Bettina Kohlhoff
Dr. med.

Zusammenhang der Serologie des Adeno-assoziierten Virus und dem Schwangerschaftsverlauf – eine serologisch-epidemiologische Studie im Rahmen der Studie „Adeno-assoziierte Virus-Infektion in der Schwangerschaft“

Geboren am 01.03.1975 in Braunschweig
(Staats-)Examen am 16.12.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum
Doktorvater: Prof. Dr. med. Jörg R. Schlehofer

Die Apathogenität von Adeno-assoziierten Viren wurde bisher nur angenommen. Vorangegangene Studien gaben Hinweise für ein gehäuftes Vorkommen von AAV im weiblichen Genitaltrakt und auf eine Re-Aktivierung bestehender AAV-Infektionen bei Eintritt einer Schwangerschaft. Des Weiteren wurde im Tiermodell die Möglichkeit einer transplazentaren Infektion und eine embryotoxische Wirkung von AAV festgestellt.

Die hier vorgelegte Arbeit untersucht mögliche Einflüsse von AAV-Infektionen schwangerer Frauen und ihrer neugeborenen Kinder auf den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf und auf die Entwicklung des Kindes. Dazu wurde die Prävalenz von Antikörpern gegen Adeno-assoziierte Viren im Serum der Mutter in der Frühschwangerschaft und zum Zeitpunkt der Entbindung untersucht. Außerdem wurde die Prävalenz von Antikörpern gegen Adeno-assoziierte Viren im Serum des Kindes kurz nach der Geburt bestimmt. Für die Durchführung dieses Projektes wurde in Kooperation mit der Gynäkologischen Praxis Dr. Beisler, Bad Wildbad eine prospektive Kohortenstudie (AAVIS-Studie) etabliert. In der Praxis Dr. Beisler wurden anamnestische Daten mittels eines Fragebogens (erster Teil) und Serumproben von 403 Frauen gesammelt, die sich dort zur Amniozentese vorstellten. Zum Zeitpunkt der Entbindung wurden Daten über den Geburtsverlauf mit dem zweiten Teil des Fragebogens und Serumproben der Mutter und des Kindes von den verschiedenen Entbindungsteams gesammelt. Anhand der serologischen Testresultate konnte in Verbindung mit den Fragebogendaten das Auftreten von AAV-Infektionen mit parallel auftretenden präpartalen und perinatalen Komplikationen untersucht werden.

Die Antikörperprävalenzen der Schwangeren gegen AAV in der Frühschwangerschaft und zum Zeitpunkt der Entbindung waren in der AAVIS-Studie kleiner als in vorhergehenden

Studien bei schwangeren und nicht-schwangeren Frauen. Die Gesamtzahl der dort getesteten Seren war jedoch viel kleiner als die Anzahl der Seren der AAVIS-Studie (Verhältnis 1:10 bis 1:20). Die Prävalenzen der AAV-Antikörper im Serum Neugeborener lagen deutlich über denen, die in früheren Studien vorgelegt wurden. Auch innerhalb der Gruppe der Neugeborenen war die Gesamtzahl der im Rahmen der AAVIS-Studie getesteten Seren Neugeborener viel größer als in vorangegangenen Studien (Verhältnis $\geq 1:20$).

Die vorliegende Arbeit bestätigte das Auftreten von intrauterinen Infektionen.

Retrospektiv ließ sich kein Zusammenhang zwischen durchgemachten AAV-Infektionen und einer erhöhten Fehlgeburtsrate herstellen. Eine Aussage über mögliche Re-Aktivierungen von AAV-Infektion während einer Schwangerschaft konnte aufgrund des Fehlens serologischer Daten vor Schwangerschaftseintritt nicht gemacht werden.

In einer für die Gesamtzahl repräsentativen Gruppe von 251 Frauen und Kindern konnten Verlaufsuntersuchungen gemacht werden. Innerhalb der Gruppe dieser Mütter herrschte ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Serokonversion und Serostabilitäten. Es ließen sich ausgehend vom Serostatus in der Frühschwangerschaft keine Vorhersagen über die tendenzielle Entwicklung des Serostatus im Schwangerschaftsverlauf machen. War die Mutter bei der Entbindung AAV-IgG-positiv, konnten bei 65% ihrer Kinder IgG-Antikörper im Nabelvenenblut nachgewiesen werden. Da IgG-Antikörper plazentagängig sind, ist es unklar, warum dies nicht bei 100% der Kinder der Fall war. Analog zum Schwangerschaftsverlauf konnten bei bekanntem Antikörperstatus der Mutter keine sicheren Aussagen zum zu erwartenden Antikörperstatus des Kindes gemacht werden.

Im Bezug AAV-Infektionen waren keine Aussagen zu parallel auftretenden urogenitalen Infektionen möglich.

Beim Vergleich der AAV-Antikörperprävalenzen in der Seren der Mütter und Kinder mit dem Auftreten von Komplikationen in der Frühschwangerschaft und perinatalen Komplikationen ließen sich weder für das Auftreten noch für das Ausbleiben von Komplikationen auffallende Unterschiede feststellen.

Im Bezug auf den Reifegrad der Neugeborenen war bei der überwiegenden Mehrzahl der hypotrophen und hypertrophen Kinder eine Stoffwechselstörung oder der Genussmittelkonsum der Mutter ursächlich. Es gab keine Assoziationen zwischen serologisch nachgewiesenen AAV-Infektionen und dem Reifegrad der Kinder.

Aus allen oben skizzierten Aussagen kann zusammenfassend geschlossen werden, dass ein generelles Screening von Schwangeren oder Neugeborenen auf AAV-Infektionen aufgrund

fehlender Assoziationen zwischen serologisch nachgewiesener AAV-Infektionen und klinischen Befunden nicht empfohlen werden kann.