

## 2 Einleitung

### 2.1 Die Utero-feto-plazentare Einheit

Im Stadium der Morula, einem frühen embryonalen Entwicklungsstadium (ca. 6.Tag) entstehen aus der Blastozyste die äußere und die innere Zellmasse. Die innere Zellmasse, auch Embryoblast genannt, entwickelt sich weiter zum Embryo. Die äußere Zellmasse, der sogenannte Trophoblast, wird zur eigentlichen Plazenta [48][7].

Störungen der Implantation mit Auswirkungen auf die Entwicklung der Plazenta, stehen häufig im Zusammenhang mit Schwangerschaftspathologien wie z.B. Fehlgeburten, IUGR, Präeklampsie, vorzeitige und erschwerte Plazentalösung [50].

Damit die Plazenta ihre Funktion als zentrales Versorgungsorgan des Fetus aufnehmen kann, ist also eine normale Entwicklung utero- und fetoplazentarer Gefäßgebiete nötig, durch die eine ausreichende Zufuhr maternalen und fetalen Blutes in die Austauschregion der Plazenta sichergestellt wird. Störungen dieser Gefäßgebietsentwicklung finden sich u.a. bei Präeklampsie. Auch in den Plazenten von IUGR-Feten finden sich regelmäßig Fehlbildungen der uteroplazentaren Gefäße, wie z.B. Einengungen. So stellt sich eine IUGR-Plazenta nicht nur als kleinere Version einer zeitgemäß entwickelten Plazenta dar, sondern weist auch diverse Veränderungen der Vakulogenese [41][29], eine veränderte Expression trophoblastärer Transporter [23], Enzymaktivität und Hormonproduktion auf [36].

Die Veränderungen der Plazentagefäße können im Verlauf der Schwangerschaft, durch Blutdrucksteigerung mit der möglichen Folge einer hochpathologischen Blutflussumkehr zu Minderversorgung der Plazenta, einer Plazentainsuffizienz mit Hypoxie des Fetus führen. Zum Ausgleich einer Mangelversorgung stehen dem Organismus zwei Kompensationsmechanismen zur Verfügung: Steigerung von Substratzufuhr und, oder Einschränkung des Substratverbrauchs.

Die Adaptationsmechanismen der Plazenta basieren dabei funktionell v.a. auf Beschleunigung und Verstärkung der Vaskularisation, so dass es zu einer Hypervaskularisation und frühzeitiger Ausreifung der Endzotten kommt. Dies führt zu einer Funktionssteigerung der Plazenta [50].

Auf Seiten des Feten besteht eine mögliche Adaptation in einer Einschränkung von Substrat zur Vermeidung einer chronischen Hypoxie und der daraus folgenden metabolischen Azidose mit entsprechenden Gewebsschäden.

Tierexperimentell läßt sich, abhängig von Schweregrad und Dauer der Mangelversorgung, eine typische Adaptationssequenz erkennen:

„Die erste Stufe der Adaptation ist die Anpassung des Zellstoffwechsels mit Verlangsamung der Wachstumsrate, die auf einem komplexen Regelmechanismus basiert. Als

zweite Stufe wird in der Regel die Umverteilung im arteriellen Kreislauf des Fetus mit bevorzugter Perfusion lebenswichtiger Organe, wie des Gehirns, des Herzens und der Nebennieren angesehen.“ [50]. Auch “[e]ine Einschränkung der fetalen Bewegungsaktivität ist eine weitere Stufe des Sauerstoffsparprogramms des Fetus“ [24][17].

So zeigt sich, dass die Plazenta keinen rein passiven Anteil an der Schwangerschaft hat, indem sie den Transport mütterlicher Substrate zum Fetus gewährleistet. Viel mehr gleicht sie sich aktiv den maternalen Umständen an, verändert Struktur und Funktion je nach Substratangebot, das dem Fetus zur Verfügung steht, und der hormonellen Umgebung, der er ausgesetzt ist. Sie spielt eine entscheidende Rolle bei der Nährstoffversorgung des Feten sowie bei der hormonellen und metabolischen Regulation des Ungeborenen. Die Plazenta nimmt eine aktive Rolle im fetalen „Programming“ ein, das zu Erkrankungen im Erwachsenenalter führt [41]. In meiner Arbeit werden Systeme in der Plazenta untersucht, die einen möglichen Einfluss auf Schwangerschaftsverlauf, fetales Wachstum und spätere metabolische Folgen haben können.

## 2.2 Das Krankheitsbild des IUGR

Die Abkürzung IUGR steht für Intrauterin Growth Restriktion und beschreibt ein pathologisches, intrauterines Wachstumsverhalten des Fetus, bei dem der Fetus die erwartete Größe nicht erreicht. Wichtig ist zunächst die Differenzierung zur Erscheinung des SGA.

SGA steht laut Definition allein für Kinder, welche die 10. Größenperzentile nach Voigt, der für das jeweilige Gestationsalter gegebenen Normalverteilung, nicht erreichen. SGA „kann Ausdruck verschiedener konstitutioneller Faktoren wie Geschlecht des Kindes, Gewicht und Körpergröße der Mutter, sowie Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, ethnische Zugehörigkeit u.a. sein“ [50] und hat als solcher keinen pathologischen Wert. Grundsätzlich entsprechen also 10 Prozent der Neugeborenen dieser Definition.

Im Gegensatz dazu bleibt ein Kind mit IUGR hinter der seinem genetischen Potential entsprechenden Größe zurück. Demnach können IUGR-Kinder auch der Definition von SGA entsprechen, tun dies aber nicht zwangsläufig. Spezifischer definiert bezeichnet IUGR ein pathologisches intrauterines Wachstumsverhalten, auf der Basis diverser extrinsischer oder intrinsischer Faktoren, in Kombination mit pathologischen Dopplerwerten [3].

Für die FIPS-Studie beinhaltet die Definition für IUGR- und somit für das zu untersuchende Kollektiv folgende Merkmale: Neonaten mit einem Geburtsgewicht  $< 10$ . Perz. nach Voigt und einer sonographisch erwiesenen Plazentainsuffizienz mit PI (pulsatility index) in den Aa. uterinae  $> 90$ . Perzentile und / oder notching.

Neben den akuten Problemen der Perinatalphase tritt die Bedeutung von Auswirkungen eines pathologischen intrauterinen Wachstums auf die spätere Entwicklung zunehmend in das allgemeine Bewußtsein. Besonders folgenschwer sind neuromotorische Bewegungsstörungen wie Zerebralparese, die gehäuft mit intrauteriner Wachstumsrestriktion as-

soziiert sind [12], ebenso Verzögerungen der sprachlichen Entwicklung, Lernschwierigkeiten und Verhaltensstörungen. Gehäuft beobachtet werden auch Erkrankungen aus dem metabolischen Formenkreis wie Hypertonie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus der Typs II.

Die exakte und frühzeitige Identifikation von IUGR gestaltet sich schwierig. Deswegen wurden verschiedene Screeningmethoden entwickelt. Dabei hat sich, zusammen mit der Beurteilung der Fruchtwassermenge in seriellen Messungen, die Ultraschallbiometrie verschiedener Körpermaße des Fetus, wie die des Abdomenumfangs und des Kopfdurchmesser bewährt. Sie hilft die Größenentwicklung des Fetus besser zu beurteilen. Während sich das Wachstum eines SGA-Fetus perzentilengerecht, parallel zu einer Perzentile verhält, verändert der IUGR-Fetus das Wachstumsverhalten und fällt vom seiner Ausgangsperzentile in einen kleineren Perzentilenrang [3].

Die Dopplersonographie der maternalen A.uterina stellt eine weitere Screeningmethode dar.

In Schwangerschaften, die IUGR oder Präeklampsie als Komplikation haben, leitet der Trophoblast die Bildung von Spiralarterien nicht vollständig ein. Als Konsequenz daraus ergibt sich ein erhöhter Gefäßwiderstand der A.uterina, der mittels Doppleruntersuchung z.T. noch vor der 34. SSW festgestellt werden kann [3]. Als weitere ultrasonografische Hinweiszeichen für IUGR gelten: Oligohydramnion, Pathologische Dopplerflußmessungen, pathologische Herzfrequenzmuster, pathologisches Bewegungs- und biophysikalisches Profil.

Die Suche nach Ursachen für die Entstehung von IUGR bietet ein breites Spektrum an möglichen Faktoren. Die häufigste Ursache für IUGR bei einem ansonsten normal entwickelten Kind sind Pathologien der maternalen Gefäße in Verbindung mit Präeklampsie, mit folglich verminderter Perfusion. Weitere, weitaus weniger häufige maternale Ursachen sind chronische Hypertension, renale Insuffizienz, Lupus erythematodes, chronische Anämie und vorbestehender Diabetes mellitus, sowie Exposition der Mutter gegenüber Nikotin, Drogen oder anderer teratogener Stoffe. Auch plazentare Faktoren wie z.B. primär plazentare Erkrankungen und Plazentafehllagen wie z.B. Plazenta praevia können zu IUGR führen. Bleiben als Entstehungsursachen fetale Faktoren zu nennen. Eine Reihe chromosomaler Anomalien können zu intrauteriner Wachstumsrestriktion führen, ebenso Mehrlingsschwangerschaften und diaplazentar übertragbare Infektionen, wie z.B. CMV [3].

### 2.3 Die Theorie des „fetal programming“

Barker versucht in seiner Theorie mögliche Zusammenhänge zwischen IUGR und metabolischen Erscheinungen herzustellen [8][5][31]. Die Ursprünge dieser Theorie, der „fetal programming-Theory“ liegen weit zurück im 19. Jahrhundert in „heredity of acquired conditions“ Theorie von Lamarck. Über weitere Theorien, wie „biological freudianism“ von Dubos 1966 und Dörners „Pre- und perinatal Programming“ und „Functional Teratology“, in der er erstmals den Begriff „programming“ verwendet wird, ent-

wickelten sich diverse Theorien, in denen sich Wissenschaftler, mit der Idee von prä-, peri- und postnatalen Einflüssen der hormonellen und nahrungstechnischen Umgebung des Fetus/Embryo auf dessen prä- und postnatale Entwicklung und Stoffwechsellage beschäftigten [45]. Im Jahr 1992 stellte Barker schließlich seine „Fetal-Programming-Hypothese“ auf und startete mit ihr den Versuch, Zusammenhänge zwischen den Beobachtungen zu erklären, dass Kinder mit einem niedrigen Geburtsgewicht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen, sowie nicht-insulinabhängigen Diabeteses und für ein metabolisches Syndrom im Erwachsenenleben haben. Der Begriff „programming“ steht hierbei weitgehend für die Beschreibung einer Induktion, Veränderung oder beeinträchtigten Entwicklung des fetalen physiologischen Systems durch Einflüsse oder Stimuli von Außen, die während einer „sensitiven Entwicklungsphase“ auftreten. Dies mündet in eine dauerhafte Veränderung der fetalen oder neonatalen Physiologie, sowie permanent veränderte somatische Strukturen [6][22]. In den frühen 1970‘ern zeigte eine Reihe von klinischen und experimentellen Studien, dass Hormone wichtige umgebungsabhängige Modulatoren des endokrinen Systems sind, die alle wichtigen Lebensprozesse regulieren. Wenn diese auf Grund intrauteriner und/oder früher postnataler Einflüsse in nicht-physiologischen Konzentrationen vorkommen, können sie für das postnatale Hormonsystem als endogene, funktionelle Teratogene wirken und eine Fehlsteuerung des neuro-endokrinen-Immunnetzwerks bewirken, die wiederum zu Fehlentwicklung und später zu Erkrankungen führen können [45].

Häufigste Ursache für intrauterine Wachstumsrestriktion ist eine Mangelernährung der Mutter, insbesondere während der Schwangerschaft. Zahlreichen Untersuchungen ergaben, dass der Stoffwechsel intrauterin unterernährter Kinder, sprich wachstumsretardierter Kinder, Abweichungen von der Norm zeigt. Diese Abweichungen gründeten sowohl in morphologischen Veränderungen bestimmter Organe bzw. Zellformationen und -formen, z.B. von Leber und Niere, als auch in einer Veränderung der metabolischen Stoffwechsellage durch differentielle Regulierung bestimmter Gene von Enzymen und Hormonen. Wie beschrieben beschränken sich die Auswirkungen dieser Veränderungen nicht allein auf die intrauterine Lebenszeit, sondern haben über die Geburt hinaus auf die weitere postnatale Lebensphase Wirkung. Die „Phenotype Thrifty Hypothesis“ gibt hierfür folgende Erklärung: Unterernährung der Mutter, bzw. Nahrungsmangel während der Schwangerschaft führen auf fetaler Seite zu irreversibler Regulationsveränderung des ana- und katabolen Stoffwechsels, um zunächst das Überleben des Fetus zu sichern. Auch das postnatale Überleben des Heranwachsenden scheint auf Grund möglichen Nahrungsmangels extrauterin gefährdet zu sein, so dass die modifizierte Stoffwechsellage auch unter Malnutrition einen Überlebensvorteil bringt, und somit das Erhalten des selbigen einen gewissen Evolutionsvorteil hat [6][22]. Trifft das Neugeborene jedoch auf ein ausreichend gutes Nahrungsangebot, werden die Mechanismen, die anthropologisch zu besseren Überlebenschancen führen sollten, zu Pathogenitätsfaktoren, die über Überernährung und metabolisches Syndrom zu erhöhter Morbidität und Mortalität, also einem klaren Überlebensnachteil führen.

Die pathologische Entwicklung aus fetaler Malnutrition findet in zwei Stufen statt. Zunächst führt eine veränderte metabolische Stoffwechsellage als Anpassung an widrige

Lebensumstände pränatal zu strukturellen Veränderungen der fetalen Organe. Der Körper des Ungeborenen nimmt also einen bestimmten Grad an Pathogenese in Kauf, um das Überleben zu sichern. Wenn der Organismus jedoch diese Lebensumstände, wie vermindertes Nahrungsangebot etc. extrauterin nicht vorfindet, können diese pränatal strukturellen und funktionellen Anpassungen zu pathologischen Erscheinungen, so zum Beispiel zu metabolischem Syndrom führen.

## 2.4 Der plazentare Glukokortikoidstoffwechsel und mögliche Zusammenhänge mit IUGR

### 2.4.1 Die Rolle von Glukokortikoiden in der Plazenta

Glukokortikoide sind für die Reifung von Lunge und Gastrointestinaltrakt des menschlichen Fetus sehr wichtig. Sie induzieren u.a. die Expression und Funktion von GLUT-Transportern [21]. Jedoch führen intrauterine Glukokortikoidexzesse zu Fehlentwicklungen anderer Organe, wie z.B. Zentralnervensystem und Niere, sowie zur Entwicklung von Hypertension, Hyperglykämie, einer gesteigerten Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse und Veränderungen des Angstempfindens [33][63].

Weiter heben Glukokortikoide durch eine Erhöhung des transmembranären  $\text{Ca}^{2+}$  Einstromes oder indirekt als Wirkung über gefäßregulierende Hormone den Blutdruck an [62][28].

Auch die Entwicklung bestimmter Organsysteme können durch Glukokortikoidexzesse erheblich gestört werden. So bewies eine australische Forschergruppe unter Hayley Dickinson an Mäusen, dass ein erhöhter maternaler Glukokortikoidspiegel zur Entwicklung einer verminderten Anzahl von Nephronen beim Fetus führt [18], was wiederum zu adulter Hypertonie führen kann [42][64]. Des weitern besitzen Glukokortikoide eine wichtige Funktion bei der Entwicklung der fetalen HPA-Achse. So wurde an Tiermodellen gezeigt, dass die Exposition gegenüber gewisser Stressoren, wie Fasten, Alkohol, Morphinen und maternale Infektionen in der Schwangerschaft, bei den Nachkommen zu erhöhten basalen oder stress-induzierten Glukokortikoidspiegeln führt [4][44]. Dabei wird vermutet, dass bei exzessiver Exposition des Fetus gegenüber solcher hoher Glukokortikoidspiegel, v.a. während der Phase der rapiden Neurogenese, zu dauerhafter hochregulierter HPA-Aktivität und somit zu einem veränderten anabolen Stoffwechsel führt. Desweiteren scheinen Veränderungen der CRH-Rezeptorpopulation, sowie ein reduzierter Glukokortikoidfeedbackmechanismus mit erhöhten stressinduzierten Glukokortikoidspiegeln die Folge derartiger Veränderungen zu sein [44][32]. Glukokortikoide spielen auch in der fetalen Reifung eine wichtige Rolle. Zum Ende der Schwangerschaft wird die Cortisoloxidation eingestellt, was laut Murphy und Clifton über erhöhte Glukokortikoidspiegel zur Einstellung des Wachstums, zu Gunsten der fetalen Reifung führt [39].

Zwei wichtige Steuerfaktoren für den Glukokortikoidstoffwechsel in der menschlichen Plazenta sind  $11\beta\text{HSD}$  und CRH. Diese werden jedoch gleichzeitig auch selbst von

Glukokortikoiden beeinflusst. So stimuliert ein hoher plazentarer Glukokortikoidspiegel einerseits die Expression von CRH, andererseits führt er aber auch zu einer Aktivitätssteigerung von  $11\beta$ HSD [53][47], so dass eine Art Regelzusammenhang zwischen Glukokortikoiden und CRH bzw.  $11\beta$ HSD besteht.

### 2.4.2 Die Rolle von $11\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase2 bei der Entstehung von IUGR und möglicherweise später auftretenden metabolischen Problemen

Prinzipiell wird  $11\beta$ HSD2 beim Erwachsenen u.a. in der Niere und im Colon exprimiert [1]. Dort bewahrt es Mineralkortikoidrezeptoren vor Cortisolexzessen, indem es Aldosteron zur Interaktion mit den Mineralkortikoidrezeptoren aktiviert. Stärker verbreitet ist dieses Enzym im Gewebe menschlicher Feten [54], einschließlich der Plazenta, wo es in besonders großen Mengen vorkommt [38][13][14][55][49][60][53]. Als Barrierefunktion für zu hohe Glukokortikoidspiegel besitzt die Plazenta die  $11\beta$ Hydroxysteroiddehydrogenase 2, die Cortisol inaktiviert.

Der Trophoblast der menschlichen Plazenta synthetisiert zwei Isoformen des Enzyms  $11\beta$  Hydroxysteroiddehydrogenase ( $11\beta$  HSD), Typ 1 und 2. Die beiden Enzyme bilden ein duales Funktionssystem, das die Umwandlung zwischen inaktivem Cortison und aktivem Cortisol katalysiert [41][30][59]. Während  $11\beta$ HSD1 bidirektional, sowohl als Dehydrogenase, als auch als Oxidoreduktase mit niedriger Affinität zu Cortisol und NADP(H)-abhängig arbeitet ( $K_m$  für cortisol = 1  $\mu$ M;  $K_m$  für cortison = 0.3  $\mu$ M), ist  $11\beta$  HSD2 eine unidirektionale, NAD-abhängige Dehydrogenase, die aktives Cortisol in inaktives Cortison verwandelt [53]. Postnatal hat  $11\beta$ HSD1 u.a. zusätzlich Einfluss auf die Wirkung des Aldosteronrezeptors [16]. Die Expression und Aktivität von plazentarer  $11\beta$ HSD2 wird abhängig vom Schwangerschaftsalter reguliert [43]. Ab dem ersten Trimenon kann das Auftreten von  $11\beta$ HSD2 in der Plazenta nachgewiesen werden [53], dieser  $11\beta$ HSD2- Grundspiegel steigt dann mit der Dauer der Schwangerschaft an und variiert bei sich verändernder Sauerstofflage in seiner Expression und Aktivität [2]. Gegen Ende der Schwangerschaft, zwischen der 38. und 40 SSW, fällt die  $11\beta$  HSD2-Aktivität schließlich physiologischerweise wieder ab und setzt damit eine Kaskade in Gang, die über verminderte Cortisoloxidation zu erhöhten Glukokortikoidspiegeln führt. Dies wiederum führt in den letzten Schwangerschaftswochen physiologisch zur Einstellung des Fetenwachstums zu Gunsten der fetalen Reifung. Im Schafmodell konnte gezeigt werden, dass bei Nahrungsrestriktion von länger als 45 Tagen die plazentare  $11\beta$ HSD2 signifikant abfällt, während sich gleichzeitig eine Wachstumsrestriktion, IUGR entwickelt [36]. Insgesamt kann also festgestellt werden, dass ein veränderter Glukokortikoidspiegel in der Plazenta, mit Nahrungsrestriktion und Hypoxie assoziiert ist, welche beide zu IUGR und „fetal programming“, führen [41]. Sun untersuchte in einer Studie mit beidseitig perfundierter Plazenta die Aktivität von  $11\beta$ HSD 1 und die Wirkung von Cortisol auf den plazentaren Gefäßtonus, sowie die Rolle von  $11\beta$ HSD bei der Ausschüttung von CRH [61][59]. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen die Bedeutung der



beiden Hydroxysteroiddehydrogenasen und insbesondere der  $11\beta$ HSD2.  $11\beta$ HSD2 ist in der humanen Plazenta der Hauptfaktor bei der Umwandlung von Cortisol zu Cortison, wenn nicht sogar alleinig dafür zuständig und kann somit den Fetus vor zu hohen Glukokortikoidspiegeln schützen [53]. Die Prädominanz von  $11\beta$ HSD 2 erklärt somit auch die im Vergleich zur Cortisol wesentlich höheren Cortisonrate. Die Anwesenheit bzw. Wirkung dieser Oxidasen wurde in Suns Studie auch durch die Beobachtung gestützt, dass die Umwandlung von Cortisol zu Cortison nach der Gabe von Carbenoxolon, einem potenten  $11\beta$ HSD Inhibitor, blockiert war [59].

Die zentrale Rolle der  $11\beta$ HSD bei der zeitgerechten Grössenentwicklung des menschlichen Fetus wird besonders deutlich, betrachtet man die möglichen Fehlentwicklungen von ungeborenen Kindern unter dem Einfluss zu hoher Glukokortikoidspiegel. So ist das Bild des IUGR z.B. eine charakteristische Erscheinung des Syndroms bei fortschreitenden intrauterinem Glukokortikoidexzess als Folge einer das Enzym  $11\beta$ HSD2 inaktivierenden Punktmutation [9]. Des Weiteren konnte in Studien von Lindsay, Benediktsson und Mc Calla durch Versuche an Ratten gezeigt werden, dass die Nachkömmlinge von Ratten, die während der Schwangerschaft mit Carbenoxolon oder dem synthetischen Steroid Dexamethason, beides Inhibitoren der  $11\beta$ HSD, behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Hypertonie und Hyperglykämie aufweisen [33][34][10].

In vorliegender Arbeit sollen die Zusammenhänge zwischen intrauteriner Wachstumsrestriktion, der Expression von  $11\beta$ HSD2 in menschlicher Plazenta und deren mögliche Einflüsse auf postnatale Entwicklung der Kinder untersucht werden.

### **2.4.3 Die Rolle von CRH bei der Entstehung von IUGR und möglicherweise später auftretenden metabolischen Problemen**

Humanes CRH ist ein aus 41 Aminosäuren bestehendes Peptid, das klassischer Weise als neuronales Steuerhormon des Hypothalamus bekannt ist. In diesem Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Regelkreis übernimmt CRH als Neuropeptid die Funktion eines Releasinghormons, das die Freisetzung von ACTH bewirkt, welches seinerseits wiederum als Releasinghormon die NNR zur Synthese von Kortikoiden anregt. Hohe Cortisolspiegel hemmen die Freisetzung von CRH und bilden somit ein negatives Feedbacksystem. Jedoch hat CRH darüber hinaus auch in anderen Geweben des menschlichen Körpers wichtige Funktionen [27][26], so z.B. im Immunsystem, beim Energieumsatz oder im weiblichen Reproduktionssystem [46].

Auch in der menschlichen Plazenta kann die Synthese von CRH nachgewiesen werden. Die Struktur ist dem neuronalen CRH gleich. Eine hohe Cortisolkonzentration im fetalen oder maternalen Kreislauf führt jedoch, anders als im neuro-adrenalen Regelkreis zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von CRH in der Plazenta, welches wie das Neuropeptid sowohl die mütterliche, als auch die kindliche NNR zum Wachstum, und somit zur erhöhten Synthese und Freisetzung von Cortisol anregt. So entsteht ein

positives Feedbacksystem, das in einen kontinuierlich-ansteigenden CRH-Spiegel in der Plazenta mündet. Plazentares CRH kann nicht vor der 8. SSW im Plazentagewebe und ab ca. der 16.- 22. SSW im maternalen Plasma nachgewiesen werden. Der Plasmakonzentrationsanstieg erfolgt exponentiell und erreicht während der Wehentätigkeiten einen Peak. Auch im fetalen Blut übernimmt CRH eine wichtige physiologische Rolle. Über die Stimulation der NNR bewirkt CRH die Ausschüttung von Glukokortikoide auf der maternalen und fetalen Seite, was vor allem gegen Ende der Schwangerschaft die Maturation des Fetus forciert. Weitere Funktionen, die plazentarem CRH zugesprochen werden, sind Effekte auf den plazentaren Blutfluss, auf die maternale Hypothalamus-Hypophysen-Achse, sowie eine Aktivierung der fetalen NNR und Einfluss auf das Voranschreiten der Schwangerschaft [27]. Obgleich die genaue Rolle von CRH in der Plazenta noch nicht eindeutig erforscht ist, wird vermutet, dass CRH in der Plazenta eines der Hormone ist, welches auch für die Mechanismen zur Erhaltung einer Schwangerschaft eine große Rolle spielen. Demnach habe CRH die Funktion einer plazentaren Uhr, die den Beginn der Geburt nach einer prädeterminierten Schwangerschaftsdauer einleitet, so dass der maternale Plasmaspiegel von CRH als Indikator für den Fortschritt des Geburtsvorgangs genommen werden kann [26][35]. Eine weitere wichtige Erkenntnis aus Karteris´ Studie ist, dass chronisch erhöhte CRH-Exposition auf fetaler und maternaler Seite zu einer Downregulation von CRH-Rezeptoren auf fetaler, maternaler und plazentarer Seite führt. Folgen davon sind verminderte Vasodilatation, mit einer durch Angiotensin-Übergewicht hervorgerufenen Vasokonstriktion. Dies führt auf maternaler, wie auch auf fetaler Seite zu Hypertonus, sowie zu einer Minderversorgung des Fetus auf Grund plazentarer Vasokonstriktion. Damit ist auch der regelmäßig erhöhte CRH-Plasmaspiegel bei Schwangerschaften mit Komplikationen wie z.B. Präeklampsie oder Hypertonus im maternalen Blut zu erklären. Auch auf der fetalen Seite sind Zusammenhänge zwischen CRH-Plasmaspiegel und fetaler Entwicklung untersucht worden, so stellte sich heraus, dass der CRH-Spiegel im Plasma des Nabelschnurblutes von wachstumsretardierten Kindern durchschnittlich höher war als der bei AGA-Kindern. In diesem Zusammenhang werden auch Erklärungsversuche für die Vorgänge der „Fetal programming theory“ gesucht.

In meiner Arbeit will ich mich näher mit der Frage beschäftigen, welche möglichen Zusammenhänge zwischen CRH- Expression in humaner Plazenta und der Entwicklung von IUGR bestehen und welche weiteren Faktoren möglicherweise Einfluss auf die CRH-Expression und somit auf die fetale Entwicklung nehmen können.

## 2.5 Zielsetzung und Fragestellung

Es war Ziel dieser Arbeit, mögliche Zusammenhänge zwischen der Expression von  $11\beta$ HSD2 und CRH in der menschlichen Plazenta und der Entwicklung von IUGR festzustellen, sowie zu untersuchen, in wie weit diese beiden Gene in Plazenten von IUGR-, Präeklampsie-, SGA- und AGA-Plazenten differentiell reguliert werden.



**Im einzelnen sollen folgende Fragen beantwortet werden:**

Kann bei IUGR eine verminderte Expression von  $11\beta$ HSD2 festgestellt werden?

Können Expressionsunterschiede von  $11\beta$ HSD2 auf Proteinebene bestätigt werden?

Kann bei IUGR eine erhöhte Expression von CRH in der Plazenta festgestellt werden?

Können Zusammenhänge zwischen Expression von  $11\beta$  HSD2 und CRH in der menschlichen Plazenta, insbesondere bei IUGR-Plazenten festgestellt werden?