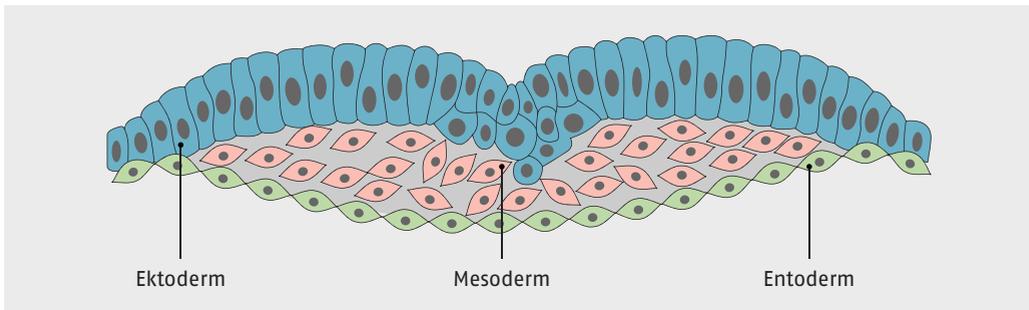
1.2.2 Zweite Entwicklungswoche

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

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



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



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

ein einfacher uteroplazentärer Kreislauf entsteht.

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

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

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

1.3 Embryogenese

Im Anschluss an die Blastogenese, deren Entwicklungsperiode von der Zygote bis zur implantationsreifen Blastozyste reicht, folgt die Phase der Embryogenese. In der dritten Embryonalwoche bilden sich der Primitivstreifen und an seinem kranialen Ende der Primitivknoten aus. Das Zellmaterial aus dem Ektoderm wandert entlang des Primitivstreifens in die Tiefe und bildet die intraembryonale Mesoderm-schicht (●Abb. 1.5).

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

soderm und Entoderm die für jedes Keimblatt charakteristischen Organsysteme.

1.3.1 Dritte Entwicklungswoche

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

1.3.2 Vierte Entwicklungswoche

Das jetzt geschlossene Neuralrohr weist erste **Hirnnerven** und **Ganglien** als nervöse Schaltzentralen auf. Die Somiten sind vollständig vorhanden. Der primitive **Blutkreislauf** schließt sich. Der einfache **Herzschlauch** unterteilt sich jetzt und kontrahiert rhythmisch. Die Anlagen der **Extremitäten** sind als Knospen erkennbar. Kieferwülste bilden sich aus. Eine Augengrube und eine Ohrgrube sind vorhanden. Die primitive **Nierenentwicklung** schreitet weiter fort, die endgültige Niere ist angelegt. Des Weiteren sind Anlagen von Adenohypophyse (Hypophysenvorderlappen), Luftröhre, Pankreas, Magen und Zunge zu beobachten. Die Größe des Embryos beträgt 8 mm.

1.3.3 Fünfte Entwicklungswoche

Das hintere Neuralrohr differenziert sich bereits zum **Rückenmark**. Im **Gehirn** sind nun die wichtigsten Teile angelegt. Im **Auge** differenziert sich die Retina. Pigment tritt auf und die Linsen-

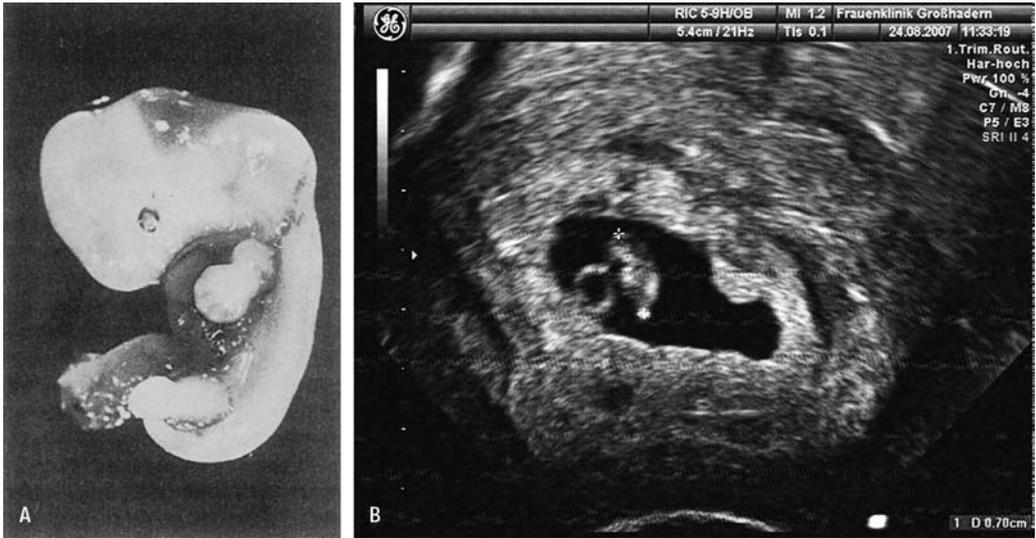
grube hat sich zum Linsenbläschen geschlossen. Die **Blutgefäße** wandern aus dem Rumpf in Kopf und Gliedmaßen ein; dort bilden sich jetzt auch **Muskeln**. In den paddelförmigen vorderen Gliedmaßen werden Gewebsverdichtungen als Vorläufer der Knochen gebildet. In der vorderen Wirbelsäule beginnt die Knorpelbildung. Der **Darm** hat sich in mehrere Abschnitte unterteilt. Die **Haut** bekommt eine zweite Zellschicht. Die **Lunge** verzweigt sich. Als neue Anlagen sind zu beobachten: Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen), Epiphyse (Zirbeldrüse), Harnleiter, primitive Genitalleiste, Gallenblase, Milz und Thymus. Der Embryo ist 14 mm groß (● Abb. 1.6).

1.3.4 Sechste Entwicklungswoche

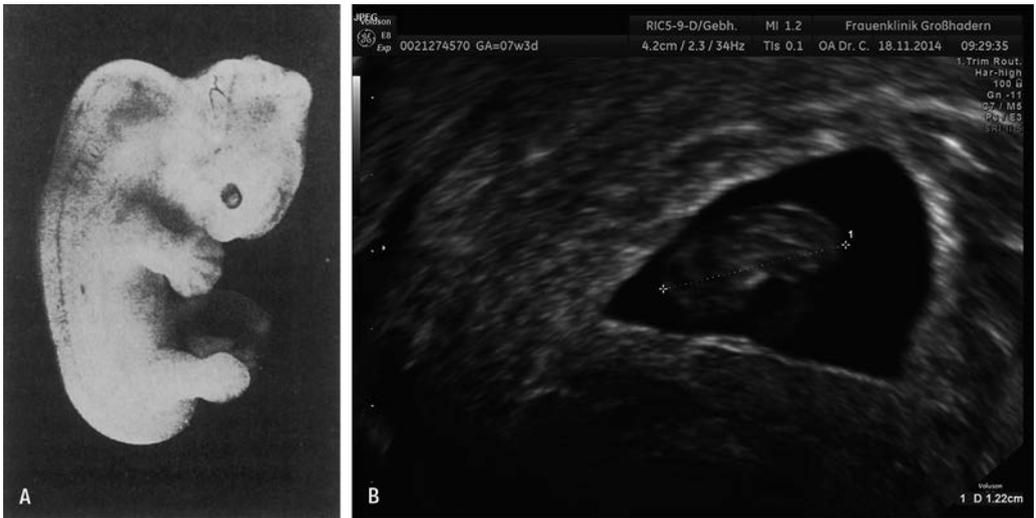
In diesem Stadium dominiert die Kopfentwicklung. Das Vorderhirn wächst stark, Hirnhäute sind angelegt. Der Nervus opticus (Sehnerv) wandert in die Augen ein. Augenlider sind angelegt. Das äußere Ohr ist zu erkennen. Das **Herz** hat nun vier Kammern. Die **Blutbildung** hat sich in die Leber verlagert. In den vorderen **Extremitäten** haben sich die Finger getrennt, während die Zehen erst fast frei sind. Knorpel tritt erstmals in den Gliedmaßen auf, in der Wirbelsäule ist er dagegen schon verbreitet. Ableitende **Genitalgänge** erscheinen; die Urkeimzellen wandern, vom Dottersack herkommend, in die Genitalleisten ein; diese können sich daraufhin zur Keimdrüse entwickeln. Als neue Anlage treten auf: Milchdrüsen, Speicheldrüsen, Mittelohr, Hornhaut des Auges. Der Embryo ist 23 mm groß (● Abb. 1.7).

1.3.5 Siebte Entwicklungswoche

Die ab der 5. Woche vorhandene Schwanzknospe degeneriert jetzt wieder. Die **Zehen** sind frei; in den **Gliedmaßen** beginnt die Verknöcherung. Das **Schädelskelett** entwickelt sich stark. Die **Hauptarterien** verästeln sich. Die **Muskeln** setzen die in der vorhergehenden Woche begonnene Differenzierung fort. Die endgültige **Niere** beginnt mit der Differenzierung. Die definitive **Magenform** ist erreicht. Das Lumen des Zwölffingerdarms ist vorübergehend mit Epithelzellen



• Abb. 1.6 (A) Menschlicher Embryo am Ende der 5. Entwicklungswoche, Länge 14 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 5. Entwicklungswoche (6 + 4 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 7 mm

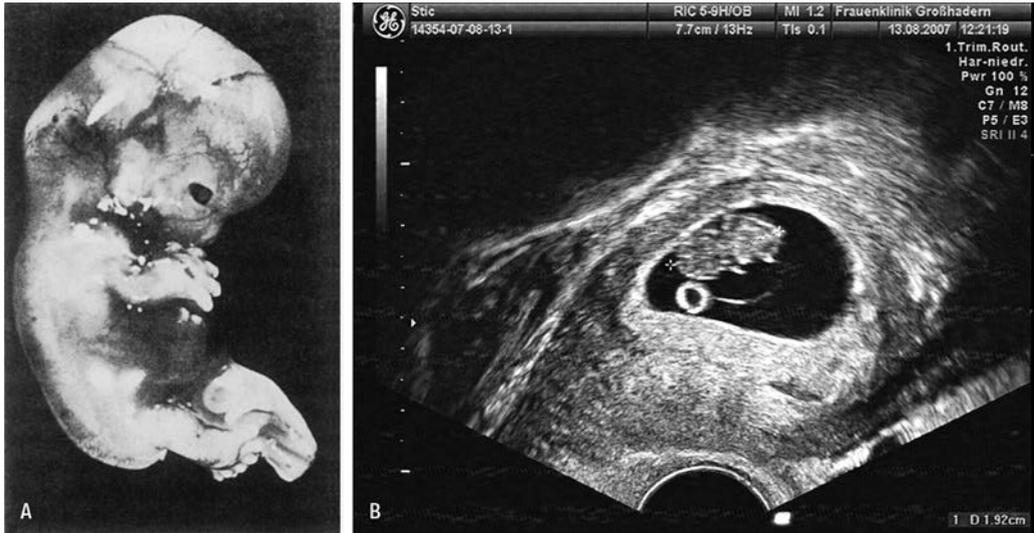


• Abb. 1.7 (A) Menschlicher Embryo am Anfang der 6. Entwicklungswoche, Länge 23 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 6. Entwicklungswoche (7 + 3 SSW p. m.). Scheitelsteißlänge 12 mm

ausgefüllt. (Kann dies nicht rückgängig gemacht werden, so spricht man später von Duodenalstenose oder -atresie, wie sie etwa nach Einwirkung von Thalidomid beobachtet wurde. Auch andere Hohlorgane werden während der Embryonalentwicklung zeitweise verschlossen.) Der Embryo ist nun 3 cm lang (• Abb. 1.8).

1.3.6 Achte Entwicklungswoche

Das Gesicht bildet sich. Im Vorderhirn beginnt die Feindifferenzierung. Die großen Blutgefäße sind in ihrer endgültigen Position. In der vorderen Wirbelsäule beginnt die Verknöcherung. Die Muskeln sind ausgebildet und innerviert. Der Darm zeigt erste Zotten. Erstmals sind Hoden und Eierstöcke zu unterscheiden. Die



• **Abb. 1.8** (A) Menschlicher Embryo in der Mitte der 7. Entwicklungswoche, Länge 30 mm. (B) Menschlicher Embryo in der 7. Entwicklungswoche (8 + 4 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 19 mm

Schilddrüse bildet Follikel. Es tritt ein physiologischer Nabelbruch ein. Anlagen von Lymphknoten und Tastkörperchen treten in Erscheinung. Der Embryo ist 4 cm lang und wiegt 5 Gramm.

Die wichtigsten Entwicklungsschritte während der Embryonalperiode sind in **Tab. 1.2** zusammengefasst.

■ **Tab. 1.2** Die wichtigsten Entwicklungsschritte in der Embryonalperiode [70]

Tage p. c.	Somiten	Länge [mm]	Stadienbeschreibung
14–15	0	0,2	Entwicklung des Primitivstreifens
16–18	0	0,4	Chordafortsatz, Blutinseln im Dottersack
19–20	0	1–2	Intraembryonales Mesoderm voll abgebildet; Primitivstreifen vollständig; Ausbildung der Nabelgefäße und der kranialen Neuralfaltens
20–21	1–4	2,0–3,0	Aufrichtung der kranialen Neuralfaltens und Einsenkung der Neuralrinne; Beginn der Abfaltung
22–23	5–12	3,0–3,5	Neuralrohrschluss im Halsbereich; Neuroporus ant. und post. weit offen; 1. und 2. Schlundbogen; Ausbildung der Herzscherleife
24–25	13–20	3,0–4,5	Kraniokaudale Krümmung; der Neuroporus ant. schließt sich; Augenbläschen vorhanden; Entwicklung der Ohrplakode
26–27	21–29	3,5–5,0	Der Neuroporus post. schließt sich; die Armknospe erscheint; 3 Schlundbögen

▣ Tab. 1.2 Die wichtigsten Entwicklungsschritte in der Embryonalperiode [70] (Fortsetzung)

Tage p. c.	Somiten	Länge [mm]	Stadienbeschreibung
28–30	30–35	4,0–6,0	Der 4. Schlundbogen entsteht; Auftreten der Beinknospen; Ohrbläschen und Riechplakode vorhanden
31–35		7,0–10,0	Armknospen im Paddelstadium; Riechgrübchen eingesenkt; Embryo c-förmig gekrümmt
36–42		9,0–14,0	Finger- und Zehenstrahlen abgegrenzt; Gehirnbläschen deutlich ausgeprägt; die Ohrmuschel entsteht aus den Ohrmuschelhöckern; Beginn des physiologischen Nabelbruchs
43–49		13,0–22,0	Pigmentierung des Auges sichtbar; Trennung der Finger- und Zehenstrahlen; Brustwarzen und Augenlider ausgebildet; die Oberkieferwülste verschmelzen mit den medialen Nasenwülsten bei der Bildung der Oberlippe; physiologischer Nabelbruch auf dem Höhepunkt
50–56		21,0–31,0	Die Extremitäten sind im Ellenbogen und im Knie abgewinkelt; Finger und Zehen getrennt; bereits menschliche Gesichtszüge; der Schwanz bildet sich zurück; physiologischer Nabelbruch ausgeprägt, er kehrt erst am Ende des 3. Monats in die Leibeshöhle zurück

1.4 Fetogenese

Der Zeitraum vom Beginn des 3. Monats p. c. bis zur Geburt wird als **Fetalperiode** bezeichnet. Sie ist hauptsächlich durch das schnelle Größenzunahme des Fetus und die Ausreifung der Organsysteme gekennzeichnet. Es entstehen dadurch kaum noch Fehlbildungen, obwohl zytotoxische Faktoren noch zum Zelluntergang und zu späteren funktionellen Störungen führen können. Verhaltensstörungen und verminderte Intelligenz können somit durch eine Schädigung des Gehirns während der Fetalperiode entstanden sein.

1.4.1 Neunte Entwicklungswoche

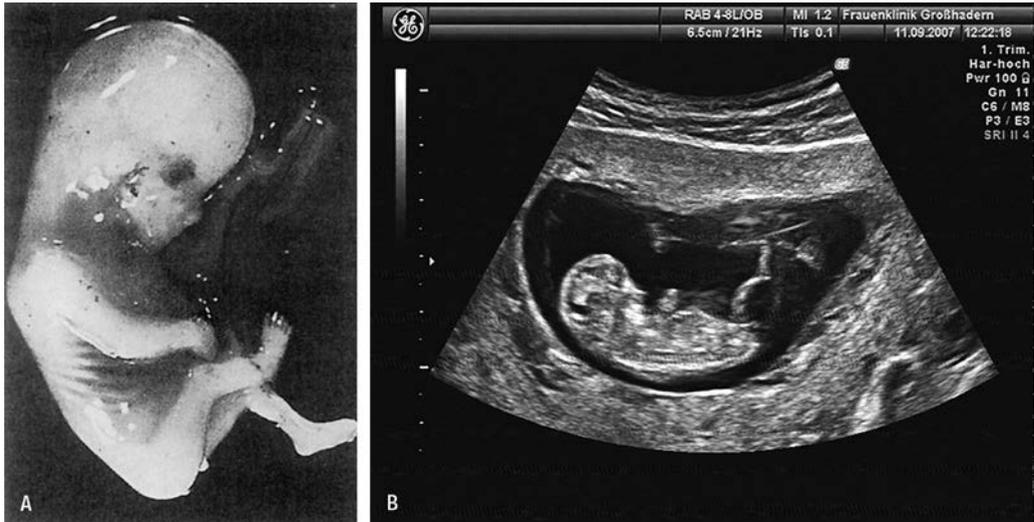
In der 9. Schwangerschaftswoche entwickelt sich das Gesicht, die Augen schließen sich, Mund und Nase treten deutlich hervor. Das Rückenmark ist in seiner Grobstruktur ausgebildet. Es können die ersten Reflexe ausgelöst werden. Die Epidermis ist vielschichtig. Anlagen von Nägeln, Haaren, Zehen und Vagina treten auf, die Niere tritt in Funktion. Der Fetus ist 5 cm lang und wiegt 8 g (●Abb. 1.9).

1.4.2 Zehnte Entwicklungswoche

Der Embryo zeigt nun eine **fetale Gestalt**. Beim äußeren Genitale sind Geschlechtsunterschiede angedeutet. Das **Gehirn** ist in seiner Grobstruktur fertig. Die **Retina** ist vielschichtig. In der **Wirbelsäule** ist die Verknöcherung allgemein. Die meisten **Erythrozyten** sind nun kernfrei. Der **Thymus** ist als lymphatisches Organ erkennbar. **Glatte Muskulatur** tritt auf; damit ist auch der Darm funktionstüchtig. Die definitive Lungenform ist erreicht. Der Darm ist aus der Nabelschnur wieder in die Bauchhöhle zurückgezogen. **Lippen** bilden sich aus. Der Embryo ist 6 cm lang und 14 g schwer.

1.4.3 Zwölfte Entwicklungswoche

Die **Geschlechtsunterschiede** beim äußeren Genitale sind nun deutlich zu erkennen. Ein **Nasenrücken** bildet sich aus. Die **Gallenblase** funktioniert. Im Knochenmark beginnt die **Blutbildung**. Die kindlichen Bewegungen sind jetzt feiner geworden. Der Embryo ist 6 bis 8 cm lang und bis zu 45 g schwer.



• Abb. 1.9 (A) Menschlicher Embryo in der 9. Entwicklungswoche, Länge 5 cm. (B) Menschlicher Embryo in der 9. Entwicklungswoche (10 + 5 SSW p. m.), Scheitelsteißlänge 39 mm

1.4.4 Vierter Monat

Das Gesicht sieht nun „menschlich“ aus. Der Kopf ist erhoben und zeigt erste **Behaarung**, ein Nacken ist ausgebildet. Während bisher der Kopf in der Größe dominierte, wächst jetzt der Rumpf schneller. Die **Muskulatur** wird spontan aktiv. **Schweißdrüsen** sind vorhanden. Auge, Ohr und Nase erreichen ihre typische Organisation. Der Fetus ist bis 15 cm lang und 200 g schwer.

1.4.5 Fünfter Monat

Die kindlichen Bewegungen können nun von der Mutter wahrgenommen werden. Augenbrauen treten in Erscheinung. Die Gliedmaßen erhalten ihre endgültigen Proportionen. Der Fetus ist jetzt 19 cm lang und 460 g schwer.

1.4.6 Sechster Monat bis zur Geburt

In diesen Monaten nimmt der Fetus weiter an Größe und Gewicht zu auf durchschnittlich 52 cm und 3500 g bei einem Kind am regelrechten Entbindungstermin. Dabei wächst vor allem der Rumpf. Ab dem 6. Monat treten die Anlagen der zweiten Zähne auf. Im 7. Monat öffnen sich die Augenlider wieder. Die Blutbildung geht mehr und mehr auf das Knochenmark über,

während sie in der Leber abnimmt. Die Vorderhirnrinde erhält ihre typische Schichtung. Die Retina ist ab dem 7. Monat lichtempfindlich, der Tastsinn funktioniert ab dem 8. Monat, während das Ohr seine Funktion erst nach der Geburt aufnimmt. Der Fetus verhält sich im letzten Schwangerschaftsdrittel, vor allem im letzten Monat, ähnlich einem Neugeborenen.

Die Plazenta nimmt mit dem Fetus an Größe zu. Die am Termin bis auf 14 m² vergrößerte Oberfläche garantiert den Stoffaustausch zwischen Mutter und Fetus. Dabei bleiben die beiden Blutkreisläufe völlig getrennt. Es kann jedoch nicht von einer Plazentarschranke gesprochen werden, da fast alle Stoffe hindurchtreten können. Der Stofftransport ist meist passiv, kann aber auch aktiv sein. Dadurch können unter Umständen beim Fetus wesentlich höhere Plasma- und Gewebsspiegel auftreten als bei der Mutter. Auch Mikroorganismen können über die Plazenta in den Embryo/Fetus übertreten. Neben dem Stoffaustausch ist die zweite Hauptaufgabe der Plazenta die Hormonproduktion, die zur Erhaltung der Schwangerschaft notwendig ist. Gegen Ende der Schwangerschaft treten in der Plazenta degenerative Veränderungen auf; etwa 10 % der Fläche sind dann durch Infarkte funktionsuntüchtig.