

Cora Gerding
Dr. med.

Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems für die Pathogenese und Frühdiagnostik der Schwangerschaftsinduzierten Hypertonie unter besonderer Berücksichtigung der Mineralokortikoid-Rezeptoren

Geboren am 16.06.1965 in Bremen

Reifeprüfung am 14.06.1984 in Bremen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990/91 bis SS 1998

Physikum am 31.03.1993 an der Freien Universität Berlin

Klinisches Studium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Praktisches Jahr am Krankenhaus Salem, Akad. Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg

Staatsexamen am 24.04.1998 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: Gynäkologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Wacker

Die Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) ist eine der Hauptursachen mütterlicher und perinataler Morbidität und Mortalität in der Schwangerschaft, ihre Ätiologie wird bis heute kontrovers diskutiert. Die Prognose der SIH hängt entscheidend von einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie ab, allerdings gibt es zur Zeit keine zufriedenstellende frühdiagnostische Methode zur präklinischen Vorhersage einer SIH.

Ausgangspunkt dieser Untersuchung war die Vermutung, daß das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) an der Pathogenese der SIH beteiligt ist mit der Konsequenz einer Überstimulation des Sympathikus, einer generalisierten Vasokonstriktion und Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt. Dabei könnten Dysregulationen nicht allein im Bereich der beteiligten Steroidhormone, sondern auch in der Wechselwirkung mit den intrazellulär lokalisierten Mineralokortikoidrezeptoren (MR) liegen. Diese zeigen in zirkulierenden mononukleären Leukozyten (MNL) identische Hormonbindungscharakteristika und ähnliche Affinitäten wie in ihren eigentlichen Zielzellen, dem Nierencytosol. Analoge Regulationsmechanismen der MR lassen sich daher in MNL mittels Blutentnahme ohne invasive Nierenbiopsie feststellen.

Frühere Studien hatten bei Patientinnen mit SIH gegenüber normotensiven Schwangeren erniedrigte Plasmakonzentrationen sowohl an Plasmapreninaktivität als auch an Angiotensin II und Aldosteron und seinem unmittelbaren Vorläufer 18-Hydroxy-Corticosteron (18-OH-B) gezeigt. Anders als in der normotensiven Schwangerschaft, die durch ein stimuliertes RAAS bei gleichzeitig bestehender Reduktion der Gefäßreagibilität gekennzeichnet ist, ist für eine hypertensive Schwangerschaft eine gesteigerte Sensitivität des Gefäßsystems auf vasopressorische Substanzen typisch. Auch die MR sind bei Auftreten der Erkrankung signifikant erniedrigt, was sich nicht durch eine Down-Regulation als Folge erhöhter Mineralokortikoidkonzentrationen erklären läßt.

In der jetzigen, prospektiv angelegten Studie wurde untersucht, ob bereits vor Manifestation der SIH die genannten Unterschiede zwischen normotensiven und hypertensiven Schwangerschaften festzustellen sind und ob sich daraus Rückschlüsse auf die Pathogenese ziehen lassen. Bei 84 Schwangeren, die zum Risikokollektiv für SIH zählten, aber keine Symptome einer SIH oder Präeklampsie (PE) aufwiesen, wurden neben den Plasmakonzentrationen der Mineralokortikoide Aldosteron und seiner Vorstufen sowie der Glukokortikoide Cortisol und Corticosteron der MR-Status in MNL bestimmt. 15 Frauen entwickelten im Verlauf der Schwangerschaft eine SIH, drei davon eine schwere PE.

Die Plasmakonzentrationen von Aldosteron und seinem direkten Precursor 18-OH-B sowie Corticosteron und Cortisol unterschieden sich zur Zeit der Blutentnahme zwischen normotensiven und den später eine Hypertonie entwickelnden Patientinnen nicht. Auch eine Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Aldosteron und 18-OH-B konnte prospektiv nicht bestätigt werden. Die Konzentrationen rangierten im Bereich komplikationsloser Schwangerschaften (Aldosteron $28,3 \pm 13,1$ ng/100 ml (normotensiv) vs $28,5 \pm 11,9$ ng/100 ml (SIH-Gruppe)). Daraus schlossen wir, daß die nach Auftreten der Symptome beobachteten Differenzen, die in einzelnen Studien beschrieben wurden, eher als Konsequenz oder sekundäre kompensatorische Veränderung zu interpretieren sind und nicht als Faktoren, die primär zur Pathogenese beitragen.

Eine Ausnahme bildete 11-Desoxycorticosteron (DOC): es war bei SIH-Patientinnen im Plasma signifikant erniedrigt ($13,2 \pm 4,38$ ng/100 ml (normotensiv) vs $8,7 \pm 2,6$ ng/100 ml (SIH-Gruppe)). Aufgrund seiner eigenen Reduktion kommt es selbst nicht als das RAAS supprimierende Agens in Frage, obwohl es über eine beträchtliche mineralokortikoide Aktivität verfügt und offenbar innerhalb der Schwangerschaft besonderen Regulationsmechanismen unterworfen ist. Eine denkbare Erklärung für die Erniedrigung könnte eine erhöhte enzymatische Umwandlungsrate von DOC zu Corticosteron durch das Enzym 11 β -Hydroxylase sein, wobei die Ursache letztlich ungeklärt bleibt. Eine große Variationsbreite der DOC-Messungen zwischen Personen innerhalb einer Gruppe läßt diesen Parameter aber ebenso ungeeignet für eine prädiktive Aussage über die mögliche Entwicklung einer SIH sein wie die Messung der anderen Precursoren des Aldosterons.

Die Plasmakonzentrationen von 18-OH-B und Aldosteron zeigten eine hochsignifikant lineare Korrelation bei allen Patientinnen (normotensiv: $r = 0,7503$; hypertensiv: $r = 0,8717$; $p < 0,001$ in beiden Gruppen). Dieses Ergebnis stimmt mit der Beobachtung überein, daß die 18-OH-B- und Aldosteronspiegel durch ähnliche trophische Faktoren in ihrer Produktion beeinflusst werden.

In Abhängigkeit von der Plasmakonzentration von Aldosteron kann es zur Beeinflussung der Rezeptordichte in MNL kommen wie Beispiele der Down-Regulation bei primärem Hyperaldosteronismus (verringerte Dichte von MR bei erhöhter Aldosteronplasmakonzentration) oder der Up-Regulation bei Diabetespatienten (erhöhte MR-Dichte infolge erniedrigter Plasmaaldosteronspiegel) zeigen. Die Reduktion der MR in MNL, die mit der SIH assoziiert beschrieben wurde, konnte prospektiv nicht bestätigt werden. Die Dichte der MR in MNL wies keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf (639 ± 224 Rez/Z (normotensiv), 683 ± 267 Rez/Z (SIH-Gruppe)). Auch die Rezeptoraffinitäten für Aldosteron (normotensiv: $1,38 \pm 0,54$ nM; hypertensiv: $1,35 \pm 0,57$ nM) waren in beiden Gruppen identisch. Da weder zwischen der Anzahl der MR in MNL und der Plasmakonzentration von Aldosteron noch irgendeines anderen Plasmasteroids mit signifikanter Affinität für den MR eine Korrelation vorlag, ist der regulatorische Einfluß der hier untersuchten Mineralokortikoide auf die MR-Dichte unwahrscheinlich. Die Frage bleibt, ob ein bisher nicht identifiziertes Steroid die Down-Regulation der MR im Fall einer SIH induziert.

Zwischen der Anzahl der Rezeptoren/Zelle und der Affinität für den physiologischen Agonisten Aldosteron konnte eine hochsignifikante Korrelation beobachtet werden, die möglicherweise auf eine Regulation der Aldosteron-Sensitivität in der Schwangerschaft hinweist, die anders als bei Nichtschwangeren über veränderte Affinitäten statt über die Rezeptordichte erfolgt. Zwischen den Plasmasteroidkonzentrationen und der Affinität der MR für die natürlichen Agonisten war allerdings keine Korrelation nachweisbar. Anhand welcher intrazellulärer Mechanismen die Einflußnahme stattfindet, läßt sich hier nicht klären.

Möglicherweise zeigt das Krankheitsbild des Pseudohypoaldosteronismus (PHA), bei dem auch ein Abfall der MR-Dichte postuliert wurde, Parallelen zur SIH/PE auf. Allerdings zeigte sich, daß beim PHA die Primärstruktur und die Menge der mRNA von MR unverändert war, obwohl Sättigungsstudien gleichzeitig die Reduktion respektive Abwesenheit des Rezeptors

in MNL aufzeigten. Mittels Antirezeptor-Antikörper war das Rezeptorprotein dennoch auffindbar. Diese Ergebnisse weisen auf einen Verlust der Rezeptoraffinität oder Präsenz eines Bindungsinhibitors des MR hin. Neue Studien weisen Mutationen mit Expression eines defekten Rezeptorproteins mit veränderter MR-Rezeptor Spezifität nach, so daß Aldosteron-antagonisten als potente Agonisten wirken können. Gegen jede Art von Rezeptor- oder Enzymdefekt spricht die Bindung der Erkrankung SIH/PE an die Schwangerschaft.

Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie legen den Schluß nahe, daß die bei SIH vorliegende Veränderung des Mineralokortikoidhaushaltes einschließlich der Reduktion der MR Resultat und nicht kausaler Faktor der Erkrankung ist. Einen wichtigen Aufschluß zur Pathophysiologie der Erkrankung dürfte die Klärung des Zeitpunktes veränderter MR-Kapazität bilden. Hierzu wären longitudinale Studien nötig.

Die Bestimmung der MR-Dichte in MNL durch eine einfache Blutentnahme als screenig-Methode für ein Risikokollektiv einzusetzen, hat sich als nicht sinnvoll herausgestellt, da prä-diktiv keine Unterschiede nachweisbar waren. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob Veränderungen, die offenbar nicht prospektiv systemisch auftreten, im lokalen RAAS der Plazenta eine Bedeutung für die Pathogenese haben.