

Dr. Markus Hodel
Prof. Bernhard Schüssler
Neue Frauenklinik
Kantonsspital
CH 6000 Luzern

Ist das Präeklampsie-Puzzle gelöst?

Neue Erkenntnisse aus Grundlagenforschung – für den klinisch tätigen Arzt auch dann häufig schwer verdauliche Kost, wenn es um das eigene Fachgebiet geht – können durchaus sehr spannend sein. Dazu muss allerdings das Problem hohe Relevanz haben, möglichst für den klinischen Alltag revolutionierende Neuigkeiten beinhalten und gelegentlich tut dem Ganzen auch noch eine entsprechende journalistische Aufarbeitung gut. Die Zeitschrift „The New Yorker“* hat dies in ihrer Ausgabe vom 24.07.2006 am Beispiel der Präeklampsie bewiesen. Weil sich in diesem Bereich tatsächlich neue Erkenntnisse mit möglicherweise bahnbrechender klinischer Konsequenz abzeichnen, hat Frauenheilkunde Aktuell diesen Artikel für Sie recherchiert, die Validität der gemachten Konklusionen überprüft und gleichzeitig mit der relevanten Literatur hinterlegt.

Die Vorgeschichte

Im Juni 2000 wurde Ananth Karumanchi, ein damals 31-jähriger Arzt, welcher in der nephrologischen Forschung am Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston tätig ist, in der Zeitschrift „Nature“ auf einen Artikel zum Thema Präeklampsie aufmerksam. Eine Forschergruppe aus England berichtete dort über ein Protein (Neurokinin B), das sie als mögliches auslösendes Agens der Präeklampsie identifiziert hatten (Page NM et al. Nature 2000; 405:797–800). Diese Substanz hatten sie im Serum von 8 präeklampsischen Frauen in erhöhter Konzentration nachgewiesen. Gleichzeitig liess sich durch die Injektion dieser Substanz in hoher Dosierung im Tierversuch ein Blutdruckanstieg auslösen.

Karumanchi hatte bis zu diesem Zeitpunkt immer wieder einmal mit präeklampsischen Frauen zu tun gehabt, bei welchen es im Rahmen dieser Erkrankung zu einem Blut-

hochdruck mit Nierenversagen gekommen war. Von daher hatte er also ein prinzipielles Interesse an diesem Problem. Der Artikel löste bei ihm zwei unterschiedliche Reaktionen aus. Einerseits war es ihm nicht verständlich, woraus sich für die Forscher die Rationale ergeben hatte, genau dieses Protein als eines von vielen möglichen auf eine relevante Wirkung bei der Präeklampsie hin zu untersuchen. Auch fehlten ihm bei diesem Rattenversuch Hinweise auf die für bei der Präeklampsie typischen Begleitsymptome Proteinurie und Ödeme. Gleichzeitig war aber sein Ehrgeiz angestachelt: „Wenn man es schafft, mit einer solchen Arbeit in „Nature“ zu publizieren, in der Zeitschrift, die weltweit als herausragendes wissenschaftliches Forum gilt“, sagte er sich, „dann sollte es doch seiner Arbeitsgruppe möglich sein, in diesem Bereich Besseres liefern zu können“.

Karumanchi, aufgewachsen in Indien, hatte sich unmittelbar nach seinem medizinischen Studienabschluss an der Universität Madras um eine weitere Ausbildung in den USA beworben, aber schlussendlich feststellen müssen, dass gute Ausbildungsstellen für Ausländer rar sind. So landete er zunächst für drei Jahre als Resident am Henry Ford Hospital im innerstädtischen Detroit und erst von dort gelang es ihm schliesslich, ein Fellowship in einer renommierten Klinik in Boston zu ergattern, welche sich mit Angiogenese bei Krebserkrankungen befasste.

Nachdem das Interesse an diesem Problem bei ihm einmal geweckt war, war für ihn eines a priori klar: das auslösende Agens für die Präeklampsie musste in der Plazenta zu suchen sein, einfach deshalb, weil jede Schwangerschaftsbeendigung mit Entfernung der Plazenta auch zu einem schlagartigen Sistieren der Präeklampsie-Symptome führt. „Jeden Tag werden hier in diesem Spital unzählige Plazenten weggeworfen“, dachte er sich. „Es wäre doch sinnvoll, mit Hilfe neuester molekularbiologischer Techniken nach Substanzen zu suchen, die von der Plazenta exprimiert werden und bei der Mutter eine Präeklampsie auslösen könnten.“

*Priv. Doz. Dr. Th. Linder, CA ORL Klinik, Kantonsspital Luzern, mit Dank für den Hinweis

Die Anfrage nach Plazentamaterial stiess bei den kontaktierten Geburtshelfern nicht gerade auf grossen Enthusiasmus. Verständlich, da Theorien zum Thema Präeklampsie ständig neu formuliert und verworfen werden, darunter auch jede Menge Absurditäten. So glaubte man beispielsweise in den 90-er Jahren an eine allergische Reaktion auf Antigene, welche über väterliches Sperma auf die fetoplazentare Einheit übertragen werden. Diese Theorie war ausgelöst worden auf der Basis epidemiologischer Studien, welche gezeigt hatten, dass eine Präeklampsie viel häufiger während der ersten Schwangerschaft auftritt. Daraus zog man den Schluss, dass kürzerer vorgängiger Kontakt mit dem Samen des Partners eine Rolle spielen könnte. Diese Theorie schien auch deshalb plausibel, weil Frauen, welche ein Präeklampsie-Rezidiv entwickelt hatten, häufiger mit einem neuen Partner

schwanger geworden waren. Zu welchen absurden Erkenntnissen mit klinischer Relevanz dies führte, ist in Box 1 ausgeführt.

Später konnte das letztere Argument insofern entkräftet werden, als man aufzeigen konnte, dass der neue Partner nicht Ursache sondern Folge war: Man wusste nämlich inzwischen, dass ein Rezidiv umso wahrscheinlicher ist, je länger der Abstand zwischen zwei Schwangerschaften war. Genau dies trifft dann mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu, wenn die Schwangerschaft aus einer neuen Partnerschaft stammt.

Noch Absurderes wurde in den 80-er Jahren feilgeboten. Damals meinte eine Forschergruppe nachweisen zu können, dass es Parasiten in der Plazenta seien, welche die Präeklampsie auszulösen im Stande seien. Diese

Box 1: Immun Maladaptation als Ursache der Präeklampsie. Ernsthaftige Theorien der Präeklampsieentstehung in den 90-iger Jahren.

Box 1:

Dekker GA et al.
Obstet. Gynecol. Surv. 1998; 53:377–82

Immune maladaptation in the etiology of preeclampsia: a review of corroborative epidemiologic studies.

„Genuine preeclampsia is a disease of first pregnancies. The protective effect of multiparity, however, is lost with change of partner. Also, exposure to semen provides protection against developing preeclampsia... may have consequences for practicing physicians: 1) according to the primiparternity concept, a multiparous women with a new partner should be approached as being a primigravid women; 2) artificial donor insemination and oocyte donation are associated with an increased risk of developing pregnancy-induced hypertensive disorders; 3) a more or less prolonged period of sperm exposure provides a partial protection against

pregnancy-induced hypertensive disorders. In the 1990s, all women with changing partners are strongly advised to use condoms to prevent sexually transmitted diseases. However, a certain period of sperm exposure within a stable relation, when pregnancy is aimed for, is associated with a partial protection against preeclampsia.“

Koelman CA et al.
J Reprod Immunol. 2000; 46:155–66

Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid?

„The present study shows that oral sex and swallowing sperm is correlated with a diminished occurrence of preeclampsia which fits in the existing idea that a paternal factor is involved in the occurrence of preeclampsia.“

Ergebnisse fanden sogar Einzug in das „American Journal of Obstetrics and Gynecology“. Erst später stellte sich heraus, dass die vermeintlichen Parasiten, die mit „Hydatoxi lualba“ bereits einen Namen hatten, lediglich Anteile von Wattetupferresten waren.

Dies machte verständlich, warum bei den geburtshilflichen Kollegen, welche Karumanchi konsultierte, die Skepsis tief sass, dass sich für die Präeklampsie ein einfaches Auslösungsprinzip finden lassen könnte, noch dazu von einer „fachfremden“ Forschergruppe. Schliess-

lich erreichte es Karumanchi aber doch, dass ihm 21 Plazenten von präeklampsischen Frauen und 17 von normal Schwangeren für seine Forschung zur Verfügung gestellt wurde.

Die Hypothese

Karumanchi orientierte sich an dem, was das Wesen der Präeklampsie ausmacht. Da, wie erwähnt, jede Präeklampsie mit der Entfernung der Plazenta ursächlich

Box 2: Die Parasitentheorie als Erklärung der Präeklampsie hatte zwar nur eine kurze Halbwertszeit, beschäftigte aber durchaus renommierte Zeitschriften.

Box 2:

Lueck J et al.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 145:15–26

Observation of an organism found in patients with gestational trophoblastic disease and in patients with toxemia of pregnancy

„This is an initial descriptive report of observations of multiple forms of an organism found in patients with gestational trophoblastic disease and in patients with **preeclampsia-eclampsia**. The worm-like forms most frequently observed have an average length of 1.0 to 1.5 mm. Larva-like forms have an average length of 150 μ ; primordial eggs and egg-like forms in developmental stages range from 7 to 43 μ in diameter; and sperm-like forms are 3.5 μ or slightly smaller in size. The various forms of this organism share morphologic characteristics of several orders of helminths, i.e., hookworms, roundworms and tapeworms. The taxonomy of these forms has not yet been determined. Until the time of taxonomic classification, the various forms will be referred to as **Hydatoxi lualba**. We have experi-

mental evidence that this organism has biologic activity in BALB/c mice and in beagle dogs.“

Richards FO Jr. et al.
JAMA. 1983; 250:2970–2

The question of a helminthic cause of preeclampsia

„Two recent reports have suggested that wormlike structures characteristic of helminths are associated with preeclampsia. We identified these vermiform structures in toluidine blue O-stained venous blood smears from four women with preeclampsia, cord blood taken at delivery of three of their neonates, and venous blood from five control subjects without preeclampsia and from five healthy beagle dogs. The structures, which had diameters between 30 and 670 microns, could not be concentrated by passing the blood through a 12-microns filter, yet they could be demonstrated in stained smears prepared from blood that had been filtered. We conclude that these structures are not helminths; they are most likely artifacts of staining.“

Mg5

Etwas für jeden Geschmack!



Neu
CASSIS-
Geschmack

Mg5-Granoral®

Trinkgranulat mit Cassis-Geschmack

Mg5

- Gut assimilierbares Magnesiumsalz (dihydrogeno-Aspartat)
- Verschiedene galenische Formen und Dosierungen (5, 7.5, 12 mmol)
- Alle Formen ohne Zucker und mit fruchtigem Aroma
- Tiefe Tagestherapiekosten
- Kassenpflichtig



Mg5-Granoral®

NEU: Cassis-Geschmack

Mg5-Granoral®, 12 mmol

Trinkgranulat mit Pfirsich-/Aprikosen-Geschmack

Mg5-Oraleff®, 7.5 mmol

Brausetabletten mit Zitronen-/Vanille-Geschmack

Mg5-Longoral®, 5 mmol

Kautabletten mit Zitronengeschmack

Mg5-Longoral® Kautabletten zu 5 mmol, **Mg5-Oraleff®** Brausetabletten zu 7.5 mmol und **Mg5-Granoral®** Beutel zu 12 mmol Magnesium in Form von Hydrogenoaspartat dihydricus. **I:** Deckung eines erhöhten Bedarfes (z.B. Wachstum, Hochleistungssport, Schwangerschaft, Stillzeit), Magnesiumarme Ernährung, Wadenkrämpfe. Auf ärztliche Verordnung oder auf Rat eines Apothekers: Neuromuskuläre Störungen wegen Magnesiummangel, Auf ärztliche Verordnung: bei tachykarden Herzrhythmusstörungen, Adjuvans zu β_2 -Adrenergika bei Prodromi frühzeitiger Geburt bzw. drohendem Spätabort, Behandlung der Eklampsie, Pre-Eklampsie und des tetanischen Syndroms, bei enteralen oder renalen Magnesiumverlusten (Diuretikabehandlung). **D:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: 1-3 Kautabletten oder 1-2 Brausetabletten oder 1 Beutel pro Tag; Kinder ab 6 Jahren: 1/2 Kautabletten 1-3 Mal täglich oder 1/2 Brausetablette 1-2 Mal täglich. Der Granoral 12 mmol Beutel ist für Kinder unter 12 Jahren nicht geeignet. **K:** Schwere Nierenfunktionsstörungen, AV-Block, Exsikkose, Ca/Mg-Ammoniumphosphat-Steindrüse, Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile, bei bekannter Sorbitolunverträglichkeit (Longoral®, Granoral®) oder Phenylketonurie (Oraleff®). **VM:** Vorsicht bei eingeschränkter Nierenfunktion. Kann während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden. **UAW:** Bei hoher Dosierung kann es zu weichen Stühlen kommen. **IA:** Mit Eisen, Tetracyclinen und Cholecalciferol. **Verkaufskategorie:** D. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz.

 Vifor

Vifor AG • Route de Moncor 10, CH-1752 VillarsurGlâne

VIFOR, EIN UNTERNEHMEN DER GALENICA GRUPPE

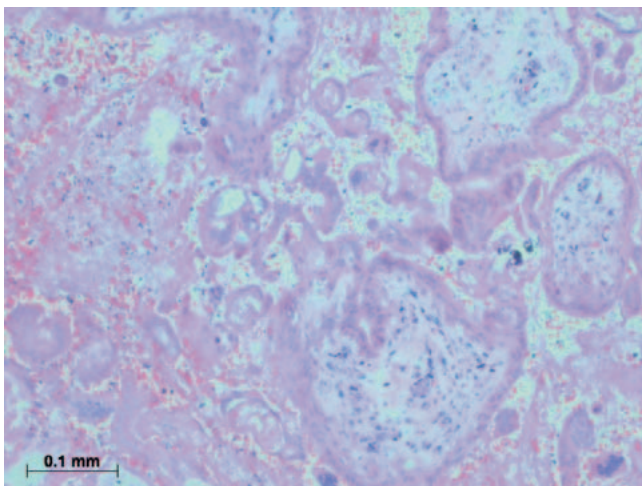


Abb. 1A. Frische Nekrosen der Chorionzotten in einer Plazenta einer Patientin mit Präeklampsie. Die Nekrosen sind eine Folge der Beeinträchtigung des uteroplazentaren Blutflusses aufgrund von Gefäßthrombosen im Uterus.

behandelt ist, ging er davon aus, dass die auslösenden Faktoren aus plazentarem Material kommen müssen. Dabei musste es sich seiner Meinung nach um Substanzen handeln, die einerseits leicht in den mütterlichen Kreislauf gelangen konnten und andererseits in der Lage waren, Veränderungen am Gefässendothel auszulösen, da solche Endothelveränderungen auch ein Grundmuster bei der Präeklampsie sind (Abb. 1). Wenn es sich um Proteine handeln sollte, dann musste es nach seiner Ansicht doch möglich sein, mit molekularbiologischen Techniken weiter zu kommen.

Mit einer Microarray-Technik, also einem Gen-Chip, begann er nach aktivierten Genen im plazentarem Material zu suchen. Initial fanden sich mehr als 200 solcher ungewöhnlich aktivierten Gene. Übrig blieben davon 20, weil alle übrigen Proteine nicht in der Lage waren, in den mütterlichen Blutkreislauf zu gelangen. Aus diesen 20 wiederum suchte sich Karumanchi diejenigen aus, welche in der Lage waren, einen Effekt im Gefässendothel auszu-

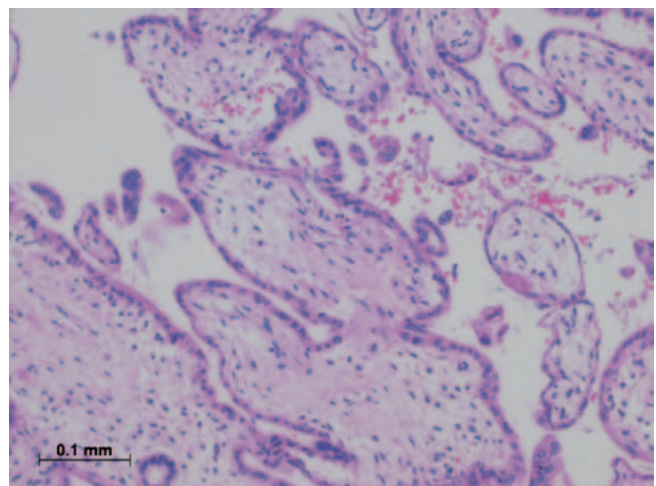


Abb. 1B. Zum Vergleich ein Abschnitt ohne Nekrosen aus derselben Plazenta mit erhaltenen, aber noch unreifen plumpen Chorionzotten.

lösen. Schliesslich zeigten sich immer wieder grössere Mengen von löslichem fms-like Tyrosine Kinase 1 (sFLT1, identisch mit: Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 [sVEGFR1]) an. Beim sFLT1 handelt es sich um ein Eiweiss, von dem man weiss, dass es im Blutkreislauf solche Proteine zu binden und zu inaktivieren vermag, die die Ernährung der Endothelzellen und damit deren Wachstum sicherstellen.

Als nächsten Schritt begann Karumanchi sFLT1-Serumspiegel bei gesunden Schwangeren und präeklampsischen Frauen zu bestimmen. Tatsächlich waren diese Spiegel bei Frauen mit milder Form von Präeklampsie gegenüber dem Normalkollektiv verdoppelt und in schweren Fällen sogar um das 5-fache angestiegen. Auch die von ihm veranlasste Gegenprobe unterstützte weiterhin seine Hypothese: Immer dann, wenn sFLT1 erhöht war, zeigte sich eine um 60–85 % erniedrigter Vascular endothelial growth factor (VEGF) bzw. Placental growth factor (PLGF)-Spiegel im Serum, beides Substanzen, welche

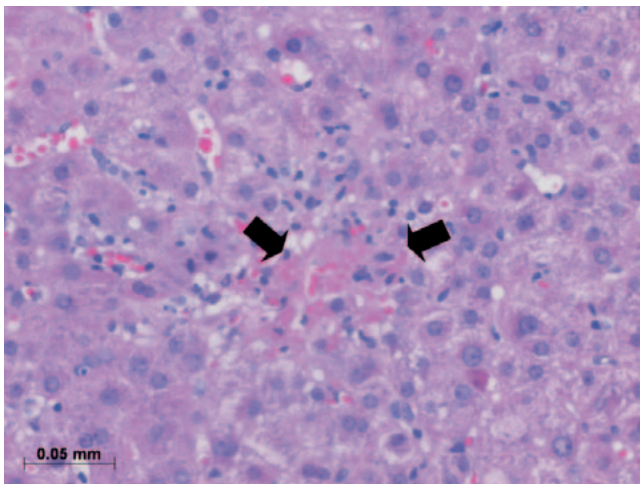


Abb. 2A. Leberbiopsie einer Patienten mit Präeklampsie mit fokalen Nekrosen und Fibrinabscheidung (Pfeile). Die Fibrinablagerung ist Folge des Endothelschadens im Gefässbett der Lebersinusoiden und der disseminierten intravasalen Gerinnung.

dafür bekannt sind, Endothelzellen zu ernähren und die Angiogenese zu forcieren.

Karumanchi gab sich auch mit diesen richtungsweisenden Ergebnissen noch nicht zufrieden. Aus der berechtigten Sorge heraus, dass man in Fachkreisen jeder neuen Präeklampsie-Theorie sehr skeptisch gegenüber stehen würde, fügte er noch einen weiteren Versuchsschritt zur Untermauerung seiner Theorie hinzu.

Er setzte Endothelzellkulturen an und zwar entweder mit dem Serum normal schwangerer Frauen oder mit dem präeklampsischer Patientinnen. Während normales Serum die Entwicklung zart strukturierter Gefässendothelien unterstützte, zeigte sich in der Gegenprobe ein völlig zerfranzt unstrukturiertes Endothelzellgitter. Setzte man zum normalen Serum sFLT1 hinzu, zeigte sich anschliessend eine Zerstörung des normalen Endothelzellwachstums, andererseits führte die Zugabe von VEGF bei präeklampsischen Zellkulturen zu deren normaler Entwick-

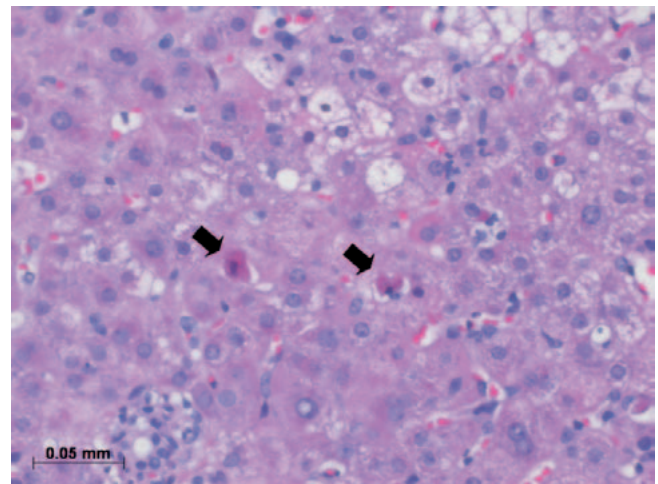


Abb. 2B. Die Leberschädigung bei Präeklampsie manifestiert sich auch in Form von azidophilen Einzelzellnekrosen der Hepatozyten (Pfeile)

lung. Dieser Schritt signalisierte für Karumanchi, dass VEGF und PLGF möglicherweise auch ein Wegweiser für einen therapeutischen Ansatz bieten können.

Rattenversuche verdichteten anschliessend die bisher von ihm gemachten Erkenntnisse. Tatsächlich entwickelten die mit sFLT1 im ersten Drittel einer Rattenschwangerschaft injizierten Tiere im letzten Drittel einen Hypertonus und gleichzeitig liess sich auch eine Proteinurie nachweisen. Histologische Untersuchungen der Rattennieren waren identisch mit einer Präeklampsie. Neurokinin B, die Substanz, welche über den „Nature“-Artikel sein Interesse an der Präeklampsie ausgelöst hatte, war übrigens in keiner seiner Präeklampsie-Plazenten in höherer Dosierung nachweisbar.

Frustration gab es für Karumanchi zuerst, als er seine Ergebnisse im Juni 2002 in der Zeitschrift „Nature“ publizieren wollte. Nur einer von drei Gutachtern erkannte die Tragweite seiner Untersuchungsergebnisse. Schliesslich

wurde die Arbeit 2003 im „Journal of Clinical Investigation“ veröffentlicht (Maynard SE et al. J. Clin. Invest. 2003; 111:649–658). Kurioserweise fand sich in dieser Ausgabe auch ein Beitrag einer kanadischen Nephrologin, welche zeigen konnte, dass Mäuse, welche genetisch so verändert waren, dass sie nicht mehr in der Lage waren VEGF zu produzieren, ähnliche Läsionen entwickelten, wie man sie bei präeklampsischen Frauen findet. Nach Publikation seines Artikels wurde die Fachwelt auf seine Forschung aufmerksam – natürlich auch mit Kritik! Immer wieder wurde angeführt, dass andere wichtige Kriterien, die bei einer Präeklampsie/HELLP erwartet werden, wie z.B. die Hämolyse und vor allem das Absinken der Blutplättchen sowie auch eine Schädigung der Leberzellen über die Substanz sFLT1 nicht auslösbar waren (Abb. 2).

Karumanchi setzte sich deshalb nochmals an die ursprünglichen Microarray-Daten und konnte tatsächlich ein zweites Protein ausfindig machen, welches die Endothelzellen schädigt: Endoglin. Beide Substanzen zusammen waren tatsächlich in der Lage, im Rattenversuch das Vollbild einer schweren Präeklampsie, und mit Hämolyse, Thrombozytopenie und Leberzellschädigung auch die Symptome eines HELLP auszulösen (Venkatesha S. et al. Nat. Med. 2006; 12:642–649). Seine Forschung eröffnete ihm jetzt eine wichtige klinische Zusammenarbeit mit Richard Levine. Dieser hatte zwischen 1992 und 1995 den bisher grössten Placebo-kontrollierten Therapieversuch bei präeklampsischen Frauen durchgeführt, mit dem Ziel nachzuweisen, ob eine Kalziumsubstitution einen günstigen Einfluss auf die Prävention einer Präeklampsie ausüben könnte. Das Ergebnis fiel negativ aus, allerdings wurden in dieser Studie detaillierte Patientendaten sowie Serum- und Urinproben von 4500 schwangeren Frauen gesammelt. Die Re-Analyse dieser Daten basierend auf sFLT1 und Endoglin bestätigten erneut die Hypothese von Karumanchi. Zwei bis drei Monate vor dem Auftreten erster Präeklampsie-Symptome konnte ein erhöhter Endoglin-Spiegel sowie eine erhöhte sFLT1:PLGF-Ratio

bei den Frauen nachgewiesen werden, die später eine Präeklampsie entwickelt hatten. Gleichzeitig reichte ein alleiniger Gestationshypertonus oder die Entwicklung einer kindlichen Wachstumsretardierung nicht aus, um Veränderungen in diesem System zu induzieren (Levine RJ et al. NEJM 2004; 350:672–683).

Wird die Präeklampsie frühzeitig diagnostiziert und therapierbar?

„Bei aller Vorsicht gegenüber diesen auf retrospektiven und aus mittlerweile 10 Jahre alten Serumproben gewonnenen Erkenntnissen: Diese Ergebnisse sind wirklich sehr aufregend“, sagten M.B. Lindheimer und J.D. Umans in einem Editorial des „New England Journal of Medicine“ (NEJM 2006; 355:1056–57). So aufregend jedenfalls, dass momentan die Forschung in diesem Bereich erheblich an Dynamik zugelegt hat. So ist zwischenzeitlich eine grosse WHO-iniziierte prospektive Beobachtungsstudie in Gang, welche definitiv wird zeigen können, ob sFLT1 und PLGF tatsächlich in der Lage sind, die Entwicklung einer Präeklampsie kurzzeitig und sicher vorauszusagen.

Auch wurde kürzlich eine erste prospektive Studie an 3348 schwangeren Frauen publiziert, bei denen zwischen der 22. und 26. Woche nicht nur die Serummarker sFLT1 und PLGF sondern auch gleichzeitig eine Dopplersonographie der Arteria uterina durchgeführt wurde. Diese Studie kommt zu dem Schluss, dass bei einem abnormen Doppler (Vorhandensein beidseitiger arterieller Notches und/oder ein Pulsatility Index oberhalb der 95. Perzentile für das jeweilige Schwangerschaftsalter) in Kombination mit einer PLGF-Konzentration von <82 pg/ml im 2. Trimenon in der Lage ist, die meisten derjenigen Patientinnen zu identifizieren, welche später eine frühzeitig auftretende Präeklampsie bzw. schwere Präeklampsie entwickeln (Espinoza, J. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196:326).

Auch liess sich kürzlich über das sFLT-Prinzip ein weiteres bisher unklares, scheinbar paradoxes Phänomen aufklären. So ist seit langem bekannt, dass schwangere Raucherinnen eine niedrigere Präeklampsieinzidenz haben. Karumanchi und Levine konnten für dieses Kollektiv zeigen, dass die Plazenten von Raucherinnen weniger sFLT1 produzieren. Möglicherweise ist daran entweder das Nikotin oder das Kohlenmonoxid verantwortlich.

Aber auch der therapeutische Ansatz wurde bereits erfolgreich untersucht. So konnte kürzlich mit rekombinantem VEGF-21 bei schwangeren Hunden ein Hypertonus, welcher durch ein überproduzierendes sFLT1-Gen ausgelöst war, abgeschwächt werden (Hypertens. Preg. 2006; 25: Suppl. 1; 51, Abstract).

Kernaussagen

- Bei der Präeklampsie kommt es zu einer erhöhten Produktion von sFLT1 (sVEGR1) und Endoglin in der Plazenta mit nachfolgender Erhöhung der mütterlichen Serumkonzentration
- Beide Proteine sind in der Lage im Tierversuch alle Symptome einer Präeklampsie/eines HELLP-Syndroms auszulösen
- sFLT1 (sVEGR1) führt zu einer Erniedrigung von VEGF und PLGF im maternalen Serum, beides Substanzen, welche die Gefässendothelzellen ernähren und die Angiogenese unterstützen
- Serumkonzentrationsbestimmungen dieser Marker, evtl. in Kombination mit einer Doppleruntersuchung der Arteria uterina im 2. Trimenon, scheinen die vorzeitige Diagnose einer frühen/schweren Präeklampsie in den meisten Fällen zu ermöglichen
- Im Tierversuch war ein sFTL1 induzierter Hypertonus nach Gabe eines VEGF Medikamentes reversibel

Gleichwohl, noch nicht alle Rätsel um die Präeklampsie sind bis jetzt gelöst. Warum, fragt man sich weiterhin, entwickeln manche Frauen mit ursprünglich normalen Gefässen überhaupt diese Erkrankung? Auch daran arbeitet die Gruppe um Karumanchi bereits. Frauen, die eine Schwangerschaft mit einer Trisomie 13 austragen, haben bekanntlich ein Präeklampsie-Risiko von 25 %. Interessanterweise findet sich das Gen für sFTS1 auf dem Chromosom 13, ist also bei diesen Schwangerschaften 3-fach vorhanden. Entsprechend findet sich das sFLT1 bei diesen Frauen in deutlich höherer Konzentration (Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 194:239–245).

Nicht alle aber entwickeln tatsächlich eine Präeklampsie. Ist das ein Hinweis für eine genetische mütterliche Prädisposition? Auch dazu sind bereits Studien gestartet.

Mit Interesse darf man also jetzt verfolgen, mit welcher Dynamik und mit welcher Relevanz dieses Thema für die klinische Tätigkeit mit der Präeklampsie umgesetzt werden kann. Ananth Karumanchi hat im Erfolgsfalle jedenfalls vorgesorgt: „Dr. Karumanchi is listed as a co-inventor on multiple patents filed by the Beth Israel Deaconess Medical Center for the diagnosis and therapy of preeclampsia and is a consultant to Johnson & Johnson, Beckman Coulter and Abbott Diagnostics“. Das jedenfalls kann man einer Fussnote zu einem Editorial im American Journal entnehmen und gleichzeitig eine Ahnung dafür entwickeln, dass auch Grundlagenforschung schon lange nicht mehr ohne finanzielles Interesse getätigt wird (Karumanchi, S.A., Marshall, D. Lindheimer, MD; Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196:287).

Die Fotos wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. Joachim Diebold, Chefarzt, Pathologisches Institut, Kantonsspital Luzern zur Verfügung gestellt.