



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/pisc



EXTENDED ABSTRACT

Effekte einer kongenitalen Zytomegalie Infektion auf den Selenstatus von Müttern und ihren neugeborenen Kindern [☆]



Lennart Wiehe^a, Marcus Scharpf^b, Niels-Peter Becker^a, Harald Abele^c, Klaus Hamprecht^d, Lutz Schomburg^{a,*}

^aInstitute for Experimental Endocrinology, Südring 10, CVK, Charité - Universitätsmedizin Berlin, D-13353-Berlin, Germany

^bInstitut für Pathologie und Neuropathologie, Abt. Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Liebermeisterstraße 8, Universitätsklinikum Tübingen, D-72076 Tübingen, Germany

^cUniversitäts-Frauenklinik, Calwerstr. 7, Universitätsklinikum Tübingen, D-72076 Tübingen, Germany

^dInstitut für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten, Elfriede-Aulhorn-Straße 6, Universitätsklinikum Tübingen, D-72076 Tübingen, Germany

Received 30 July 2014; accepted 31 August 2014

Available online 3 December 2014

Der Selenstatus kann die Virulenz eines Virus beeinflussen: so konnte gezeigt werden, dass die Coxsackievirus induzierte Kardiomyopathie sich bevorzugt bei gleichzeitigem Selenmangel entwickelt. Anhand von Mausmodellen konnten Beck et al. darlegen, dass ein Selendefizit die Bildung einer Coxsackie Virus induzierten Kardiomyopathie ermöglicht und fördert (Levander and Beck, 1997; Beck et al., 1995). Knock-Out Experimente unterstreichen hierbei die zentrale Bedeutung der Glutathionperoxidase-1 (Beck et al., 1998, 1994, 1994). Da auch Arbeiten zum Influenzavirus eine ähnliche Verbindung zwischen der Virulenz und dem Selenstatus nahelegen, stellte sich die Frage, ob auch beim Zytomegalie-Virus (CMV) eine solche Verbindung besteht (Beck et al., 2001).

CMV gehört zu der Familie der Herpesviren. Von allen in der Schwangerschaft relevanten Infektionen ist das CMV das häufigste im Mutterleib übertragene Virus. Die mütterliche

Erstinfektion während der Schwangerschaft stellt ein großes Risiko für das Kind dar. Die Prävalenz für Neugeborene beträgt weltweit ca. 0,6%. Postnatal weisen ca. 10% der Neonaten Symptome auf (Swanson and Schleiss, 2013). Zu den häufigsten Symptomen einer CMV Infektion in der Schwangerschaft gehören Mikrozephalie, Splenomegalie, Ikterus, Petechien, intrauterine Wachstumsverzögerung und Frühgeburten. Bei schweren Infektionen liegt die Letalität bei 20-30%. Die Überlebenden leiden an schweren Folgeschäden wie Hörverlust und psychomotorischer Retardierung. 5-25% der bei der Geburt asymptomatischen Kinder entwickeln in den Folgejahren eine deutliche Störung der Psychomotorik, des Sehens, des Gehörs oder der Zahnbildung. Das Hauptziel unserer Studie ist es, zu erforschen, ob eine CMV-Infektion die Konzentration des essentiellen Spurenelementes Selen (Se) in den Müttern und/oder Neugeborenen negativ beeinflusst und so zur Pathologie beitragen könnte. Zu diesem Zweck soll der Selenstatus im Blut von Müttern und im Nabelschnurblut ihrer Kinder vermessen werden. Als Biomarker des Selenstatus sollen sowohl Gesamtselen als auch dessen Transportprotein Selenoprotein P (SePP) bestimmt werden (Hoeflich et al., 2010).

[☆]Dieser Beitrag gehört zum Sonderheft "Den Elementen auf der Spur - Diagnostik und medizinische Bedeutung der Spurenelemente"

*Corresponding autor.

E-mail address: lutz.schomburg@charite.de (L. Schomburg).

Als Studiendesign haben wir eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie gewählt. Die Proben und analytischen Bestimmungen wurden mit Zustimmung der Ethikkommission der Eberhard Karls Universität Tübingen gesammelt bzw. durchgeführt. Insgesamt konnten von 101 Müttern und ihren Kindern Proben in diese Studie eingeschlossen werden. Von diesen 202 Probanden sind 7 Mütter und ihre Kinder positiv auf das Cytomegalievirus getestet worden. Im Folgenden wird die nicht infizierte Gruppe als Kontrollgruppe bezeichnet.

Für die Messung der Spurenelemente wurde ein S2 Picofox der Firma Bruker verwendet. Dieser arbeitet nach dem Prinzip der Totalreflektions-Röntgenfluoreszenzanalyse (TRFA). Zur Eichung dient ein Galium Standard (Sigma-Aldrich). Die Selenoprotein P Konzentration wurde mit dem Selenotest ELISA der Firma ICI immunochemical intelligence GmbH bestimmt. Für die statistische Analyse der Daten wurde SPSS Statistics 21 (IBM) verwendet.

Die mittlere Selenkonzentration von Nabelschnurblut lag im Durchschnitt bei nur ca. 50% der Konzentration des entsprechenden mütterlichen Serums. Dieses war im Durchschnitt bei fast 75 µg/l im Rahmen des normalen bundesdeutschen Referenzbereiches. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Selenkonzentrationen von Mutter und Kind war nicht zu beobachten.

Beim Vergleich der CMV positiven mit den CMV negativen Nabelschnurproben stellte sich ein signifikanter Unterschied der Selenkonzentrationen heraus. Die mittleren Selenpiegel der CMV positiven Kinder sind im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant um ca. ein Drittel erniedrigt. Auch die SePP-Konzentrationen zwischen den Kindergruppen weisen eine vergleichbar deutliche Reduktion in der infizierten Gruppe auf. Diese Ergebnisse spiegeln sich jedoch nicht in den Seren der Mütter wider. Anders als bei der SePP-Konzentration, wo die infizierten Mütter einen ca. 30% signifikant niedrigeren Spiegel als die Kontrollgruppe aufweisen, konnte ein solcher Unterschied bei der Selenkonzentration in diesen Müttern nicht nachgewiesen werden.

Vergleicht man die SePP Konzentration der Mütter mit denen der Kinder, fällt auch hier auf, dass die Spiegel der Kinder wiederum um ca. 30% niedriger liegen als die der Mütter. Sowohl in den Seren der Mütter als auch in denen der Kinder zeigen sich signifikante Korrelationen der Se- und SePP-Werte. Allerdings gab es keine solche Korrelation zwischen den zusammen gehörenden Werten zwischen den Müttern und ihren Kindern [Abb. 1](#).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer CMV Infektion und dem Selenstatus besteht. Mit Ausnahme der mütterlichen Selenkonzentration wurden die Selen- und SePP-Spiegel negativ durch die Infektion beeinflusst. Es stellt sich die Frage, warum bei den infizierten Müttern nur ein erniedrigter SePP Spiegel zu beobachten ist, jedoch das Gesamtsele unverändert blieb. Hier müsste in Folgeuntersuchungen geklärt werden, wie sich die Konzentration anderer Selenoproteine unter diesen Bedingungen verhält. Außerdem bleibt offen, ob der Selenmangel eine Auswirkung auf die Pathogenität des CMV im neugeborenen Kind hat. Denkbar wäre eine stärkere Symptomausprägung durch fehlenden Schutz vor oxidativen Schäden, ein dadurch eingeschränktes Wachstum oder eine Störung des Schilddrüsenhormonmetabolismus. Das wäre durch ein Absinken selenhaltiger Proteine der antioxidativen Abwehr (v.a. Gpx1 und Gpx2, Loscalzo, 2014) oder des Schilddrüsenmetabolismus (Deiodasen) zu erklären.

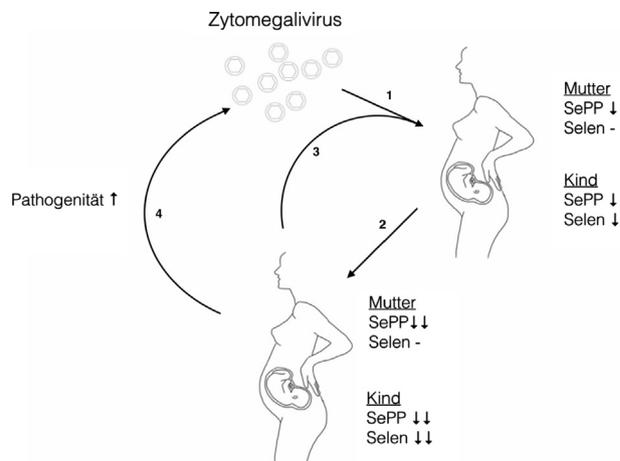


Abb. 1 Möglicher Verlauf des Selenstatus während einer Infektion mit dem Zytomegalievirus.

Die fehlende Korrelation zwischen dem Selenstatus der Mütter und ihrer Kinder deckt sich mit Ergebnissen von Boskabadi et al. [Boskabadi et al. \(2012\)](#). Hier wurde gezeigt, dass eine Selensubstitution während der Schwangerschaft keine Auswirkung auf die Selenkonzentration des Nabelschnurbluts hat. Daraus ergibt sich die Frage nach einer besser geeigneten Intervention, um ein Selendefizit in der Schwangerschaft durch eine Selengabe therapeutisch zu korrigieren. Alternativ wäre aber auch eine präventive Selensubstitution der Mutter denkbar, um die Hürden einer Primärinfektion zu erhöhen. Hierzu bedarf es weiterer Analysen und Studien, auch um eine geeignete und möglichst nebenwirkungsfreie Selenform und Dosierung zu finden, die ein Defizit sicher behebt ohne ein Risiko für Mutter oder werdendes Kind darzustellen.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die intrauterine Infektion mit CMV sowohl in der Mutter als auch im Kind mit einem erniedrigten Selenstatus in Form von geringen SePP-Konzentrationen assoziiert ist. Zusätzlich ist der Selenpiegel der infizierten Kinder erniedrigt, was negative gesundheitliche Auswirkungen haben könnte.

Diese Arbeit wurde finanziert durch die DFG (GraKo 1208 und SPP 1629) und das Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (KF 2263202CS2).

Conflict of Interest

Die Autoren erklären, dass kein Conflict of Interest vorliegt.

References

- Beck, M.A., Kolbeck, P.C., Rohr, L.H., Shi, Q., Morris, V.C., Levander, O.A., 1994. Benign human enterovirus becomes virulent in selenium-deficient mice. *Journal of medical virology* 43, 166-170.
- Beck, M.A., Kolbeck, P.C., Shi, Q., Rohr, L.H., Morris, V.C., Levander, O.A., 1994. Increased virulence of a human enterovirus (coxsackievirus B3) in selenium-deficient mice. *The Journal of infectious diseases* 170, 351-357.
- Beck, M.A., Shi, Q., Morris, V.C., Levander, O.A., 1995. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nature medicine* 1, 433-436.

- Beck, M.A., Esworthy, R.S., Ho, Y.S., Chu, F.F., 1998. Glutathione peroxidase protects mice from viral-induced myocarditis. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 12, 1143-1149.
- Beck, M.A., Nelson, H.K., Shi, Q., et al., 2001. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15, 1481-1483.
- Boskabadi, H., Maamouri, G., Rezagholizade Omran, F., et al., 2012. Effect of prenatal selenium supplementation on cord blood selenium and lipid profile. *Pediatrics and neonatology* 53, 334-339.
- Hoeflich, J., Hollenbach, B., Behrends, T., Hoeg, A., Stosnach, H., Schomburg, L., 2010. The choice of biomarkers determines the selenium status in young German vegans and vegetarians. *Br. J. Nutr.* 104 (11), 1601-1604.
- Levander, OA, Beck, MA., 1997. Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E. *Biological trace element research* 56, 5-21.
- Swanson, E.C., Schleiss, M.R., 2013. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatric clinics of North America* 60, 335-349.