

Aus der Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und Geburtshilfe – Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Friese

**Die Pharmakokinetik des Antibiotikums Ertapenem,
des Thrombinhemmers Lepirudin und von Acrylamid
in einem In – vitro – Perfusionsmodell
der menschlichen Plazenta**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades des Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annette Hofmann
aus Erlangen
2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter

Prof. Dr. Dr. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter

Priv.Doiz. Dr. Dr. Erwin Strobel

Prof. Dr. Hubert Elser

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter**

Dekan

Prof.Dr.med.Dr.h.c. M.Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung 29. 01. 2009

In Liebe meinen Eltern,

In respektvoller Dankbarkeit

*meinem großherzigen Doktorvater Prof. Dr. med. Dr.med habil. E. R. Weissenbacher
und Herrn Prof. Dr. habil. H.K. Spitzbart, der in geduldiger Unnachgiebigkeit und mit
wertvollen Ratschlägen meine Doktorarbeit mitbetreute und völlig unerwartet zur
großen Betroffenheit Aller kurz vor Erlangung meiner Promotion verstarb.*

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft.....	7
1.2	Schadstoffe in Lebensmitteln in der Schwangerschaft.....	8
1.3	Überblick über die Entwicklung der verschiedenen Perfusionsmodelle	9
2	Grundlagen	11
2.1	Plazenta.....	11
2.1.1	Aufbau, Aufgaben und Transportvorgänge	11
2.1.2	Transportvorgänge	12
2.2	Antibiotika in der Schwangerschaft.....	13
2.3	Schadstoffe in Lebensmitteln in der Schwangerschaft.....	14
2.3.1	Acrylamid in der Schwangerschaft.....	15
2.4	Thromboembolische Erkrankungen in der Schwangerschaft.....	16
2.4.1	Heparin	18
2.4.2	Niedermolekulares Heparin.....	18
2.5	Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit.....	20
3	Material und Methodik	22
3.1	Perfusionsapparatur	22
3.2	Perfusionsmedium	24
3.3	Plazenten und Durchführung der Untersuchungen	25
3.4	Zu prüfende Substanzen	33
3.4.1	Ertapenem	34
3.4.2	Acrylamid.....	36
3.4.3	Lepirudin.....	38
4	Ergebnisse	42
4.1	Ergebnisse.....	44

4.1.1	Perfusion mit Ertapenem (Invanz)	44
4.1.2	Perfusion mit Acrylamid	59
4.1.3	Maternale und Fetale Werte in einer Abbildung	62
4.1.4	Transferverhalten von Ertapenem und Acrylamid	63
4.1.5	Perfusion mit Lepirudin (Refludan)	65
5	Diskussion	74
5.1	Plazentaperfusionsversuche.....	74
5.2	Ertapenem in der Schwangerschaft.....	76
5.3	Acrylamid in der Schwangerschaft	78
5.4.	Lepirudin in der Schwangerschaft	79
6	Zusammenfassung.....	84
7	Anhang	86
7.1	Errechnete Werte und Tabellen von Ertapenem, Acrylamid und Lepirudin.....	86
7.1.1	Ertapenem CMA: 62,5 mg/l Perfusionslösung	86
7.1.2	Ertapenem CMA: 125 mg/l Perfusionslösung	87
7.1.3	Ertapenem (Invanz) CMA: 250 mg/l Perfusionslösung	87
7.1.4	Ertapenem (Invanz) CMA: 500 mg/l Perfusionslösung	88
7.1.5	Ertapenem (Invanz) CMA: 750 mg/l Perfusionslösung	88
7.1.6	Ertapenem (Invanz) CMA: 1000 mg/l Perfusionslösung	89
7.1.7	Ertapenem (Invanz) CMA: 1250 mg/l Perfusionslösung	89
7.1.8	Ertapenem (Invanz) CMA: 1500 mg/l Perfusionslösung	90
7.1.9	Ertapenem (Invanz) CMA: 1750 mg/l Perfusionslösung	90
7.1.10	Ertapenem (Invanz) CMA: 2000 mg/l Perfusionslösung	91
7.1.11	Acrylamid CMA: 1000 ng/ml Perfusionslösung	91
7.1.12	Acrylamid CMA: 1240 ng/ml Perfusionslösung	92
7.1.13	Acrylamid CMA: 1150 ng/ml Perfusionslösung	92
7.1.14	Lepirudin CMA: 150 ng/ml Perfusionslösung.....	93
7.1.15	Lepirudin CMA: 1500 ng/ml Perfusionslösung	94
7.1.16	Lepirudin CMA: 15000 ng/ml Perfusionslösung	95
7.2	Die Lepirudinbestimmung erfolgte mittels Ecarin – Gerinnungszeit (ECT).....	96
8	Literaturverzeichnis	98
9	Tabellenverzeichnis	110

10	Abbildungsverzeichnis	113
11	Abkürzungsverzeichnis	115
12	Danksagung.....	116
13	Curriculum Vitae.....	117

Einleitung

Mutter und Kind sind während der Schwangerschaft und Peripartalzeit unterschiedlichen Risiken ausgesetzt. So sind in dieser Zeit das Infektionsrisiko wie auch die Gefahr für die Entwicklung einer venösen Thrombose erhöht. Neben den uterinen Infektionen wie Amnioninfektionssyndrom, Endometritis puerperalis sowie Abortus febrilis sind vor allem auch die Harnwegsinfektionen zu nennen. In der Schwangerschaft auftretende Pollakisurie, eine durch das Corpus luteum bedingte Dilatation der Ureteren, Schwangerschaftsdiabetes, Abnahme der bakteriostatischen Eigenschaften des Urins und eine durch Hyperemesis gravidarum verursachte Dehydratation begünstigen eine Keimmaszension und damit eine Infektion der ableitenden Harnwege. Infektionen gelten als Verursacher von vorzeitiger Wehentätigkeit, vorzeitigem Blasensprung, des bereits oben genannten Amnioninfektionssyndroms und tragen oft entscheidend zur Morbidität und Mortalität von Mutter und Kind bei.

In der Schwangerschaft und Wochenbett besteht gegenüber den Nichtschwangeren ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung venöser Thromboembolien, insbesondere dann, wenn in der Anamnese der Patientin bereits eine Thrombose vorliegt. Durch den Druck auf die untere Hohlvene (Vena cava) sowie den verminderten Druck, mit dem das Blut in der Schwangerschaft durch das große Kreislaufsystem gepumpt wird, treten bei schwangeren Frauen im Vergleich zu Nichtschwangeren häufiger Venenerkrankungen auf. Dadurch können Krampfadern, Hämorrhoiden, in schweren Fällen Thrombosen an oberflächlichen Venen (Thrombophlebitis) oder tiefe Venenthrombosen entstehen.

Sowohl das Auftreten einer Infektion während der Schwangerschaft als auch das erhöhte Risiko der Entwicklung einer thromboembolischen Erkrankung fordern eine medikamentöse Therapie in Form von Antibiotika und Antikoagulantien. Aber nicht nur Erkrankungen und ihre Therapie während der Schwangerschaft bergen Risiken für Mutter und Kind, sondern im weiteren Sinne auch die Ernährungsgewohnheiten während dieser Zeit. Neben den schädlichen Giften wie Alkohol und Nikotin sollten Fastfood, Konservierungs-, Farb-, und Aromastoffe in hohen Dosen vermieden werden. In den letzten Jahren ist Acrylamid vermehrt in die Schlagzeilen geraten,

nachdem es von schwedischen Wissenschaftlern in unterschiedlichen Lebensmitteln gefunden wurde.

1.1 Medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft

Eine medikamentöse Therapie in der Schwangerschaft kann sich schädigend auf den kindlichen Organismus auswirken. Die unerwünschten Folgeschäden können sich in ganz unterschiedlicher Weise manifestieren, sei es durch Teratogenität der Substanz selbst, drohenden Abort, Wachstumsstörungen des Embryos oder Feten, hämatologische Alterationen, metabolische Störungen oder durch mangelhafte Entwicklung des Gehirns. Dennoch ist es häufig unerlässlich, aus mütterlichen oder fetalen Indikationen, zum Beispiel zum Erhalt der Schwangerschaft, Medikamente zu verabreichen. Daher ist es von größter Wichtigkeit, Kenntnisse über die Auswirkungen eines Medikaments, welches der Mutter gegeben wurde, auf den Feten zu gewinnen. Die schädlichen Auswirkungen korrelieren mit dem Ausmaß des Übertritts des Medikaments vom mütterlichen in den embryonalen oder fetalen Kreislauf. Die Menge des Übertritts des verabreichten Medikamentes von Mutter zu Kind ist zum einem abhängig von der Passierbarkeit der Plazenta, welche als Barriere den mütterlichen vom kindlichen Kreislauf trennt, jeweils für die betreffende Substanz. Zum anderen beeinflussen die mütterliche Pharmakokinetik, die während der Schwangerschaft Änderungen unterworfen ist, wie auch die embryo - fetale Pharmakokinetik die Medikamentenwirkung auf den Feten (154). Für die Wirkungsweise der Arzneimittel während der Schwangerschaft treffen dieselben Dosis - Wirkungs - Beziehungen zu, wie sie in der Pharmakologie allgemein üblich sind. Bezüglich der embryo - fetotoxischen Wirkungen herrscht eine Dosisabhängigkeit, wobei die Dosis - Wirkungskurven bei teratogenen Schäden unterschiedlich hoch ansteigen, zum einem abhängig davon, um welches teratogenes Agens (chemisch: Arzneimittel, Genuss - und Rauschmittel, physikalisch: z.B. Röntgenstrahlen) es sich handelt, zum anderen abhängig vom Zeitpunkt und der Art der Verabreichung sowie vom Genotypus und anderen hereditären Ursachen. Arzneimittel sind immer dann als gefährlich einzuschätzen,

wenn der embryotoxische Dosisbereich unterhalb dem therapeutischen Dosisbereich für die Mutter liegt. In Rücksicht auf die Dosisabhängigkeit der embryotoxischen Wirkungen ist stets die kleinste wirksame Medikamentendosis auszuwählen. Die Empfänglichkeit für Teratogene richtet sich unter anderem aber auch nach der bereits oben erwähnten genetischen Konstitution des Fetus. Sie ist im wesentlichen dafür verantwortlich, wie der Fetus auf die exogenen Noxen reagiert. Individuell unterschiedliche Reaktionen sind auch bei den Pharmaka bekannt, so können erbliche Polymorphismen in Genen von Enzymen des Arzneimetabolismus, oder erbliche Varianten in Genen von Arzneimitteltransportern im Membransystem, oder auch genetische Varianten in den Zielstrukturen (z.B. Adrenorezeptoren) erheblich das Ausmaß der Medikamentenwirkung bestimmen. Die unterschiedlichen Reaktionen auf exogene Schadstoffe können aber auch auf einer exogenen Ursache beruhen, zum Beispiel auf einer ungleich günstigen Implantationsstelle im Uterus. Annähernd alle exogenen Noxen sowie ihre Metaboliten erreichen den Embryo und Fetus, da die Plazenta für diese meist niedermolekularen Stoffe durchlässig ist und somit keine wirkungsvolle Barriere darstellt.

1.2 Schadstoffe in Lebensmitteln in der Schwangerschaft

Aber nicht nur Medikamente (8), die während der Schwangerschaft verabreicht werden, sondern auch Schadstoffe in Lebensmitteln, die eine Schwangere zu sich nimmt, können eine Gefahr für das werdende Kind bedeuten. Für deren materno - fetalen Übertritt gelten die gleichen Voraussetzungen und Verhältnisse wie für die oben erwähnten Medikamente.

1.3 Überblick über die Entwicklung der verschiedenen Perfusionsmodelle

Zur Untersuchung der Plazentapermeabilität entwickelten sich ganz unterschiedliche Forschungsmodelle (11, 128). So versuchte man die Untersuchungsergebnisse von Tierversuchen, bei denen den Muttertieren Testsubstanzen verabreicht wurden, welche nach bestimmten Zeitabständen im fetalen, beziehungsweise im neugeborenen Organismus nachgewiesen wurden, auf den Menschen zu übertragen. Auch wenn hierbei Tierarten gewählt wurden, deren Plazenta dem Aufbau einer menschlichen Plazenta sehr ähnlich war, sind die gewonnenen Forschungsergebnisse von Tieren nur bedingt auf den Menschen übertragbar, da zum einen die strukturellen Unterschiede der Nachgeburt innerhalb der verschiedenen Tierarten schon erheblich variieren, zum anderen Aufbau und Funktion der Plazenta von Mensch und Tier zu sehr differieren. Versuche zur Plazentapermeabilität an Schwangeren sind aus ethischen Gründen nicht vertretbar . Es können außerdem nur Medikamente geprüft werden, deren Verabreichung unter der Geburt indiziert ist (100, 128, 154). Eine seit Jahrzehnten etablierte Methode besteht in der Anwendung von in - vitro - Modellen, mit deren Hilfe vielfältigste Substanzen bereits untersucht wurden (9, 48, 49, 54, 95, 109, 110, 156, 161). Bereits Anfang des 20. Jahrhundert war es schon möglich, mit Apparaturen eine in - vitro - Plazentaperfusion durchzuführen.

Viele wissenschaftliche Arbeitsgruppen machten die Plazentaperfusion zu ihrem Forschungsthema. So setzen sich zum Beispiel KÜSTNER und SIEDENTOPF 1929 in ihrer „Untersuchung über die Biologie und Pharmakologie der Plazenta“ (97), oder VARANGOT und THOMAS 1949 mit den Apparaturen zur Perfusion des fetalen Kreislaufs der ganzen Plazenta auseinander (168), wobei in den ersten Jahren nur der fetale Kreislauf imitiert werden konnte. In Anlehnung an LINDBERGH, der eine Apparatur zur Perfusion ganzer Organe entwickelte, arbeiteten CHESLEY und MC FAUL, später LEVITZ, CONDON und DANCIS mit den fetalen Gefäßen nur eines Kotyledons. (32, 100). KRANTZ entwickelte eine Methode, wobei der intervillöse Raum der gesamten Plazenta mittels 103 Polyethylenröhrchen, die mütterlichen Spiralarterien repräsentierend, perfundiert wurde. Diesem Beispiel folgten andere

Autoren, wobei ROURKE, RICE und NESBITT als wichtigste Vertreter zu erwähnen sind (16, 27, 32, 65, 77, 122, 123, 129, 167, 139, 140, 145). Als einer der Ersten, die sich auch um die Nachahmung des mütterlichen Kreislaufs bemühten sind KRANTZ et al. 1959 und GOERKE 1961 zu nennen. GOERKE stellte den mütterlichen Kreislauf durch einen kontinuierlichen Perfusatfluss über die Dezidualplatte dar, ohne in den intervillösen Raum vorzudringen (60, 94). Bei beiden Autoren erfolgte die Perfusion der fetalen Seite von den Umbilikalgefäßen. Bei PANIGEL, der sich seit 1962 ebenfalls mit der Methodik der in – vitro - Plazentaperfusion beschäftigte, wurden statt der gesamten Plazenta die Arterie und Vene eines isolierten Kotyledons sowie die korrespondierenden Spiralarterien kanüliert (129, 180). Gemeinsam mit SCHNEIDER und DANCIS wurde das Verfahren von PANIGEL vereinfacht, indem zwei Glaskanülen durch die Basalplatte hindurch in den intervillösen Raum vorgeschoben wurden (152).

Diese grundlegende Technik wurde von vielen Wissenschaftlern weltweit aufgenommen, modifiziert und ergänzt. So arbeitete das Team um LEICHTWEISS mit 5 Zuflussschläuchen auf der maternalen Seite und stark reduzierten Drücken und Volumina von 3,2 ml/min. In der vorliegenden Arbeit wird das modifizierte Modell der beidseitigen blutfreien Perfusion eines menschlichen Kotyledons übernommen, und der Übertritt von drei Substanzgruppen untersucht, allerdings mit Perfusionsvolumina von 5 ml/min sowohl auf der maternalen wie auf der fetalen Seite (10, 20, 21, 22, 24, 39, 86, 87, 90, 98, 129, 132, 133, 150, 180). Bei den zu prüfenden Substanzen in der vorliegenden Arbeit handelt es sich um das Antibiotikum Ertapenem, das rekombinante Hirudin (r – Hirudin) Lepirudin, und Acrylamid.

2 Grundlagen

2.1 Plazenta

2.1.1 Aufbau, Aufgaben und Transportvorgänge

Bei Bildung und Einnisten der Plazenta beim Menschen und den meisten Säugetieren wird der Embryo vom Chorion umhüllt, welches über die Nabelschnur mit dem Embryo in Verbindung steht. Der Chorionsack selbst in der Gebärmutter liegend, ist mit dem größten Teil seiner Oberfläche in engstem Kontakt mit der Gebärmutterschleimhaut. Diese materno – fetale Verbindung, bestehend aus Chorion und Endometrium (Dezidua basalis) bildet die Plazenta. Die Plazenta ist zwei voneinander getrennten Kreisläufen angeschlossen, dem mütterlichen und dem kindlichen Kreislauf, welche nicht durch eine einheitliche Membran getrennt werden, sondern durch verschiedene funktionelle morphologische Gewebeschichten (Basalmembran, Synzytiotrophoblast, fetales Kapillarendothel). Die Plazenta übernimmt vielfältige Funktionen aller in ihrer Entwicklung noch nicht abgeschlossenen und daher noch nicht funktionstüchtigen fetalen Organe, wie zum Beispiel: Sauerstoffversorgung, renale Ausscheidung, metabolische Aufgaben der Leber, Regulierung des Wärmehaushaltes, Blutbildung, weiterhin übernimmt sie immunologische und endokrine Aufgaben, letztlich fungiert sie als Austauschorgan zwischen Mutter und Kind (10, 88, 99). Bei der Geburt hat die Plazenta eine Scheibenform von ca. 20 cm Durchmesser, ca. 3cm Dicke und wiegt durchschnittlich 500g. Die Chorionplatte als Anteil der Plazenta fetalis ist die dem Kind zugewandte Seite der Plazenta, von ihr geht die Nabelschnur ab. Von der uterinen Seite der Chorionplatte entspringen die Zottenstämme, die sich in ca. 200 Zottenbäumchen verzweigen und zur Basalplatte der Dezidua ziehen um sich dort als Haftzotten zu verankern, wobei sie zahlreiche Zottenäste nach allen Seiten abgeben (10, 88). Eine Ansammlung von Zottenstämmen wird zu einem Kotyledon, einem gut abgegrenzten Plazentalappen, zusammengefasst. Zwischen den Zottenstämmen und der

Basalplatte, dem mütterlichen Anteil der Plazenta, wird der intervillöse Raum vom mütterlichen Blut umspült, welches aus den gewundenen Spiralarterien, die durch die Basalplatte hindurchtreten, ausströmt. Im Laufe der Schwangerschaft bildet die Dezidua basalis die Deziduasepten aus, die sich als auf der Basalplatte stehende Zellsäulen präsentieren, welche in den intervillösen Raum hineinragen, ohne die Chorionplatte zu erreichen. So bleiben die benachbarten Kotyledonen über den intervillösen Raum miteinander in Verbindung stehen. Die Deziduasepten bestehen aus Dezidualzellen und Trophoblastzellen. Der größte Teil des intervillösen Blutstromes geht über die Endometriumvenen in den mütterlichen Kreislauf zurück. Es wird von einer Plazenta hämochorialis gesprochen, da das mütterliche Blut direkt die Chorionzotten umspült. Die Plazenta maternalis ist rau, da die Kotyledone sich auf ihr als leicht erhabene Areale abbilden. Die mütterliche Seite wird von einer dünnen Schicht aus Dezidua basalis überzogen. Die fetale Seite der Plazenta, gebildet von der Chorionplatte ist glatt, ohne Kotyledonenstruktur und wird von der Chorionhaut überzogen. Darunter sind die sich von der Nabelschnur sternförmig ausbreitenden Choriongefäße in Form von Arterien und Venen zu erkennen (88, 102, 113).

2.1.2 Transportvorgänge

Hauptort des transmembranösen Stoffaustauschs sind die Zotten. Dafür stehen verschiedene Transportmechanismen zu Verfügung. Die einfache Diffusion erfolgt entlang eines Konzentrationsgradienten. Auf diese Weise treten vor allem Wasser, Sauerstoff, einzelne Vitamine, Medikamente von der mütterlichen auf die kindliche Seite, in umgekehrter Richtung gilt dieser Transport vor allem für Kohlendioxid, Bilirubin, Harnstoff und Bikarbonat. Das Ausmaß der einfachen Diffusion ist umgekehrt proportional zur Molekülgröße. Der erleichterten Diffusion steht ein Trägermolekül für das zu transportierende Molekül zur Verfügung, das Ausmass des Transportes ist an die verfügbare Menge von Carrier - Molekülen gebunden. Bei beiden Transportformen wird keine Energie verbraucht. Bei dem aktiven energieverbrauchenden Transport werden die Substanzen ebenso an Transportmoleküle gekoppelt, bei Bedarf auch entgegen eines

Konzentrationsgefälles. Aminosäuren und Elektrolyte werden so transportiert. Die hauptsächliche Transportform für hochmolekulare Substanzen wie Proteine, Fette und Immunglobulin G ist die Pinozytose. Immunglobulin G gelangt unversehrt in den fetalen Kreislauf. Viren und Bakterien treten via Diapedese durch die Plazentaschranke. Der Transfer aller Substanzen hängt aber vor allem auch von physikalischen - chemischen Eigenschaften ab, wie zum Beispiel Molekulargewicht, Plasmaeiweißbindung, pH – Wert, Lipidlöslichkeit, Ionisationsgrad und Metabolisierbarkeit (23, 24, 151).

2.2 Antibiotika in der Schwangerschaft

Die medikamentöse Therapie mit Antibiotika ist mit vielen verschiedenen Risiken verbunden, einmal für den Zeitraum der Gravidität selbst, darüber hinaus aber auch für die spätere Entwicklung von Mutter und Kind. Die unerwünschten Folgeschäden für das werdende Kind können sich in ganz unterschiedlicher Weise manifestieren, sei es durch die Teratogenität der Substanz selbst, drohenden Abort, Wachstumsstörungen des Embryos oder Feten, hämatologische Alterationen, metabolische Störungen oder durch mangelhafte Entwicklung des Gehirns. Die mütterlichen Nebenwirkungen und Folgeschäden für die Schwangere weichen nicht von denen der Nichtschwangeren ab. Vom medizinischen Standpunkt aus sollte deshalb Zurückhaltung in der Gabe von Antibiotika und Medikamenten während der Schwangerschaft geübt werden (89, 121). Dennoch ist es häufig unerlässlich aus mütterlichen oder fetalen Indikationen, z.B. auch zum Erhalt der Schwangerschaft, Medikamente zu verabreichen. Nutzen und Risiken müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Entscheidend sind hier Wahl und Dosierung der jeweiligen Pharmaka. Therapeutisch wirksame Spiegel im mütterlichen wie auch fetalen Serum stehen der strengen Vermeidung toxischer Konzentrationen gegenüber. Die Teratogenität eines Medikamentes ist unter anderem abhängig vom Substanztyp, von Dosierung, von Dauer und Zeitpunkt der Applikation, wie vom Genotyp und anderen erblichen Einflussgrößen. Genaue Kenntnisse eines der Schwangeren gegebenen Pharmakons bezüglich möglicher Auswirkungen für Mutter und Kind sind

daher unbedingt notwendig. Die Folgen für das Kind korrelieren größtenteils mit dem Ausmaß des Übertritts des Medikamentes vom mütterlichen in den kindlichen Kreislauf (diaplazentarer Transfer), dessen trennende Barriere die Plazenta darstellt. So ist die Berechnung der Transferrate auch relevant hinsichtlich der Beurteilbarkeit der Pharmakokinetik eines Antibiotikums. Bei einer Therapie in graviditate müssen die Veränderungen der mütterlichen wie auch der embryo - fetalen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik berücksichtigt werden. Veränderungen dieser Einflussgrößen in der Schwangerschaft ergeben sich für den mütterlichen Organismus durch das vermehrte Blutvolumen, wie durch eine erhöhte renale Elimination, beides führt zu einer deutlich niedrigeren Serumkonzentration des verabreichten Antibiotikums. Die Pharmakokinetik des embryo - fetalen Mechanismus ist abhängig von der Plazentagängigkeit des jeweiligen Medikamentes, vom Verteilungsvolumen, welches wiederum vom Gestationsalter der Frucht abhängig ist, sowie von einer potentiell geringeren Eiweißbindung, welche zu unterschiedlich großen Anteilen zu einem nicht gebundenem therapeutisch wirksamen Medikament führt. Die fetale Hämodynamik mit ihren Umgehungskreisläufen der Leber und Lunge via Ductus venosus und Ductus arteriosus wie Foramen ovale sind in die Überlegungen mit einzubeziehen. Das in unserer Arbeit vor allem auf seine Plazentagängigkeit untersuchte Antibiotikum Ertapenem (Invanz) unterliegt bislang einer strengen Indikationsstellung in der Schwangerschaft und einer Kontraindikation der Stillzeit.

2.3 Schadstoffe in Lebensmitteln in der Schwangerschaft

Aber nicht nur Medikamente, die während der Schwangerschaft verabreicht werden, sondern auch Schadstoffe in Lebensmitteln, die eine Schwangere zu sich nimmt, können eine Gefahr für das werdende Kind bedeuten. Für deren materno - fetalen Übertritt gelten die gleichen Voraussetzungen und Verhältnisse wie für die oben erwähnten Medikamente.

2.3.1 Acrylamid in der Schwangerschaft

In der vorliegenden Arbeit wird das in einer Maillardreaktion entstehende Acrylamid, das beim Erhitzen von Stärken beim Backen, Rösten, Grillen und Frittieren entsteht, auf seine Plazentagängigkeit untersucht. Der wichtigste Ausgangsstoff für Acrylamid in Lebensmitteln ist die Aminosäure Asparagin, vorkommend vor allem in Kartoffeln und Getreide; Zuckermoleküle wie z.B. Fructose und Glucose fördern die Acrylamidbildung, welche bereits bei 120° C beginnt und bei 170° - 180° C sprunghaft ansteigt. Es reicht hierbei auch eine dünne, trockene Schicht, wie beispielsweise die gebräunte Oberfläche von Pommes Frites oder eine Brotkruste, deshalb enthalten Pommes Frites, Kartoffelchips, Knäckebrot aber auch Kaffee teilweise hohe Mengen an Acrylamid. Für die Kartoffelchips gilt, dass sich eine Lagerung unter 8°C auf die Acrylamidbildung förderlich auswirkt, da bei Lagertemperaturen ab 4°C der Gehalt an Fructose stark ansteigt, was beim Braten und Frittieren zu übermäßiger Acrylamidbildung führt. Deshalb sind Kartoffeln außerhalb des Kühlschranks zu lagern. Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit ermittelt jährlich Signalwerte für Lebensmittel zur Lebensmittelsicherheit, da Grenzwerte mangels ausreichender Kenntnisse zur gesundheitlichen Wirkung bislang für Lebensmittel noch nicht festgelegt werden konnten (107). Schon eine Absenkung der Höchsttemperatur beim Backen um 10 - 20 Grad oder der Verzicht einzelner Zutaten, zum Beispiel Mandeln bei Lebkuchen und die Verwendung von Natriumhydrogencarbonat statt Natriumbikarbonat können die Bildung von Acrylamid verhindern. Neben Maßnahmen zur Reduzierung der Acrylamidbildung ist auch an eine Entwicklung neuer Prozesstechniken zu denken, wie zum Beispiel der Einsatz der Vakuumfrittiertechnik bei der Kartoffelchipsproduktion. Gefährlichkeitsmerkmale: Acrylamid ist eingestuft als krebserzeugend, erbgutverändernd, giftig, reizend, sensibilisierend, fortpflanzungsgefährdend (3, 107).

Zwei Jahre ist es her, dass die schwedische Behörde für Lebensmittelsicherheit auf ein gesundheitliches Risiko aufmerksam machte, was für die breite Bevölkerung von Bedeutung ist. Im Rahmen der Risikobewertung für Lebensmittelsicherheit ist die nerventoxische und reproduktionstoxische Wirkung von Acrylamid als untergeordnet zu betrachten. Anders verhält es sich bei den erbgutverändernden Wirkungen, diesen liegen keine Schwellenwerte zugrunde und sind daher als gefährlich

einzustufen. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand stellt schon eine geringfügige Belastung mit Acrylamid ein Risiko dar. Die erbgutverändernde Wirkung von Acrylamid wurde sowohl in Zellkulturen als auch in Tierversuchen nachgewiesen. Das reaktionsfreudige Stoffwechselprodukt Glycidamid scheint hierbei eine besonders große Rolle zu spielen. Nach heutigem wissenschaftlichem Stand ist davon auszugehen, dass Acrylamid auch im Menschen krebsauslösend und erbgutverändernd ist, ohne dass diesen Wirkungen ein Schwellenwert zugrunde läge. Somit muss jede Menge an Acrylamid als potentiell krebsauslösend angesehen werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hält es daher für erforderlich, die Menge an Acrylamid in den Lebensmitteln zu minimieren. In Tierversuchen zeigte sich Acrylamid schädlich, wenn die Substanz in Mengen im Milligrammbereich verabreicht wurde, dass auch die Muttertiere gesundheitlich stark beeinträchtigt worden waren, wohingegen Tot - und Fehlgeburten oder Fehlbildungen bei den Nachkommen in Tierversuchen (mit Ratten und Mäusen) nicht beobachtet wurden. Abschließend muss festgestellt werden, dass es bis heute kaum gesicherte Daten gibt, inwieweit Acrylamid sich nicht nur schädigend auf die Mutter, sondern auch auf das ungeborene Kind auswirkt. Die vorliegende Arbeit versucht unter anderem einen Beitrag zur Klärung dieser Frage zu leisten.

2.4 Thromboembolische Erkrankungen in der Schwangerschaft

Das Risiko während der Schwangerschaft eine thromboembolische Erkrankung zu entwickeln ist gegenüber einer Frau, die nicht schwanger ist, um ein fünffaches erhöht, und zwar am häufigsten in der 28. – 32. Schwangerschaftswoche (13, 17, 76, 167). Dem liegen mehrere Gründe zugrunde: während der Schwangerschaft ist die Menge der zirkulierenden Gerinnungsfaktoren sowie von Fibrinogen (146) erhöht, das gesamte Blutvolumen hat sich bis zu 40% vermehrt und sammelt sich vermehrt in den großen Kapazitätsgefäßen (125), bedingt durch die Prostaglandin – induzierte Relaxation der glatten Muskulatur. Im letzten Drittel der Schwangerschaft wird die Vena cava inferior durch den graviden Uterus, besonders im Liegen, komprimiert, was eine vermehrte Stase der Beinvenen zur Folge hat (125, 146).

Eine prophylaktische Gabe von Antikoagulantien ist zum Beispiel bei einer thromboembolischen Erkrankung in der Vorgeschichte, bei operativen Eingriffen während der Schwangerschaft oder bei langandauernder Bettruhe indiziert, außerdem bei einem Mangel von Geburt an an Hemmstoffen des Gerinnungssystems wie zum Beispiel AT III, Protein C und Protein S, und darüberhinaus bei einem Antiphospholipidsyndrom mit rezidivierenden Aborten, die alle die Entwicklung einer Thrombose begünstigen (14, 43). Eine therapeutische Antikoagulation in entsprechender Dosierung ist gefordert bei akuten thromboembolischen Erkrankungen während der Gravidität sowie bei Patientinnen mit künstlichen Herzklappen oder chronischem Vorhofflimmern (56, 125). Für die prophylaktische und therapeutische Antikoagulation stehen verschiedene Medikamente zur Auswahl. Zum einem sind es die Vitamin - K - Antagonisten (Vit. - K - Antagonisten) vom Kumin - Typ, die oral verabreicht werden, dann die Heparine, die parenteral (subkutan oder intravenös), sowie die Heparinoide und die direkten Thrombininhibitoren, die ebenfalls parenteral verabreicht werden. Kumarine hemmen die Vit - K katalysierte Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, und verhindern so die wirksame Aktivität dieser Faktoren. Aufgrund ihrer niedrigen Molekularmasse können die Vit. - K - Antagonisten (vom Kumin - Typ) die Plazentaschranke passieren. Bei Anwendung während der ersten drei Monate können sie zur nasalen Hypoplasie und Epiphysenschäden führen, wohingegen sie ab dem vierten Monat bis zum Ende der Schwangerschaft möglicherweise eine Mikrophthalmie und zentralnervöse Schäden, die zum Teil auch blutungsbedingt sein können, verursachen können (63, 125). Daher ist die Gabe von oralen Antikoagulantien vom Kumin - Typ während der Schwangerschaft kontraindiziert (5, 79). Verschiedene Versuchsreihen an Tieren und schwangeren Frauen durchgeführt, zeigten, dass hingegen Antikoagulantien der Klasse Heparin, wie zum Beispiel unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin die Plazentaschranke nicht passieren oder, gemäss Bajoria et al. in einer klinisch nicht relevanten Menge, so dass infolgedessen auch keine schädlichen Nebenwirkungen bekannt sind (6, 40, 57, 92, 106, 155, 169). Heparine sind daher das Mittel der Wahl zur prophylaktischen und therapeutischen Antikoagulation während der Schwangerschaft (2, 17, 45, 46, 47, 55, 69). Über den direkten Thrombininhibitor Lepirudin, eine der drei Prüfsubstanzen dieser Arbeit, gibt es bis heute noch keine

gesicherten Daten über dessen Anwendbarkeit während der Schwangerschaft oder Stillzeit. Das diaplazentare Transferverhalten von Lepirudin wird in der vorliegenden Arbeit ausführlich untersucht.

2.4.1 Heparin

Das wasserlösliche Heparin besteht aus einer Vereinigung kettenförmig miteinander verbundener sulfatierter Polysaccharide, welche D – Glucosaminreste mit Glukuronsäureresten oder Iduronsäureresten wechselweise anordnen. Die Molekularmasse beträgt zwischen 3000 und 30000. Heparin findet sich in seiner natürlichen Form in Mastzellen, basophilen Granulozyten, in Leber, Lunge, Darm und Gefäßendothelien (7, 80, 143, 174). Die antikoagulatorische Wirkung von Heparin beruht auf seiner Komplexbildung mit Antithrombin III, welches wiederum mit den Gerinnungsfaktoren IIa, IXa, Xa, XIa und XIIa Komplexe bildet und diese so inaktiviert. Für die Hemmung von Faktor IIa ist Heparin sowohl an Thrombin als auch an Antithrombin gebunden, in Form eines dreiteiligen Komplexes, während für die Inaktivierung von Faktor Xa bereits eine Komplexbildung von Heparin mit Antithrombin III ausreichend ist (7, 80, 174). Im Blut bindet sich Heparin in hohem Masse an Plasmaproteine, was eine kurze Halbwertszeit und eine geringe Bioverfügbarkeit nach sich zieht. Aufgrund der im Plasma natürlich bestehenden Größenschwankungen der Heparin - bindenden - Proteine ist eine genaue Prognose der antikoagulatorischen Wirkung von Heparin nur schwer zu stellen.

2.4.2 Niedermolekulares Heparin

Niedermolekulare Heparine werden aus unfraktioniertem Heparin durch chemische oder chromatographische Depolymerisation hergestellt und isoliert, sie bestehen aus Glucuronsäure und Iduronsäure (51, 81, 174). Die Molekülmasse beträgt zwischen 4000 bis 8000. Sie enthalten ebenso wie die unfraktionierten Heparine die Pentasaccharidkette, welche zur Bindung von Antithrombin III Voraussetzung ist, wenn auch zu einem geringeren Prozentsatz als die unfraktionierten

Heparinmoleküle (7, 81, 174). Das Verhältnis der Anti - Xa - Aktivität zur Anti - IIa - Aktivität, das bei den unfraktionierten Heparinen 1:1 beträgt, verschiebt sich bei den niedermolekularen Heparinen zugunsten der Anti - Xa - Aktivität (7, 80, 173). Zahlreiche Versuchsreihen, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, belegen die Äquivalenz der prophylaktischen wie therapeutischen Anwendung von unfraktionierten und niedermolekularen Heparinen (68, 75, 80, 81, 117, 157, 165, 173). Die bessere Einschätzung von niedermolekularen Heparinen in Hinblick auf ihre antikoagulatorische Wirkung, aufgrund ihrer besseren Bioverfügbarkeit und längeren Plasmahalbwertszeit infolge einer geringeren Bindung an Plasmaproteine und einer dosisunabhängigen Clearance im Vergleich zu den unfraktionierten Heparinen, ermöglichen eine einfachere Handhabung der niedermolekularen Heparine, da auf die häufigen Laborkontrollen verzichtet werden kann und eine einmal tägliche subkutane Verabreichung in der Regel ausreichend ist (15, 33, 43, 67, 70, 80, 143, 166, 173). Zur Überwachung einer Therapie mit unfraktionierten Heparinen ist die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) maßgebend, die die Wirkung von Heparinen auf das endogene Gerinnungssystem erfasst, zur Überwachung von niedermolekularen Heparinen eignet sich die Messung der Anti – Faktor - Xa - Aktivität, die anhand chromogener Substrate bestimmt wird (7, 71). Zu den häufigsten Nebenwirkungen von unfraktionierten Heparinen und niedermolekularen Heparinen zählen Blutungskomplikationen, allergische Reaktionen, Alopezie sowie bei Langzeitanwendung Osteoporose und Osteopenie (37, 38, 43, 51, 70, 80, 84, 85, 118, 126, 127, 143, 170, 173, 178). Eine weitere wesentliche Nebenwirkung der Heparine stellt die Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) dar, die durch unfraktionierte Heparine allerdings häufiger ausgelöst zu werden scheint als bei Anwendung durch niedermolekulare Heparine (93). Die heparininduzierte Thrombozytopenie, oft auch als HIT II bezeichnet, ist eine lebensbedrohliche sowie den Verlust von Extremitäten drohender Nebenwirkung (7, 62). Bei Auftreten einer HIT II ist Lepirudin einer von mehreren direkten Thrombinhemmern (DTI), der eine Behandlungsalternative zu den Heparinen darstellt . Lepirudin ist das zweite in dieser Arbeit untersuchte Medikament und wird in einem folgenden Kapitel noch ausführlicher beschrieben.

2.5 Aufgabenstellung und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit macht es sich zur Aufgabe das diaplazentare Transferverhalten dreier verschiedener Substanzen am In - vitro - Perfusionsmodell nach Leichtweiss zu erforschen (20, 21, 98). Geprüft wurden das Antibiotikum Ertapenem aus der Carbapenem-Gruppe; Acrylamid, eine krebserzeugende Substanz zu der Gruppe der α -, β - ungesättigten Carbonylverbindungen zählend, welche beim Frittieren von stärkehaltigen Lebensmitteln entsteht; und der direkte Thrombinhemmer Lepirudin (Refludan). Hintergrund der vorliegenden Untersuchungsreihen war es eine größtmögliche Therapiesicherheit bei Krankheitsbildern während der Schwangerschaft zu erlangen, die zum einem eine prophylaktische oder therapeutische Antikoagulation notwendig machten, oder zum anderen eine antibiotische Therapie forderten. Bei Testung von Acrylamid hingegen interessierte die Frage, inwieweit das Erhitzen von stärkehaltigen Lebensmitteln und dem daraus entstehenden Acrylamid, welches nach Meinung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zu den krebserzeugenden Stoffen zählt, ein gesundheitliches Risiko für Mutter und Kind darstellt. Eine weiterführende Frage zu diesem Thema könnte lauten: Besteht im Falle des diaplazentaren Transfers eines Medikaments eine gesundheitliche Gefährdung für den Embryo oder Feten, und oder ist er durch diesen therapiefähig? Während Pharmakodynamik und - kinetik der einzelnen Medikamente sowie die Wirkungsweise von Acrylamid bei Erwachsenen und Jugendlichen ausführlich untersucht wurden und weitgehend bekannt sind, ist die Frage, inwieweit der Embryo und Fetus in die maternale Therapie beziehungsweise Schädigung mit einbezogen werden, und den daraus entstehenden Konsequenzen noch weitgehend ungeklärt. Kürzer formuliert: Wieviel von der applizierten Substanz passiert die Plazentaschranke und gelangt so in den kindlichen Kreislauf? Versuche mit tierischen Plazenten lassen sich nicht so ohne weiteres auf die menschlichen Transferraten übertragen. In - vivo - Versuche bei Schwangeren verbieten sich aus ethischen und rechtlichen Gründen, die wenigen Versuche vor medizinisch indizierten Aborten erlauben keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen. Das Perfusionsmodell nach Leichtweiss et al. ermöglicht eine Untersuchung des Transferverhaltens der einzelnen Substanzen unter kontrollierten Bedingungen. (20, 21, 98, 130, 152, 153). Die vorliegende Arbeit soll dazu

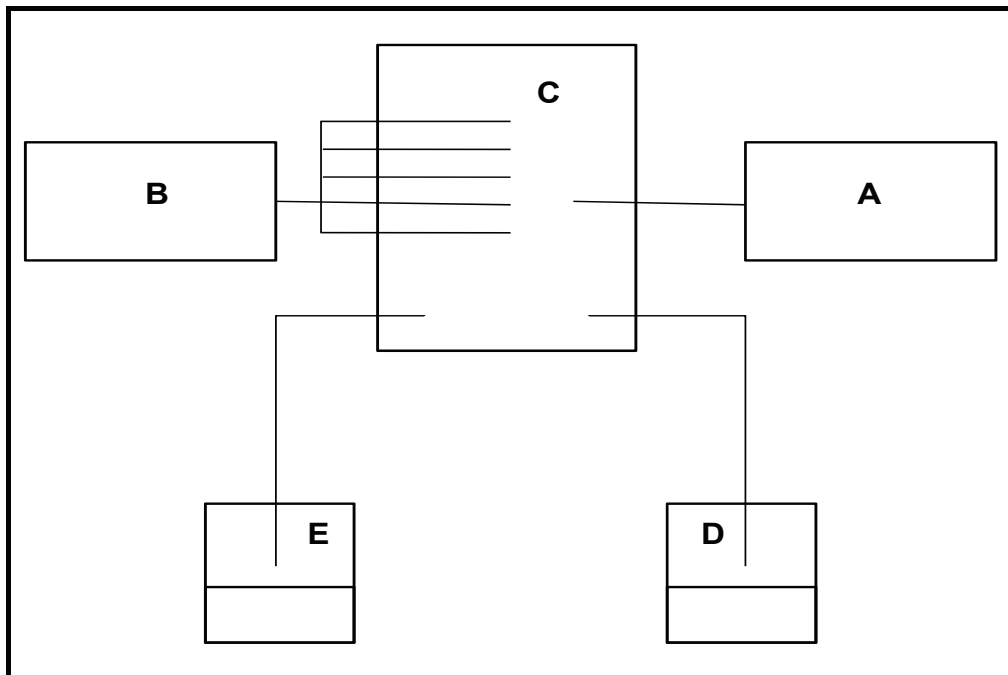
beitragen weitere Kenntnisse über das diaplazentare Transferverhalten von Medikamenten und Substanzen zu gewinnen, um so eine ärztliche Entscheidungshilfe zu geben, wenn zum Beispiel mütterliche Erkrankungen in der Schwangerschaft, eine Aufrechthaltung der Schwangerschaft, oder intrauterine Erkrankungen eine Gabe von Pharmaka erfordern. Ebenso sollten Essgewohnheiten zum Schutz von Mutter und Kind in Anlehnung an in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnissen modifiziert werden.

3 Material und Methodik

3.1 Perfusionsapparatur

Zur Versuchsdurchführung wurde das von Schneider und Panigel 1972 entwickelte und von Leichtweiss et al. modifizierte Modell zur beidseitigen, simultanen in - vitro - Perfusion eines isolierten Kotyledons der humanen Plazenta verwendet.

Schemazeichnung:



A: Fetale Pumpe mit arteriellem Zufluss

B: Maternale Pumpe mit arteriellem Zufluss (mit 5 Spiralarterien)

C: Perfusionskammer mit Plazentapräparat

D: Fetales Proberöhrchen mit venösem Abfluss

E: Maternales Sammelröhrchen mit venösem Abfluss

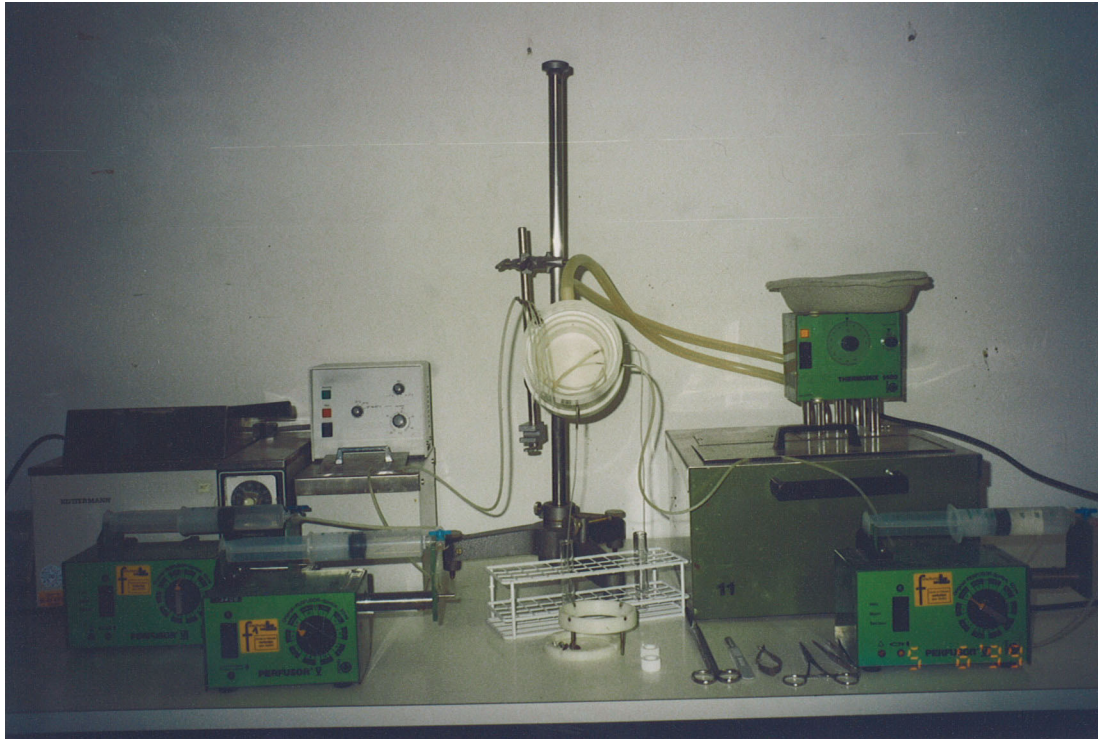


Abbildung 1: Übersicht über das gesamte Perfusionsmodell

Die Perfusionsapparatur setzt sich zusammen aus zwei getrennten Perfusionssystemen für die mütterliche und die fetale Seite der Plazenta, einer Perfusionskammer für das Präparat mit dem isolierten Kotyledon, siehe Schemazeichnung: Kästchen A.

Um eine kontinuierliche Temperatur von 37° während der ganzen Versuchsdurchführung zu gewährleisten, um so annähernd physiologische Bedingungen zu erzielen, sind Heizelemente sowohl in der Perfusionskammer selbst als auch im maternalen und fetalen System angebracht.

Auf der fetalen Seite, siehe Schemazeichnung: Kästchen A, wird das Perfusat ohne die zu prüfende Substanz zur Perfusionskammer geleitet. Auf der mütterlichen Seite, Schemazeichnung: Kästchen B, wird das Perfusat mit der zu prüfenden Substanz zur Perfusionskammer geleitet.

An der Perfusionskammer selbst sind seitlich jeweils ein Metallröhrchen für den fetal - arteriellen Zufluss, wie ein Metallröhrchen für den fetal - venösen Abfluss angebracht.

Ein Metallröhrchen vorne unten der Perfusionskammer, dient als Abflussvorrichtung für das maternal-venöse Perfusat, Schemazeichnung: Kästchen E. Weiterhin befindet sich hinten unten an der Perfusionskammer eine Metallvorrichtung, um eventuell entstehende Leckströme abzuleiten.

Die zu untersuchende Plazenta selbst wird zwischen zwei Kunststoffringen eingespannt, die durch Schrauben zusammengefügt werden.

An die Vorderseite des Halterings wird ein durchsichtiger Plexiglasring angebracht, der zum einen die Plazenta vor Austrocknung schützt, zum anderen als Haltevorrichtung für die arteriellen Zuleitungen der maternalen Seite dient.

Das mütterliche arterielle Perfusat wird auch mittels Perfusor zuletzt über fünf Polyvinylchlorid - Katheter (PVC - Katheter), den mütterlichen Spiralarterien entsprechend, in den intervillösen Raum des Kotyledons geleitet. Der mütterlich venöse Abfluss erfolgt über das leicht gebogene Metallröhrchen unten.

3.2 Perfusionsmedium

In einem Liter Perfusionslösung, welche als Blutersatz in unseren Versuchen dient sind folgende Substanzen enthalten.

11g	TC-Medium 199
3g	Rinderalbumin
20g	Dextran
10ml	Natriumhydrogencarbonat 8,4% ad 1000ml Aqua bidest

Auf der mütterlichen Seite werden die abgewogenen, zu prüfenden Substanzen, der Lösung noch zugesetzt. Vor Beginn des Versuches wird die hergestellte Flüssigkeit auf 37° Celsius erwärmt, mindestens 30 Minuten mit Carbogen (95% O₂, 5% CO₂) begast und wenn nötig mit Natriumbikarbonat bzw. 1molarer Salzsäure auf einen pH-Wert von 7,4 titriert.

3.3 Plazenten und Durchführung der Untersuchungen

Es wurden 28 Plazenten untersucht.

Mütter mit Auffälligkeiten (z.B. Infektionen: HIV, Hepatitis B und Hepatitis C, Amnioninfektionssyndrom, Gestose, Infektionen in graviditate) in der Schwangerschaft oder während des Geburtverlaufs, so z.B. Mangel - sowie Zwillingsgeburten wurden nicht in die Versuchsreihe aufgenommen.

Mütter mit Spontangeburt

Mutter	Lebensalter der Mutter (Jahre)	Entbindung	Geburtsrisiko	Kind, Gewicht (g), Größe(cm)	Plazentagewicht (g)
1	21	Spontangeburt	keine	Junge, 3260, 51	580
2	25	Spontangeburt	keine	Junge, 2530, 44	580
3	37	Spontangeburt	> 35 Jahre, protrahierte EP	Junge, 3860, 58	510
4	19	Spontangeburt	protrahierte AP	Junge, 3120, 52	540
5	30	Spontangeburt	protrahierte EP	Mädchen, 3120, 52	510
6	25	Spontangeburt	keine	Mädchen, 3240, 50	580

7	33	Spontangeburt	keine	Mädchen, 3320, 50	600
8	19	Spontangeburt	protrahierte AP	Junge, 2980, 49	400
9	33	Spontangeburt	keine	Junge, 3430, 53	500

Tabelle 1: Mütter mit Spontangeburt, AP (Austreibungsphase), EP (Eröffnungsphase)

Mütter mit operativen Entbindungen

Mutter	Lebensalter der Mutter (Jahre)	Entbindung	Geburtsrisiko	Kind, Gewicht (g), Größe (cm),	Plazenta- gewicht (g)
1	27	Vakuumentraktion	suspektes CTG	Mädchen, 3660, 52	530
2	34	Vakuumentraktion	Geburtsstillstand	Junge, 3170, 52	570
3	23	Vakuumentraktion	Geburtsstillstand	Mädchen, 3550, 56	710

Tabelle 2: Mütter mit operativen Entbindungen

Mütter mit Sectio caesarea

Mutter	Lebensalter der Mutter (Jahre)	Entbindung	Geburtsrisiko	Kind, Gewicht (g), Größe (cm)	Plazenta- gewicht (g)
1	31	Sectio caesarea	suspektes CTG	Junge, 2780, 51	720
2	25	Sectio caesarea	Beckenendlage	Mädchen, 3840, 56	600

3	32	Sectio caesarea	Geburtsstillstand	Junge, 3160, 52	670
4	36	Sectio caesarea	Wehenschwäche	Junge, 3140, 53	600
5	26	Sectio caesarea	Z. n. Sectio	Junge, 3630, 53	750
6	36	Sectio caesarea	Beckenendlage	Mädchen, 3360, 55	580
7	30	Sectio caesarea	Lageanomalie	Junge, 2690, 51	390
8	38	Sectio caesarea	Z. n. Sectio	Junge, 3650, 53	490
9	22	Sectio caesarea	Z. n. Sectio	Mädchen, 3440, 52	490
10	30	Sectio caesarea	pathologisches CTG	Mädchen, 2890, 52	620
11	32	Sectio caesarea	Wunschsectio	Junge, 3380, 52	530
12	41	Sectio caesarea	> 35jahre, Z. n. Sectio	Mädchen, 3810, 54	700
13	37	Sectio caesarea	Beckenendlage	Mädchen, 3180, 50	610
14	36	Sectio caesarea	Z. n. Sectio	Junge, 3120, 50	390
15	33	Sectio caesarea	Z. n. Notsectio	Junge, 3410, 51	500
16	30	Sectio caesarea	suspektes CTG	Mädchen, 3040, 50	370

Tabelle 3: Mütter mit Sectio caesarea, CTG: Cardiotokogramm

Das durchschnittliche Gewicht der Plazenten lag bei 558 g.

Neun Mütter hatten Spontangeburt, drei Mütter einer operativen Entbindung, und sechzehn Mütter eine Sectio caesarea. Die jüngste Mutter war 19 Jahre, die älteste Mutter 41 Jahre alt, das durchschnittliche Alter der Mutter betrug 30 Jahre. Der Zeitpunkt der Geburt lag bei allen Plazenten durchschnittlich in der 39. Schwangerschaftswoche. Das durchschnittliche Gewicht der Kinder lag bei 3164 g, die durchschnittliche Größe bei 52 cm. Petrusa, Apgar, pH - Wert der Kinder waren im Normbereich.

Die makroskopisch intakte Plazenta, spontan, operativ oder via Sectio caesarea geboren, wird sofort nach der Geburt ins Untersuchungslabor gebracht. Der Transport erfolgt in einem mit Eis gekühlten Behälter, um so die Stoffwechselfvorgänge zu reduzieren und das Ausmass hypoxischer Schäden möglichst gering zu halten und so die natürliche Lebensfähigkeit der Plazenta zu verlängern (25, 26, 91). Wissenschaftliche Untersuchungen wiesen nach, dass die Plazenta eine passagere Ischämie ohne Funktionsverlust übersteht. Verlässliche Untersuchungsergebnisse ergeben sich bei ungestörter Versuchsdurchführung über zwei bis vier Stunden und mehr Perfusionsdauer (9, 10, 168, 176) . Umbilikalarterie und Umbilikalvene werden am Ansatz der Nabelschnur punktiert, anschließend erfolgt die Durchspülung der Umbilikalarterie mit dem Perfusionsmedium, welches auf 37°C temperiert und ausreichend oxygeniert ist, um so eine Thrombosierung der fetalen Gefäße zu verhindern. Jetzt wird die Eihaut entfernt. Nun wird ein peripheres Kotyledon gewählt, dass möglichst nur von jeweils einer fetalen Arterie und Vene versorgt wird. Arterie und Vene werden nun mit je einem PVC - Schlauch kanüliert, arterieller Schlauchdurchmesser 1mm, venöser Schlauchdurchmesser 2mm, und mit Umstechungsligaturen befestigt. Die Perfusion des fetalen Kreislaufsystems beginnt mit einer Flowrate von 5ml/min.

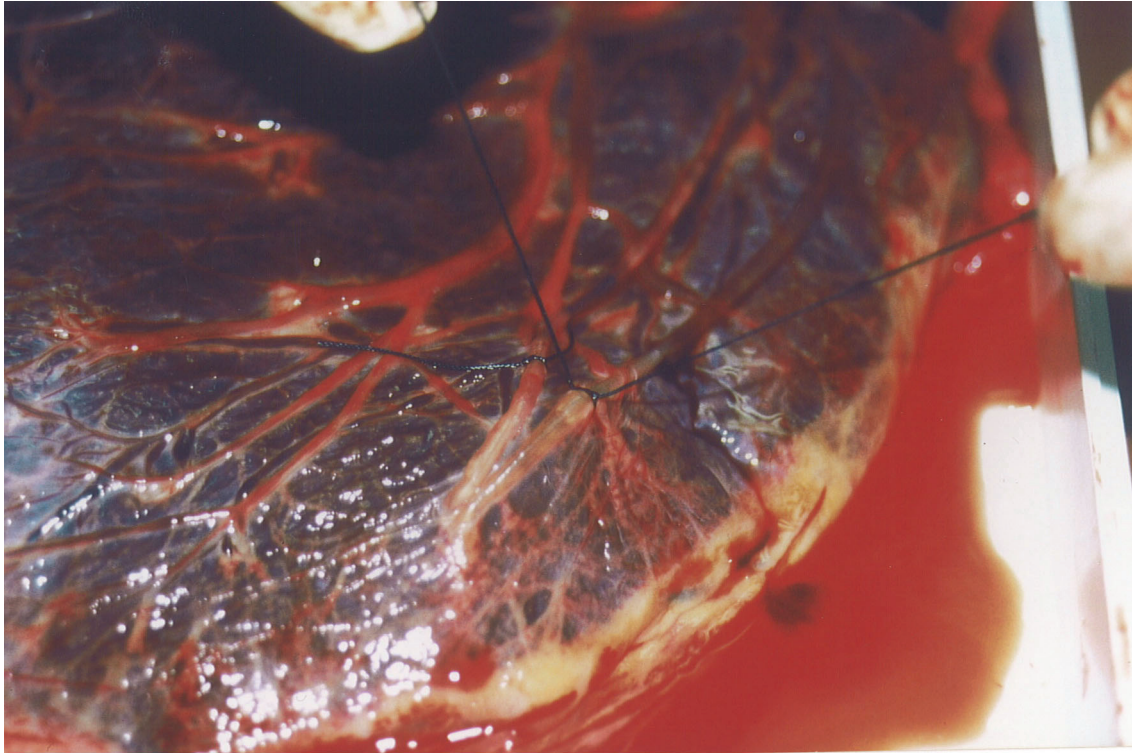


Abbildung 2: Kanülierung der fetalen Arterie und Vene, Fixierung der Katheter

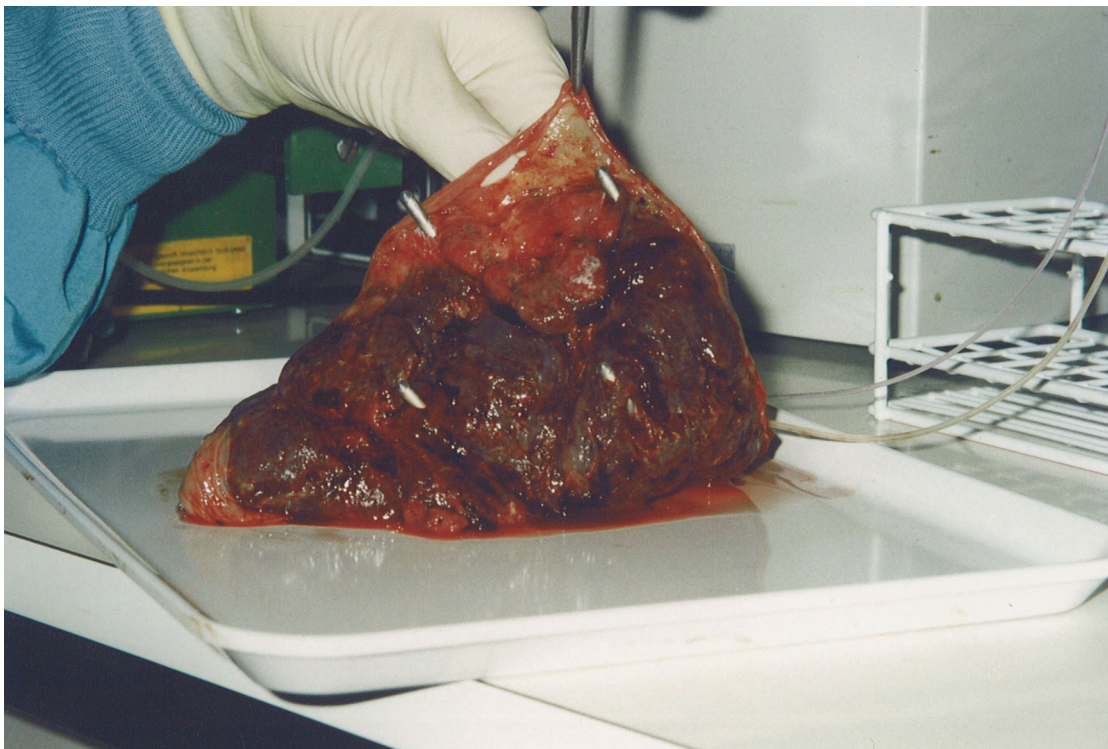


Abbildung 3: Installierung des Halterings mit Stahlschrauben von dorsal. Ansicht der maternalen Seite, durch Perfusion aufgehelltes Kotyledon.

Während der laufenden Perfusion ist am korrespondierenden Abschnitt des intervillösen Raumes eine deutliche Aufhellung der maternalen Seite zu erkennen, was für eine erfolgreiche Perfusion spricht. Der perfundierte Bereich wird nun zwischen den beiden Halteringen eingespannt und so in die Perfusionskammer verbracht. Der Zeitraum zwischen Geburt, Plazentalösung, Transport ins Labor und Perfusionsbeginn mit dem oxygenierten Nährmedium beträgt mindestens 20 Minuten. Mehrere wissenschaftliche Untersuchungen zeigten, dass die Plazenta bei einer passagere Ischämie keine funktionelle Schäden aufweist (74, 83). Mit der in – vitro - Methode können relevante Untersuchungsergebnisse bei angemessener Perfusion über einen Zeitraum von zwei bis vier Stunden erzielt werden (96).

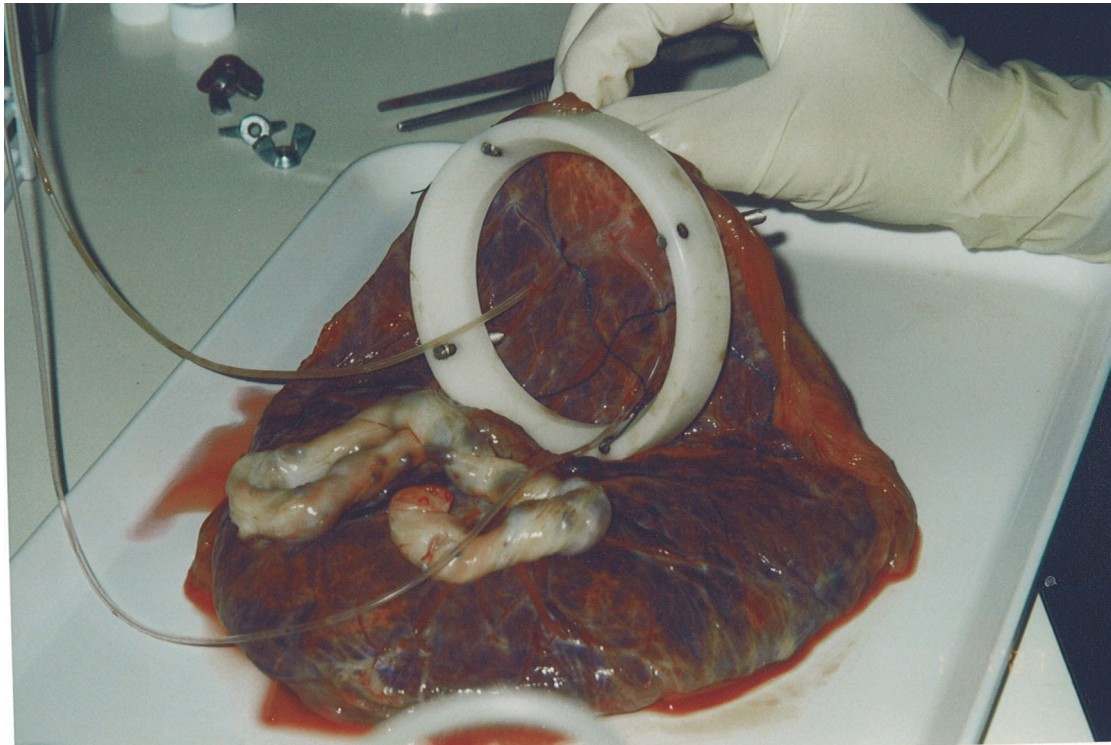


Abbildung 4: Ansicht der Chorionplatte (fetale Seite)

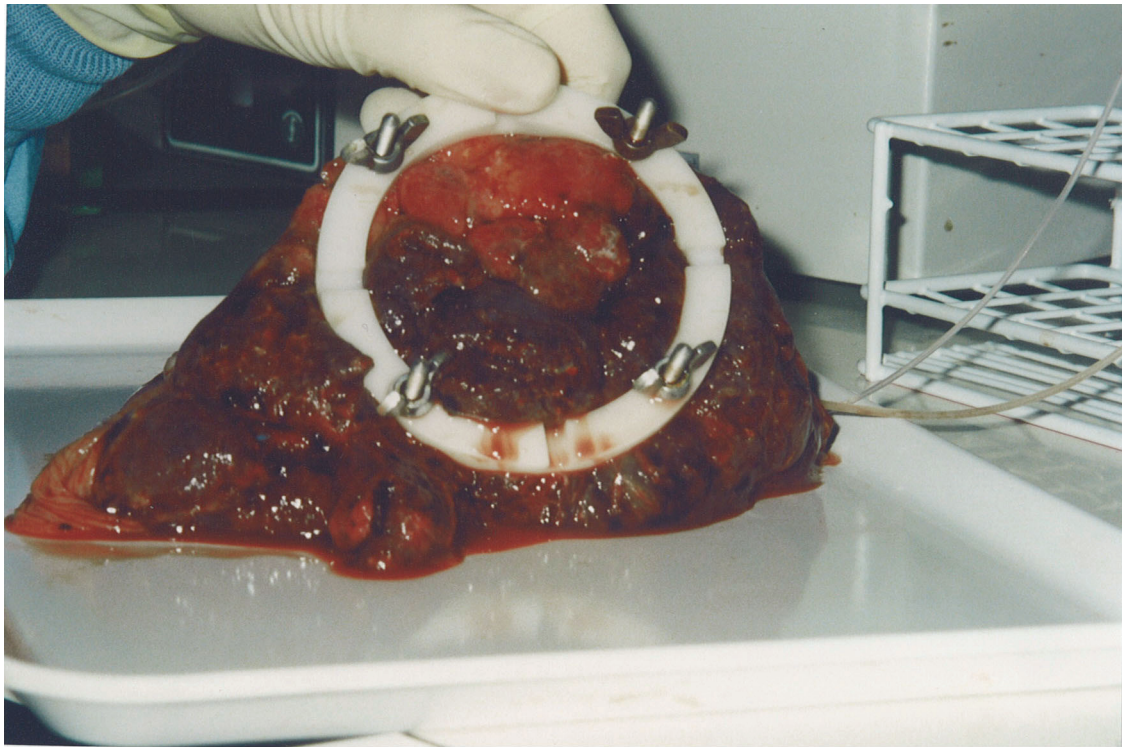


Abbildung 5: Fixierung im Haltering, Ansicht der Basalplatte



Abbildung 6: Entfernen der restlichen Plazenta außerhalb des Halteringes

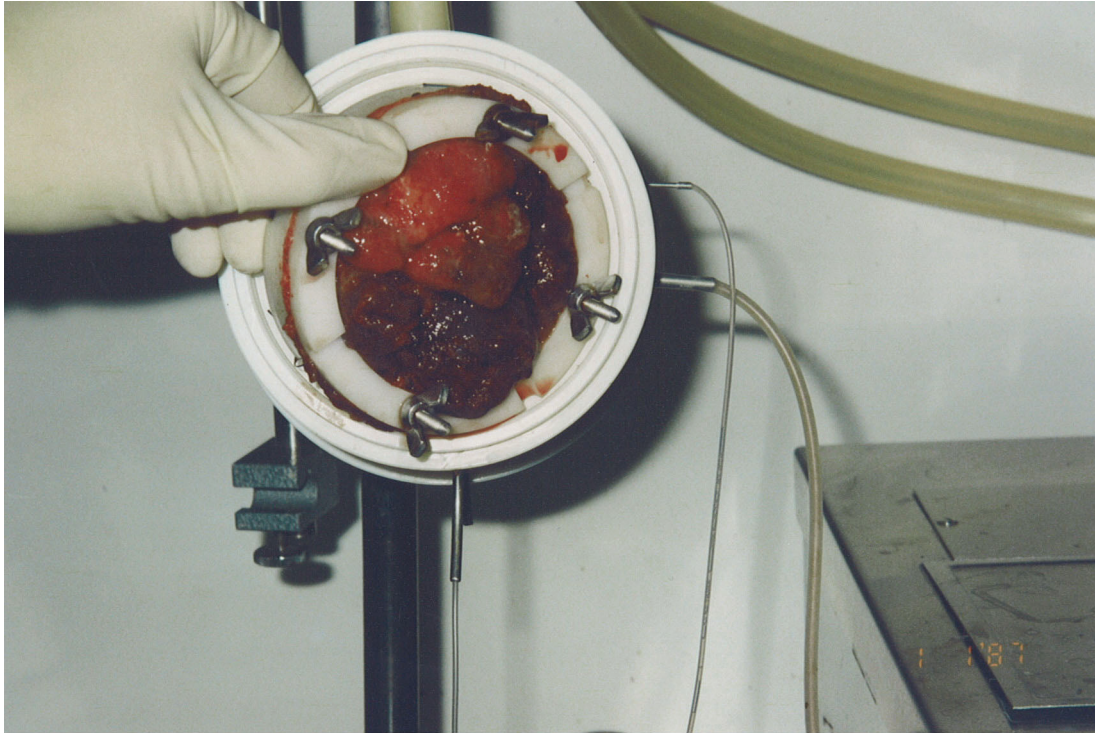


Abbildung 7: Einspannen des Halteringes in die Perfusionskammer

Fünf PVC-Schläuche mit je 1mm Durchmesser werden gleichmäßig in das perfundierte, aufgehellte Areal durch die Basalplatte in den intervillösen Raum gebracht. Die fünf PVC - Schläuche sollen der Blutversorgung durch die Spiralarterien entsprechen.

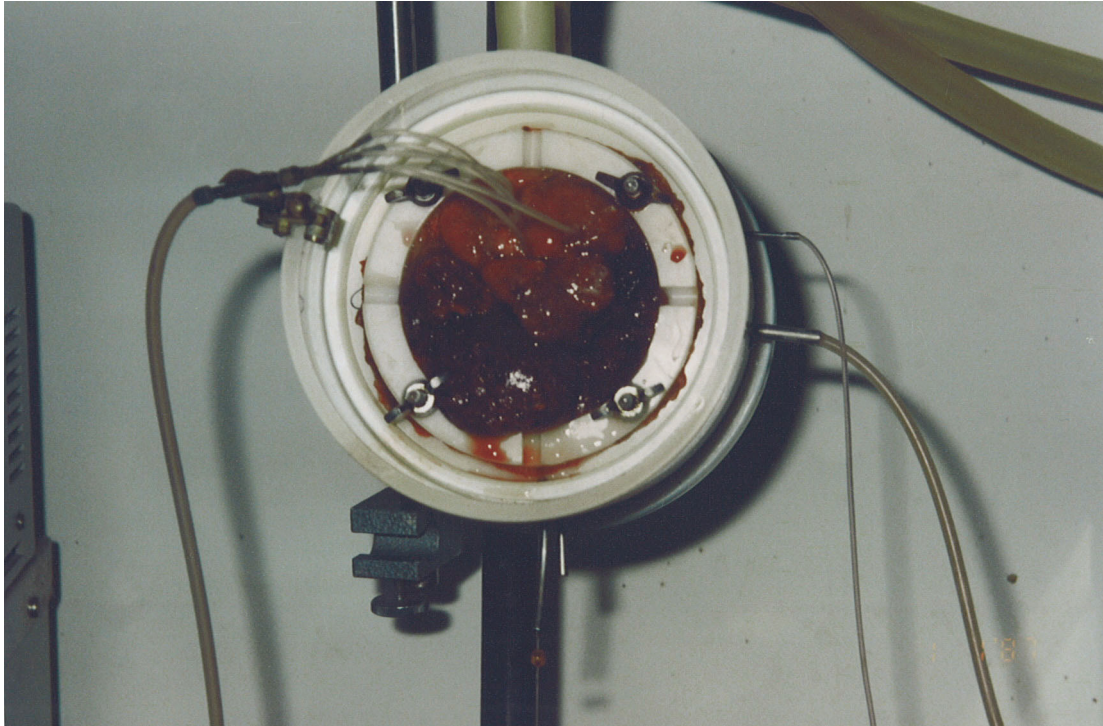


Abbildung 8: Herstellen des mütterlichen Kreislaufs durch die PVC-Katheter.

Mütterliche und kindliche Seite werden gleichzeitig mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/min perfundiert.

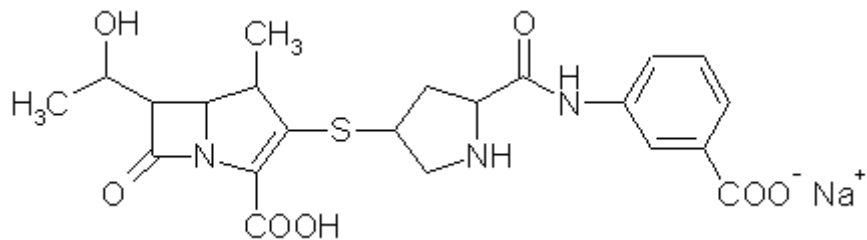
3.4 Zu prüfende Substanzen

Bei den zu prüfenden Substanzen in der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Ertapenem, Lepirudin und Acrylamid.

3.4.1 Ertapenem

3.4.1.1 Chemisch – Physikalische Eigenschaften

Strukturformel Ertapenem



Ertapenem ist ein β - Lactam Antibiotikum aus der Reihe der Carbapeneme mit einem außerordentlich breitem Aktivitätsspektrum gegenüber vielen grampositiven und negativen Aerobiern und anaeroben Bakterien mit einer Resistenz gegenüber fast allen β - Laktamasen (19, 28, 120, 164, 181). Es besitzt wie alle Carbapeneme eine 4:5 β - Lactam - Ringstruktur der Penicilline, mit ein paar Abweichungen: so wird Kohlenstoff an Position 1 durch Schwefel ersetzt. Das breite antibakterielle Spektrum der Carbapeneme und Ertapenem ist der Resistenz gegenüber allen bakteriellen β - Laktamasen zuzuschreiben, hierfür ist die Trans - alpha -1 Hydroxyethylgruppe an der 6. Position im Gegensatz zur Ciskonfiguration der Seitenketten der Penicilline und Cephalosporine zuständig (64, 105, 119, 120). Eine Methylgruppe am ersten Kohlenstoff ist verantwortlich für die Resistenz von Ertapenem gegenüber DHP-1 (Dehydropeptidase 1), ein Enzym, das in den proximalen renalen Tubuli der Säugetiere gefunden wurde (28, 64, 105). Die metasubstituierte Benzoesäure an Position zwei von Ertapenem sorgt für dessen Pharmakokinetik und für das breite Wirkungsspektrum, es resultiert eine Erhöhung des Molekulargewichtes und führt zur Lipophilie (105). Weiterhin wird dem Molekül eine allumfassende negative Ladung mittels der Ionisierung der Carbonsäure auf dem Benzolring bei einem physiologischen pH - Wert verliehen (28, 64). Diese Ionisierung sorgt für die extrem hohe Proteinbindung und als Folge für eine hohe Halbwertszeit. Aus diesem Grund erweist sich eine einmalige tägliche Dosis als ausreichend (28, 64). Ertapenem wirkt

wie alle Penicillin - bindenden Proteine bakterizid, indem sie Penicillin - bindende Proteine binden (PBP). Penicillin - bindende Proteine sind bakterielle Enzyme (Transpeptidasen), die für die Mureinsynthese der Bakterienzellwand zuständig sind. Durch diese Bindung werden die PBP's unwirksam, der Zellwandaufbau ist blockiert. Ertapenem hat die höchste Affinität zu PBP 2 und 3, und blockiert somit die Sphäroblasten-, Filamentbildung (12).

3.4.1.2 Pharmakokinetik

Ertapenem kann intramuskulär und intravenös verabreicht werden. Bei einer totalen Ertapenemkonzentration zwischen 50mg/l und 150 mg/l beträgt die Proteinbindung zwischen 92% und 95% , bei Konzentrationen um 300 mg/l, was einer Dosis von zwei bis drei Gramm Ertapenem entspricht, sinkt die Proteinbindung auf nahezu 85%. Die Proteinbindung ist dosisabhängig. Ertapenem löst sich leicht von den Plasmaproteinen und kann mit größter Affinität die PBP's der Bakterien binden (124, 164). Die Plasmaproteine agieren als Drogenresevoir, das bei Bedarf die Medikamente frei lässt. Versuche an Kaninchen zeigten, dass die Anreicherung von Ertapenem in der zerebrospinalen Flüssigkeit bei den entzündeten Meningen deutlich höher ist als in den nicht entzündeten Meningen. Ertapenem wird hauptsächlich durch die Niere via Filtration und Sekretion ausgeschieden (80 %), während ein geringer Prozentsatz über die Faeces ausgeschieden wird (10%). Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit beträgt vier Stunden. Bezüglich der Ausscheidungsfunktion über die Nieren ist keine Dosisanpassung bei älteren Patienten empfohlen, jedoch ist bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Niereninsuffizienz im Endstadium von einer Verabreichung dieses Medikamentes abzusehen (108).

Wirkungsmechanismus

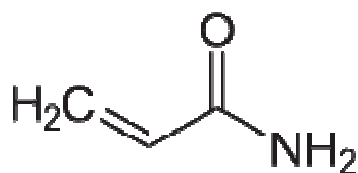
Ertapenem wirkt wie die anderen Carbapeneme und alle β -Laktamantibiotika bakterizid, indem sie Penicillin bindende Proteine binden. Es findet Anwendung bei

Intraabdominellen Infektionen
Ambulant erworbenen Pneumonien
Akuten gynäkologischen Infektionen

Ertapenem verfügt über ein breites Wirkungsaktivitätsspektrum, von grampositiven Aerobiern wie zum Beispiel *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* und gramnegativen Aerobiern, wie zum Beispiel *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escheria coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis* etc., und Anaerobiern wie zum Beispiel *Bacteroides fragilis* und Spezies der *B. fragilis* Gruppe, *Clostridium* spp. (außer *Clostridium difficile*), *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp., überdies ist es resistent gegenüber fast allen β – Laktamasen wie Penicillinasen, Cephalosporinasen und Breitspektrum β – Laktamasen, nicht jedoch gegenüber Metallo - Beta - Laktamasen. Keine Kreuzresistenz existiert zwischen Ertapenem und Chinolonen, Aminoglykosiden, Makroliden und Tetrazyklinen durch Veränderung der Zielstruktur. Ertapenem kann jedoch die Serumkonzentration von Valproinsäure senken. Probenecid senkt die renale Clearance von Ertapenem, indem sie die aktive renale Sekretion verhindert, und erhöht so minimal die Halbwertszeit von Ertapenem. Häufig unerwünschte Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerz, Ausschlag und Pruritus. Hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sind sie, wie mehrere Studien belegen, mit Antibiotika der Gruppe Ceftriaxone, Piperacilline und Tazobactam vergleichbar (19, 28, 120, 144, 181).

3.4.2 Acrylamid

Strukturformel



Acrylamid gehört zur chemischen Gruppe der Amide. In reiner Form ist es ein weisses, geruchloses, kristallines Pulver, das in Wasser, Ethanol und in Aceton löslich ist. Die molare Masse beträgt 71,08 g /mol, der Aggregatzustand ist fest und kristallin, der Schmelzpunkt beträgt 84°C, der Siedepunkt 125°C. Acrylamid entsteht durch Hydrolyse von Acrylnitrit mit Kupferkatalysatoren oder durch enzymatische Hydrolyse.

Verwendung: Acrylamid wird zum einem in der Erzverarbeitung, zum anderen bei der Herstellung von Farbstoffen verwendet, ebenso wird es bei der Synthetisierung von Polyacrylamiden eingesetzt, welche als wasserlösliche Stabilisatoren Anwendung finden, zum Beispiel in der Abwasseraufbereitung, Papierherstellung und Gelelektrophorese.

Biologische Bedeutung: Über Acrylamid sind bis jetzt zwei Wirkungsweisen aus Tierversuchen bekannt: Einmal greift es direkt die DNA an, zum anderen wird es von Leberenzymen in Glycidamid umgesetzt, dieser reaktiven Verbindung wird eine genotoxische Wirkung zugeschrieben. Acrylamid wie auch Glycidamid bilden Verbindungen mit Aminosäuren und Nukleinbasen und können so Struktur und Funktion von Hämoglobin verändern. Im Tierversuch wurde die Weitergabe der erbgutverändernden Wirkung auch an Tochtergenerationen beobachtet. Welche Bedeutung Acrylamid für den Menschen hat, ist noch nicht gänzlich erforscht. Acrylamid ist seit 2002 im Gespräch, nachdem es von schwedischen Wissenschaftlern in Lebensmittel gefunden wurde (3, 107, 142, 148, 149, 158, 159).

3.4.3 Lepirudin

3.4.3.1 Chemisch – physikalische Eigenschaften

Struktur von Lepirudin (62)

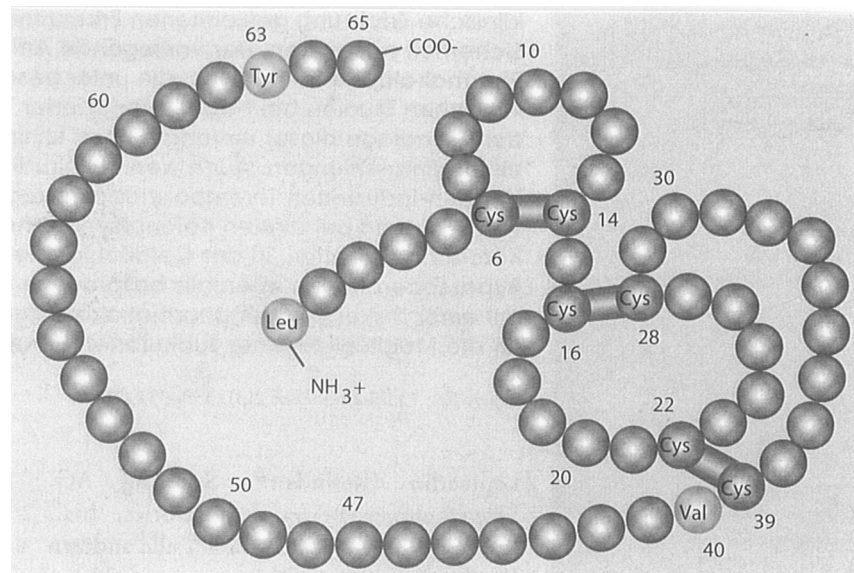


Abbildung 9: Darstellung des Lepirudinmoleküls mit Disulfidbrücken zwischen den Cysteinyresten.

Lepirudin (r- Hirudin), ist ein geklonter Abkömmling von Hirudin, welches wiederum als Polypeptid aus 65 Aminosäuren besteht (Molekularmasse ca. 7 kDa), und von den parapharyngealen Drüsen des medizinischen Blutegels *Hirudo medicinalis* gebildet wird und bisher den stärksten natürlich vorkommende Thrombinhemmer (41, 62, 160) darstellt. 1984 konnte dessen Struktur und gerinnungshemmende Wirkung von Haycraft vollständig nachgewiesen werden (36, 73, 112). Das Hirudin - Molekül hat ein N - terminales Ende (Position 1 - 39), was durch drei Disulfidbrücken stabilisiert wird, und ein C – terminales Ende (Position 40 - 65). In der dreidimensionalen Struktur von Hirudin zeigen sich drei Bereiche:

einen zentralen Kern (Position 3 - 30, 37 - 46, 56 - 57)

ein Finger (Position 31 - 36)

eine Schleife (Position 47 - 55)

Hirudin zeigt bei extremen pH - Werten (1,5 - 13,0) und bei hohen Temperaturen (> 90°C) eine sehr hohe Stabilität. Bei einem isoelektrischen Punkt von vier ist es wasserlöslich, hingegen unlöslich in Alkohol oder Aceton. Lepirudin ist ein Desulfatohirudin, welches unter Mitwirkung der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* mit rekombinanter Technologie für therapeutische Zwecke in großem Umfang einsetzbar ist. Es unterscheidet sich von dem natürlich vorkommenden Hirudin durch Fehlen einer Sulfatgruppe am Tyrosin (Tyr) 63; und durch Vorhandensein eines Leucin - Restes am N - terminalen Ende anstelle des natürlich vorkommenden Isoleucin (138). Diese geringfügigen strukturellen Abweichungen bewirken beim Lepirudin eine Abnahme der Dissoziationskonstante um etwa das zehnfache. Sowohl das natürliche wie die gentechnologisch hergestellten Hirudine hemmen über eine nicht - kovalente Bindung Thrombin. Ein weiteres rekombinantes Gen ist Desirudin.

3.4.3.2 Pharmakologische Eigenschaften

Der bivalente Thrombinhemmer Lepirudin hemmt am Thrombinmolekül sowohl das katalytische Zentrum als auch die Substratbindungsstelle am Thrombinmolekül. Drei Aminosäuren am N - terminalen Ende (Position 46 - 48) von Lepirudin binden an das aktive Zentrum von Thrombin, wohingegen der Hirudinkern die Tasche im aktiven Zentrum von Thrombin schließt. Das C - terminale Ende von Lepirudin bindet an die Fibrinogen - Anionenbindungsstelle und verhindert so die durch Thrombin katalysierte Fibrinogenspaltung (30).

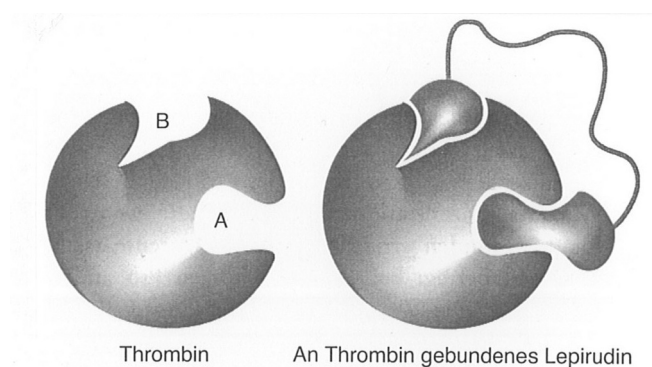


Abbildung 10: Thrombinmolekül und seine Hemmung durch Lepirudin.

Lepirudin hemmt unabhängig von den Kofaktoren Antithrombin und Heparin - Kofaktor II alle biologische Aktivitäten von Thrombin (31, 134). Lepirudin ist in seiner Wirksamkeit dem Heparin überlegen, indem es nicht nur freies, sondern auch in Blutgerinnseln gebundenes und an Fibrinsspaltprodukte gebundenes Thrombin hemmt, und ist daher effektiver in der Auflösung muraler Thromben als Heparin (58, 59, 174). Lepirudin interagiert nicht mit Plasmaproteinen.

Die initiale Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8 -12 Minuten, und hinterlässt nur 20% Lepirudin im Plasma, während sich die restlichen 80% im extravaskulärem Raum verteilen (4). Die terminale Plasmahalbwertszeit von Lepirudin beträgt bei intravenöser Bolusinjektion 0,8 bis 1,7 Stunden, nach intravenösen kontinuierlichen Infusionen über sechs Stunden 1,1 bis 2,0 Stunden. Maximale Ratios der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) zeigen sich zehn Minuten nach einem intravenösen Bolus, drei bis sechs Stunden bei sechsstündiger kontinuierlicher Infusion und zwei bis drei Stunden nach subkutaner Verabreichung, bei intravenöser Verabreichung von Lepirudin werden therapeutische Spiegel nach 30 bis 60 Minuten erreicht. Die Bioverfügbarkeit dieses direkten Thrombinhemmers liegt über 85%. Die Maximalkonzentrationen von Lepirudin nach subkutaner Verabreichung werden nach 1,7 bis 2,6 Stunden erreicht. Wie bei intravenöser Verabreichung werden 40% bei einer subkutanen Dosis nach 24 Stunden im Urin wiedergefunden, die restlichen 60% werden in den Nieren abgebaut.

Wirksamkeit

Lepirudin ist als erster direkter Thrombinhemmer zur Therapie der Heparin - induzierten Thrombozytopenie zugelassen, es wird zur Prävention und Therapie einer Thrombose bei Patienten verabreicht, deren Heparin - induzierte Thrombozytopenie durch Antikörpertests nachgewiesen wurde. Im klinischen Alltag wird Lepirudin mit Erfolg außerdem bei akuten Koronarsyndromen (ACS), perkutanen Koronarinterventionen (PCI), in der Gefäßchirurgie bei koronaren Bypassoperationen (CPB), bei tiefen Venenthrombosen (TVT) und bei der Hämodialyse eingesetzt. Lepirudin hemmt nicht nur freies Thrombin, sondern auch in Blutgerinnseln und an Spaltprodukten des Fibrin bereits gebundenes Thrombin. Von

daher sinken die Risiken für Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom einen Myokardinfarkt zu erleiden oder daran zu sterben, unter Behandlung mit Lepirudin im Vergleich zu Heparin (61, 62, 101). Zur Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung von Lepirudin stehen verschiedene diagnostische Testverfahren zur Verfügung. Das herkömmlichste Verfahren ist die Bestimmung der aPTT, ein Test zur Messung der Gerinnungszeit, dessen Zielwert das 1,5 bis 2,5 fache des Mittelwerts des Labornormbereiches betragen soll. Die aPTT - Methode eignet sich für Lepirudin - Konzentrationen unter etwa 1,0 µg/ml, bei Lepirudinkonzentrationen über 2,0 µg/ml, zum Beispiel bei Verabreichung bei kardiopulmonalen Bypassoperationen (141), wird der Ecarin - Gerinnungszeit - (ECT) - Test angewandt. Anhand des ECT - Test wird die Verlängerung der Gerinnungszeit, durch Thrombinhemmung verursacht, bestimmt. Ecarin, eine Metallprotease aus dem Gift der Schlange *Echis carinatus*, wandelt Prothrombin zu Meizothrombin, welches im Plasma stabile Komplexe mit Lepirudin im Verhältnis 1:1 bildet. Nach Neutralisation von r - Hirudin leiten Meizothrombin und a - Thrombin die Gerinnung mit den restlichen Faktoren Xa und Va ein, so korrelieren Serumkonzentrationen von Hirudin mit dem Grad der Verlängerung der Gerinnungszeit (135). Als Nebenwirkungen können Blutungskomplikationen, allergische Reaktionen, Anämie, Thrombopenie, Ödeme und Fieber auftreten.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 28 Plazentaperfusionsversuche unternommen, wobei die zu prüfende Substanz stets der mütterlichen arteriellen Perfusionslösung zugegeben wurde. Je zehn Perfusionsversuche wurden mit Ertapenem, drei mit Acrylamid und fünfzehn Versuche mit Lepirudin durchgeführt, alle drei Prüfsubstanzen in jeweilig unterschiedlicher Konzentration.

Generell wurde auf der maternalen Seite ein größeres Outflow - Volumen erzielt als auf der kindlich venösen Seite, im Durchschnitt ließ sich ein Verhältnis von 8ml/min maternal zu 2ml/min fetal ableiten, obgleich beide Seiten durchgehend mit 5ml/min perfundiert wurden.

Die Konzentrationsbestimmung der pro Zeiteinheit gesammelten venösen Proben geschah wie folgt.

Prof. Dr. V. Kaefer
Institut für Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover

Ertapenem:
Konzentrationsbestimmung mit
High Performance Liquid
Chromatographie - HPLC

Prof. Dr. F. Sörgel
Institut für Biomedizinische Forschung
und Pharmazeutische Forschung

Acrylamid:
Konzentrationsbestimmung mit
High Performance Liquid
Chromatographie gekoppelt mit
Massenspektrometer - LC-MS/MS

Prof. Dr. Spannagel Innere Medizin
Ludwig-Maximilian-Universität München

Lepirudin:
Konzentrationsbestimmung mit
Ecarin - Clotting - Time Methode -
ECT

An dieser Stelle möchte ich ganz herzlich Prof. Dr. V. Kaefer, Prof. Dr. Sörgel und Prof. Dr. Spannagel für die Messung meiner Proben sowie für Ihre Unterstützung danken.

Die ermittelten Werte wurden auf halblogarithmischem Papier in Abhängigkeit von der Zeit aufgetragen. Alle Proben wurden nach Abschluss der Perfusion bei -70° C tiefgefroren.

Zur Ergebnisveranschaulichung wurden folgende Parameter herangezogen, wobei die maternal- und fetal venösen Konzentrationen jeweils das Mittel der im Steady - State - Bereich gemessenen Werte repräsentieren.

1. Tranferrate: Relative Größenangabe (%) des materno - fetalen Übertritts der Testsubstanz

$$\text{Transfer} = \frac{CF_v - CF_a}{C_{Ma} - C_{Fa}} \times \frac{FFR}{MFR} \times 100 \%$$

2. Clearance: Absolute Größenangabe des materno - fetalen Übertritts des Perfusats

$$\text{Clearance} = \frac{CF_v - CF_a}{C_{Ma} - C_{Fa}} \times FFR \text{ (ml/min)}$$

3. Diaplazentärer Transfer: Absolute Menge des materno - fetalen Übertritts der Testsubstanz

$$\text{Diaplazentärer Transfer} = CF_v \times FFR$$

4. Abgabe D: $\frac{C_{Ma} - C_{Mv}}{C_{Ma}} \times 100\%$

Erklärung der Abkürzungen:

- C_{Ma}: Konzentration der Testsubstanz des maternal zugeführten Perfusats (entsprechend der mütterlichen Arterie, ist auch der Kontrollwert der Ausgangslösung)
- C_{Mv}: Konzentration der Testsubstanz im Outflow der maternalen Seite
- C_{Fa}: Konzentration des Antibiotikums in der fetalen Arterie, (in diesen Versuchen stets Null, da hier kein Antibiotikum zugefügt wurde).
- C_{Fv}: Konzentration des Antibiotikums in der fetalen Vene
- FFR: Fetale Flowrate (konstant 5 ml/min)
- MFR: Maternale Flowrate (konstant 5 ml/min)

4.1 Ergebnisse

4.1.1 Perfusion mit Ertapenem (Invanz)

Es wurden zehn Kotyledone von verschiedenen Plazenten mit Ertapenem in unterschiedlichen Konzentrationen von 62,5 mg/l aufsteigend bis 2000 mg/l im Perfusionsmedium perfundiert.

4.1.1.1 Ertapenem (Invanz) CMA: 62,5 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 62,5 mg/l

Die Nachweisgrenze der Ertapenemmenge in den Proben liegt bei 5 µg/ml, auf einen Liter umgerechnet entspricht das einem Wert von 5mg/l, folglich werden alle Probenwerte < 5 mg/l gleich Null gesetzt .

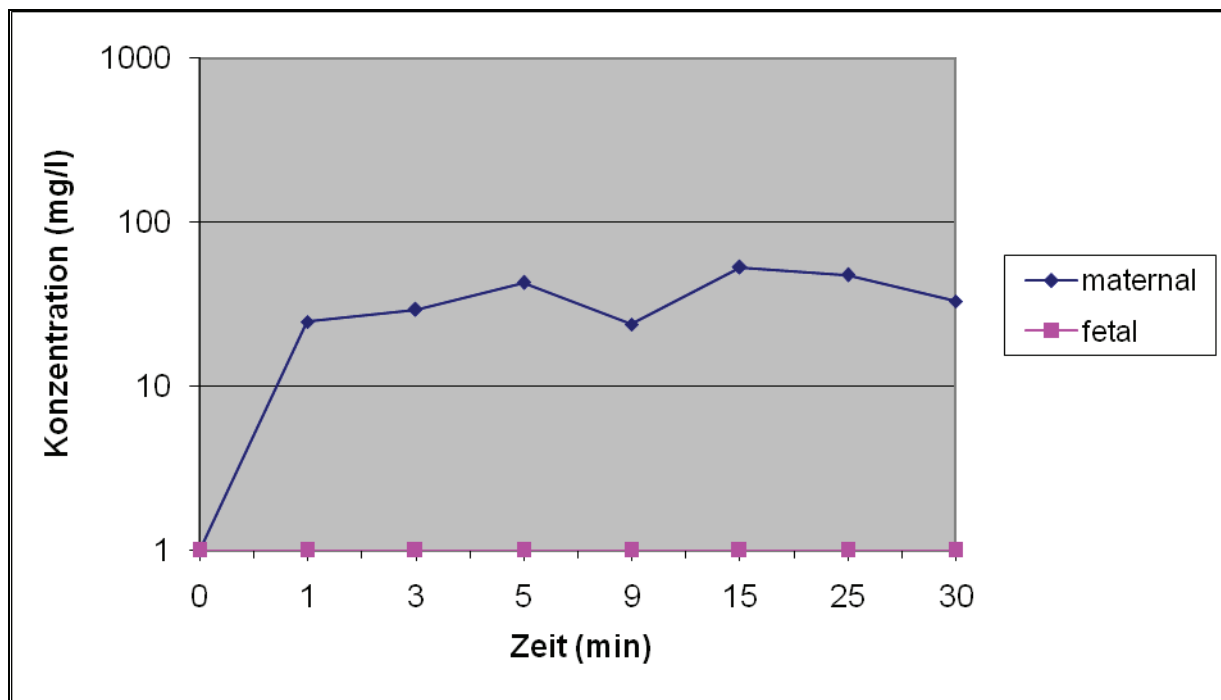


Abbildung 11: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 62,5 mg/l. Die Konzentrationsverlaufskurve des fetal venösen Perfusats liegt unterhalb der Nachweisgrenze von 5 mg/l und ist somit nicht messbar.

Ergebnisse:

CM_v = 40,12 CF_v = 0
MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0 Transfer: 0
Diaplazentarer Transfer: 0 Abgabe D: 35,8%

4.1.1.2 Ertapenem (Invanz) CMA: 125 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 125 mg/l

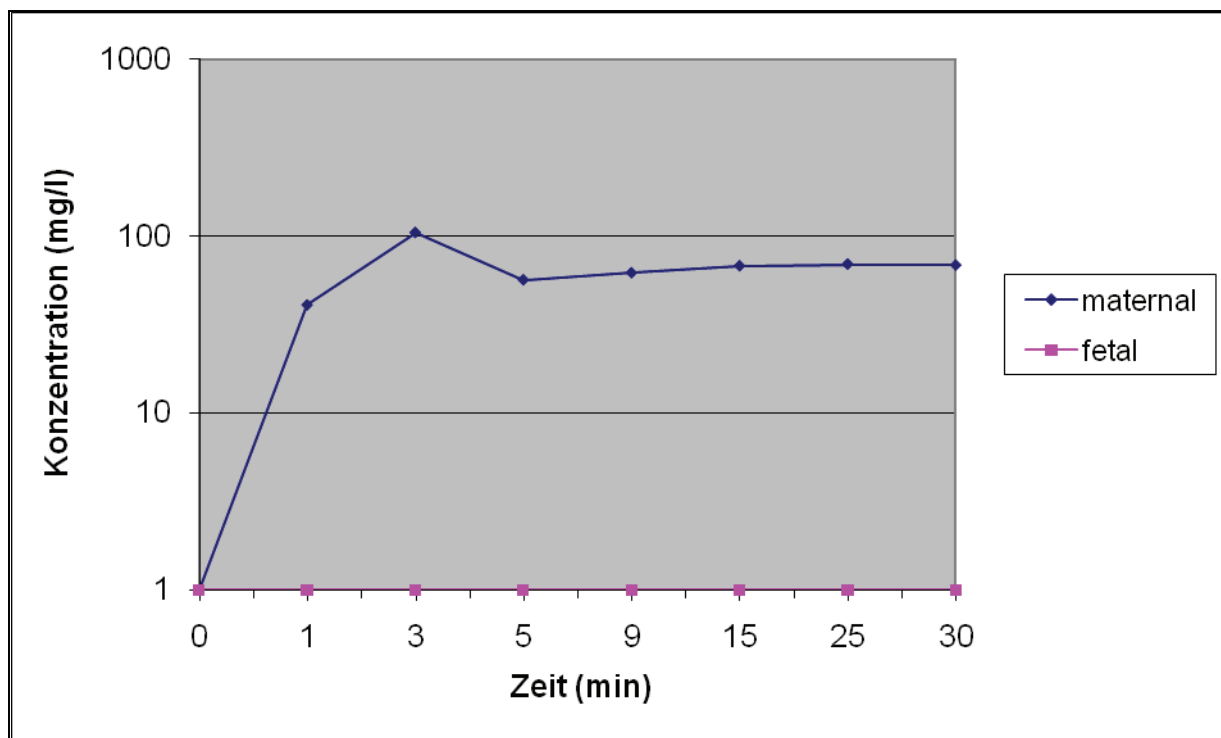


Abbildung 12: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 125 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5 mg/l nicht messbar.

Ergebnisse:

CMv = 65,06 CFv = 0
MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0 Transfer: 0
Diaplazentarer Transfer: 0 Abgabe D: 47,95%

4.1.1.3 Ertapenem (Invanz) CMA: 250 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 250 mg/l

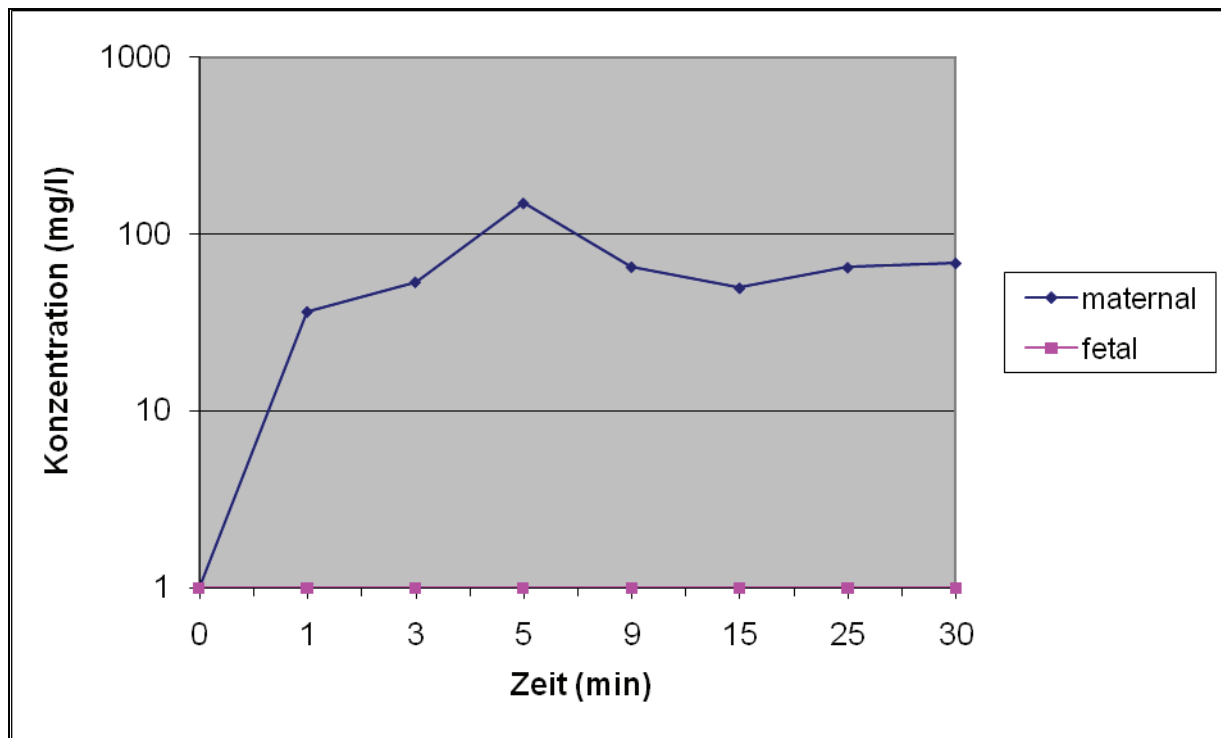


Abbildung 13: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 250 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5 mg/l nicht messbar.

Ergebnisse:

CMv = 60,48

CFv = 0

MFR = 5 ml/min

FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0

Transfer: 0

Diaplazentarer Transfer: 0

Abgabe D: 75,8%

4.1.1.4 Ertapenem (Invanz) CMA: 500 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 500 mg/l

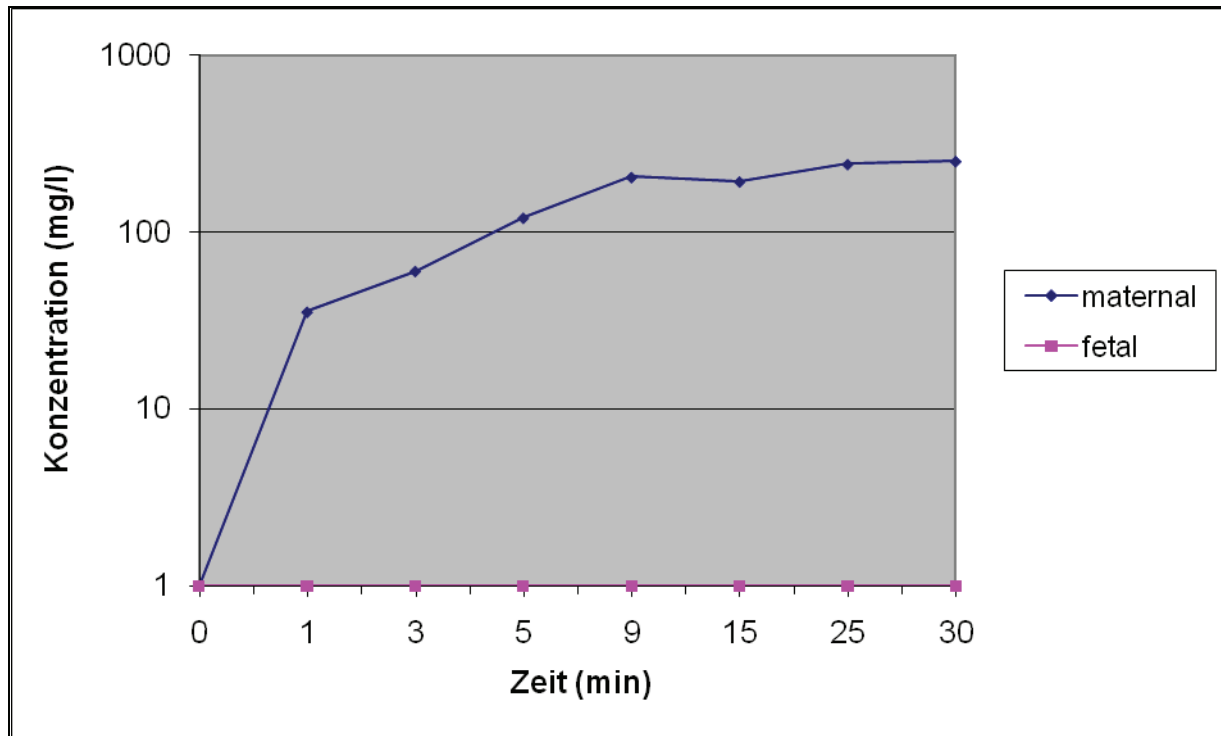


Abbildung 14: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 500 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5 mg/l nicht messbar.

Ergebnisse:

CMv = 223,07 CFv = 0

MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0

Transfer: 0

Diaplazentarer Transfer: 0

Abgabe D: 55,38%

4.1.1.5 Ertapenem (Invanz) CMA: 750 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 750 mg/l

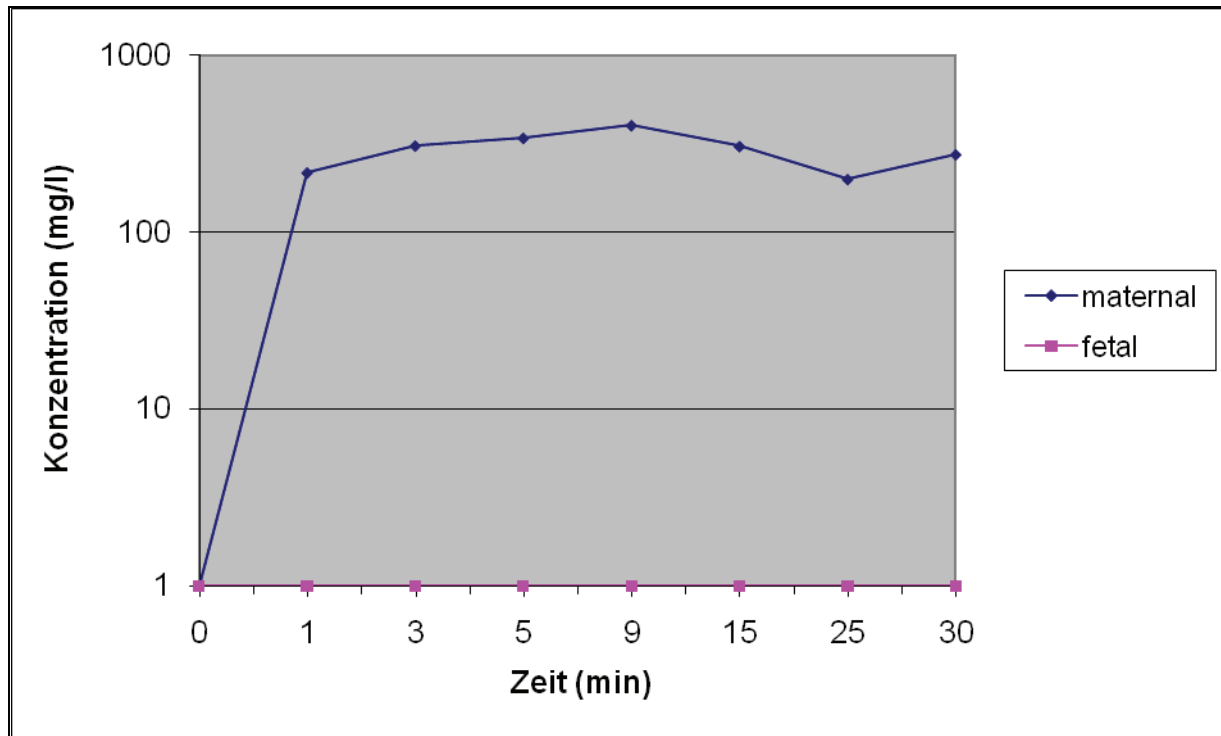


Abbildung 15: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 750 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5 mg/l nicht messbar.

Ergebnisse:

CMv = 306,85 CFv = 0
MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0 Transfer: 0
Diaplazentarer Transfer: 0 Abgabe D: 59,08%

Zusammenfassung:

Gemessen wurde die Ertapenemkonzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer maternalen arteriellen Ausgangslösung von 62,5 mg/l, 125 mg/l, 250 mg/l, 500 mg/l und 750 mg/l.

Die Nachweisgrenze der Ertapenemmengen in den Proben liegt bei 5 µg/ml also 5 mg/l. Alle Werte < 5 mg/l werden gleich Null gesetzt.

In allen fünf Versuchen zeigte sich ein unterschiedlich rascher Anstieg des auf der maternalen Seite aufgefangenen Perfusats mit einem Steady State in der 3. bis 9. Minute. Zwei regulär ausgeführte Versuche wurden aufgrund eines extremen Anstiegs in Abbildung 3 in der fünften Minute sowie aufgrund eines extremen Konzentrationsabfalls in Abbildung 5 in der 25. Minute nicht für die Untersuchung berücksichtigt. Hier ist ein Fehler beziehungsweise Störfaktor im System oder in der Plazenta selbst anzunehmen (42, 82). Im Gegensatz dazu fand sich kein Konzentrationsnachweis von Ertapenem in dem auf der fetalen Seite aufgefangenen Perfusat.

4.1.1.6 Ertapenem (Invanz) CMA: 1000 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1000 mg/l

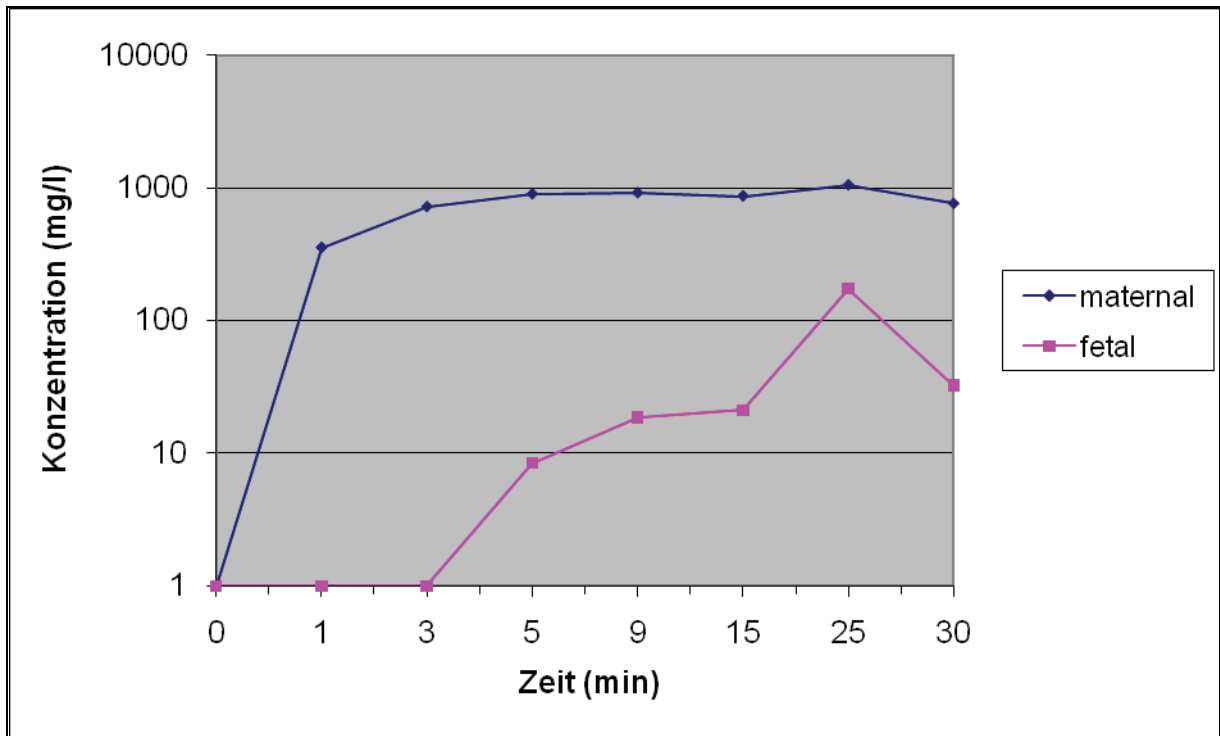


Abbildung 16: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1000 mg/l.

Ergebnisse:

CMv = 903 CFv = 20,22
MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0,10	Transfer: 2,02%
Diaplazentarer Transfer: 101	Abgabe D: 0,97%

4.1.1.7 Ertapenem (Invanz) CMA: 1250 mg/l Perfusionslösung.

Ausgangskonzentration = 1250 mg/l Perfusionslösung

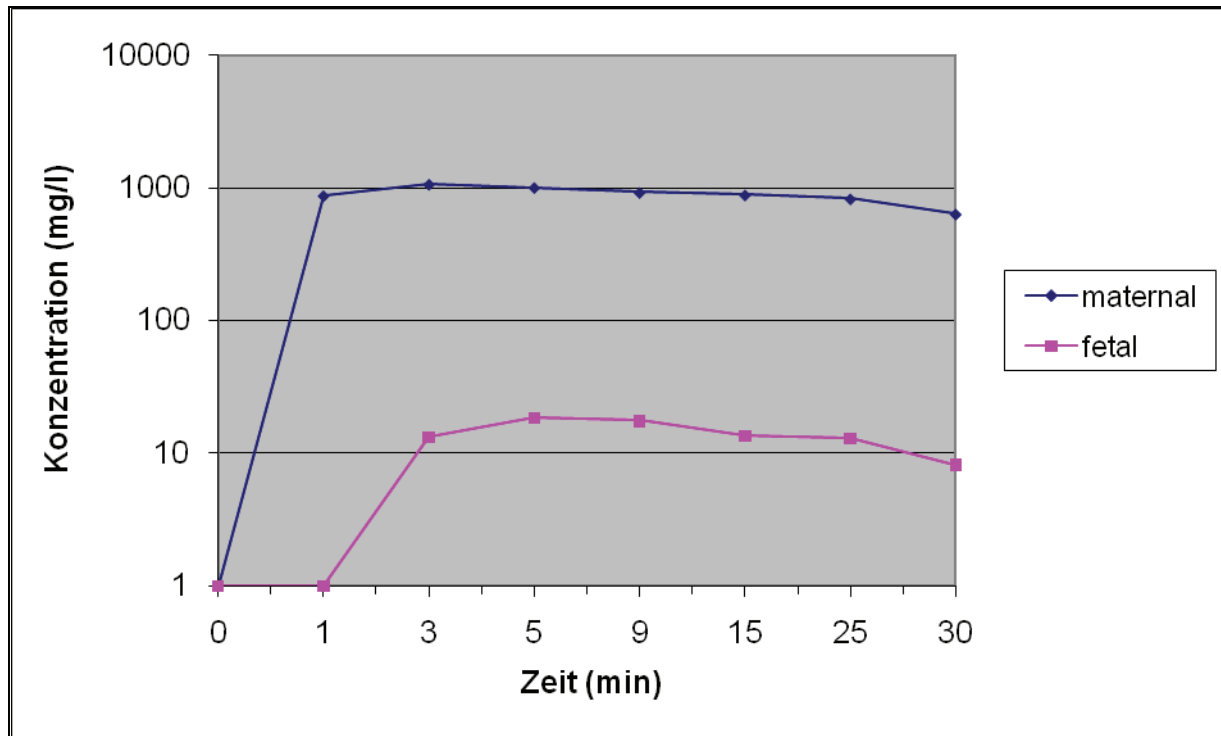


Abbildung 17: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1250 mg/l.

Ergebnisse:

CMv = 890,51 CFv = 14,01
MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0,056 Transfer: 1,12%
Diaplazentarer Transfer: 70,5 Abgabe D: 28,75%

4.1.1.8 Ertapenem (Invanz) CMA: 1500 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1500 mg/l

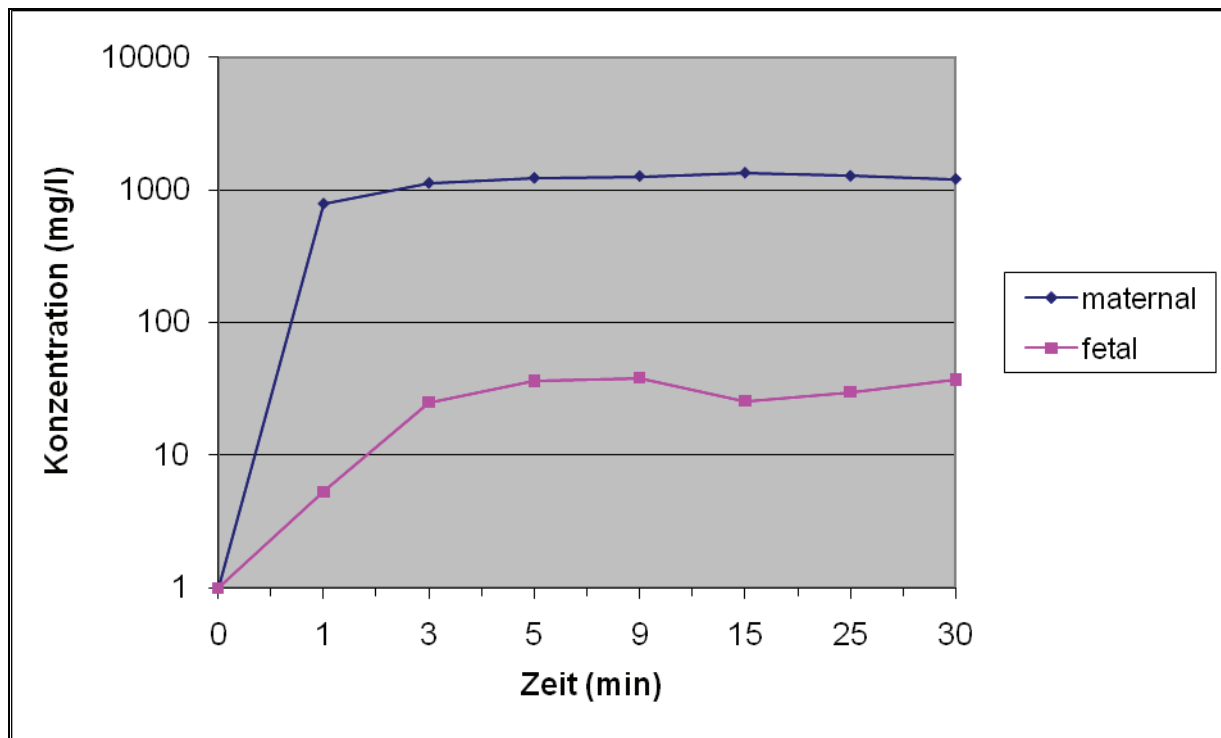


Abbildung 18: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1500 mg/l.

Ergebnisse:

CMv = 1247,81 CFv = 32
MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0,10 Transfer: 2,13%
Diaplazentarer Transfer: 160 Abgabe D: 16,81%

4.1.1.9 Ertapenem (Invanz) CMA: 1750 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1750 mg/l Perfusionslösung

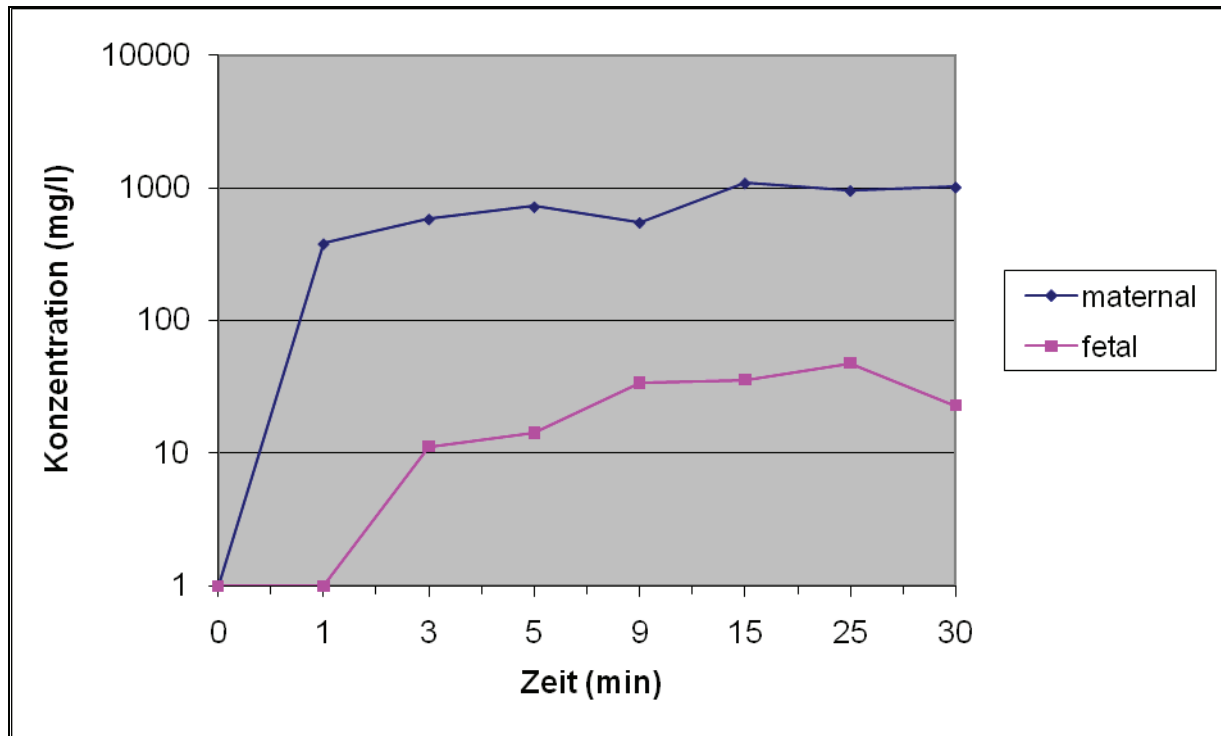


Abbildung 19: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1750 mg/l.

Ergebnisse:

CMv = 1018,7 CFv = 35,07

MFR = 5 ml/min FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0,17

Transfer: 2,00%

Diaplazentarer Transfer: 175,35

Abgabe D: 41,78%

4.1.1.10 Ertapenem (Invanz) CMA: 2000 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 2000 mg/l

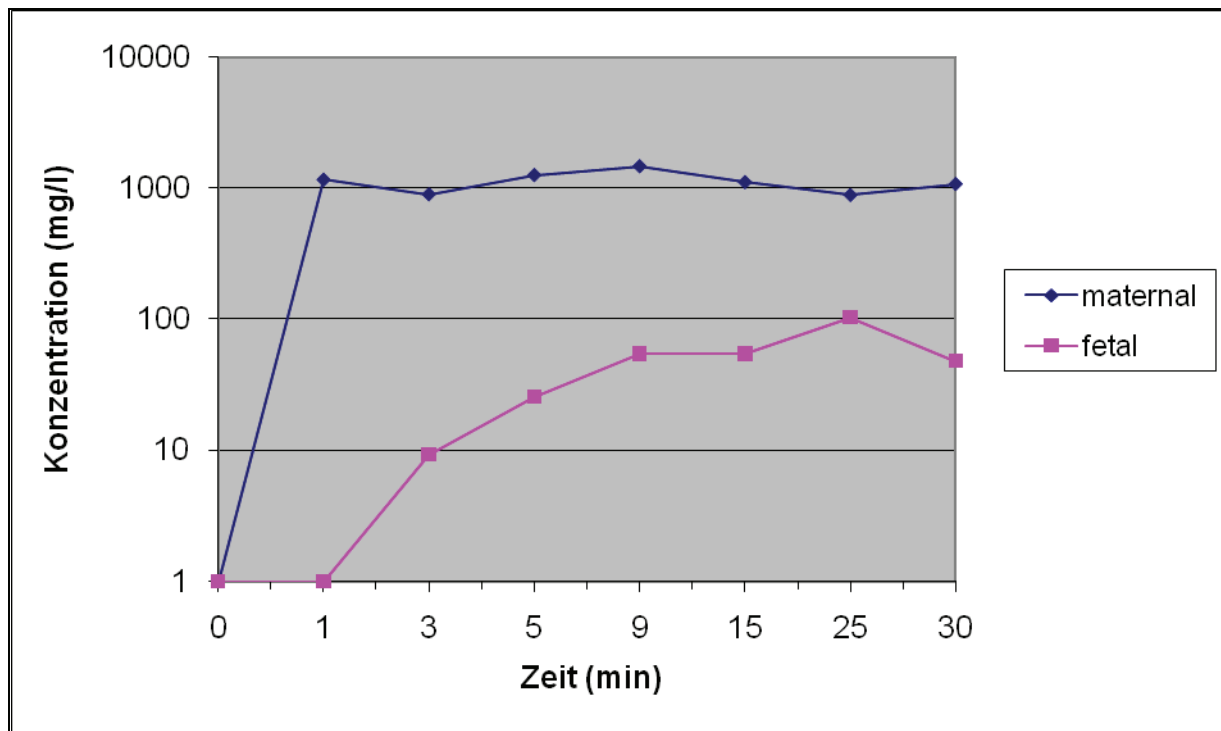


Abbildung 20: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 2000 mg/l.

Ergebnisse:

CMv = 1131,75

CFv = 52

MFR = 5 ml/min

FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0,13

Transfer: 2,60%

Diaplazentarer Transfer: 260

Abgabe D: 43,41%

Zusammenfassung:

Gemessen wurden die Ertapenemkonzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten bei einer maternalen arteriellen Ausgangskonzentration von 1000 mg/l, 1250 mg/l, 1500 mg/l, 1750 mg/l und 2000 mg/l.

Die Konzentrationen des auf der maternalen Seite aufgefangenen Perfusats weisen unterschiedlich rasche Konzentrationsanstiege nach Perfusionsbeginn auf. So wird bei den Ausgangskonzentrationen von 1250 mg/l und 2000 mg/l schon in der 1. Minute ein Steady-state erreicht, während sich bei den anderen oberen genannten Ausgangskonzentrationen das Steady state ab der 3. bis zur 15. Minute einstellt.

Die Konzentrationen des auf der fetalen Seite gesammelten Perfusats erreichten ihr Steady state in der 3. bis 9. Minute.

Ein extrem hoher Konzentrationsanstieg in Abb. 6 (1000 mg/l) in der 25. Minute wurde nicht weiter für die Studie berücksichtigt. Hier ist ein Fehler bzw. Störfaktor im System oder in der Plazenta selbst anzunehmen (137).

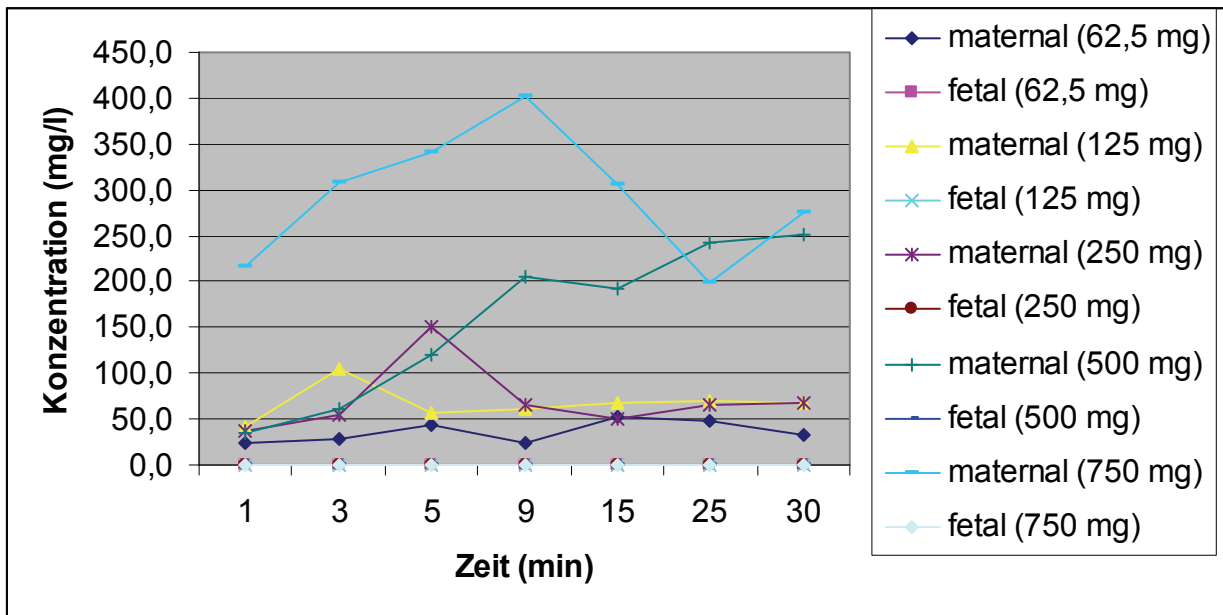


Abbildung 21: Zusammengefasste Darstellung der maternalen und fetalen Konzentrationsverläufe unter kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem in den oben genannten Konzentrationen.

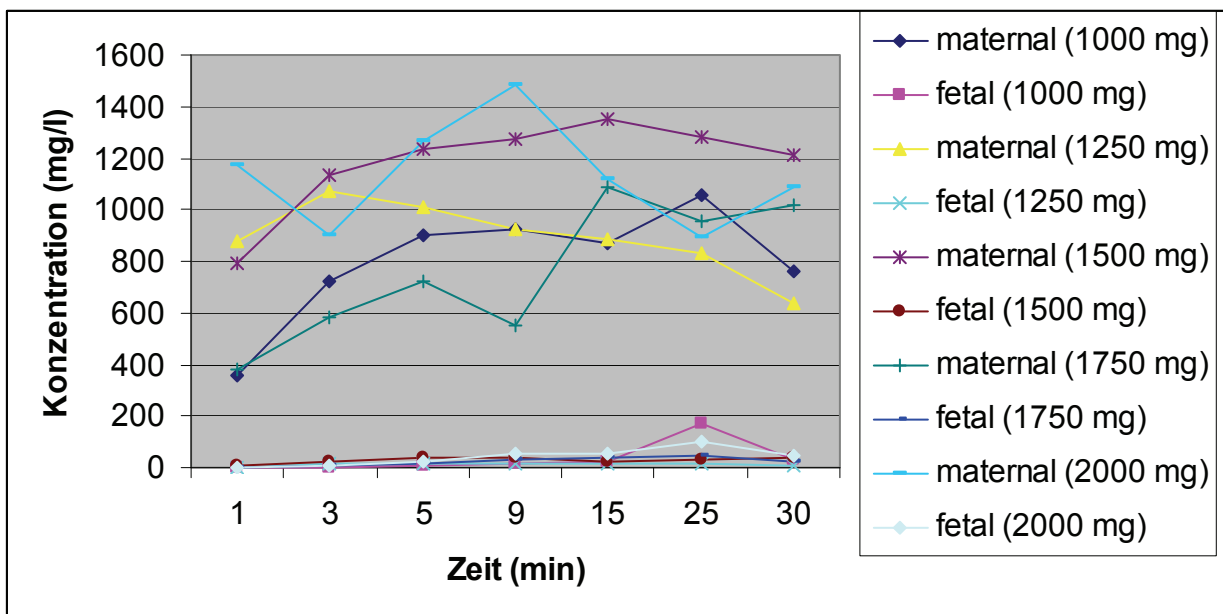


Abbildung 22: Zusammengefasste Darstellung der maternalen und fetalen Konzentrationsverläufe unter kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem in den oben genannten Konzentrationen.

Fazit:

In allen zehn Versuchen konnte ein Konzentrationsanstieg im mütterlichen Perfusat nachgewiesen werden, während sich im fetalen venösen Perfusat ein wesentlich geringerer Konzentrationsanstieg erst bei einer maternalen arteriellen Ausgangskonzentration von 1000 mg/l zeigte.

Von einem diaplazentaren Übertritt des geprüften Medikamentes ist unserer Untersuchung zufolge bei einer Dosis im therapeutischen Bereich von 1 g auszugehen. Infolgedessen sollte Ertapenem während der Schwangerschaft nicht appliziert werden.

4.1.2 Perfusion mit Acrylamid

4.1.2.1 Acrylamid CMA: 1000 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1000 ng/ml

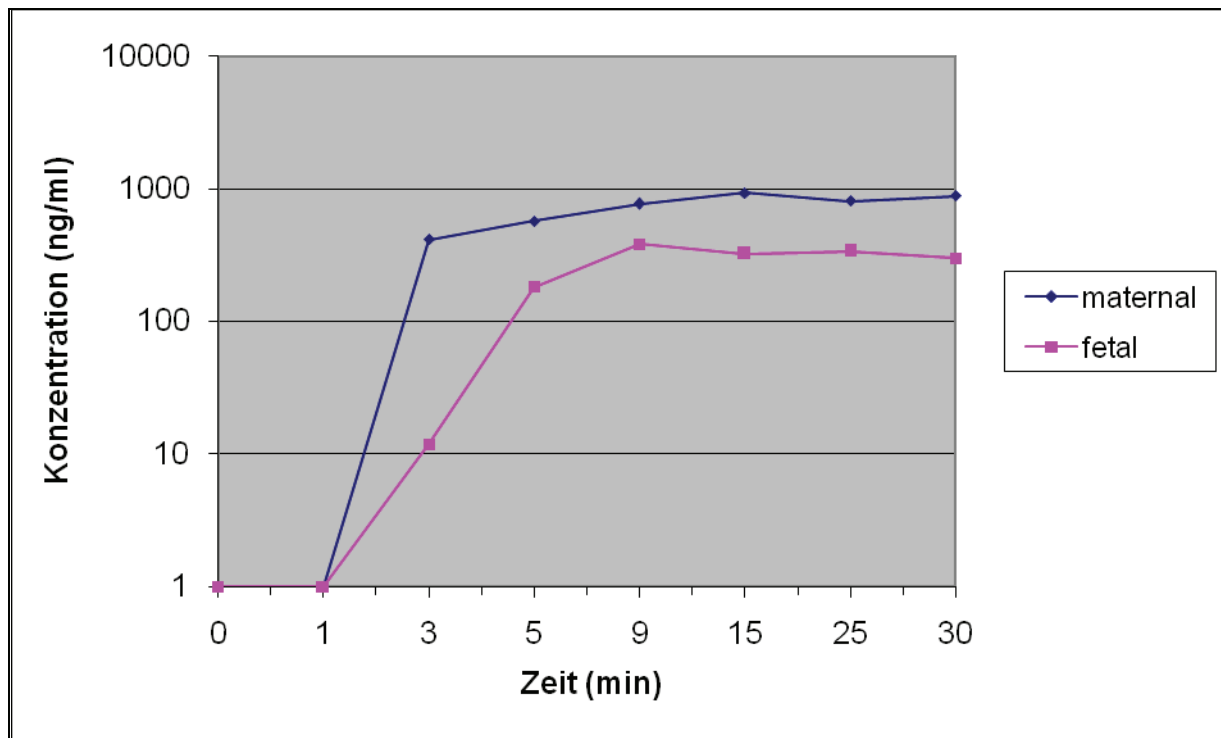


Abbildung 23: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Acrylamid 1000 ng/ml

Ergebnisse:

CMv = 849,87

CFv = 336,475

MFR = 5 ml/min

FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 1,68

Transfer: 33,64%

Diaplazentarer Transfer: 1682,35

Abgabe D: 915,01%

4.1.2.2 Acrylamid CMA: 1240 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1240 ng/ml

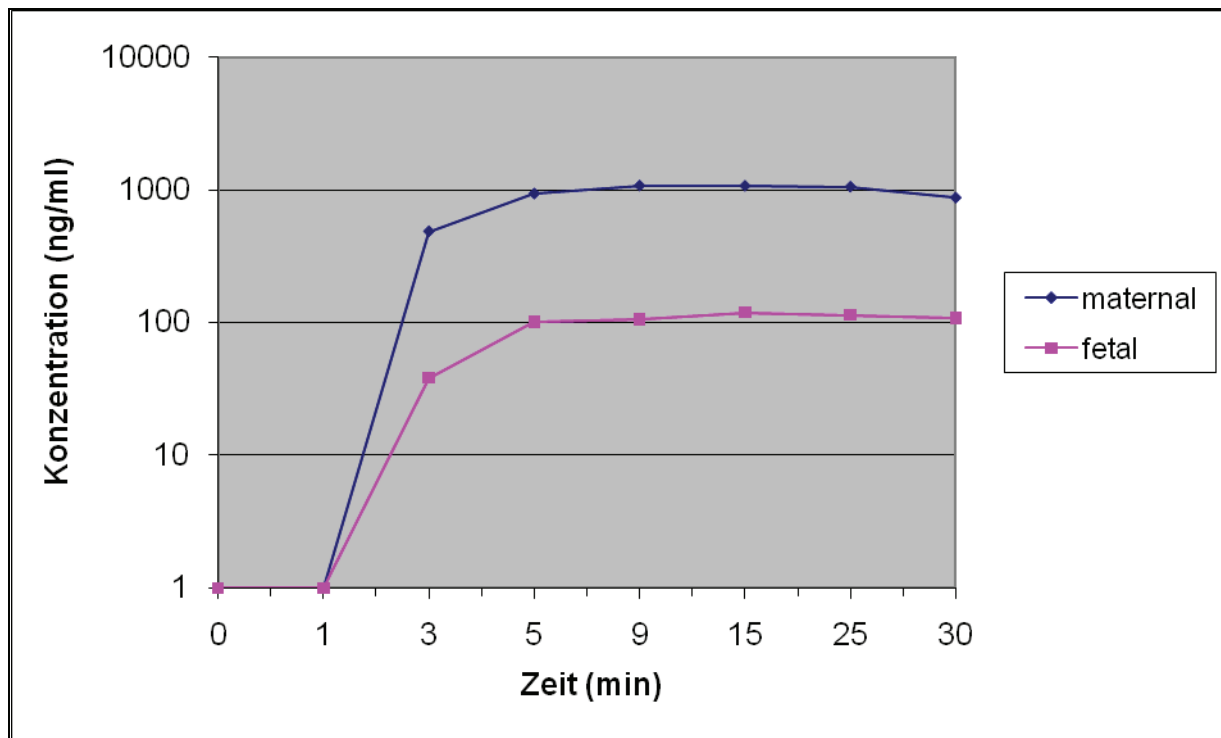


Abbildung 24: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Acrylamid 1240 ng/ml

Ergebnisse:

CMV = 996,9

CFv = 109

MFR = 5 ml/min

FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0,43

Transfer: 8,7%

Diaplazentarer Transfer: 545

Abgabe D: 19,60%

4.1.2.3 Acrylamid CMA: 1150 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1150 ng/ml

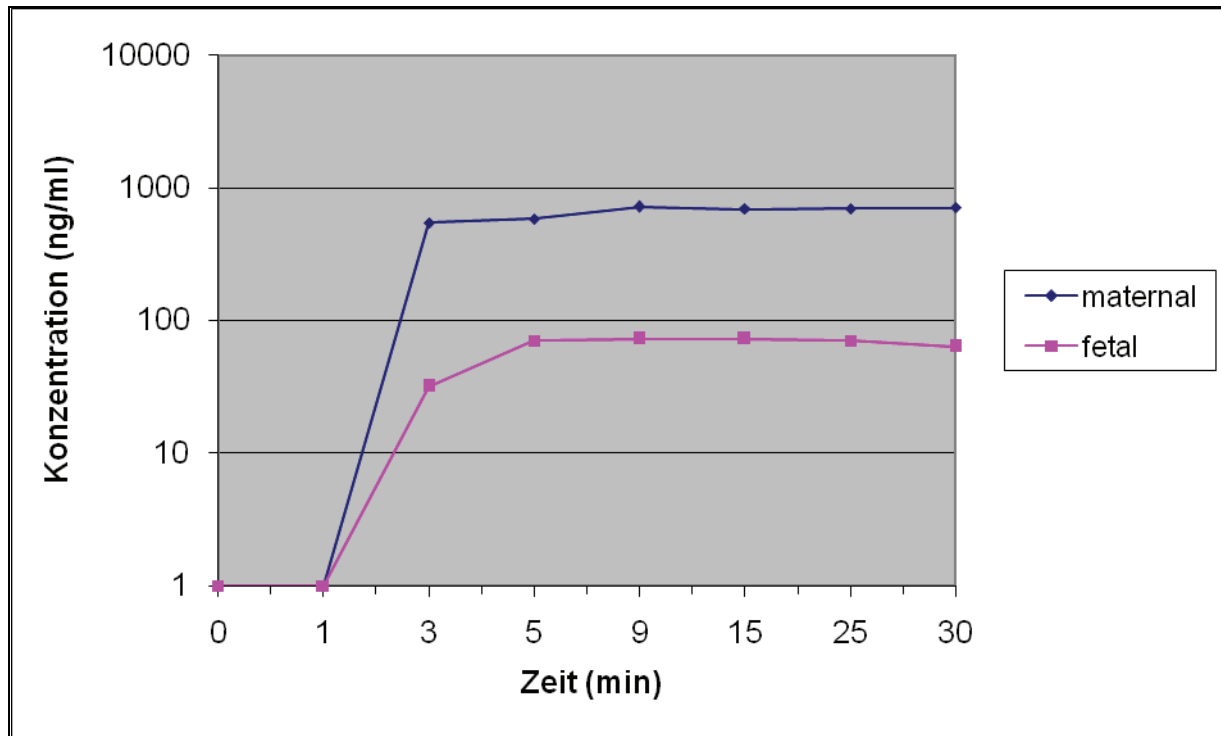


Abbildung 25: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Acrylamid 1150 ng/ml

Ergebnisse:

CMv = 706,625

CFv = 70,12

MFR = 5 ml/min

FFR = 5 ml/min

Hieraus errechnen sich:

Clearance: 0,304

Transfer: 6,09%

Diaplazentarer Transfer: 350

Abgabe D: 38,55%

Gemessen wurden die Acrylamidkonzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer maternalen arteriellen Ausgangskonzentration von 1000 ng/ml, 1240 ng/ml und 1150 ng/ml.

Die Konzentrationen des auf der maternalen aufgefangenen Perfusats erreichen nach unterschiedlich raschem Anstieg ihr Steady state in der 5. bis 9. Minute nach Perfusionsbeginn.

Die Konzentrationen des auf der fetalen Seite aufgefangenen Perfusats erreichen ihr Steady state ebenfalls in der 5. und 9. Minute nach Perfusionsbeginn.

4.1.3 Maternale und Fetale Werte in einer Abbildung

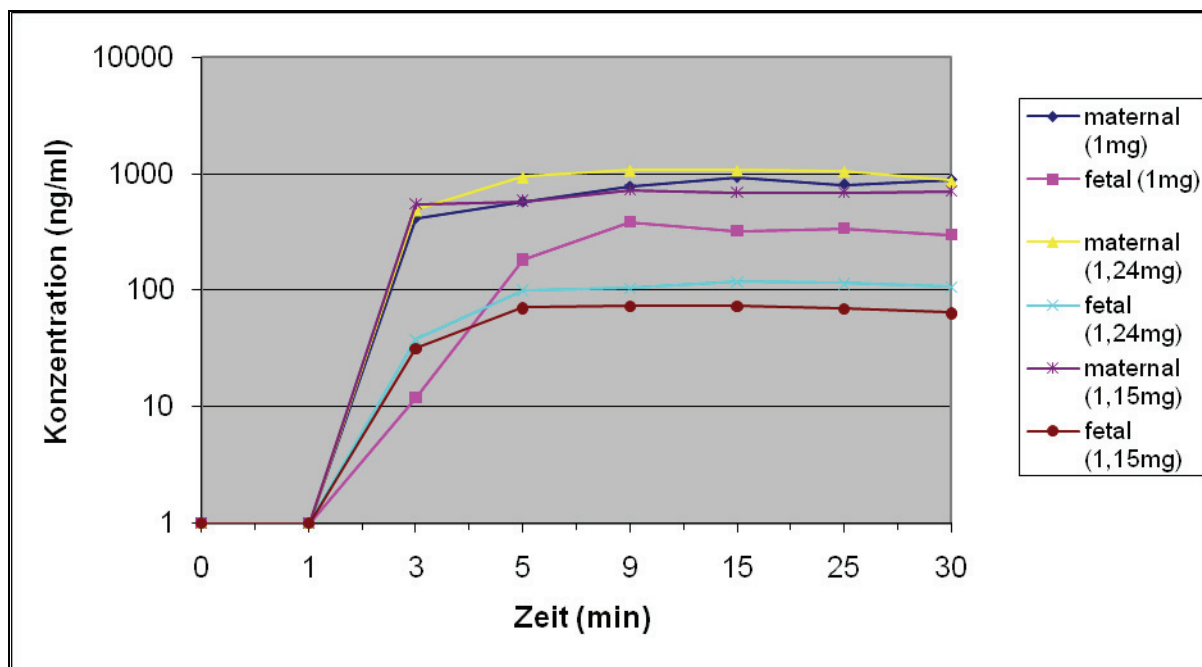


Abbildung 26: Zusammengefasste Darstellung der maternalen und fetalen Konzentrationsverläufe unter kontinuierlicher Perfusion mit 1000 ng/ml, 1240 ng/ml und mit 1150 ng/ml.

Zusammenfassung:

In allen drei Versuchen zeigt sich ein Anstieg der Konzentration von Acrylamid sowohl im maternalen venösen als auch, wenn auch in geringerem Ausmaß, im fetalen venösen Perfusat. Ein Übertritt von Acrylamid über die Plazentaschranke muss unterstellt werden.

4.1.4 Transferverhalten von Ertapenem und Acrylamid

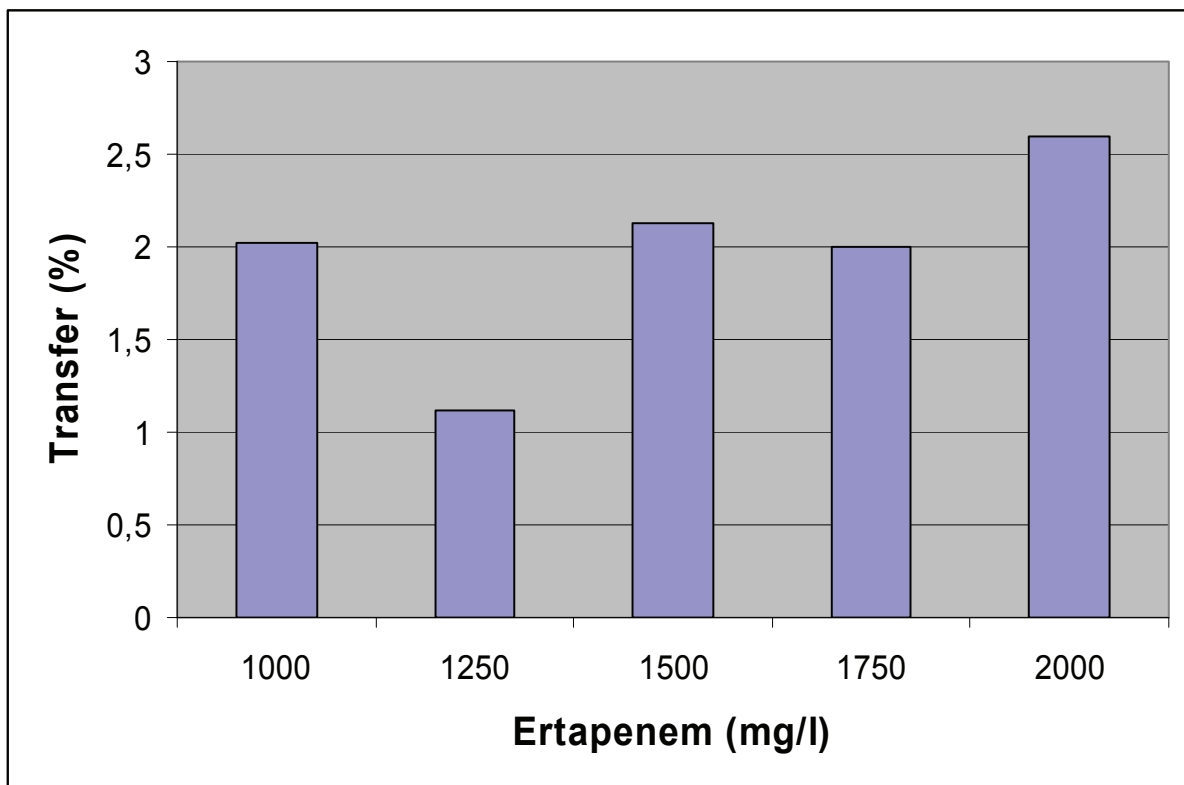


Abbildung 27: Plazentarer Transfer (%) von Ertapenem bei Perfusion mit 1000, 1250, 1500, 1750 und 2000 mg/l.

Die Abweichungen im Transferverhalten bei den mütterlichen arteriellen Ausgangskonzentrationen von 1250mg und 2000mg sind im unterschiedlichen Transferverhalten in der Plazenta selbst oder bedingt durch einen Fehler im Apparatsystem selbst.

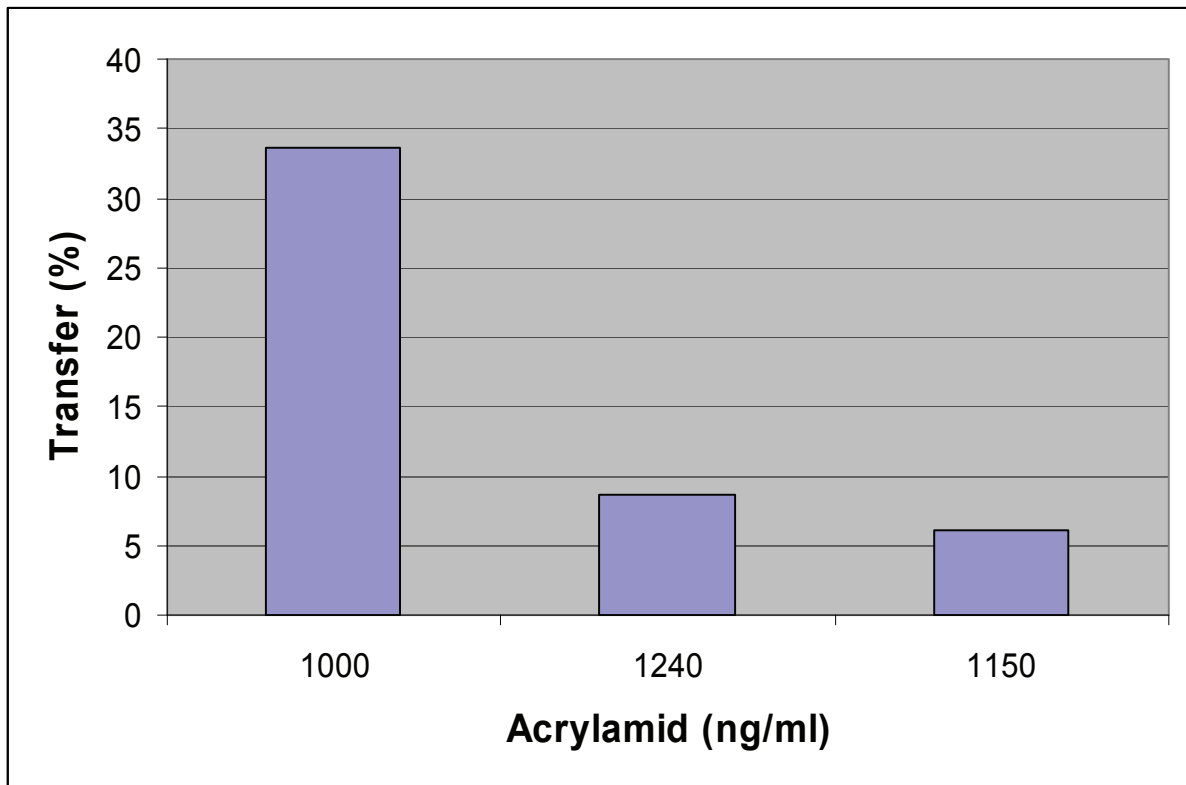


Abbildung 28: Plazentarer Transfer (%) von Acrylamid bei Perfusion mit 1000, 1240 und 1150 ng/ml.

Das unterschiedliche plazentare Transferverhalten von Acrylamid bei nahezu gleich hohen Ausgangskonzentrationen lässt entweder auf ein unterschiedliches Transferverhalten in der Plazenta selbst oder auf einen Fehler im Apparatsystem vermuten.

4.1.5 Perfusion mit Lepirudin (Refludan)

Kontinuierliche Perfusion mit verschiedenen Konzentrationen

4.1.5.1 Lepirudin CMA : 150 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 150 ng/ml

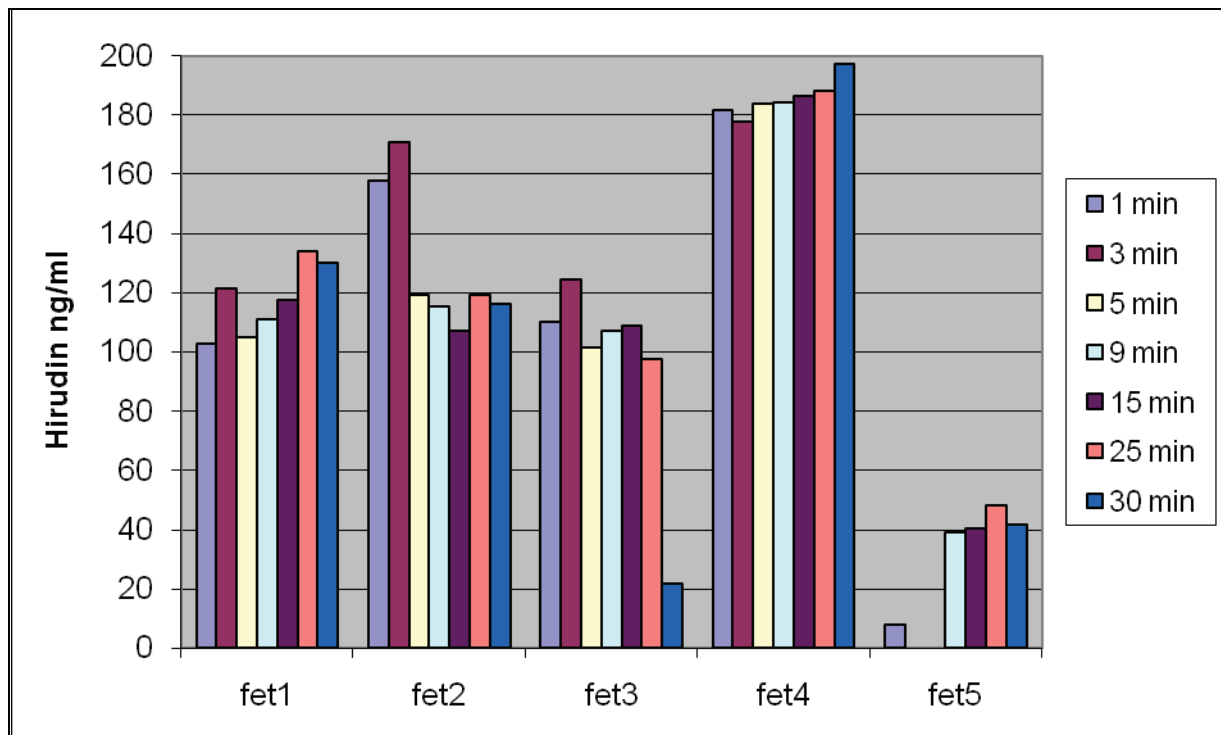


Abbildung 29: Konzentrationsverlauf auf der fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion Lepirudin 150 ng/ml.

Die fetal venösen Konzentrationen zeigen mit Ausnahmen einer Versuchsreihe, die in Hinblick auf das Gesamtergebnis nicht relevant ist, Werte unterhalb der Nachweisgrenze und sind somit nicht messbar.

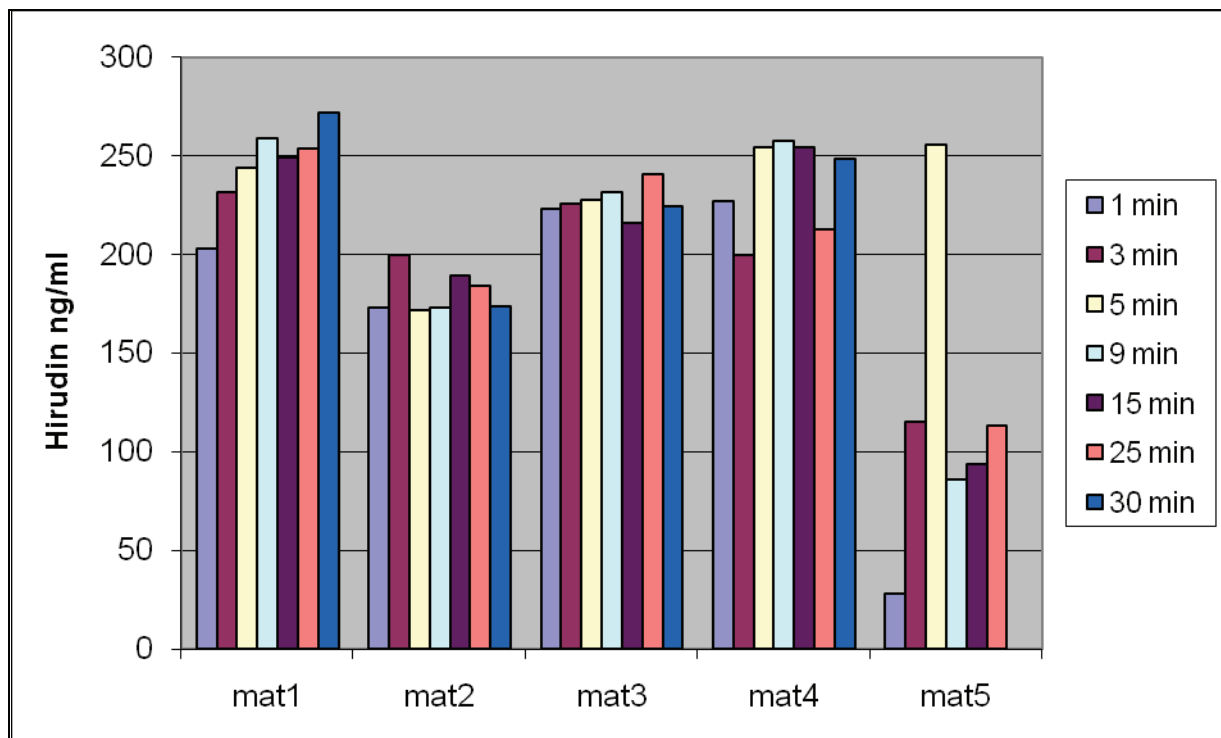


Abbildung 30: Konzentrationsverlauf auf der maternalen venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion Lepirudin 150 ng/ml.

Die Konzentrationsverlaufskurven des maternal venösen Perfusats befinden sich alle mit Ausnahme der fünften Versuchsreihe knapp oberhalb der Nachweisgrenze von 156 ng/ml. Die divergierenden Werte von Versuchsreihe fünf werden für das Gesamtergebnis nicht berücksichtigt.

4.1.5.2 Lepirudin CMA: 1500 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1500 ng/ml

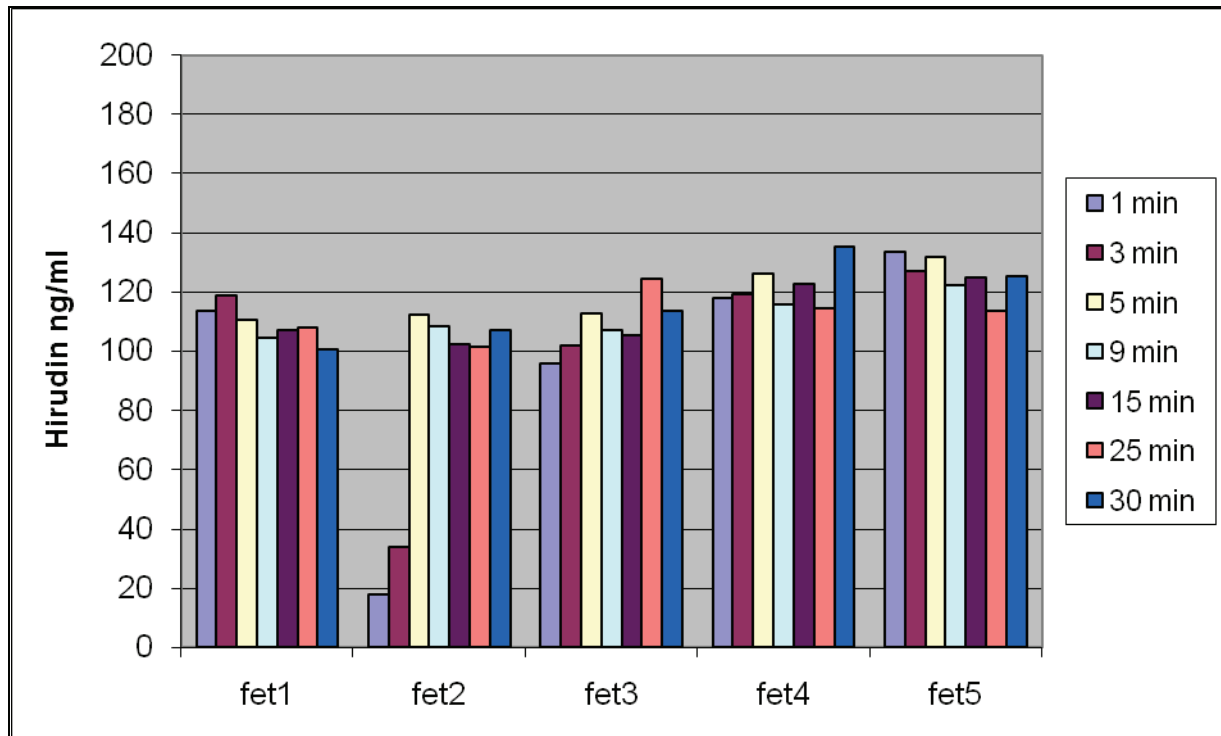


Abbildung 31: Konzentrationsverlauf auf der fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Lepirudin 1500 ng/ml.

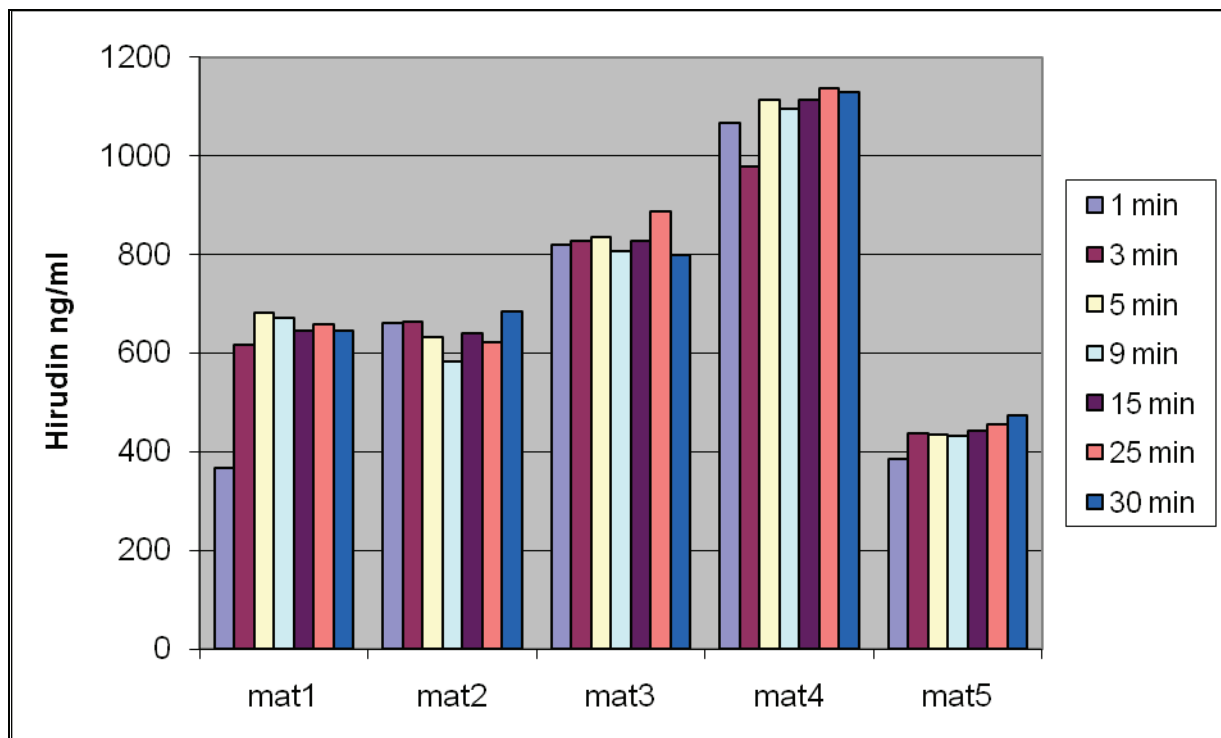


Abbildung 32: Konzentrationsverlauf auf der maternalen venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Lepirudin 1500 ng/ml.

Dargestellt ist der Konzentrationsverlauf auf der maternal venösen Seite und auf der fetal venösen Seite der fünf Versuche. Die Konzentrationsverlaufskurven des maternal venösen Perfusats befinden sich alle deutlich oberhalb der Nachweisgrenze, während die fetal venösen Konzentrationen unverändert nicht messbar sind.

4.1.5.3 Lepirudin CMA: 15000 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 15000 ng/ml

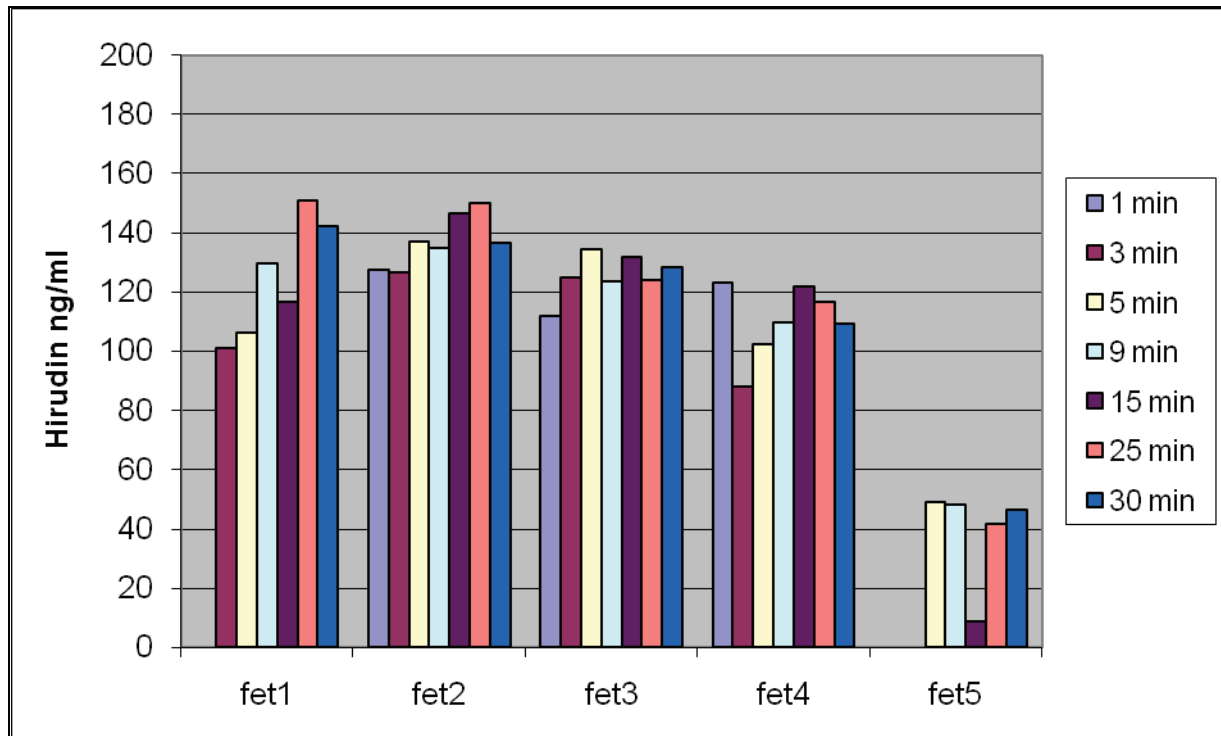


Abbildung 33: Konzentrationsverlauf auf der fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Lepirudin 15000 ng/ml.

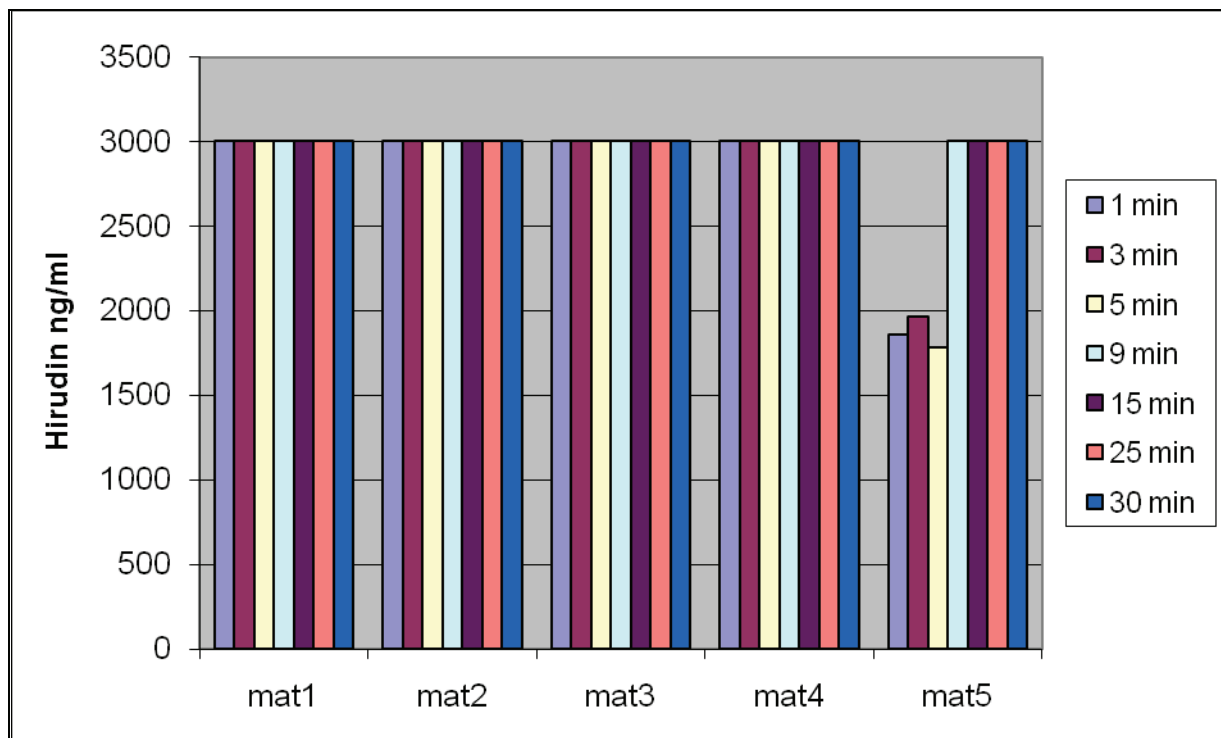


Abbildung 34: Konzentrationsverlauf auf der maternalen venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Lepirudin 15000 ng/ml.

Die Konzentrationsverlaufskurven des maternal venösen Perfusats sind in sehr hohen Bereichen nachweisbar und erreichen schon in der 1. Minute ihre Höchstwerte, mit Ausnahme einer Konzentrationsverlaufskurve, die ihren Höchstwert erst in der neunten Minute erreicht. Die fetal venösen Konzentrationen sind in allen Versuchsreihen nicht messbar.

Fazit:

Gemessen wurden die Lepirudinkonzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer maternalen arteriellen Ausgangskonzentration von 150 ng/ml, 1500 ng/ml und 15000 ng/ml. Die Mittelwerte der im fetalen Schenkel ermittelten Lepirudin - Konzentrationen lagen für alle drei Gruppen unterhalb der Nachweisgrenze (156 ng/ml) der Nachweismethode.

Eichkurve von Lepirudin auf die ECT:

Hirudin ng/ml	Hirudin µg/ml	ECT (sec)
0	0	46,1
300	0,3	55,3
700	0,7	66,1
1500	1,5	100,2
3000	3	198,3

Tabelle 4: Eichkurve von Lepirudin auf die ECT

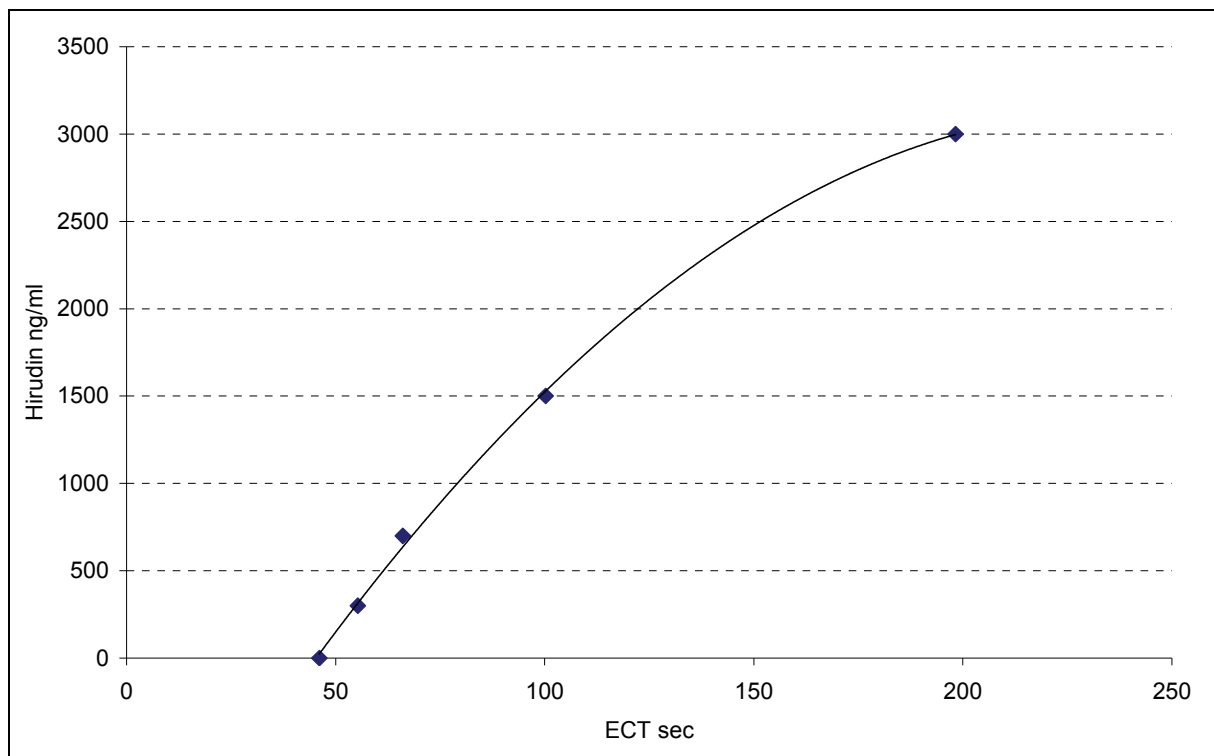


Abbildung 35: Eichkurve von Lepirudin auf ECT.

Die Konzentrationsverlaufskurven des maternal venösen Perfusats befinden sich alle mit einer Ausnahme in der 5. Versuchsreihe von 150 ng/ml mit einem Mittelwert von 201 ng/ml entweder knapp (bei Ausgangskonzentration von 150 ng/ml) oder mit einem Mittelwert von 722 ng/ml deutlich (bei einer Ausgangskonzentration von 1500 ng/ml) oder in sehr hohen Bereichen (bei 15000 ng/ml) oberhalb der Nachweisgrenze , wobei hier bereits in der 1. Minute Höchstwerte erreicht werden, mit Ausnahme einer Versuchsreihe, die ihre Höchstwerte erst in der 9. Minute erreicht .

Alle fetal venösen Konzentrationen zeigen, mit nur einer Ausnahme in der vierten Versuchsreihe, welche für Gesamtstudie unberücksichtigt bleibt, zudem noch bei der geringsten Ausgangskonzentration von 150 ng/ml, Werte unterhalb der Nachweisgrenze und sind somit nicht mess- und nachweisbar. Die Mittelwerte der im fetalen Schenkel ermittelten Lepirudinkonzentrationen lagen für alle drei geprüften Ausgangskonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze (156 ng/ml),

4.1.5.4 Lepirudin in allen drei untersuchten Konzentrationen

Zur Veranschaulichung wurden die Konzentrationskurven der jeweiligen Mittelwerte der getesteten Versuchsreihen mit 150 ng/ml, 1500 ng/ml und 15000 ng/ml Lepirudin zusammengefasst.

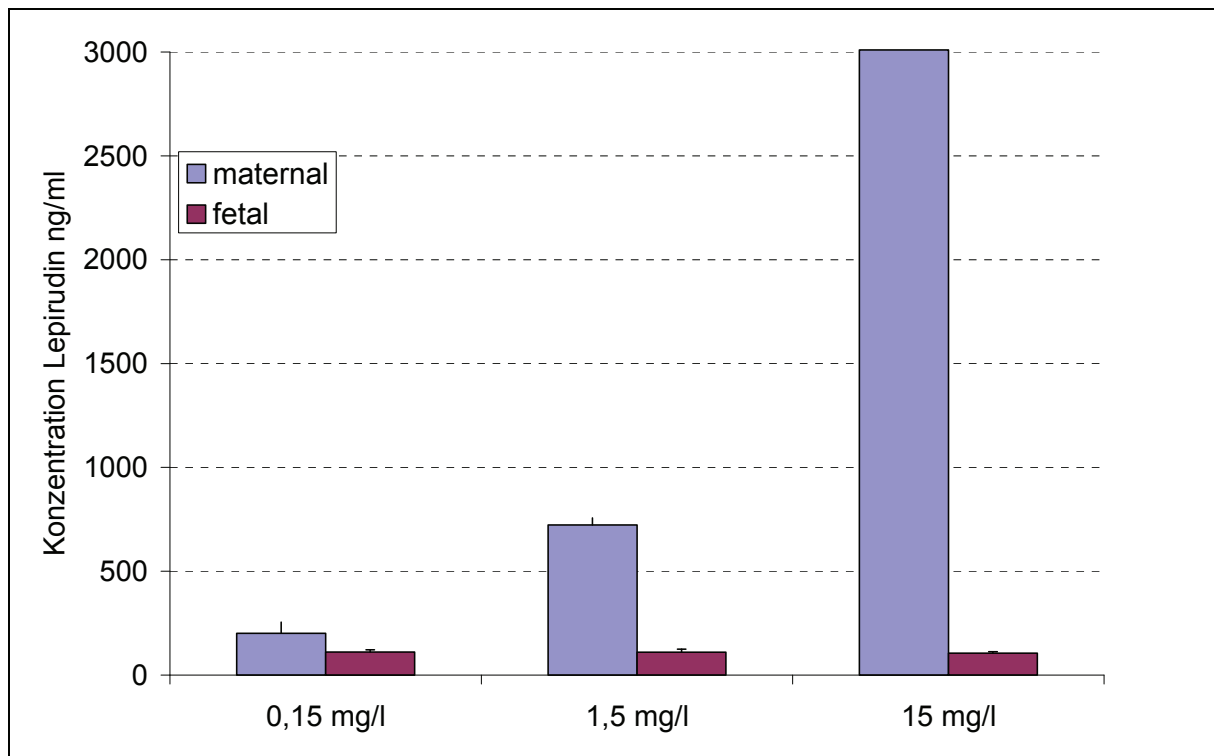


Abbildung 36: Darstellung der Mittelwerte der Konzentrationsverlaufskurven von Lepirudin in Abhängigkeit zu den unterschiedlichen Ausgangskonzentrationen 0,15 mg/l, 1,5 mg/l und 15 mg/l.

Zusammenfassung:

Bei allen Ausgangskonzentrationen von Lepirudin im mütterlichen arteriellen Schenkel zeigt sich im Verlauf ein durchaus von der arteriellen Ausgangskonzentration abhängiger Konzentrationsnachweis im maternalen venösen Schenkel. Bei niedrigen Ausgangskonzentrationen zeigt sich ein entsprechend niedriger Konzentrationsnachweis im mütterlichen venösen Schenkel, welcher mit Erhöhung der Ausgangskonzentration relativ ansteigt. Im fetalen venösen Perfusat konnte dahingegen in allen relevanten Versuchen bei allen drei Ausgangskonzentrationen zu keinem Zeitpunkt ein Konzentrationsnachweis von Lepirudin gemessen werden. Aufgrund der gewonnenen Ergebnisse ist anzunehmen, dass Lepirudin selbst bei sehr hohen verabreichten Konzentrationen die Plazentaschranke nicht überschreitet und von daher als Medikament in der Schwangerschaft verabreicht werden kann.

5 Diskussion

5.1 Plazentaperfusionsversuche

Das Thema der vorliegende Arbeit ist es, das diaplazentare Transferverhalten verschiedener Medikamente, deren Verabreichung während der Schwangerschaft bisweilen unumgänglich ist, zu untersuchen. Hierbei ist besonderes Abwägen von Nutzen und Risiken medikamentöser Therapien während der Schwangerschaft für Mutter und Kind unbedingt erforderlich, und stellt für Mutter und Kind, Ärzte und die Pharmaindustrie immer wieder eine Herausforderung dar (137). Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, genaue Kenntnisse über mögliche Auswirkungen der medikamentösen Therapie auf den mütterlichen und kindlichen Organismus zu gewinnen (89). Unumgänglich sind sorgfältige Auswahl und Dosierung der Medikamente. Es gilt ausreichend hohe therapeutische Spiegel im mütterlichen und fetalem Serum zu erreichen und toxische Konzentrationen zu vermeiden. Ob ein Medikament schädigend oder teratogen wirkt hängt ab vom Substanztyp, von der Dosierung und Applikationsdauer, vom Zeitpunkt der Applikation, vom Genotyp und anderen erblichen Einflussgrößen (50, 131, 137, 154). Weiterhin sind folgende Punkte bei der Therapie in graviditate zu berücksichtigen (50, 131):

- a) Veränderungen der mütterlichen Pharmakokinetik
- b) Die mütterlichen Nebenwirkungen
- c) Die embryo - fetale Pharmakokinetik
- d) Die embryo - fetalen Nebenwirkungen

zu a) In graviditate müssen die Dosierungen vieler Medikamente um 30 bis 40% erhöht werden, bedingt durch die Vergrößerung des Pharmakonverteilungsvolumen und die Steigerung der renalen Elimination, welche zu geringeren Serumkonzentrationen und kürzeren Serumhalbwertszeiten des applizierten Medikamentes führen.

zu b) Die mütterlichen Nebenwirkungen bei Gabe von Antibiotika unterscheiden sich nicht von denen bei Nichtschwangeren.

zu c) Die embryo–fetale Pharmakokinetik hängt von mehreren Gegebenheiten ab, zum einen von der Plazentagängigkeit, Größe des Verteilungsvolumen, welches wiederum von dem Gestationsalter der Frucht abhängt, die Gesamteiweißbindung und die entsprechenden freien therapeutisch wirksamen Medikamentenanteile.

Zu d) Folgende unerwünschte embryo – fetale Nebenwirkungen sind zu nennen: Teratogenität, Abortinduktion, intrauterine Wachstumsstörungen, Störungen der Adaption an das intrauterine Leben, hämatologische Veränderungen, gestörter Stoffwechsel und Beeinträchtigung der Gehirnentwicklung.

Die Wirkungen der Pharmaka auf den Feten, die der werdenden Mutter verabreicht werden, sind vor allem von der diaplazentaren Durchlässigkeit abhängig. Es ist von daher sehr wichtig, und auch Ziel der vorliegenden Arbeit, den diaplazentaren Transfer von Medikamenten zu prüfen und zu bestimmen, die in der Schwangerschaft appliziert werden. In der vorliegenden Arbeit interessiert aber nicht nur das Transferverhalten von Medikamenten, sondern auch jenes von Lebensmitteln, deren Inhaltsstoffe und Zubereitungsarten. Der diaplazentare Stoffaustausch erfolgt hauptsächlich in Form von Diffusion (Sauerstoff, Kohlendioxid, niedermolekulare Stoffe), erleichteter Diffusion (Glucose), energieabhängigen aktivem Transport (Amino-, Fettsäuren, Vitamine), Pinozytose (Makromoleküle, IgG) und Diapedese. Neben Molekularmasse bestimmen Lipidlöslichkeit, Metabolismus, Ionisationsgrad, Ausfällung, pH, Carrier und Enzyminduktionen das Ausmaß des diaplazentaren Molekültransfers. So zeigten Issley et al. (88) und Schneider (153) in ihren Studien eine Abhängigkeit des diaplazentaren Transfers vom Molekulargewicht. Ebenso prüfte Challier et al. den diaplazentaren Transfer von Antipyrinen, p – Aminohippursäure, Inulin, Dextran 20 und 70 (23, 24). Auch diese Studien präsentieren eine deutliche Abhängigkeit des Transfers und der Clearance von der Molekularmasse insofern, als bei steigender Molekülmasse, wenn auch nicht linear proportional, der diaplazentare Transfer und die Clearance sinken (162).

5.2 Ertapenem in der Schwangerschaft

Die Gabe von Antibiotika während der Schwangerschaft ist mit vielfältigen Risiken verbunden, zum einem während der Schwangerschaft selbst, zum anderen mit den möglichen Gefahren, die die künftige Entwicklung von Mutter und Kind betreffen. Während der Schwangerschaft soll vom medizinischen Standpunkt aus gesehen in der Verabreichung von Medikamenten äußerst zurückhaltend vorgegangen werden. Jedoch ist es in vielen Situationen unerlässlich, sei es zum Schutz der Mutter und des Kindes, oder aber auch zum Fortbestand der Schwangerschaft selbst, Medikamente zu verabreichen. Hier ist neben der sorgfältigen Auswahl und Dosierung der Medikamente eine kritische Abwägung zwischen toxischen Schäden und Nutzen sowie Hilfe unabdingbar, zumal die meisten Arzneimittel plazentagängig sind (50, 137). Die Anzahl der durch Pharmaka bedingten Teratogenese liegt bei etwa 30% aller Entwicklungsstörungen. Unter Teratogenität versteht man nach Definition der Weltgesundheitsordnung alle Nebenwirkungen, morphologische, biochemische und das Verhalten betreffende Störungen, die intrauterin induziert und unmittelbar nach der Geburt oder später diagnostiziert werden. Da aber nicht nur die Gabe von Antibiotika, sondern auch deren Unterlassung bei einer indizierten medikamentösen Behandlung sich schädlich auf die Schwangere und ihr Kind auswirken können, sollten in der Schwangerschaft nur Pharmaka verabreicht werden, deren Wirkung und Nebenwirkungen hinlänglich bekannt sind, um so die Risiken möglichst gering zu halten (154). Bisher wurden keine kontrollierten Studien mit Ertapenem bei Schwangeren durchgeführt. Eine Stellungnahme der Fachinformation 2007 rät ganz allgemein nur dann zur Anwendung von Ertapenem während einer Schwangerschaft, wenn der potentielle Nutzen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt (120). Durchgeführte Tierstudien zeigen keine direkt oder indirekt schädigende Wirkung auf eine Schwangerschaft, auf die embryofetale sowie auf die postnatale Entwicklung (28, 120). Jedoch lassen sich die Ergebnisse der Tierversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Die FDA (Food and Drug Administration) stuft Ertapenem in die Kategorie B ein. Für

Arzneimittel der Risikokategorie B gibt es entweder Hinweise auf Risiken im Tierexperiment, die jedoch nicht durch kontrollierte Studien an Schwangeren bestätigt worden sind, oder die Tierexperimente sind negativ und es gibt keine vergleichbaren Studien beim Menschen. Lediglich durchgeführte Versuche über stillende Mütter, die Ertapenem während der Stillperiode einnahmen, zeigten (119, 120), dass das Antibiotikum in die Muttermilch übertritt, mit der Schlussfolgerung, dass aufgrund möglicher Nebenwirkungen auf den Säugling, während der Einnahme von Ertapenem nicht gestillt werden sollte. Auch Cunha et al. fanden heraus, dass Ertapenem in der Brustmilch von fünf stillenden Müttern, die an einer Beckenbodenentzündung erkrankt waren, noch in fünf darauffolgenden Tagen nach der letzten 1g - Gabe, gefunden werden konnte (19). So liegen bis zum heutigen Zeitpunkt keine gesicherten Daten über die Anwendung von Ertapenem während der Schwangerschaft vor. In der vorliegenden Versuchsreihe wurde mit Hilfe eines in – vitro - Perfusionsmodell nach Leichtweiss die Permeabilität der Plazenta für Ertapenem in zehn verschiedenen Versuchen mit unterschiedlichen Konzentrationen geprüft, und zwar in therapeutischer, subtherapeutischer und suprathérapeutischer Dosierung. In offener Perfusion wurde Ertapenem in zehn Versuchen in jeweils unterschiedlicher Dosierung, nämlich: 62,5 mg/l, 125 mg/l, 250 mg/l, 500 mg/l, 750 mg/l, 1000 mg/l, 1250 mg/l, 1500 mg/l, 1750 mg/l und 2000 mg/l geprüft. In regelmäßigen Abständen wurde während einer Perfusionszeit von 30 Minuten in Annäherung an möglichst physiologische Bedingungen jeweils für die Dauer einer Minute in der 1., 3., 5., 9., 15., 25., und 30. Minute, Proben aus dem mütterlichen und fetalen venösem Perfusat entnommen, tiefgefroren und zu einem späteren Zeitpunkt auf seine Konzentration hin untersucht. Die quantitativen Analysen wurden mittels High Performance Liquid Chromatographie – HPLC – durch Professor Dr. V. Kaefer, Institut für Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover, bestimmt. Es zeigte sich, dass sich in subtherapeutischer Dosierung (bei maternaler arterieller Ausgangslösung unterhalb 1000mg/l) bei im zeitlichen Verlauf ansteigender Menge im mütterlichen venösen Perfusat keine Menge an Ertapenem im fetalen venösen Perfusat nachgewiesen werden konnte, da bei diesen Ausgangskonzentrationen die Werte alle unterhalb der Nachweisgrenze < 5 ng/ml lagen. Anders verhält sich die Übertrittsmenge in therapeutischer und suprathérapeutischer Dosierung. So zeigte sich bei Gabe von 1000 mg in den mütterlichen arteriellen Schenkel, welches einer

therapeutischen Dosierung entspricht, im fetalen venösen Perfusat ab der fünften Minute Perfusionszeit eine nachweisbare im zeitlichen Verlauf ansteigende Menge Ertapenem. Bei Gabe im supratherapeutischen Bereich konnte Ertapenem bereits ab der dritten Minute Perfusionszeit nachgewiesen werden. Der extrem hohe Konzentrationsanstieg (bei einer mütterlichen Ausgangskonzentration von 1000 mg/l) in der 25. Minute wurde nicht weiter für die Studie berücksichtigt. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigt sich bei Gabe von Ertapenem im therapeutischen Bereich eine deutliche Plazentagängigkeit. Es sollte von daher im Gegensatz zu der aktuellen gegebenen Empfehlung der Fachinformation nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden.

5.3 Acrylamid in der Schwangerschaft

Acrylamid entsteht in der Maillardreaktion, einer nicht - enzymatische Bräunungsreaktion, benannt nach dem Chemiker Louis Camille Maillard, beim Überhitzen von Stärken, vor allem beim Backen, Braten, Rösten, Grillen und Frittieren (3, 35, 107, 142, 148, 158, 159) Der wichtigste Ausgangsstoff für Acrylamid in Lebensmitteln ist die Aminosäure Asparagin, die vor allem in Kartoffeln und Getreide vorkommt. Gefördert wird die Acrylamidbildung durch Zucker, wie zum Beispiel Fructose und Glucose. In der vorliegenden Versuchsreihe wurde anhand des in - vitro - Perfusionsmodells der menschlichen Plazenta in drei Versuchen die Permeabilität der Plazentaschranke für Acrylamid in der Konzentration von 1 mg, 1,15 mg, 1,24 mg untersucht. In allen drei Versuchen zeigte sich ein Anstieg von Acrylamid sowohl im maternalen venösen, als auch im fetal venösen Perfusat, hier sogar in einem Bereich von 10% - 50% bezüglich seiner Ausgangswerte. Da ein Übertritt von Acrylamid über die Plazentaschranke angenommen werden muss, ist ein Nichtüberschreiten der Temperatur von 175° beim Frittieren und von 200° beim Backen im Backofen und von 190° bei Umluftherden während der Schwangerschaft dringend indiziert. Dies kann durch Frittieren, Backen bei niedrigeren Temperaturen bis zu 140°C bei der Zubereitung von bestimmten Speisen erreicht werden, oder durch gänzlichen Verzicht auf frittierte, gebratene Speisen während der Schwangerschaft.

5.4. Lepirudin in der Schwangerschaft

Eine vermehrte Gerinnbarkeit des Blutes verbunden mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer Thrombose ist unter anderem während der Schwangerschaft bzw. postpartal gegeben. Das Risiko, in dieser Zeit eine Thrombose zu entwickeln, steigt im Vergleich zur Nichtschwangerschaft um das Fünffache an (18, 147, 167). Die Gefahr an einer Thromboembolie zu sterben ist bei einer Sectio caesarea um ein zehnfaches höher als bei einer vaginalen Geburt (166), am häufigsten tritt ein thromboembolisches Ereignis in den ersten drei Monaten und zwischen der 28. und 32. Woche auf (17). Verschiedene schwangerschaftsbedingte Veränderungen sind für die erhöhte Thrombogenität währenddessen verantwortlich: zum einem die Zunahme der Konzentration der Gerinnungsfaktoren VII, VIII, X, XII im letzten Drittel der Schwangerschaft, sowie die Zunahme der Fibrinproduktion, während die Kapazität des Fibrinabbaus sowie die Höhe des Antithrombinspiegels abnehmen, was eine verminderte Fibrinolyse zur Folge hat. Gegen Ende der Gravidität ist der Fibrinogenspiegel ungefähr doppelt so hoch wie im nichtschwangeren Zustand (125, 146). Thrombosefördernd in der Schwangerschaft sind auch die Erhöhung des Plasmavolumens (circa 40%) und der Plasmaviskosität zum einem, zum anderen fördern die durch den schwangeren Uterus bedingte Vena - cava - inferior Kompression, sowie die Prostaglandin induzierte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur eine Ansammlung des venösen Blutes in den Beinen mit nachfolgender Stase des Blutflusses (125, 146). Unter Umständen stellt die erhöhte Hyperkoagulabilität während der Schwangerschaft eine Vorbereitung für die Plazentaablösung nach der Geburt dar. Im Normalfall entwickelt sich trotz der erhöhten Thrombogenität während der Schwangerschaft keine Thrombose, jedoch ist bei risikoreichen Konstellationen, wie zum Beispiel lang andauernde Bettruhe (bei vorzeitiger Muttermundsöffnung), nach einer operativen Entbindung (Sectio caesarea), eine Thromboseprophylaxe indiziert. Eine therapeutische Antikoagulation ist dagegen unerlässlich bei bereits durchgemachter tiefer Beinvenenthrombose, oder bei sich daraus entwickelnden Lungenembolien, bei akuten thromboembolischen Ereignissen, bei Zustand nach Klappenersatz durch eine

künstliche Herzklappe, bei Vorhofflimmern, ebenso bei Antithrombin III -, Protein C - und Protein S - Mangel. (14, 17, 18, 43, 55, 56, 125). Da oral verabreichte Antikoagulantien vom Kumarin – Typ die Plazentaschranke passieren, und im ersten Drittel der Schwangerschaft nasale Hypoplasie und Epiphysenschäden verursachen können, während sie in den folgenden sechs Monaten zentralnervöse Störungen hervorrufen können, ist die orale Antikoagulation während der Schwangerschaft nicht zu empfehlen (5, 64, 79). Zahlreiche Studien konnten dahingegen die erfolgreiche Anwendung von unfraktioniertem wie niedermolekularem Heparin während der Schwangerschaft belegen, sowohl in der prophylaktischen wie therapeutischen Anwendung. (53, 70, 80, 115, 117, 143, 170, 173, 177). Die letzten Jahre zeigten, dass die Heparin - induzierte Thrombozytopenie (HIT Typ II) wesentlich häufiger ist, als das früher vermutet wurde (7, 172). Bei der HIT heftet sich pharmakologisches Heparin an den Plättchenfaktor (PF) 4, hierbei ändert sich die Konformation und die modifizierten PF4 - Epitope veranlassen über getriggerte Autoimmunglobuline (IgG) die Aggregation von Thrombozyten und die Aktivierung des Gerinnungssystems, unter anderem auch durch die Exponierung von Gewebefaktor auf aktivierten Endothelzellen und Monozyten (29, 171). Die daraus folgende erhöhte Thrombinbildung wird als zentrales Geschehnis in der Pathologie der HIT gewertet. Aufgrund der tragende Rolle des Thrombins in der Pathophysiologie der HIT sind direkte Thrombininhibitoren wie zum Beispiel Lepirudin wichtige Behandlungsalternativen (34, 78, 163, 172). Die vorliegende Arbeit widmet sich auch der Frage nach der Plazentagängigkeit von Lepirudin, und der daran anknüpfenden Behandlungsoption während der Schwangerschaft bei medizinischer Indikation. Die Handhabung von Heparin - induzierter Thrombozytopenie während der Schwangerschaft stellt eine medizinische Herausforderung dar. Die Entwicklung von Thrombininhibitoren bedeutet einen enormen Fortschritt und ist von größtem Interesse zum Beispiel im frühen Stadium einer Schwangerschaft, in dem die Gabe von Warfarin aufgrund seiner Teratogenität obsolet ist. Eine Zulassung von Lepirudin zur Prophylaxe und Therapie einer HIT II in der Schwangerschaft liegt zur Zeit nicht vor. So liegen für den Einsatz von Lepirudin in der Schwangerchaft nur begrenzte Erfahrungen vor (1, 52, 66, 85). Furlana schildert in einer Studie den Fall einer 27 - jährigen Schwangeren, die in der zehnten Woche eine cerebrale Venenthrombose des Sinus sagittalis, Sinus rectus und des rechten Sinus transversus und eine

Lungenembolie erlitt. Unter der Behandlung mit niedermolekularem Heparin sank die Thrombozytenzahl nach neun Tagen um mehr als 50% vom Ausgangswert und der Immunassay war auf Plättchenfaktor 4 - Heparinenzym positiv. Heparin wurde daraufhin sofort abgesetzt, stattdessen wurde die antithrombotische Therapie mit Lepirudin in einer Dosierung von 0,15 mg/kg/h erfolgreich fortgesetzt, und die Patientin gebar via Kaiserschnitt ein gesundes Kind. Mehta et al. beschreiben einen Fall einer schwangeren Patientin, die in der siebten Woche der Schwangerschaft eine HIT erlitt, und mit Lepirudin in einer Dosis 1 mg/kg dreimal täglich erfolgreich behandelt wurde (114, 116). Es wurde außerdem festgestellt, dass die pränatale Verabreichung von Lepirudin keine ungünstigen Wirkungen auf den Fetus hat, ebenso wenig die erneute spätere Anwendung von Heparin nach sechs Monaten für kurze Zeit (1, 52, 66, 72, 85, 116). Dennoch muss hinzugefügt werden, dass es bis heute gemäß der gängigen Literatur nicht bekannt ist, ob direkte Thrombininhibitoren die Plazentaschranke passieren, und von daher das embryotoxische Potential oder die teratogenen Wirkungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden können (86).

Greinacher et al. (61, 62) gelangten im Gegensatz zu den oben genannten Veröffentlichungen zu dem Schluss, Lepirudin in die Schwangerschaftskategorie B einzuordnen, da nur wenige tierexperimentelle Versuchsreihen vorliegen, und diese auf mögliche unerwünschte Wirkungen während der Schwangerschaft hinweisen, welche jedoch nicht durch kontrollierte Studien an Schwangeren bestätigt wurden. Deshalb wird von einer Anwendung von Lepirudin während der Schwangerschaft abgeraten. Klinische Versuche mit Anwendung von Lepirudin bei Schwangeren und stillenden Mütter aufgrund einer Allergie gegen Heparin und Heparinoiden, zeigten hier , dass eine erfolgreiche und sichere Therapie mit Lepirudin in einer subcutanen zweimal täglichen 15 mg Dosierung bei einer schwangeren Frau und zweimal täglichen 50 mg Dosierung bei einer stillenden Frau möglich ist. Anhand dieser Ergebnisse wird ein Nichtübertritt von Lepirudin in die Muttermilch angenommen (85, 103, 104). In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe des in - vitro - Perfusionsmodell nach Leichtweiss das diaplazentare Transferverhalten von Lepirudin geprüft. Ethische und rechtliche Überlegungen untersagen eine Prüfung der mütterlichen und kindlichen Pharmakokinetik von Lepirudin während der Schwangerschaft. Vereinzelt Medikamentenprüfungen bei Schwangeren, deren

Einverständnis hierfür vor geplanter Abruptio eingeholt worden war, waren wegen der unterschiedlichen Entwicklungsphasen von Fetus und Plazenta nicht vergleichbar und für allgemeingültige Aussagen nicht ausreichend. Der direkte Thrombinhemmer Lepirudin wurde in therapeutischen, sub-, und supratherapeutischen Konzentrationen an insgesamt 15 Kotyledonen und in Perfusionsdosierungen von 150 ng/ml, 1500 ng/ml und in 15000 ng/ml geprüft. In vorher festgesetzten Zeitabständen wurden innerhalb von 30 Minuten jeweils für eine Minute Proben aus dem mütterlichen und fetalen venösen Perfusat entnommen, und auf den diaplazentaren Transfer von Lepirudin untersucht. Hierbei wurden die mit der ECT (Ecarin clotting time) bestimmten Gerinnungszeiten mittels einer Eichkurve auf die Konzentration des Hirudins umgerechnet. So zeigten Pötzsch und Mitarbeiter auf, dass der Ecarin Clotting Time Test linear mit der Hirudinkonzentration korreliert. Anhand dieses Tests wird die durch eine Thrombinhemmung verursachte Verlängerung der Gerinnungszeit bestimmt (7, 62, 63).

In der nun vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe eines in - vitro - Perfusionsmodells der menschlichen Plazenta die Permeabilität der Plazentaschranke für Lepirudin untersucht. Hierbei zeigten sich im zeitlichen Verlauf ansteigende Lepirudinkonzentrationen im mütterlichen venösen Perfusat in allen drei Ausgangsdosierungen, während im Gegensatz dazu im fetalen venösen Perfusat in all drei Konzentrationen, mit zwei einzelnen Ausnahmen, die für das Gesamtergebnis jedoch keine Relevanz haben, keine Lepirudinkonzentration nachgewiesen werden konnte. Die Lepirudinkonzentration oberhalb der Quantifizierungsgrenze (Nachweisgrenze) auf der fetalen Seite ergab sich in diesen zwei Versuchen zudem noch in der niedrigst getesteten Dosierungsreihe mit 150 ng/ml , so dass bei diesen Werten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit von einem Störfaktor im System oder in der Plazenta selbst ausgegangen werden kann, und diese von daher für das Gesamtergebnis der Studie nicht weiter berücksichtigt werden. Die Mittelwerte der im fetalen Schenkel ermittelten Hirudinkonzentrationen lagen für alle drei Untersuchungsreihen mit jeweils 150 ng/ml, 1500 ng/ml, 15000 ng/ml unterhalb der Nachweisgrenze von 156 ng/ml. Die Mittelwerte der im maternalen Schenkel ermittelten Lepirudinkonzentrationen lagen für alle drei Dosierungen oberhalb der Nachweisgrenze 156 ng/ml, nämlich für 150 ng/ml bei 201 ng/ml, für 1500 ng/ml bei

722 ng/ml und für 15000 ng/ml > 3000 ng/ml, mit Ausnahme einer Versuchsreihe der Ausgangskonzentration 15000 ng/ml, in der sich die Werte auf der maternalen Seite in den ersten drei Zeitabnahmen während der ersten fünf Minuten zwischen 1785 ng/ml und 1964 ng/ml bewegen. Die Gründe hierfür sind wahrscheinlich in Störfaktoren im System oder in der Plazenta selbst zu suchen, bedingt zum Beispiel durch eine passagere Vasokonstriktion.

Mit Hilfe der in dieser vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse der zahlreichen Versuchsreihen mit Lepirudin gelangen wir zu dem Schluss, dass Lepirudin die Plazentaschranke nicht überschreitet und daher während der Schwangerschaft ohne Gefahr für Mutter und Kind gegeben werden kann. Wir vertreten hierzu eine gegensätzliche Meinung zu der zu diesem Thema gegenwärtigen Literatur (1, 85, 104).

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines von Schneider und Leichtweiss entwickelten Perfusionsmodells des isolierten Kotyledons der menschlichen Plazenta der transplazentare Übertritt von Ertapenem (Invanz), Lepirudin (Refludan), und Acrylamid untersucht.

Ertapenem, die erste der drei geprüften Substanzen wurde hierbei in insgesamt zehn Versuchen in jeweils unterschiedlicher Dosierung geprüft. So wurden dem mütterlichen arteriellen Perfusat Ertapenem in einer Dosis von 62,5 mg/l, 125 mg/l, 250 mg/l, 500 mg/l, 750 mg/l, 1000 mg/l, 1250 mg/l, 1500 mg/l, 1750 mg/l, 2000 mg/l zugefügt und nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit wurden die Konzentrationen (mg/l) im maternalen und fetalen venösen Perfusat mittels - HPLC - High Performance Liquid Chromatographie bestimmt.

In Abhängigkeit von der gewählten Konzentration des Antibiotikums präsentieren sich typische Kurvenverläufe. Auf der mütterlichen venösen Seite stellte sich der Steady State unterschiedlich rasch ein, bei den höheren Konzentrationen von 1250 mg/l und 2000 mg/l zeigte sich ein Steady State bereits in der ersten Minute, während sich bei den übrigen Ausgangskonzentrationen der Steady State von der dritten bis hin zur fünfzehnten Minute einstellte. Im fetalen venösen Perfusat konnten Konzentrationen erst ab einer höheren mütterlichen arteriellen Ausgangskonzentration von 1000 mg/l nachgewiesen werden, mit einem Steady State bei wesentlich geringeren Konzentrationsanstiegen von der dritten bis zur neunten Minute. Da bei einer Dosierung im therapeutischen Bereich von 1 g /d ein Übertritt von Ertapenem in den kindlichen Kreislauf in der durchgeführten Versuchsreihe nachgewiesen werden konnte, ist bei Gabe in der Schwangerschaft eine schädliche Wirkung des Antibiotikums auf den Embryo, Fetus nicht auszuschließen. Von daher sollte Ertapenem während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden.

In dieser Arbeit wurde desweiteren in fünfzehn Versuchen der direkte Thrombininhibitor Lepirudin in drei unterschiedlichen Dosierungen in jeweils fünf

Versuchen geprüft, und zwar in einer Dosierung von 150 ng/ml und 1500 ng/ml und 15000 ng/ml welche dem arteriellen mütterlichen Perfusat zugefügt wurde und nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit mittels der Ecarin - Clotting -Time im mütterlichen wie im fetalem venösen Perfusat bestimmt wurde. In allen Versuchsreihen zeigten sich im maternalen venösen Perfusat im zeitlichen Verlauf ansteigende Konzentrationen, die sich entsprechend der Ausgangskonzentrationen bei 150 ng/ml niedrig, bei 1500 ng/ml höher und bei 15000 ng/ml sehr hoch darstellten, wobei die Höchstwerte bereits in der ersten Minute erreicht wurden, mit nur einer Ausnahme, in der der Höchstwert sich erst in der neunten Minute einstellte. Im kindlichen venösen Perfusat konnten in allen Versuchsreihen keine Konzentrationen nachgewiesen werden, mit nur einer Ausnahme in der Versuchsreihe mit der niedrigsten Ausgangskonzentration 150 ng/ml, mutmaßlich bedingt durch einen Fehler oder Störfaktor im Versuchsablauf oder der Plazenta selbst. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse muss und darf davon ausgegangen werden, dass Lepirudin die Plazentaschranke nicht passiert und somit in der Schwangerschaft bei medizinischer Indikation verabreicht werden kann.

Acrylamid die dritte der drei in dieser Arbeit untersuchten Substanzen wurde in drei Versuchen in jeweils unterschiedlicher Dosierung von 1000 ng/ml, 1240 ng/ml und 1150 ng/ml dem mütterlichen arteriellen Perfusat zugeführt. Mit Hilfe der Liquid Chromatography-Mass-Spectrometry Methode (LC - MS/MS) wurde der diaplazentare Transfer untersucht. Acrylamid war sowohl im mütterlichen wie im kindlichen venösen Perfusat, dort in entsprechend niedrigerer Dosierung, nachweisbar. Das Steady State stellte sich in beiden Perfusaten nahezu zeitgleich ein. Anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse muss von einer schädigenden Wirkung für Mutter und das ungeborene Kind ausgegangen werden. Das Frittieren, Backen und Rösten von stärkehaltigen Lebensmitteln bei Temperaturen von 180 bis 200° C sollte aus oben genannten Gründen während der Schwangerschaft vermieden und in der weiteren Lebenszeit mit Zurückhaltung angewandt werden.

7 Anhang

7.1 Errechnete Werte und Tabellen von Ertapenem, Acrylamid und Lepirudin

7.1.1 Ertapenem CMA: 62,5 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 62,5 mg/l

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	24,7	29,4	43,0	23,9	53,1	47,6	33,0
fetal mg/l	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 5: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurden die Ertapenemkonzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 62,5 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.2 Ertapenem CMA: 125 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 125 mg/l

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	40,9	105	56,7	62,2	68,1	69,6	68,7
fetal mg/l	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 6: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurden die Konzentrationen im maternalen und fetal venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 125 mg auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.3 Ertapenem (Invanz) CMA: 250 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 250 mg/l

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	36,5	53,7	150	65,4	49,7	64,9	68,7
fetal mg/l	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 7: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetal venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 250 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.4 Ertapenem (Invanz) CMA: 500 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 500 mg/l

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	35,4	60,2	120,4	204,8	193,2	242,4	251,9
fetal mg/l	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 8: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen werden die Ertapenem - Konzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 500 mg/l auf der maternalen, arteriellen Seite.

7.1.5 Ertapenem (Invanz) CMA: 750 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 750 mg/l

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	216,6	307,6	339,9	400,9	305,5	198,8	274,4
fetal mg/l	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 9: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen werden die Ertapenem - Konzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 750 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.6 Ertapenem (Invanz) CMA: 1000 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1000 mg/l

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	356,2	722,5	902,9	921,7	871,6	1054,4	764,4
fetal mg/l	0	0	8,4	18,7	21,2	174,3	32,6

Tabelle 10: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Ertapenem – Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1000 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.7 Ertapenem (Invanz) CMA: 1250 mg/l Perfusionslösung.

Ausgangskonzentration = 1250 mg/l Perfusionslösung

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	875,6	1068,3	1010,2	926,2	887,6	829	636,7
fetal mg/l	0	13,3	18,5	17,6	13,5	13	8,2

Tabelle 11: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1250 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.8 Ertapenem (Invanz) CMA: 1500 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1500 mg/l

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	790,4	1132,4	1235,1	1274,4	1351,6	1279,8	1213,6
fetal mg/l	5,3	25,2	36,2	38,1	25,6	30	36,9

Tabelle 12: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1500 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.9 Ertapenem (Invanz) CMA: 1750 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1750 mg/l Perfusionslösung

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	379,3	581,8	720,8	548,4	1087,6	954,8	1013,7
fetal mg/l	0	11,2	14,2	33,9	35,8	47,7	22,9

Tabelle 13: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1750 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.10 Ertapenem (Invanz) CMA: 2000 mg/l Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 2000 mg/l

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal mg/l	1169,9	904,4	1269,1	1481,6	1119,6	893,5	1084,2
fetal mg/l	0	9,2	25,4	54,1	54,1	102,5	47,8

Tabelle 14: Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurden die Konzentrationen im maternalen und venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 2000 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.11 Acrylamid CMA: 1000 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1000 ng/ml

Zeit \ Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal ng/ml	0	416,5	573,7	772,2	930,7	809,5	887,1
fetal ng/ml	0	11,9	182,2	382,8	323,0	339,5	300,6

Tabelle 15: Perfusion mit Acrylamid. Gemessen wurden die Konzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1000 ng/ml auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.12 Acrylamid CMA: 1240 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1240 ng/ml

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal ng/ml	0	484,9	931,9	1070,0	1066,0	1049,0	867,6
fetal ng/ml	0	38,0	100,2	105,1	118,1	114,0	107,6

Tabelle 16: Perfusion mit Acrylamid. Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1240 ng/ml auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.13 Acrylamid CMA: 1150 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1150 ng/ml

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min
maternal ng/ml	0	550,10	583,60	723,90	695,20	696,50	710,90
fetal ng/ml	0	31,91	70,74	73,07	72,97	70,23	63,61

Tabelle 17: Perfusion mit Acrylamid. Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1150 ng/ml auf der maternalen arteriellen Seite.

7.1.14 Lepirudin CMa: 150 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 150 ng/ml

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min	Mittelwert	stabw
maternal ng/ml	203	232	244	259	249	254	272	245	22,3
fetal ng/ml	103	121	105	111	118	134	130	117	12,0
maternal ng/ml	173	200	172	173	189	184	174	181	10,7
fetal ng/ml	158	171	119	116	107	119	116	129	24,5
maternal ng/ml	223	226	228	232	216	241	224	227	7,7
fetal ng/ml	110	125	102	107	109	98	22	96	33,7
maternal ng/ml	227	200	254	258	254	213	248	236	23,1
fetal ng/ml	182	178	184	184	187	188	197	186	6,1
maternal ng/ml	28	115	256	86	94	113		115	75,7
fetal ng/ml	8	0	0	39	40	48	42	25	21,6

Tabelle 18: Perfusion mit Lepirudin. Die Lepirudinbestimmung im Plasma erfolgte mit der Ecarin – Gerinnungszeit (ECT) im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 150 ng/ml Lepirudin auf der maternalen, arteriellen Seite.

7.1.15 Lepirudin CMA: 1500 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 1500 ng/ml

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min	Mittelwert	stabw
maternal ng/ml	367	616	681	672	645	659	646	612	110,2
fetal ng/ml	114	119	111	104	107	108	101	109	5,9
maternal ng/ml	661	664	634	584	640	621	683	641	32,8
fetal ng/ml	18	34	113	108	103	101	107	83	39,7
maternal ng/ml	821	827	835	806	827	887	799	829	28,7
fetal ng/ml	96	102	113	107	105	125	114	109	9,2
maternal ng/ml	1066	978	1114	1097	1114	1137	1130	1091	54,9
fetal ng/ml	118	119	126	116	123	114	136	122	7,3
maternal ng/ml	385	437	435	432	442	456	474	437	27,2
fetal ng/ml	134	127	132	122	125	114	126	126	6,6

Tabelle 19: Perfusion mit Lepirudin. Die Lepirudinbestimmung erfolgte mit der Ecarin – Gerinnungszeit (ECT) im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9,15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1500 ng/ml Lepirudin auf der maternalen, arteriellen Seite.

7.1.16 Lepirudin CMA: 15000 ng/ml Perfusionslösung

Ausgangskonzentration = 15000 ng/ml

Zeit Konz.	1min	3min	5min	9min	15min	25min	30min	Mittelwert	stabw
maternal ng/ml	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	0,0
fetal ng/ml		101	106	130	117	151	142	124	19,8
maternal ng/ml	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	0,0
fetal ng/ml	128	127	137	135	147	150	137	137	8,7
maternal ng/ml	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	0,0
fetal ng/ml	112	125	134	124	132	124	128	126	7,4
maternal ng/ml	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	3010	0,0
fetal ng/ml	123	88	102	110	122	117	109	110	12,2
maternal ng/ml	1863	1964	1785	3010	3010	3010	3010	2522	611,0
fetal ng/ml	0	0	49	48	9	42	47	28	23,6

Tabelle 20: Perfusion mit Lepirudin. Die Lepirudinbestimmung erfolgte mit der Ecarin – Gerinnungszeit (ECT) im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 15000 ng/ml Lepirudin auf der maternal arteriellen Seite.

7.2 Die Lepirudinbestimmung erfolgte mittels Ecarin – Gerinnungszeit (ECT).

	fet1	fet2	fet3	fet4	fet5	mat1	mat2	mat3	mat4	mat5
1 min	103	158	110	182	8	203	173	223	227	28
3 min	121	171	125	178	0	232	200	226	200	115
5 min	105	119	102	184	0	244	172	228	254	256
9 min	111	116	107	184	39	259	173	232	258	86
15 min	118	107	109	187	40	249	189	216	254	94
25 min	134	119	98	188	48	254	184	241	213	113
30 min	130	116	22	197	42	272	174	224	248	
Mittelwert	117	129	96	186	25	245	181	227	236	115
stabw	12,0	24,5	33,7	6,1	21,6	22,3	10,7	7,7	23,1	75,7

Tabelle 21: Perfusion mit Lepirudin bei einer maternalen arteriellen Ausgangskonzentration von 150ng/ml.

	fet1	fet2	fet3	fet4	fet5	mat1	mat2	mat3	mat4	mat5
1 min	114	18	96	118	134	367	661	821	1066	385
3 min	119	34	102	119	127	616	664	827	978	437
5 min	111	113	113	126	132	681	634	835	1114	435
9 min	104	108	107	116	122	672	584	806	1097	432
15 min	107	103	105	123	125	645	640	827	1114	442
25 min	108	101	125	114	114	659	621	887	1137	456
30 min	101	107	114	136	126	646	683	799	1130	474
Mittelwert	109	83	109	122	126	612	641	829	1091	437
stabw	5,9	39,7	9,2	7,3	6,6	110,2	32,8	28,7	54,9	27,2

Tabelle 22: Perfusion mit Lepirudin bei einer maternalen arteriellen Ausgangskonzentration von 1500ng/ml.

	fet1	fet2	fet3	fet4	fet5	mat1	mat2	mat3	mat4	mat5
1 min		128	112	123	0	3010	3010	3010	3010	1863
3 min	101	127	125	88	0	3010	3010	3010	3010	1964
5 min	106	137	134	102	49	3010	3010	3010	3010	1785
9 min	130	135	124	110	48	3010	3010	3010	3010	3010
15 min	117	147	132	122	9	3010	3010	3010	3010	3010
25 min	151	150	124	117	42	3010	3010	3010	3010	3010
30 min	142	137	128	109	47	3010	3010	3010	3010	3010
Mittelwert	124	137	126	110	28	3010	3010	3010	3010	2522
stabw	19,8	8,7	7,4	12,2	23,6	0,0	0,0	0,0	0,0	611,0

Tabelle 23: Perfusion mit Lepirudin bei einer maternalen arteriellen Ausgangskonzentration von 15000ng/ml.

	150 ngm/l		1500 ng/ml		15000 ng/ml	
	Mittelwert	stabw	Mittelwert	stabw	Mittelwert	stabw
maternal	201	54	722	35	Alle > 3000 ng/ml	
fetal	111	11	110	15	105	7

Tabelle 24: Mittelwerte der im maternalen und fetalen venösen Schenkel ermittelten Lepirudinkonzentration.

8 Literaturverzeichnis

- 1) Aijaz A, Nelson J, Naseer N. Management of heparin allergy in pregnancy. *Am J Hematol* 67 (2001); 268 - 269.
- 2) Andrew M., Boneu B.: Placental transport of low molecular weight heparin in the pregnant sheep *British J. of Haematol.* 59 (1985); 103 - 109
- 3) Anonymus: Acrylamidin Lebensmitteln - ernstes Problem oder überschätzte Gefahr ? *Umweltmedizin in Forschung und Praxis.* (2002); 288
- 4) Argatroban [package insert]. GlaxoSmithKline, NC, USA (2003).
- 5) Astedt B.: Thrombotische und hämostatische Probleme während Schwangerschaft und Geburt und ihre Bedeutung für Fetus und Neugeborene. *Pädiatrie und Pädologie* 25 (1990); 43 - 54
- 6) Bajoria R.: Transfer of Heparin Across the Human Perfused Placental Lobule. *J. Pharm. Pharmacol.* 44 (1992); 952 - 960
- 7)Barthels M., von Depka M.: *Das Gerinnungskompodium.* Thieme - Verlag (2003) Stuttgart/New York
- 8) Barzago M.M., Omarini D.: Mefloquine Transfer during in vitro Human Placenta Perfusion. *J. of Pharmacol. Exp. Therap.* 269 (1994); 28 - 31
- 9) Bloxam D.L., Bullen B.E.: Condition and performance of the perfused human placental cotyledon. *Am. J. Obstet.Gynecol.* 155 (1986); 382 – 389
- 10) Bloxam D.L.: Human Placental Energy Metabolism: Its Relevance to in vitro Perfusion. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 59 - 70
- 11) Bolte E., Mancuso S., Eriksson G.W., Wisquist N. and Diczfalusy E.: Studies on the aromatization of neutral steroids in pregnant women. *Acta endocrin.* 45 (1964); 535 - 559
- 12) Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert Opin. Investig. Drugs* 11 (4), (2002); 529 - 544.
- 13) Bonnar J.: Blood Coagulation and Fibrinolysis in Human Pregnancy. *Bibl. Anat.* 12 (1973); 58 - 64
- 14) Borg J - Y., Vasse M.: Thrombosis Prophylaxis in Protein C or S Deficient Pregnant Women: Low Molecular Weight Heparin Management Using Prethrombotic Markers as Compared to Normal Pregnancies. *Thromb. Haemostat.* 65 (1991);1233
- 15) Borg J - Y.: Can low molecular weight heparin be used in pregnant women? *Ann. Med. Interne* 147 (suppl 1), (1996); 45 - 48

- 16) Brandes J.M., Tavoloni N.: A new recycling technique for human placental cotyledon perfusion: Application to studies of the fetomaternal transfer of glucose, inulin, and antipyrine.
Am. J. Obstet. Gynecol. 146 (1983) ; 800 - 806
- 17) Briel R.C.: Prophylaxe und Therapie tiefer Venenthrombosen in der Schwangerschaft.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 191 (1987); 186 - 192
- 18) Browne M.J., Eaton B.M. and Contractor S.F.: Effect of nicotine on AIB transport in the perfused human placenta. Contr. Gynec. Obstet. 13, Karger Basel (1985); 137 – 138
- 19) Burkhardt O., Derendorf H., Welte T: Ertapenem the new carbapenem 5 years after the first FDA licensing for clinical practice. Expert Opin. Pharmacother. 8 (2) Review (2007); 237 – 256
- 20) Carstensen M., Leichtweiss H. - P., Molsen G. and Schröder H.:
Evidence for a specific transport of D - hexoses across the human term placenta in vitro.
Arch. Gynäk. 222 (1977), 187 - 196
- 21) Carstensen M.H., Leichtweiss H. - P. and Schröder H.:
Lactate carriers in the artificially perfused human term placenta. Placenta 4 (1983), 165 – 174
- 22) Castellucci M., Schweikhart G., Kaufmann P. and Zaccheo D.:
The stromal architecture of the immature intermediate villus of the human placenta.
Gynecol. Obstet. Invest. 18 (1984), 95 - 99
- 23) Challier J.-C., Guerre - Millo M.: Clearance of Compounds of Different Molecular Size in the Human Placenta in vitro. Biol. Neonate 48 (1985); 143 - 149
- 24) Challier J.C., Schneider H. and Dancis J.: In vitro perfusion of human placenta.
V. Oxygen consumption. Am. J. Obstet. Gynecol. 2 (1976), 261 - 265
- 25) Challier J.-C.: Criteria for Evaluating Perfusion Experiments and Presentation of Results.
Contr. Gynec. Obstet. 13 (1985); 32 - 40
- 26) Chesley L.C. and McFaul I.: Studies on surviving human placental tissue.
I. A search for pressor and antidiuretic factors. Am. J. Obstet. Gynecol. 1 (1949), 159 - 165
- 27) Copas D.K., Bain M.: Permeability of the human placenta: a comparison of in vitro and in vivo data Brit. J. Obstet. Gynaecol. 94 (1987); 489
- 28) Cunha BA. Ertapenem. A review of ist microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects.
Drugs Today (Barc) 38 (2002); 195 - 213
- 29) Dager WE, White RH, Treatment of heparin - induced thrombocytopenia.
Ann. Pharmacother. 36 (2002); 489 - 503
- 30) Dager WE, White RH. Pharmacotherapy of heparin - induced thrombocytopenia.
Expert Opin. Pharmacother. 4 (2003); 919 - 940

- 31) Dager WE, White RH. Use of lepirudin in patients with heparin - induced thrombocytopenia and renal failure requiring hemodialysis. *Ann Pharmacother.* 35 (2001); 885 - 890
- 32) Dancis J.: Why perfuse the Human Placenta. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 1 - 4
- 33) Dawes J.: Comparison of the Pharmacokinetics of Enoxaparin (Cexane R) and Unfractionated Heparin *Acta Chir. Scand. Suppl* 556 (1990); 68 - 74
- 34) Deitcher SR Carman TL. Heparin induced thrombocytopenia: natural history, diagnosis and management. *Vasc. Med.* 6 (2001); 113 - 119
- 35) Dhiraj A. Vattem and Kalidas Shetty: Acrylamide in food: a model for mechanism of formation and its reduction, *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, Volume 4, Issue 3, (2003); 331 - 338
- 36) Dodt J, Müller HP, Seemüller U. The complete amino acid sequence of hirudin, a thrombin specific inhibitor. *FEBS Lett.* 162 (1984); 180 - 183
- 37) Douketis J.D., Ginsberg J.S.: The Effects of Long - term Heparin Therapy During Pregnancy on Bone Density. *Thromb. Haemost.* 75 (2) (1996); 254 - 257
- 38) Doutremepuich C., Fantauzzi B.: Passage of commercial heparin and a LMW fragment of heparin, CY 222, across the placenta of pregnant rabbits. *Pathol. Biol.* 33 (1985); 677 - 679
- 39) Drury L., Wootton R. and Hytten F.E.: Studies of a single placental cotyledon in vitro: II. The intravascular volume. *Placenta* 2 (1981), 155 - 160
- 40) Dulitzki M., Pauzner R.: Low - molecular - Weight Heparin During Pregnancy and Delivery: Preliminary Experience With 41 Pregnancies. *Obs. Gynec.* 87 (1996); 380 - 383
- 41) Engelmann F, Stade C. Über die bedeutung des blutgelextraktes für die therapie der eklampsie. *Munch Med. Wochenschr.* 43 (1909); 2203 - 2207
- 42) Faber J.J.: Application of the theory of heat exchangers to the transfer of inert materials in placentas. *Circulation Res.* 24 (1969), 221 - 234
- 43) Fejgin M.D., Lourwood D.L.: Low Molecular Weight Heparins and Their Use in Obstetrics and Gynecology. *Survey* 43 (1994); 424 - 431
- 44) Ferro JM, Canhao P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementaria F; ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus Thrombosis in elderly patients. *Stroke.* 36 (2005); 1927 - 1932
- 45) Flessa H.C., Kapstrom A.B.: Placental transport of heparin. *Am. J. Obst. Gynec.* 93 (1965); 570 - 573
- 46) Forestier F., Daffos F.: Low Molecular Weight Heparin (CY 216) does not cross the Placenta during the Second Trimester of Pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 57 (2), (1992); 234
- 47) Forestier F., Sole' Y.: Absence of Transplacental Passage of Fragmin (Kabi) during the Second and the Third Trimesters of Pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 67 (1), (1992); 180 - 181

- 48) Fortunato S.J., Bawdon R.E. and Baum M.: Placental transfer of cefoperazone and sulbactam in the isolated in vitro perfused human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 4 (1988); 1002 - 1006
- 49) Fortunato S.J., Bawdon R.E.: Transfer of Timentin (ticarcillin and clavulanic acid) across the in vitro perfused human placenta: Comparison with other agents. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167 (1992); 1595 - 1599
- 50) Friese, Mörike, Neumann, Windorfer : *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (2006)
- 51) Frydman A.: Low - Molecular - Weight Heparins: An Overview of their Pharmacodynamics, Pharmacokinetics and Metabolism in Humans. *Haemostasis* 26 (Suppl 2), (1996); 24 - 38
- 52) Furlan A. et al.: Heparin - induced thrombocytopenia occurring in the first trimester of pregnancy: successful treatment with lepirudin. A case report. *Haematologica/ the haematology journal* 91 (1) (2006); 18 - 19.
- 53) Gillis S., Shushan A.: Use of low molecular weight heparin for prophylaxis and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 39 (1992); 297 - 301
- 54) Gilstrap L.C., Bawdon R.E.: The Transfer of the nucleoside analog ganciclovir across the perfused human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170 (1994); 967 - 973
- 55) Ginsberg J.S., Hirsh J.: Optimum Use of Anticoagulants in Pregnancy. *Drugs* 36 (1988); 505 - 512
- 56) Ginsberg J.S., Hirsh J.: Risks to the Fetus of Anticoagulant Therapy During Pregnancy. *Thrombosis Haemostasis* 61(2) (1989); 197 - 203
- 57) Ginsberg J.S., Kowalchuk J.: Heparin Therapy During Pregnancy - Risks to the Fetus and Mother. *Arch. Intern. Med.* 149 (1989); 2233 - 2236
- 58) Glusa E, Markwardt F. Platelet functions in recombinant hirudin - anticoagulated blood. *Haemostasis* 20 (1990); 112 - 118
- 59) Glusa E. Pharmacology and therapeutic applications of hirudin, a new anticoagulant. *Kidney Int.* 64 (Suppl.), (1998); 54 - 56
- 60) Goerke R.J., McKean C.M., Margolis A., Glendening M.B. and Page E.: Studies of the isolated perfused human placenta: Methods and organ responses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 6 (1961); 1132 - 1139
- 61) Greinacher A., Lepirudin for the treatment of heparin - induced thrombocytopenia. In: *Heparin – induced Thrombocytopenia.* Third Edition. Warkentin TE, Greinacher A (Eds). Marcel Decker, NY; USA, (2004); 397 - 436
- 62) Greinacher A., Lepirudin: ein bivalenter direkter Thrombinhemmer für die Antikoagulationstherapie. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2 (3), (2004); 339 - 357

- 63) Hall J.G., Pauli R.M.: Maternal and Fetal Sequelae of Anticoagulation During Pregnancy. Am. J. Med. 68 (1980); 122 - 139
- 64) Hammond ML. Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. J. Antimicrob.Chemother. 53 (2004); II29 - II36
- 65) Hamrin C.E., Conger W.L., Lindstrom R.N., Shier R.W. and Dilts P.V.: Placental perfusion device. Am. J. Obstet. Gynecol. 3 (1971), 422 - 424
- 66) Harenberg J, Jorg I, Bayerl C, Fiehn C. Treatment of a woman with lupus pernio, Thrombosis and cutaneous intolerance to heparins using lepirudin during pregnancy. Lupus 14 (2005); 411 - 412
- 67) Harenberg J., Gnasso A.: Anticoagulant and Lipolytic Effects of a Low Molecular Weight Heparin Fraction. Thrombosis Research 39 (1985); 683 - 692
- 68) Harenberg J., Kallenbach B.: Randomized Controlled Study of Heparin and Low Molecular Weight Heparin for Prevention of Deep - Vein Thrombosis in Medical Patients. Thrombosis Research 59 (1990); 639 - 650
- 69) Harenberg J., Leber G.: Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin in der Schwangerschaft. Geburtsh. Frauenheilk. 47 (1987); 15 - 18
- 70) Harenberg J., Schneider D.: Lack of Anti - Factor Xa Activity in Umbilical Cord Vein Samples after Subcutaneous Administration of Heparin or Low Molecular Mass Heparin in Pregnant Women. Haemostasis 23 (1993); 314 - 320
- 71) Harenberg J.: Laborkontrollen bei Einsatz unfraktionierter und niedermolekularer Heparine. Diagnose & Labor 41 (1991); 112 - 118
- 72) Hassell K.: The management of patients with heparin - induced thrombocytopenia who require anticoagulan therapy.Chest 127 (2005); 1 - 8
- 73) Haycraft JB. Über die einwirkung eines sekretes des officinellen blutegels auf die gerinnbarkeit des blutes. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol. 18 (1984); 209 - 217
- 74) Hearse D.J.: Detection and Prevention of Tissue Injury during Hypoxia and Ischemia. Contr. Gynec. Obstet. 13 (1985); 48 - 58
- 75) Heilmann L., Kruck M.: Thromboseprophylaxe in der Gynäkologie: Doppelblind - Vergleich zwischen niedermolekularem (LMWH) und unfraktioniertem (UFH) Heparin. Geburtsh. Frauenheilk. 49 (1989); 803 - 807
- 76) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30 - year population - based study. Ann Intern Med 143 (2005); 697 - 706
- 77) Hensleigh P. and Krantz K.: Extracorporeal perfusion of the human placenta. Am. J. Obstet. Gynec. 1 (1966); 5 - 12

- 78) Herrmann JPR, Kutryk MJB, Serruys PW. Clinical trials of direct thrombin inhibitors during invasive procedures. *Thromb. Haemost.* 78 (1997); 367 - 376
- 79) Hiller E.: Antikoagulanzen bei Risikopatienten. *Arzneimitteltherapie* 9. Jahrgang Heft 3 (1991); 80 - 83
- 80) Hirsh J., Levine M.N.: Low Molecular Weight Heparin. *Blood* 79 (1992); 1 - 17
- 81) Hirsh J.: Comparison of the Relative Efficacy and Safety of Low Molecular Weight Heparin and Unfractionated Heparin for the Treatment of Deep Venous Thrombosis. *Seminars in Hematology* 34 Suppl 4 (1997); 20 - 25
- 82) Horn S.: Rasterelektronische Untersuchungen am Plazentagewebe vor und nach In - vitro - Perfusion mit antibiotischen Lösungen. *Dissertation* (1992)
- 83) Howard R.B., Hosokawa T.: Hypoxia - induced fetoplacental vasoconstriction in perfused human placental cotyledons. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157 (1987); 1261 - 1266
- 84) Howell R., Fidler J.: The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *Brit. J. Obs. Gynaec.* 90 (1983); 1124 - 1128
- 85) Huhle G, Geberth M, Hoffmann U, Heene DL, Harenberg J. Management of heparin – associated thrombocytopenia in pregnancy with subcutaneous r - hirudin. *Gynecol Obstet Invest* 49 (1), (2000); 67 - 69
- 86) Illsley N.P., Aarnoudse J.G., Penfold P., Bardsley S.E., Coade S.B., Stacey T.E. and Hytten F.E.: Mechanical and metabolic viability of a placental perfusion system in vitro under oxygenated and anoxic conditions. *Placenta* 5 (1984), 213 - 226
- 87) Illsley N.P., Fox H., van der Veen F., Chawner L. and Penfold P.: Human placental ultrastructure after in vitro dual perfusion. *Placenta* 6 (1985), 23 -32
- 88) Illsley N.P., Hall S., Penfold P. and Stacey T.E.: Diffusional permeability of the human placenta. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985), 92 - 97
- 89) Karow T. und Lang - Roth R.: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung* (2007). Druckerei F. Hansen, Luxemburgerstr. 72, 50674 Köln
- 90) Kaufmann P.: Basic Morphology of the Fetal and Maternal Circuits in the Human Placenta. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 5 - 17
- 91) Kaufmann P.: Influence of Ischemia and Artificial Perfusion on Placental Ultrastructure and Morphometry. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 18 - 26
- 92) Kelbel C., Hafner G.: Einsatz von niedermolekularem Heparin zur Antikoagulation in der Schwangerschaft. *Dtsch. Med. Wschr.* 119 (1994); 1497 - 1500
- 93) King DJ, Kelton JG. Heparin - associated thrombocytopenia. *Ann. Intern. Med.* 100 (1984); 535 - 540

- 94) Krantz K., Panos T.C. and Evans J.: Physiology of maternal - fetal relationship through the extracorporeal circulation of the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynec.* 9 (1962); 1214 – 1228
- 95) Krantz K.E., Facog J.B.: Demonstration of Viability of Perfused Human Term Placenta. *Obstetrics and Gynecology* 37 (1971); 183 - 190
- 96) Kuhn D.C., Crawford M.A. and Stevens P.: Transport and metabolism of essential fatty acids by the human placenta. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 139 - 140
- 97) Küstner H. und Siedentopf H.: Untersuchungen über die Biologie und Pharmakologie der Placenta: Der Sauerstoffverbrauch der menschlichen Placenta. *Arch. Gynäkol.* 138 (1929); 131 - 147
- 98) Leichtweiss H. - P., Carstensen M., Schröder H. and Rachor D.: Some Physiological Properties of the Isolated Human Placenta. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 70 - 76
- 99) Leiser R.: Fetal Vasculature of the Human Placenta: Scanning Electron Microscopy of Microvascular Casts. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 27 - 31
- 100) Levitz M., Condon G. and Dancis J.: The interconversion of estrone and estradiol in the perfused human placenta. *Endocrinology* 58 (1956); 376 - 380
- 101) Lewis BE, Hursting MJ.: Direct thrombin inhibition during percutaneous coronary intervention in patients with heparin - induced thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 5 (1), (2007); 57 - 68
- 102) Lindbergh C.A.: An apparatus for the culture of whole organs. *J. Exper. Med.* 62 (1935); 409 - 431
- 103) Lindhoff - Last E, Willeke A, Mosch G, Ehrly AM, Bauersachs R: Hirudin is not detectable in human breast milk. In: 43rd Annual meeting of the GTH (Gesellschaft für Thrombose – und Hämostaseforschung); Feb 24 - 27, 1999; Mannheim, Germany. *Ann Hematol* 78 (suppl 1), (1999); 82
- 104) Lindhoff - Last E, Willeke A, Thalhammer C, Nowak G, Bauersachs R. Hirudin treatment in a breastfeeding women. *Lancet* 355 (2000); 467 - 468
- 105) Livermore DM, Sefton AM, Scott GM. Properties and potential of ertapenem. *J Antimicrob. Chemother.* 52 (2003); 331 - 344
- 106) Ludwig H.: Antikoagulantien in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 30 (4),(1970); 337 - 347
- 107) Madle S., Broschinsky L., Mosbach - Schulz O., Schömig, Schulte A.: Zur aktuellen Risikobewertung von Acrylamid n Lebensmitteln. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* (2003), 405 - 415.
- 108) Majumdar AK, Musson DG, Birk KL et al. Pharmacokinetics of ertapenem in healthy young volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 3506 - 3511 (2002).

- 109) Malek A., Sager R.: Lack of transport of erythropoietin across the human placenta as studied by an in vitro perfusion system. *Pflügers Arch.* 427 (1994); 157 - 161
- 110) Marelli P., di Campi E., Campa M., et al.: In vitro activity of macrolides and omeprazole against *Helicobacter pylori*. Abstract No. 265; 6th European Congress of clinical Microbiology and Infections Diseases; (1993); 28 - 31; Seville
- 111) Marget W., Gabler - Sandberger E., Wilkinson J.P., von Goertz S., Nothoff U. and Warman M.: A Journal of Infectious Disease - Clinical Study and Treatment *Infection* 23, (1995); 1 - 52
MMV Medizin Verlag München
- 112) Markwardt F. The development of hirudin as an antithrombotic drug. *Thromb. Res.* 74 (1994); 1 - 2
- 113) Martius G., Rath W. (Hrsg.): *Geburtshilfe und Perinatologie*. Thieme - Verlag (1998), Stuttgart/ New York
- 114) Masuhr F, Mehraein S, Einhaupl K. Cerebral venous and sinus thrombosis. *J Neurol* 251 (2004); 111 - 23
- 115) Mätzsch T., Bergqvist D.: No transplacental passage of standard heparin or an enzymatically depolymerised low molecular weight heparin. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2 (1991); 273 – 278
- 116) Mehta R, Golichowski A. Treatment of heparin induced thrombocytopenia and thrombosis during the first trimester of pregnancy. *J Thromb Haemost* 2 (2004); 1665 -1666
- 117) Melissari E., Parker C.J.: Use of Low Molecular Weight Heparin in Pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* 68 (6), (1992); 652 - 656
- 118) Miller R.K., Wier P.J., Maulik D. and Sant' Agnese A.: Human Placenta in vitro: Characterization during 12h of Dual Perfusion. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 77 - 84
- 119) Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum β - lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 24 (Suppl. A), (1989); 1 - 7
- 120) MSD Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SPC)
Invanz (2007)
- 121) Murray D., du Pont H., Cooperstock M., et al.: Evaluation of new anti - infective drugs for the treatment of gastritis and peptic ulcer disease associated with infection by *Helicobacter pylori*. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 268 - 273
- 122) Nesbitt R.E.L., Rice P.A. and Rourke J.E.: In vitro perfusion studies of the human placenta. III. The relationships between glucose utilization rates and cocentration. *Gynec. Invest.* 4 (1973); 243 - 253
- 123) Nesbitt R.E.L., Rice P.A., Rourke J.E., Torresi V.F. and Souchay A.M.: In vitro perfusion studies of the human placenta: A newly - designed apparatus for extracorporeal perfusion achieving dual closed circulation. *Gynec. Invest.* 1 (1970); 185 - 203

- 124) Nix DE, Majumdar AK, DiNubile MJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: an overview for clinicians. *J. Antimicrob. Chemother.* 41 (1997); 1743 - 1748
- 125) Oakley C.M.: Anticoagulation and Pregnancy. *European Heart Journal* 16 (1995); 1317 - 1319
- 126) Ojukwu C., Jenkinson S.D.: Deep vein thrombosis in pregnancy and heparin hypersensitivity. *Brit.J. Obstet. Gynaec.* 103 (1996); 934 - 936
- 127) Omri A., Delaloye J.F.: Low Molecular Weight Heparin Novo (LHN - 1) Does Not Cross the Placenta During the Second Trimester of Pregnancy. *Thrombosis and Haemostasis* 61 (1), (1989); 55 - 56
- 128) Paget W.E., Glendening M.B., Margolis A. and Harper H.: Transfer of D - and L – histidine across the human placenta. *Am. J. Obstet. Gynec.* 3 (1957); 589 - 597
- 129) Panigel M.: Past, present, and future of placental perfusion experiments. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 132 - 136
- 130) Panigel M.: Placental perfusion experiments. *Am. J. Obstet. Gynec.* 11 (1962); 1664 - 1683
- 131) Pavic N.: Antibakterielle Therapie während der Schwangerschaft. *Gynäkologie* 5 (1982); 151 - 159
- 132) Penfold P., Drury L., Simmonds R. and Hytten F.E.: Studies of a single placental cotyledon in vitro: I. The preparation and its viability. *Placenta* 2 (1981); 149 - 154
- 133) Penfold P., Wootton R. and Hytten F.E.: Studies of a single placental cotyledon in vitro: III. The dimensions of the villous capillaries. *Placenta* 2 (1981), 161 - 166
- 134) Pharmion Ltd. Fachinformation Refludan, Stand der Information (2005)
- 135) Potzsch B, Madlener K, Seelig C, Riess CF, Greinacher A, Müller - Berghaus G. Monitoring of r – hirudin anticoagulation during cardiopulmonary bypass assessment of the whole blood ecarin clotting time. *Thromb. Haemost.* 77 (1997); 920 - 925
- 136) Rachor D.: Der Transport von 3H - Fenoterol im Vergleich zu 14C - Antipyrin und 14C - L - Glucose durch die beiderseits künstlich perfundierten Kotyledonen der geborenen Menschenplacenta. Dissertation (1981)
- 137) Ramzin M.S.: Teratogene Wirkung von Medikamenten. *Gynäkologie* 15 (1982), 136 - 142
- 138) Refludan [Package Insert]. Berlex Laboratories, Wayne, NJ, USA (2002).
- 139) Rice P.A., Rourke J.E. and Nesbitt R.E.L.: In vitro perfusion studies of the human placenta: IV. Evidence against active glucose transport. *Am. J. Obstet. Gynec.* 133 (1979); 649 - 654
- 140) Rice P.A., Rourke J.E., Nesbitt R.E.L.: In vitro perfusion studies of the human placenta: IV: Some characteristics of the glucose transport system in the human placenta. *Gynec. Invest.* 7 (1976); 213 - 221

- 141) Riess FC, Gross A, Budde U.: Pulmonary embolism after cesarian section due to heparin – induced thrombocytopenia despite normal platelet count. Thorac Cardiovasc Surg. 53 (4), (2005); 255 - 257
- 142) Rose'n, Johan; Hellenäs, Karl - Erik: Analysis of acrylamide in cooked foods by liquid chromatography tandem mass spectrometry, The Analyst, Volume 127, Issue 7, (2002); 880 - 882
- 143) Rosenberg R.D.: Biochemistry and Pharmacology of Low Molecular Weight Heparin. Seminars in Hematology 34 (Suppl 4), (1997); 2 - 8
- 144) Rote Liste 2007 Service GmbH Frankfurt / Main
- 145) Rourke J.E., Gould L.V., Rice P.A. and Nesbitt R.E.L.: In vitro perfusion studies of the human placenta: Angiographic study of the maternal circulation. Gynec. Invest. 4 (1973); 50 - 60
- 146) Schafer A.I.: The Hypercoagulable States. Annals Int. Med. 102 (1985); 814 - 828
- 147) Scheider D., Heilmann L.: Zur Plazentagängigkeit von niedermolekularem Heparin. Geburtsh. Frauenheilk. 55 (1995); 93 - 98
- 148) Schettgen T. , Drexler H., Angerer J.: Acrylamid in der deutschen Allgemeinbevölkerung – eine Abschätzung der täglichen Aufnahme. Umweltmedizin in Forschung und Praxis. (2002); 331 - 336
- 149) Schettgen T., Kutting B., Hornig M., Beckmann M. W., Weiss T., Drexler H., Angerer J.: Trans - placental exposure of neonates to acrylamide - a pilot study. Int Arch Occup Environ Health in press (2004)
- 150) Schneider H. and Dancis J.: Concluding Remarks. Contr. Gynec. Obstet. 13 (1985); 176 - 178
- 151) Schneider H., Möhlen K.H., Challier J. - C. and Dancis J.: Transfer of glutamin acid across the human placenta perfused in vitro. J. Gynec. Obstet. 86 (1979); 299 - 306
- 152) Schneider H., Panigel M. and Dancis J.: Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium, and leucine. Am. J. Obstet. Gynec. 6 (1972); 822 - 828
- 153) Schneider H., Prögler M. and Sodha R.J.: Effect of flow rate ratio on the diffusion of antipyrine and 3 H²O in the isolated dually in vitro perfused lobe of the human placenta. Contr. Gynec. Obstet. 13 (1985); 114 - 123
- 154) Schneider H.: Zum Übergang von Medikamenten von der Mutter auf den Fet. Gynäkologie 15 (1982); 122 - 135
- 155) Seifried E., Gabelmann A.: Thrombolytische Therapie einer Lungenarterienembolie in der Frühschwangerschaft mit rekombinantem Gewebe - Plasminogen - Aktivator. Geburtsh. Frauenheilk. 51 (1991); 655 - 658

- 156) Simone C., Derewlany L.O.: Transfer of cocaine and benzoylecgonine across the perfused human placental cotyledon. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170 (1994); 1404 - 1410
- 157) Simonneau G., Sors H.: A Comparison of Low - Molecular - Weight Heparin with Unfractionated Heparin for Acute Pulmonary Embolism. *N. Engl. J. Med.* 337 (1997); 663 - 669
- 158) Sörgel F., Weissenbacher R., Kinzig - Schipper M., Hofmann A., Illauer M., Skott A., Landesdorfer C.: Acrylamide: Increased Concentrations in homemade food and first evidence of its variable absorption from food, variable metabolism and placental and breast milk transfer in humans. *Chemotherapy* 48 (2002); 267 - 274
- 159) Stadler, R.; Verzegnassi, L.; Varga, N.; Grigorov, M.; Studer, A.; Riediker, S.; Schilter, B.: Formation of vinylogous compounds in maillard reaction systems, *Chemical Research In Toxicology*, Volume 16, Issue 10 (2003) 1242 - 1250
- 160) Stone SR Hofsteenge J. Kinetics of the inhibition of thrombin by hirudin. *Biochemistry* 25 (1986); 4622 - 4628
- 161) Stulc J., Stulcova B.: Parallel mechanisms of Ca⁺⁺ transfer across the perfused human placental cotyledon. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170 (1994); 162 - 167
- 162) Stulc J.: Validity of the Equivalent Pores Model in Placental Physiology. *Contr. Gynec. Obstet.* 13 (1985); 85 - 91
- 163) Summez S, Okumus G, Kiyani E, Ece T, Arseven O.: A case of heparin induced thrombocytopenia treated with lepirudin infusion: case report. *Tuberk Toraks.* 54 (2) (2006); 185 - 188.
- 164) Sundeljof JG, Hajdu R, Gill CJ, Thompson R, Rosen H, Kropp H. Pharmacokinetics of L - 749, 345, a long - acting carbapenem antibiotic, in primates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41 (1997); 1743 - 1748
- 165) The Columbus Investigators: Low - Molecular - Weight Heparin in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 337 (1997); 657 - 662
- 166) v. Hugo R.: Ist niedermolekulares Heparin plazentagängig ? *Haemostaseologie* 9 (1989); 244 - 247
- 167) Varangot M.D., Cedard L. and Yannotti S.: Perfusion of the human placenta in vitro: Study of the biosynthesis of estrogens. *Am. J. Obstet. Gynec.* 4 (1965); 534 - 547
- 168) Wachter I.: Untersuchungen zur in vitro Perfusion von menschlichem Plazentagewebe mit antimikrobiellen Substanzen. Habilitationsschrift zur Erlangung des Grades eines habilitierten Doktors der Medizin an der LMU München, (1989)
- 169) Wahlberg T.B., Kher A.: Low Molecular Weight Heparin as Thromboprophylaxis in Pregnancy. *Haemostasis* 24 (1994); 55 - 56

- 170) Warkentin T.E., Levine M.N.: Heparin - Induced Thrombocytopenia in Patients Treated with Low - Molecular – Weight Heparin or Unfractionated Heparin. N. Engl. J. Med. Vol 332 (20) (1995); 1330 - 1335
- 171) Warkentin TE. Current agents for the treatment of patients with heparin – induced thrombocytopenia. Curr. Opin. Pulm. Med. 8 (2002); 405 - 412
- 172) Warkentin TE, Barkin RL. Newer strategies for the treatment of heparin – induced thrombocytopenia. Pharmacotherapy 19 (1999); 181 - 195
- 173) Weitz J.I.: Low - Molecular - Weight Heparins. N. Engl. J. Med. 337 (1997); 688 - 698
- 174) Weitz JI, Leslie B, Hudoba M. Thrombin binds to soluble fibrin degradation products where it is protected from inhibition by heparin - antithrombin but susceptible to inactivation by antithrombin - independent inhibitors. Circulation 97 (1998); 544 - 552
- 175) Wessel W., Schoog M.: Polyvinylpyrrolidone (PVP), ist diagnostic, therapeutic and technical application and consequences thereof. Arzneim. - Forsch. (Drug Res.) 21 (1971); 1468 - 1471
- 176) Wier P. and Miller R.: Oxygen transfer as an indicator of perfusion variability in the isolated human placental lobule. Contr. Gynec. Obstet., vol 13, Karger Basel (1985), 127 - 131
- 177) Wiese C.: Versuche zur Plazentagängigkeit der niedermolekularen Heparine innohep und Mono - Embolex sowie eines Jod / Kaliumjodid - Gemisches anhand eines Modells zur Dualen in - vitro - Perfusion der menschlichen Plazenta. Dissertation (2000)
- 178) Wunderer G., Müller G.: Osteoporose unter prä - und postpartaler Heparintherapie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 50 (1990); 61 - 63
- 179) Yaffe S.J. and Stern L.: Clinical implications of perinatal pharmacology. In: Perinatal Pharmacology and Therapeutics (Mirkin BL, ed) Academic Press, New York (1976); 355 - 428
- 180) Young M.P.A. and Schneider H.: Metabolic integrity of the isolated perfused lobule of human placenta. Placenta 5 (1984); 95 - 104
- 181) Zhanel, Johanson, Embil et al : Ertapenem : review of a new carbapem. Expert Rev. Anti Infect. Ther. Review 3 (1), (2005); 23 - 39

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mütter mit Spontangeburt.....	26
Tabelle 2:	Mütter mit operativen Entbindungen.....	26
Tabelle 3:	Mütter mit Sectio caesarea.....	27
Tabelle 4:	Eichkurve von Lepirudin auf die ECT.....	71
Tabelle 5:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurden die Ertapenemkonzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 62,5 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	86
Tabelle 6:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurden die Konzentrationen im maternalen und fetal venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 125 mg auf der maternalen arteriellen Seite.....	87
Tabelle 7:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 250 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	87
Tabelle 8:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen werden die Ertapenem - Konzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 500 mg/l auf der maternalen, arteriellen Seite.....	88
Tabelle 9:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen werden die Ertapenem – Konzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 750 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	88
Tabelle 10:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Ertapenem – Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1000 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	89

Tabelle 11:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1250 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	89
Tabelle 12:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1500 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	90
Tabelle 13:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1750 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	90
Tabelle 14:	Perfusion mit Ertapenem (Invanz). Gemessen wurden die Konzentrationen im maternalen und venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 2000 mg/l auf der maternalen arteriellen Seite.....	91
Tabelle 15:	Perfusion mit Acrylamid. Gemessen wurden die Konzentrationen im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1000 ng/ml auf der maternalen arteriellen Seite.	91
Tabelle 16:	Perfusion mit Acrylamid. Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1240 ng/ml auf der maternalen arteriellen Seite.	92
Tabelle 17:	Perfusion mit Acrylamid. Gemessen wurde die Konzentration im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1150 ng/ml auf der maternalen arteriellen Seite.	92
Tabelle 18:	Perfusion mit Lepirudin. Die Lepirudinbestimmung im Plasma erfolgte mit der Ecarin – Gerinnungszeit (ECT) im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 150 ng/ml Lepirudin auf der maternalen, arteriellen Seite.....	93
Tabelle 19:	Perfusion mit Lepirudin. Die Lepirudinbestimmung erfolgte mit der Ecarin – Gerinnungszeit (ECT) im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 1500 ng/ml Lepirudin auf der maternalen, arteriellen Seite.....	94

Tabelle 20:	Perfusion mit Lepirudin. Die Lepirudinbestimmung erfolgte mit der Ecarin – Gerinnungszeit (ECT) im maternalen und fetalen venösen Perfusat nach 1, 3, 5, 9, 15, 25 und 30 Minuten Perfusionszeit bei einer Ausgangskonzentration von 15000 ng/ml Lepirudin auf der maternal arteriellen Seite.....	95
Tabelle 21:	Perfusion mit Lepirudin bei einer maternalen Ausgangskonzentration von 150ng/ml	96
Tabelle 22:	Perfusion mit Lepirudin bei einer maternalen Ausgangskonzentration von 1500ng/ml	96
Tabelle 23:	Perfusion mit Lepirudin bei einer maternalen Ausgangskonzentration von 15000ng/ml	97
Tabelle 24:	Mittelwerte der im maternalen und fetalen venösen Schenkel ermittelten Lepirudinkonzentration	97

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über das gesamte Perfusionsmodell.....	23
Abbildung 2: Kanülierung der fetalen Arterie und Vene, Fixierung der Katheter	29
Abbildung 3: Installierung des Halterings mit Stahlschrauben von dorsal. Ansicht der maternalen Seite, durch Perfusion aufgehelltes Kotyledon.....	29
Abbildung 4: Ansicht der Chorionplatte (fetale Seite)	30
Abbildung 5: Fixierung im Haltering, Ansicht der Basalplatte	31
Abbildung 6: Entfernen der restlichen Plazenta außerhalb des Halteringes.....	31
Abbildung 7: Einspannen des Halteringes in die Perfusionskammer	32
Abbildung 8: Herstellen des mütterlichen Kreislaufs durch die PVC-Katheter.....	33
Abbildung 9: Darstellung des Lepirudinmoleküls mit Disulfidbrücken zwischen den Cysteinylresten. .	38
Abbildung 10: Thrombinmolekül und seine Hemmung durch Lepirudin.	39
Abbildung 11: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher	45
Abbildung 12: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 125 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5 mg/l nicht messbar.....	46
Abbildung 13: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 250 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5 mg/l nicht messbar.....	47
Abbildung 14: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 500 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5mg/l nicht messbar.....	48
Abbildung 15: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 750 mg/l. Die fetalvenösen Konzentrationen sind mit Werten unterhalb der Nachweisgrenze von 5mg/l nicht messbar.....	49
Abbildung 16: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1000 mg/l.	51

Abbildung 17: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1250 mg/l.	52
Abbildung 18: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1500 mg/l.	53
Abbildung 19: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 1750 mg/l.	54
Abbildung 20: Konzentrationsverlauf auf der maternalen und fetal venösen Seite bei kontinuierlicher Perfusion mit Ertapenem 2000 mg/l.	55

11 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AP :	Austreibungsphase
CTG	Cardiotokogramm
EP:	Eröffnungsphase
ECT	Ecarin clotting time
DHP -1	Dehydropeptidase 1
DFG:	Deutsche Forschungsgemeinschaft
FDA:	Food and Drug Administration
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HPLC:	High Performance Liquid Chromatographie
LC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatographie mit UV- Detektion
PBB	Penicillin bindende Proteine
PCI	Perkutane Koronarintervention
PF	Plättchenfaktor
PVC	Polyvinylchlorid
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose

12 Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. Friese und seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. Hepp danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser experimentellen Arbeit an seiner Klinik.

Ganz grosser Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E.R. Weissenbacher für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung aller notwendigen Mittel, und seiner geduldigen und humorvollen Unterstützung, und so dieser Arbeit ein Ende finden liess.

Ich möchte Herrn Prof. Dr. V. Kaefer (Institut für Pharmakologie, Medizinische Hochschule Hannover), Herrn Prof. Dr. F. Sörgel (Institut für Biomedizinische Forschung und Pharmazeutische Forschung) und Herrn Prof. Dr. Spannagel (Innere Medizin, Ludwig – Maximilian – Universität München) für die Datenanalyse und wissenschaftliche Beratung danken.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. H. Spitzbart, der durch seine unermüdlichen Bemühungen und Ratschläge eine sehr grosse Hilfe für mich war.

Herzlicher Dank gilt Frau Dr. V. Tolbert und Frau Dr. G. Anton und Frau Marijana Dizjan - Horn für ihre immerwährende Hilfsbereitschaft und die unterhaltsamen Stunden.

Mein ganz grosser Dank gilt meiner Familie für ihre vielfältige Unterstützung.

13 Curriculum Vitae

Persönliche Daten: Annette Hofmann

geb. am 9.5.1962 in Erlangen

röm.-kath.

Ledig

Wohnort: Nymphenburger Str. 23, 80335 München

Eltern: Gewerbedirektor Dipl. Ing. Ludwig Hofmann,
Kaufmännische Sachbearbeiterin Maria Hofmann,
Beide im Ruhestand

Schulbildung:

1968-1972 Grundsule Erlangen-Büchenbach
1972-1981 Albert-Schweitzer-Gymnasium Erlangen
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Studium:

1981-1984 Studium der Philologie und Altphilologie
(Latein und Französisch für das Lehramt an Gymnasien)

Berufsausbildung:

1984-1987 Staatliche Berufsfachschule für Krankengymnastik
an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen
Abschluß: Staatlich geprüfte Krankengymnastin

Berufstätigkeit:

1/1988 - 6/1988 Krankengymnastin im Verein zur Förderung spastisch gelähmter
Kinder und anderer Körperbehinderter e.V. Nürnberg

7/1988 - 7/1989 Krankengymnastin in der Orthopädischen Privatklinik Garcia,
Institut de Physiothérapie et de Rééducation fonctionnelle
Fribourg/Schweiz

8/1989 - 4/1990 Krankengymnastin im Hôpital cantonal Fribourg, Service de
Rhumatologie, Médecine Physique et Rééducation, Fribourg/ Schweiz

7/1990 – 3/2001 Krankengymnastin in der Praxis für Physiotherapie und Osteopathie
Reichel-Puylaert , München

11/2001-10/2002 Ärztin im Praktikum im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
München

1/2003 -11/2003 Ärztin im Praktikum und Assistenzärztin in der Wolfartklinik Gräfelfing

2/2004 – 7/2004 Assistenzärztin im Diakoniewerk München – Maxvorstadt

11/2004 – 10/2006 Assistenzärztin in Isar – Kliniken / Rieflerlinik

3/2007 Assistenzärztin im Klinikum Rechts der Isar

Studium:

1992-2001 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Praktisches Jahr:

- Chirurgie: Krankenhaus Dritter Orden, München Nymphenburg
- Gynäkologie: I. Frauenklinik, Klinikum Innenstadt München
- Innere Medizin: Krankenhaus München Neuperlach

2.5.2001 Abschluß des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Promotion:

eingereicht
bei Prof. Dr. Dr. E.R. Weissenbacher
Frauenklinik Klinikum Großhadern
„Die Pharmakokinetik von Ertapenem, Acrylamid und Lepirudin in
einem in-vitro-Perfusionsmodell der menschlichen Plazenta“

Famulaturen:

4/1996 Psychiatrie: Universitätsklinikum Erlangen

4/1997 Neurologie: Neurologische Praxis Dr. med. M. Lebeda, Nürnberg

9/1997 Innere Medizin, Rheumatologie: Universitätsklinikum Charité, Berlin

10/1997 Hals-Nasen-Ohrenheilkunde: Praxis Dr. med. Inoka, München

Sonstiges:

- 1981 Pflegepraktikum, Altenheim der Fondation John Bost in Bergerac, Frankreich
- 1997 Chinesische Arzneitherapie, Int. Gesellschaft für Chinesische Medizin, München
- 1998 Praktikum für Fluordiagnostik, Prof. Dr. Dr. E.R. Weissenbacher, Universitätsklinikum Großhadern, München
- 1999 Kurs für gynäkologische und physikalische Balneologie, Dr. Dietrich, Universitätsklinikum Großhadern, München
- 2000 Evidence-Based Healthcare an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 2002 Workshop Office 2000
- 2003 Strahlenschutzkurse (Grundkurs, Spezialkurs), Fürth; Kompaktkurs Notfallmedizin, Garmisch-Partenkirchen
-
- 2006 Ultraschall Abdomen – Retroperitoneum - Thorax – Schilddrüse Grundkurs, Städtisches Klinikum München Schwabing

Physiotherapeutische Fortbildungen:

- 1987 Funktionelle Bewegungslehre nach Dr. med. H.C.Klein-Vogelbach
- 1988 Funktioneller Bewegungsstatus nach Dr. med. H.C.Klein-Vogelbach
- 1989 Behandlungstechniken nach Dr. med. H.C.Klein-Vogelbach
- 1990 Reizströme und deren Anwendungen in der Praxis
- 1991 Manuelle Therapie der Extremitätengelenke: Kaltenborn/Evjienth-Konzept (MTE-E 1+2)
- 1992 Ausbildung zur Rückenschultherapeutin, Fort- und Weiterbildungsseminar, Praxis Reichel, München
- 1995 Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, Fort- und Weiterbildungsseminar für Funktionelle Physiotherapie, Praxis Reichel, München

Sprachkenntnisse: Englisch, fließend in Wort und Schrift
Französisch, fließend in Wort und Schrift
Latein
Altgriechisch

München, 21. April 2008