



FORTBILDUNG KINDERÄRZTE.SCHWEIZ

Psychoneuroimmunologie im pränatalen Raum

Wie psychosoziale Belastungen in der Schwangerschaft das Stresssystem des Kindes langfristig beeinträchtigen

1. Seelisches Erleben beginnt vor der Geburt

Nicht nur biologisches Leben, sondern auch seelisches Erleben beginnt vor der Geburt. Mit diesem und anderen Themen befasst sich die pränatale Psychologie, ein Teilgebiet der Entwicklungspsychologie, das u. a. psychische Einflüsse der schwangeren Frau auf das ungeborene Kind untersucht [1]. Aktuelle Erkenntnisse zeigen, dass emotionale Befindlichkeiten der Mutter das ungeborene Kind auf vielfältige Weise erreichen und dass auch die Bindungsentwicklung schon pränatal beginnt und geprägt wird [2]. Das ungeborene Kind nimmt bereits teil am emotionalen Leben der Mutter [1].

Die Emotionen der Mutter für sich genommen zu betrachten, greift jedoch zu kurz, auch Faktoren der Umwelt werden bei der pränatalen Prägung als bedeutsam angesehen. Die mechanistisch-reduktionistisch geprägte Forschungsliteratur der Biomedizin fokussiert dabei charakteristischerweise auf materielle Entitäten wie Nikotin, Alkohol und unterschiedliche Nahrungsbestandteile. Zunehmend wird jedoch klar, dass sich die Forschung in diesem Zusammenhang auch mit komplexeren sozialen und psychosozialen Faktoren beschäftigen sollte, um neueren ganzheitlich orientierten Ansätzen in der Medizin Genüge leisten zu können [3].

2. Die biopsychosoziale Perspektive der Psychoneuroimmunologie (PNI)

Geht es um die Einflüsse auf das Kind im Mutterleib, so ist es unbedingt erforderlich, beide Elternteile, das Familienleben, das soziale Umfeld sowie gesellschaftliche Faktoren (z. B. den sozioökonomischen Status, SES) zu berücksichtigen [3]. Den dafür notwendigen theoretischen Rahmen bietet das von George Engel vorgestellte biopsychosoziale (BPS-) Modell [4, 5]. Das BPS-Modell vertritt eine zur klassischen Biomedizin konträre Sichtweise, die vielmehr das verkörpert, was wir heute unter einer «neuen Medizin» verstehen [6]: Gesundheit bzw. Krankheit wird ganzheitlich als ein komplexes

und dynamisches Zusammenspiel biologisch-organischer, psychischer und sozial-gesellschaftlicher Faktoren begriffen, welches sich über die gesamte Lebensspanne hinweg mehrdimensional entfaltet ([7], Abb. 1).

Dabei werden die individuelle Seite menschlichen Erlebens und die subjektive Bedeutung von Belastungsfaktoren, die insbesondere im Bereich der Stressforschung relevant sind, als massgeblich angesehen und dürften in ihren Auswirkungen weitaus bedeutender sein als das stressreiche Ereignis per se [8, 9]. Das verdeutlichen auch Befunde aus der pränatalen Stressforschung, wonach die subjektive Wahrnehmung und Bewertung von Stressoren während der Schwangerschaft das Risiko einer Frühgeburt stärker beeinflussen als die blossе Konfrontation mit belastenden Ereignissen und Bedingungen [10].

Diese theoretischen Überlegungen können als grundlegend für die Psychoneuroimmunologie (PNI) angesehen werden. Die PNI ist ein vergleichsweise junger Forschungszweig der Psychosomatik, der sich mit den Wechselwirkungen zwischen Psyche, Nerven-, Hormon- und Immunsystem befasst [11] bzw. damit, wie sich psychosoziale Reize in unserem Immunsystem abbilden [12]. Die PNI ermöglicht es so auch, sich dem komplexen Bereich der pränatalen Psychologie empirisch anzunehmen. Beim Themenkomplex Schwangerschaft wird dabei vor allem untersucht, wie sich pränatal auftretende psychosoziale Stressoren aus dem Leben der Mutter (z. B. schwangerschaftsassoziierter Stress, Ängste, bedrohliche Lebensereignisse/Naturkatastrophen) über neuroimmunologische Veränderungen auf das Kind und seine weitere Entwicklung auswirken [13]. In diesem Zusammenhang erlangte das Konstrukt des «fetal programming» Bedeutung.

3. «Fetal programming»: «Das Pränatale im postnatalen Raum» [14]

«Fetal programming» bedeutet, dass ungünstige Umwelteinflüsse während pränataler Entwicklungsphasen mit tiefgreifenden und langfristigen Effekten auf das ungeborene Kind verbunden sind und damit verant-



wortlich für eine Reihe von Erkrankungen im Erwachsenenalter sein können [13, 15].

Menschliche Entwicklung ist ein aktiver und plastischer Prozess, der in der intrauterinen Lebensspanne mitunter am sensitivsten gegenüber Umwelt- und auf Stresseinflüsse reagiert [10]. So kann fetale Stressexposition zu einer «Fehlprogrammierung» von Organsystemen und Stoffwechselprozessen führen und das Risiko für chronische Erkrankungen im Erwachsenenalter (u. a. Adipositas, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre und mentale Erkrankungen sowie Krebs) erhöhen [16].

Grundlegend für den Einfluss mütterlicher Faktoren auf die fetale Entwicklung ist die Verbindung zwischen Fetus und Mutter über die Plazenta und Nabelschnur: die «feto-maternale Schnittstelle» [17].

4. Der antiinflammatorische Schutz des Fetus

4.1. Natürliche Veränderungen der mütterlichen Immunaktivität während der Schwangerschaft

Obwohl der Fetus zur Hälfte väterliche Erbanlagen besitzt (semiallogen), stösst das mütterliche Immunsystem den Fetus in der Regel nicht ab. Das bedeutet, dass die Immunaktivitäten der Mutter während der Schwangerschaft fein aufeinander abgestimmt werden müssen, um den Erhalt der Frucht zu gewährleisten. Obwohl von manchen Autoren als zu vereinfachend und undifferenziert kritisiert [18], sieht man in der einschlägigen Forschungsliteratur eine Reduktion der proinflammatorischen Immunaktivität als wesentliches Kriterium für eine erfolgreiche Schwangerschaft an [19, 20]. Denn Entzündungsprozesse, die üblicherweise Ausdruck einer gesunden Immunreaktion des Körpers auf krankmachende und schädigende Reize sind, können, insbesondere wenn sie chronisch erhöht sind, schädlich für den Körper sein und langfristig zur Genese von verschiedenen Entzündungserkrankungen beitragen [21].

In der Medizin sollte daher eine verstärkte Aufmerksamkeit auf Entzündungsprozesse in der Schwangerschaft gelegt werden. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Entzündungsniveaus frühzeitige Wehen auslösen, indem sie vorzeitige Kontraktionen triggern, den Reifungsprozess der Gebärmutter stimulieren und Membranen reissen lassen [19]. Auch sind verstärkte Entzündungsprozesse der Mutter mit Veränderungen in der mütterlichen Blutgerinnung, lokalen Gefässverengungen und oxidativem/nitrosativem Stress verbunden. Dies führt zu einer verringerten Durchblutung der

utero-plazentaren Einheit und geht mit vermindertem Wachstum und einer erhöhten Gefahr des Absterbens des Fetus einher [18]. Schädigungen der feto-maternalen Schnittstelle im Rahmen von entzündlichen Erkrankungen der Plazenta sind weitere Gründe für eine erhöhte fetale und neonatale Morbidität und Mortalität [22].

Verschiedene natürliche Anpassungsleistungen während der Schwangerschaft sorgen für eine Verringerung der entzündungsassoziierten Immunaktivität im Organismus der Mutter, erkennbar an der Veränderung des T-Helfer (TH)-Zell-Gleichgewichtes. Vereinfacht lassen sich TH-Zellen in TH-Typ 1- und TH-Typ 2-Zellen einteilen, die unterschiedliche Immunfunktionen repräsentieren und auch als Gegenspieler auftreten können. Zellen der TH1-Immunantwort (auch zelluläre Immunantwort genannt) setzen in der Regel proinflammatorische Zytokine (u. a. Interleukin [IL]-1 β , Tumornekrosefaktor [TNF]- α) frei, die verstärkt für die Bekämpfung von Pathogenen/Fremdkörpern benötigt werden. Im Gegenzug steht die TH2-Immunität (auch humorale Immunität genannt) in Verbindung mit der Ausschüttung von antiinflammatorischen Zytokinen (u. a. IL-4, IL-10) [23]. Während einer gesunden Schwangerschaft kommt es zu einer Verschiebung des TH1/TH2-Gleichgewichts zugunsten einer erhöhten TH2 bzw. erniedrigten TH1-Immunität (sogenannter «TH1/TH2-Shift»). Diese Verschiebung schafft eine für die Immuntoleranz gegenüber dem Fetus wichtige antientzündliche Immunlage, erhöht jedoch auch die Infektanfälligkeit für Schwangere. Die TH1-Immunsuppression nimmt gegen Ende der Schwangerschaft zu, was Schwangere insbesondere zu dieser Zeit anfällig für Infektionen macht, jedoch auch mit der Verbesserung von Symptomen verschiedener Autoimmunerkrankungen (z. B. Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose) in Verbindung steht [20].

Progesteron ist ein für den Erhalt der Schwangerschaft wichtiges Hormon, u. a. weil es in hohen Konzentrationen auf TH2-Zellen stimulierend wirkt und zur beschriebenen antiinflammatorischen Immunlage massgeblich beiträgt [24]. Gleiches gilt für Cortisol. Cortisol ist ein körpereigenes Stresshormon, das während der Schwangerschaft in erhöhten Konzentrationen vorliegt [20]. Normalerweise nimmt Cortisol als Endprodukt der zentralen Stressachse (sog. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden [hypothalamic pituitary adrenal, HPA]-Achse) in akuten und kontrollierten Stressreaktionen eine bedeutende protektive Rolle ein, indem es stressbeding-



te Entzündungsanstiege über die Beeinflussung des TH1/TH2-Gleichgewichtes im entscheidenden Moment rückreguliert [21, 25]. Die in der Schwangerschaft erhöhten Cortisolkonzentrationen der Mutter dürften also (stressinduzierte) TH1-Entzündungsanstiege vorbeugen und eine antiinflammatorische Schutzwirkung im Mutterleib sicherstellen. Zudem besitzt Cortisol (in Massen) eine für die Entwicklung des Fetus (insbesondere die Reifung der Lungen) wichtige Funktion [13]. Ein massvoller Cortisoltransfer von der Mutter zum Kind wird durch die 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) gewährleistet. Dieses Enzym wandelt mütterliches Cortisol in inaktives Cortison um und sorgt damit an der fetomaternalen Schnittstelle für die Aufrechterhaltung eines physiologischen Cortisol-Gradienten von der Mutter zum Fetus. Damit kann letztlich nur ein kleiner Teil des mütterlichen Cortisols die Plazenta passieren und das Kind erreichen [15, 26, 27]. Ein insgesamt weniger responsives Stresssystem der Mutter während der Schwangerschaft schützt jenseits der in diesem Abschnitt genannten hormonellen und immunologischen Anpassungsleistungen vor schädlichen Stresseinflüssen. Dabei zeigen sich insbesondere gegen Ende der Schwangerschaft deutlich schwächere psychische Reaktionen auf Stressoren, während der Beginn der Schwangerschaft eine in Bezug auf die Stressanfälligkeit kritischere Phase darstellt [10].

4.2. Stressbedingte Einflüsse auf die fetale Entwicklung

Deutlich wird, dass es fein aufeinander abgestimmte psychoneuroimmunologische Prozesse sind, die das Gedeihen des Fetus im Mutterleib ermöglichen – Schutzmechanismen, die stressbedingt beeinträchtigt sein können. Stress, ob materiell (z. B. durch Infektionen) oder psychisch bedingt, ist prinzipiell mit Immundysregulationen im mütterlichen System als auch mit entsprechend negativen Folgen für das Kind verbunden – auch über die Geburt hinaus. Gefährlich sind insbesondere intensive und chronische Stressoren, die u. a. über die vermehrte Ausschüttung von Katecholaminen das zelluläre Immunsystem überaktivieren [28, 29]. Damit einhergehende TH1-Entzündungsanstiege werden nicht mehr adäquat rückreguliert [21] und gefährden die Entwicklung des Fetus durch Veränderungen an der fetomaternalen Schnittstelle. Das Risiko für Frühgeburten und andere gesundheitliche Komplikationen für Mutter und Fetus steigt in weiterer Folge drastisch an [19].

In Verbindung damit kommt es auch zur vermehr-

ten Ausschüttung von Cortisol über die HPA-Achse der Mutter. Cortisol wirkt in diesem Ausmass nicht mehr protektiv, sondern schädigend. Da Cortisol lipophil und damit zellgängig ist, kann es leicht die fetomaternalen Schnittstelle passieren und so auch den Fetus in hohen Konzentrationen erreichen [27]. Hinzu kommt, dass die Aktivität des oben genannten 11 β -HSD2-Enzyms unter chronischer psychischer Belastung, ernsthaften Infektionen, hohen Levels an proinflammatorischen Zytokinen oder anderen ungünstigen intrauterinen Bedingungen beeinträchtigt ist [15].

Ein anderer Weg, wie mütterliches Cortisol fetale Cortisolkonzentrationen erhöhen kann, ist über die Stimulierung der Corticotropin-Releasing Hormon (CRH)-Bildung in der Plazenta. Während Cortisol normalerweise hemmend auf die HPA-Achsenaktivierung und die CRH-Produktion im Organismus wirkt, stimulieren Cortisol und andere biologische Stressmediatoren in der Plazenta die lokale CRH-Produktion. Höhere Plazenta-CRH-Level stehen in Verbindung mit Frühgeburten und Beeinträchtigungen des fetalen Wachstums [10].

Die stressbedingt erhöhten Cortisolkonzentrationen im Fetus haben tiefgreifende Auswirkungen insbesondere auf die fetale Hirnentwicklung zur Folge und können verschiedene zerebrale Regionen wie den präfrontalen Cortex, den Hippocampus oder die Amygdala schädigen [30]. Diese Strukturen stehen in Verbindung mit exekutiven Funktionen, Emotionsregulation, Aufmerksamkeit, Gedächtnis sowie Angst und spielen darüber hinaus in der Regulation der fetalen HPA-Achse eine zentrale Rolle [13].

Weiter wirkt die Überexposition mit Cortisol auf die Lymphozytenentwicklung des Fetus und führt dadurch zu langfristig gestörten Immunfunktionen. Auch kann es im Zusammenhang mit pränatalem Stress zu epigenetischen Veränderungen an immunassoziierten Genen kommen, die Reifung der T-Zellen im Thymus beeinträchtigt werden und eine TH1/TH2-Immundysbalance auftreten. All das erhöht bis ins Erwachsenenalter das Risiko für das Auftreten von Entzündungs- und Immunerkrankungen ([28], Abb. 2).

Mit welchen langfristigen Konsequenzen pränataler psychosozialer Stress der Mutter für die Nachkommen verbunden sein kann, veranschaulicht auch ein wegweisendes Projekt von Entringer und Kollegen [31–33].

5. Langfristige Konsequenzen von pränatalem



Stress auf die Gesundheit

Entringer und Mitarbeiter [31–33] untersuchten zwei Gruppen gesunder Versuchspersonen hinsichtlich des Glukosestoffwechsels, der HPA-Achsenaktivität und der Immunfunktion. Zur «prenatal stress»(PS)-Gruppe zählen all jene Probanden, deren Mütter in der Schwangerschaft schwer belastende Ereignisse erlebten (chronische Partnerkonflikte, Scheidung, Tod einer nahen Bezugsperson, schwere Erkrankung eines Angehörigen, grosse finanzielle Sorgen etc.). Die Vergleichsgruppe («comparison group», CG) (mittleres Alter 24 Jahre) sind Nachkommen von Müttern, die diesbezüglich eine unauffällige Schwangerschaft aufwiesen.

Die Autoren zeigten, dass die Nachkommen gestresster Mütter nicht nur einen höheren Body-Mass-Index (BMI) und relativen Körperfettanteil, sondern auch eine relative Insulinresistenz aufwiesen. Sie zeigten zwei Stunden nach dem Glucose-Toleranztest erhöhte Insulin- und C-Peptidwerte. Kann das Hormon Insulin im Glucose-Toleranztest die Aufnahme von Glucose in Körperzellen nicht ausreichend regulieren (Insulinresistenz), kommt es zu einem kompensatorisch zu hohen Insulin-Spiegel. Das ist mit erhöhten Blutzuckerwerten verbunden und weist auf die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ 2. Erklärt werden diese langfristigen Effekte mit Störungen der prä- und postnatalen Entwicklung des Stresssystems mit nachfolgend erhöhtem Cortisolausschuss bei bereits milden Stressoren. Cortisol wirkt diabetogen, indem es die Zucker- und Fettreserven mobilisiert und damit die Insulinwirkung übermässig fordert [31].

Eine weitere Auswertung derselben Studie zeigt, dass sich die basalen täglichen Cortisollevels in den beiden Gruppen nicht signifikant unterschieden. Wohl aber liessen sich in der PS-Gruppe erhöhte Cortisolwerte in Reaktion auf eine standardisierte stresserzeugende Aufgabe (Trier Social Stress Test, TSST) nachweisen. Hingegen wurden in Reaktion auf eine pharmakologische Stimulierung der Hypophyse (ACTH1-24-Test) signifikant niedrigere Cortisolkonzentrationen in der PS-Gruppe gemessen. Dieses widersprüchliche Ergebnis weist den Autoren zufolge auf eine gegenregulatorische Aktivität des HPA-Systems hin. Insgesamt zeigt sich eine im Vergleich zur CG veränderte HPA-Achsenregulation der Nachkommen von pränatal gestressten Müttern [33].

In Bezug auf die Immunfunktionen werden in der PS-Gruppe nach der Antigen-Stimulierung von peripheren Blutmonozyten Immundysbalancen erkennbar. Es wird eine

Überproduktion von IL-4 (TH2-Zytokin) gegenüber IG γ (TH1-Zytokin) (IG γ) verzeichnet – Hinweise auf einen stressbedingten TH1/TH2-Shift [32]. Das TH2-dominante Zytokinprofil von pränatal gestressten Individuen macht diese anfälliger für eine Reihe von Krankheiten, darunter atopisch/allergische Erkrankungen (z. B. allergisches Asthma bronchiale) und Autoimmunerkrankungen [34].

Eine Studie von Sternthal und Mitarbeitern [35] zeigt darüber hinaus, dass chronischer Stress der Mutter während der Schwangerschaft prädiktiv für erhöhte Immunglobulin E (IgE)-Konzentrationen im Nabelschnurblut ist – ein unverkennbares Zeichen für eine Prädisposition für Asthma bronchiale und andere allergische Erkrankungen. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen belegen die Gefahr eines erhöhten Auftretens atopischer und allergisch/asthmatischer Erkrankungen bei Nachkommen, deren Mütter in der Schwangerschaft gestresst waren [36, 37]. Hinsichtlich Autoimmunerkrankungen fand das DiPIS-Projekt in Skandinavien heraus, dass Sorgen und psychische Belastungen der nicht-diabetischen Mütter während der Schwangerschaft mit gestiegenen Konzentrationen von Autoantikörpern gegen Insulin im Nabelschnurblut einhergingen, was als Gefahr für das spätere Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 bei den Nachkommen zu werten ist [38].

6. Fazit

Der Wechsel vom mechanistisch-reduktionistischen Paradigma der Biomedizin zu einem biosemiotisch-systemischen (biopsychosozialen) Medizinparadigma nimmt unermüdlich seinen Lauf. Deutlich wird das unter anderem anhand der immensen Fortschritte auf dem Gebiet der pränatalen PNI, welche wichtige, wissenschaftlich fundierte Handlungsgrundlagen im Bereich der Prävention chronischer Erkrankungen (z. B. kindliches Asthma bronchiale, Diabetes mellitus Typ 1) liefern. Im Sinne einer präventiven Gesundheitsförderung muss somit die detaillierte Erfassung der psychosozialen Situation von Müttern in die Schwangerenvorsorge eingebunden werden, um Belastungen frühzeitig zu erkennen und z. B. eine transgenerationale Weitergabe von traumatischen Erfahrungen abwenden zu können. Erste Ansätze in dieser Hinsicht wurden bereits entwickelt und stossen auf grosse Akzeptanz (Beispiel SAFE-Projekt) [1].

Nicht nur im Falle schwerwiegender oder chronischer Belastungen sollen Präventionsangebote zum Einsatz kommen, auch gibt es bereits Ansätze, wie z. B. die Bin-



dungsanalyse (auch: «vorgeburtliche Beziehungsförderung»), die im Sinne der Primärprävention, unabhängig vom aktuellen Belastungsgrad der Schwangeren, die Herstellung einer tiefen Beziehung zwischen Mutter und Kind («Nabelschnur der Seele») fördern können [2]. Anzunehmen ist, dass sich über den Aufbau positiver Bindungsmuster die kindliche PNI langfristig in Richtung Gesundheit lenken lässt.

Leider ist die Versorgungslage zur Prävention und Linderung v.a. von psychosozialen Belastungsfaktoren in der vorgeburtlichen Lebensspanne insgesamt noch spärlich, was an der Hartnäckigkeit der Biomedizin liegen dürfte, sich gegenüber ganzheitlich-komplexen Sicht- und Herangehensweisen in Klinik und Forschung zu öffnen [39, 40].

Das Beispiel der Frühgeburten zeigt die paradoxe Lage der aktuellen Schulmedizin klar auf: Einerseits werden im Sinne des Reparaturparadigmas immer bessere akut- und intensivmedizinische Diagnose- und Behandlungs-

methoden entwickelt und eingesetzt, andererseits wird wenig darauf hingearbeitet chronischen Stress, von dem man zunehmend weiss, dass er im Zusammenhang mit Frühgeburten stehen kann [39, 40], durch entsprechende Präventivmassnahmen zu verhindern [41].

Diese Arbeit zeigt auf, dass ein grosses Ausmass an pränatalem psychosozialen Stress, sei es aufgrund von schwangerschaftsspezifischen Ängsten der Mutter, Konflikten in der Partnerschaft oder aber gesellschaftlich bedingt, intrauterine Entwicklungsspuren hinterlassen kann, die sich nachhaltig auf die psychoneuroimmunologische Gesundheit der Nachkommen auswirken. Wir hoffen, dass diese Erkenntnisse zu einer Sensibilisierung der Kollegenschaft beitragen, das Kind möglichst früh und ganzheitlich zu schützen, um in Hinblick auf seine langfristige biopsychosoziale Gesundheit primärpräventiv wirksam zu sein. ■

Das Literaturverzeichnis ist im E-Paper dieser Ausgabe.

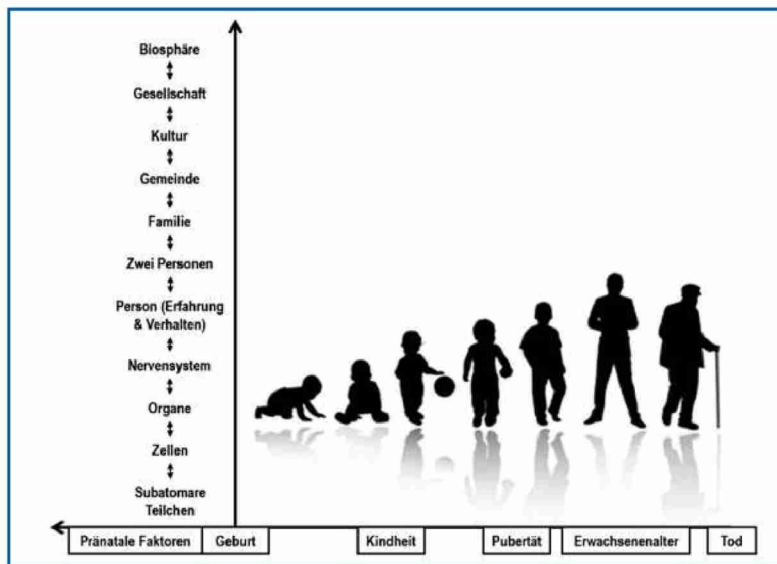


Abbildung 1: Erweitertes biopsychosoziales Modell. Die vertikale Achse stellt [4, 5] die hierarchisch geschichteten biopsychosozialen Ebenen und deren Wechselwirkungen in Anlehnung an George Engel dar. Die horizontale Achse umfasst die Lebensspanne eines Menschen, wobei auch pränatale Faktoren, wie etwa die Familiengeschichte, eine Rolle spielen. Die biopsychosoziale Entwicklung betrifft somit mehrere Dimensionen [aus 7].

MICHAELA OTT,

BKK PROVITA, BERGKIRCHEN, DEUTSCHLAND
LEOPOLD-FRANZENS-UNIVERSITÄT INNSBRUCK, INNSBRUCK, ÖSTERREICH

MAGDALENA SINGER,

LEOPOLD-FRANZENS-UNIVERSITÄT INNSBRUCK, INNSBRUCK, ÖSTERREICH

CHRISTIAN SCHUBERT,

KLINIK FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK, ÖSTERREICH

Korrespondenzadresse:

christian.schubert@i-med.ac.at

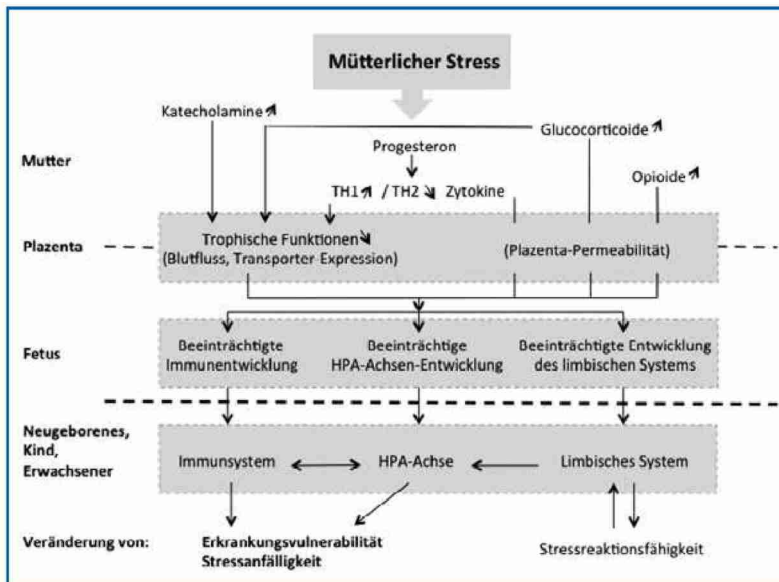


Abbildung 2: Effekte von mütterlichem Stress auf die fetomaternale Schnittstelle, die Entwicklung des Stress- und Immunsystems des Fetus und dessen langfristige Gesundheit. Mütterlicher Stress kann die Entwicklung des Fetus entweder direkt über die hormonelle Regulation fetaler Gene oder indirekt über die Veränderung der placentaren Funktion beeinflussen. TH = T-Helfer-Typ, HPA = hypothalamic pituitary adrenal (nach [28]).