

0. Einleitung

0.1. Stand der Forschung

Nach der Thalidomidkatastrophe sind eine Vielzahl von Medikamenten in den Verdacht geraten, kongenitale Fehlbildungen zu verursachen, für einige wurde auch der Nachweis geführt, u.a. für Antiepileptika, Lithium, Retinoide und Cumarinderivate. Auch andere chemische Substanzen stehen im Verdacht Fehlbildungen zu verursachen: in retrospektiven Studien konnte ein Zusammenhang zwischen der beruflichen Exposition gegenüber aromatischen Lösungsmitteln wie z.B. Toluol und kongenitalen Defekten vor allem der Nieren und des Urogenital- sowie des Gastrointestinaltraktes festgestellt werden (McDonald et al., 1987). Neben infektiösen Krankheiten, wie z.B. Röteln ist vor allem Alkohol als Verursacher schwerer Fehlbildungen (Alkohol-Embryo- bzw. -Fetopathie) bekannt (Huch et al, 1984).

Der Nachweis, dass eine Fehlbildung oder ein Syndrom sicher auf ein bestimmtes schädigendes Agens zurückgeführt werden kann, ist schwierig, da viele verschiedene Einflussgrößen, sogenannte "confounding factors", zusammenwirken. Auf die Vielschichtigkeit der verursachenden Faktoren wurde bereits mehrfach hingewiesen. Eine ganz grobe Abschätzung der möglichen Ursachen von Fehlbildungen könnte z.B. folgendermaßen aussehen (Kunze, 1989):

- 25% aller angeborenen Fehlbildungen sind genetischer Natur,
- 1% gehen zu Lasten der Umwelt,
- 3% gehen zu Lasten viraler Infektionen,
- 4% gehen zu Lasten von Arzneimitteln und
- 65% fehlgebildeter Kinder erkranken aus unbekannter Ursache.

Der Versuch einer solchen Abschätzung ist deshalb problematisch, weil umweltbedingte teratogene Schädigungen bisher nur bei Massenvergiftungen beschrieben sind, als teratogen erkannte Arzneimittel in der Regel nicht mehr benutzt werden, Mädchen in vielen Ländern gegen Röteln geimpft werden, und entsprechende Zahlen nicht für alle Länder repräsentativ

sind. Es bleibt die Feststellung, dass die Ursache des überwiegenden Teils der Fehlbildungen beim Menschen unbekannt ist. Zweifellos muss man davon ausgehen, dass ein erheblicher Teil der Fehlbildungen „spontan“ entsteht.

Mit Hilfe verschiedener Studienkonzepte wurde in den letzten 40 Jahren versucht, kindliche Fehlbildungen und die möglichen Ursachen zu erfassen. Zum einen wurden internationale Fehlbildungsregister aufgebaut wie z.B. EUROCAT mit Sitz in Brüssel und The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, eine von der WHO anerkannte überregionale Organisation. Durch solche Register können neu auftretende Häufungen von Anomalien, sogenannte Cluster, aufgespürt und weitere Untersuchungen zur Ursachenforschung veranlasst werden. In Deutschland stehen der Einrichtung eines amtlichen Fehlbildungsregisters erhebliche politische Widerstände entgegen. So sind derartige Studien immer nur zeitlich befristet und in einer begrenzten Region durchgeführt worden. 1990 begann ein Versuch, in Deutschland ein Fehlbildungsregister aufzubauen, das Mainzer Modell (Queißer-Luft et al., 1991).

Ein großer Nachteil dieses Forschungsdesigns besteht darin, dass Untersuchungen zur Ursachenforschung immer retrospektiv durchgeführt werden müssen. Das bringt nicht nur erhebliche Nachteile mit sich, sondern es macht die Herstellung eines Kausalzusammenhangs meist unmöglich. Dies liegt an einem erheblichen „recall bias“, wenn Expositionen nach der Geburt eruiert werden sollen.

Ein besseres Konzept bieten prospektive Studien, mit dem Ziel, möglichst genau bereits den Schwangerschaftsverlauf und damit möglichst viele Einflussgrößen zu erfassen. In den Vereinigten Staaten von Amerika konnte von 1958 bis 1965 eine umfangreiche Studie, das Collaborative Perinatal Project, von der Drug Epidemiology Unit der Boston University durchgeführt werden. Im Rahmen dieses Multicenter-Projektes wurden über 50.000 Schwangerschaften erfasst (Heinonen et al., 1977). Die dort erhobenen Daten stellen eine Grundlage dar, sind aber für Deutschland nur begrenzt übertragbar, da die hier eingesetzten Medikamente teilweise andere waren. Es ist das Charakteristikum moderner Arzneimittel, dass sich das Spektrum der Medikamente im Laufe einiger Jahrzehnte wesentlich verändert. Insofern sind die Daten aus den 1950er und 1960er Jahren für uns heute nur noch bedingt brauchbar. Für die Bundesrepublik hatte in den Jahren 1964–1970 eine prospektiv angelegte Studie unter der

Leitung von Prof. Koller vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz für die Deutsche Forschungsgemeinschaft den Versuch gemacht, den Zusammenhang von Medikamenten und Fehlbildungen zu beleuchten (Koller, 1983).

Kritisch betrachtet ist nur ein Monitoring-System aussagekräftig, das als Dauersystem angelegt wird. Nur so kann der variablen Exposition Rechnung getragen werden.

Aus diesem Grunde hat das Arzneimittelinstitut des damaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) eine prospektive Studie angeregt und finanziert, die zunächst als Pilotstudie angelegt wurde. Nachdem die Durchführbarkeit bewiesen war, sollte das Projekt vom Gesundheitsdienst, z.B. der Stadt Berlin, als Dauerinstitution weitergeführt werden. Nur so konnte die Untersuchung einer ausreichenden Zahl von Mutter-/Kind-Paaren sichergestellt werden. Besondere Merkmale der in Berlin konzipierten Studie, die dieser Arbeit zugrunde liegt, waren, neben der Registrierung der üblichen Fehlbildungen, die möglichst genaue Erfassung eines breiten Spektrums sogenannter **kleiner Anomalien**, die einzeln und für sich gesehen keinen Krankheitswert besitzen, die aber wenn sie in bestimmten Mustern oder in vermehrter Anzahl auftreten, als Hinweis für eine mögliche Schädigung gesehen werden könnten. Außerdem wurde als weiterer Parameter für eine intrauterine Störung eine etwaige Verzögerung der geistigen oder körperlichen Entwicklung untersucht, wobei hierfür Bayley Scales of Infant Development zur Anwendung kamen (Bayley, 1969).

In dieser Studie über mögliche Folgen von Medikamenten- und Genussmittelgebrauch in der Schwangerschaft wurden zwischen Herbst 1987 und Sommer 1992 insgesamt 4694 schwangere Frauen interviewt, die von der Schwangerenberatung des Gesundheitsamts Berlin-Neukölln in der Frauenklinik am Mariendorfer Weg in Berlin-Neukölln betreut wurden. Fand auch die Entbindung in diesem Krankenhaus statt, wurden die Neugeborenen noch in der Klinik durch speziell ausgebildete ärztliche Mitarbeiterinnen der Studie untersucht. Bei einer weiteren Vorstellung nach 18 Monaten wurden die erhobenen Befunde ergänzt und ein Entwicklungstest durchgeführt. Die Untersuchung wurde aus Mitteln des Bundesgesundheitsamtes, später zusätzlich durch die Firma Schering AG, Berlin, finanziert und durchgeführt vom Institut für Toxikologie und Embryopharmakologie der Freien Universität Berlin.

0.1. Fragestellung der Arbeit

Ziel der Studie war es, einen Beitrag zum aktuellen Kenntnisstand über Zusammenhänge zwischen exogenen Ursachen und Embryopathien zu leisten.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit, die als kleiner Ausschnitt des Gesamtprojektes zu sehen ist, steht die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Einnahme von Dihydroergotamin-Präparaten als Monosubstanz zur Behandlung des hypotonen Symptomenkomplexes in der Schwangerschaft und verschiedenen möglichen Auswirkungen auf das Kind und seine Entwicklung.