Anke Reis Dr. med.

Sekretion und Regulation von Zytokinen in der Gravidität und bei Gestose



Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Priv.Doz. Dr.med. H.J. Strittmatter

Schwangerschaftsinduzierte hypertensive Erkrankungen sind immer noch eine häufige Ursache fetaler Morbidität und Mortalität, und außerdem mit lebensbedrohlichen mütterlichen Erkrankungen assoziiert. Potentielle Komplikationen einer PIH sind: Abruptio placentae, disseminierte intravaskuläre Koagulation, zerebrale Hämorrhagien, Leberversagen und akutes Nierenversagen. Die Ätiologie dieses Krankheitsbildes ist nicht ganz geklärt. Einige Forschungsansätze unterstützen eine immunologische Genese der Erkrankung, andere konzentrieren sich mehr auf eine bestehende Imbalance im Prostazyklin/Thromboxan-Verhältnis und auf eine endotheliale Schädigung. Doch die möglichen Zusammenhänge dieser Theorien müssen noch näher erforscht werden.

Diese Studie soll zum einen durch eine Vielzahl von Daten und Laborparametern pro Patientin ein komplexes Bild dieser Erkrankung aufzeigen und mögliche Kausalzusammenhänge erkennen lassen, zum anderen soll durch die Messung von Inerleukin-6, Interferon-gamma, Tumornekrosefaktor-alpha und Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptoren p55/p75 ein Immunstatus erstellt werden. Dieser wird mit dem von einer Kontrollgruppe mit normal verlaufender Schwangerschaft verglichen, um Rückschlüsse auf die Beteiligung der verschiedenen Zytokine am Krankheitsverlauf ziehen zu können.

Das Patientinnenkollektiv umfaßte 16 Patientinnen, die sich wegen Gestose oder HELLP-Syndrom in stationärer Behandlung im Klinikum Mannheim befanden. Das Kontrollkollektiv umfaßte 22 Frauen, deren Schwangerschaft unauffällig verlaufen war.

Die Messung der Zytokine Interleukin-6, Interferon-gamma, Tumornekrosefaktor-alpha und Tumornekrosefaktor-alpha-Rezeptor p55/p75 erfolgte nach Isolation und Stimulation der PBMC mit Hilfe von nicht kommerziellen Immunoassays.

Anhand unserer Untersuchungsergebnisse ließ sich die Bedeutung einiger prädisponierender Faktoren für die Entwicklung der PIH unterstützen. So erhöhte sich das Risiko an einer Gestose /Pfropfgestose /HELLP-Syndrom zu erkranken, wenn bereits eine essentielle Hypertonie vor der Schwangerschaft bestand oder wenn bereits Aborte bzw. eine PIH in früheren Schwangerschaften zu verzeichnen waren. Außerdem fiel der relativ hohe Anteil an rh-negativen Müttern in der Gruppe an PIH erkrankten Patientinnen auf.

Die Diagnose und der Verlauf der Erkrankung wurden durch regelmäßige Blutdruckmessung, Bestimmung der Proteine im Urin, der Leberenzyme im Serum und der Thrombozytenzahlen im Blut dokumentiert. Auch der Hb- und Ht-Wert, der LDH-, Bilirubin- und Harnsäure-Spiegel waren in schweren Verläufen der Erkrankung verändert. Trotz kontinuierlicher Beobachtung der Patientinnen und intensiver Therapie lag der Anteil der Frühgeburten im Patientinnenkollektiv wesentlich höher als in der Kontrollgruppe und somit waren die Geburtsgewichte und die APGAR-Werte dieser Neugeborenen deutlich niedriger. Fast 50% der Kinder nach Gestose/HELLP-Syndrom der Mutter mußten mit respiratorischen und infektiologischen Komplikationen in die Kinderklinik verlegt werden. Daraus wird ersichtlich wie gefährlich die PIH auch für den Fetus bzw. Neugeborenen ist, der zumeist nicht nur zu früh, sondern auch durch die Plazentainsuffizienz in utero in der Entwicklung retardiert, geboren wird.

Die immunologische Untersuchung mit Bestimmung verschiedener Zytokine ergab unter Stimulation der peripheren Blutmonozyten signifikant erhöhte Werte für Tumornekrosefaktoralpha im Vergleich zur Kontrolle. Die Tendenz zu erhöhten Werten für den Tumornekrosefaktor-Rezeptor p75 ließ sich zwar erkennen, allerdings erwies sich der Unterschied zwischen beiden Gruppen als statistisch nicht signifikant.

Als Ursache für die erhöhte Ausschüttung von TNF- α durch die PBMC ist ein erhöhter Aktivierungszustand dieser Makrophagen/Monozyten bei Präeklampsie denkbar. Die erhöhte Sekretion monozytärer Zytokine, insbesondere von TNF- α , könnte über eine vermehrte Produktion des Vasokonstriktors Endothelin oder durch eine Beeinflussung des plättchenaktivierenden Faktors mit Thrombozytenaktivierung und einer damit verbundenen Verschiebung im Gleichgewicht zwischen Prostazyklin und Thromboxan eine Rolle im Pathomechanismus von Präeklampsie/HELLP spielen. Weiterhin ist auch eine Wirkung von TNF- α auf die Induktion und Modulation endothelialer Antigene denkbar, wie sie bereits aus in vitro Experimenten bekannt ist.