

## Kurzprotokolle einiger Vorträge vom HELLP-Symposium

Münster, 9. November 2002

Protokollantin Sabine Kuse

**Prof. Dr. W. Holzgreve, Basel**

### **Pathophysiologie der Präeklampsie - das Toxin fetale DNA**

Eher zufällig stieß man auf die Entdeckung, dass bei Müttern nach Präeklampsie und HELLP-Syndrom kindliche Zellen im Blut und Gewebe, selbst in Hautzellen, bei den Müttern auch noch Jahre nach der Erkrankung gefunden werden können. Diese wurden ursprünglich über die y-Chromosomen (also das Geschlechtschromosom, das nur bei Männern vorkommt) identifiziert. Aber auch die Zellen von weiblichen Nachkommen können diese Wirkung haben. Diese kindlichen DNA-Zellen scheinen Autoimmunerkrankungen bei den Müttern hervorzurufen, an unterschiedlichen Geweben und Organen. Sie wurden z.B. in der Schilddrüse nachgewiesen (bei Hashimoto-Erkrankung), sogar bei Sklerodermie, einer Autoimmunerkrankung der Haut. Daher wird angenommen, dass auch z.B. das HELLP-Syndrom eine Folge des Auftretens kindlicher Zellen im mütterlichen Blut als toxischer Effekt mit nachfolgenden Endothelschäden und Autoimmunreaktion gewertet werden kann.

Erhöhtes Risiko besteht bei:

- Erstschwangerschaft (durch Erstkontakt mit fremdem Genom)
- familiärer Vorbelastung Endothelschädigung durch Diabetes
- Mehrlingsschwangerschaften (durch mehr Plazentagewebe)
- Throphoblasterkrankungen (wie Blasenmolen, d.h. kein Kind, nur verstärkt Plazentagewebe)
- Schwangerschaften durch chirurgisch gewonnenes Sperma und besonders nach Eizellspende (dort dann mütterl. und väterl. Genom fremd !)

Eine schützende Wirkung scheint von folgenden Faktoren auszugehen: Bluttransfusion (durch Kontakt zu fremden Genomen) Sexualkontakte, auch oral, über längere Zeit ohne die sog. Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung

(Wir bemühen uns derzeit zu mehr Information zu diesem Thema und werden sie veröffentlichen, sobald verfügbar. Allerdings sind diese Untersuchungen sehr teuer und aufwändig und eignen sich derzeit nicht für den Einsatz in der Praxis. Es gibt offiziell auch noch keine Therapieempfehlungen, allerdings könnte ich mir vorstellen, dass in diesen Fällen eine Therapie mit Immunglobulinen hilfreich ist). S. Kuse

## Prof. R. Geirsson, Reykjavik Genetische Faktoren bei PE und HELLP

Zur Einführung schilderte Prof. Geirsson die Möglichkeiten der Genforschung in Island mit seinem Volk, dass sehr stolz auf seine Ahnen ist und daher der Genforschung sehr positiv und aufgeschlossen gegenüber steht. Man konnte die Erkrankungsrate an hypertensiven Schwangerschaftskomplikationen bereits bis zur 6. Generation zurück verfolgen (bei derzeit 285.000 Einwohnern auch nicht so kompliziert - seine Worte...). So fand man eine Risikoerhöhung für diese Erkrankungen, wenn Mütter, Schwestern oder Großmütter davon betroffen waren und auch der Einfluss der männlichen Gene wurde so deutlich. Allerdings würde nur die Empfindlichkeit für diese Erkrankung erhöht, es müsse nicht zwangsläufig eine Gestose auftreten! Als Kandidatengene kennt man (bisher) solche, die Einfluss haben auf: Bluthochdruck, Kontrolle des Plasmavolumens, Gefäßaktivität, Endotheliale Funktion, Blutgerinnung, Fettstoffwechsel. Es wurden verschiedene Chromosomen genannt, auf denen die verschiedenen Gene lokalisiert sind. Auffällig sei, dass Präeklampsie (PE) nicht signifikant aufspürbar sei, sehr wohl aber "Schwangerschaftsinduzierter Hochdruck" (SIH).

## Dr. R. Greb, Münster Gestörte Angiogenese - eine Disposition für PE?

Bis zum 2. Trimenon (Schwangerschaftsdrittel) befindet sich die Plazenta noch im sog. "Branching system" (es findet noch Entwicklung und Verzweigung von Plazentagefäßen statt), im 3. Trimenon geht dieses System dann nur noch in die Reifung über. Bei PE scheint es einen vorzeitigen Wechsel in die Reifung zu geben (das kennen viele von euch aus den Plazentabefunden, wenn von "vorzeitig gereiften Zotten" die Rede war). Daran beteiligt sind verschiedene Faktoren wie z.B. "Gefäß-Wachstumsfaktoren" und Plazenta-Wachstumsfaktoren. In der Molekularbiologie wird derzeit intensiv an diesen und weiteren Faktoren zur Angiogenese geforscht.

## Dr. Steinhard, Münster Erhöhtes PE-Risiko bei Frauen mit Thrombophilie

Dr. Steinhard führte die verschiedenen Faktoren für Gerinnungsstörungen auf, die sowohl geerbt wie auch erworben sein können. Geerbt: Faktor V-Leiden und Faktor V-Cambridge (gerade neu entdeckt) MTHFR, AT-III-Mangel, Prot C und Prot S-Mangel, Prothrombin 20210A, erhöhter Faktor XI Erworben: Lupus antikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper, Anti  $\beta$ -2-Glycoprotein Gemischt: APC-Resistenz, Hyperhomozysteinämie, erhöhter Faktor VIII

Der Einfluss der Faktoren ist natürlich abhängig davon, ob ein oder beide Genarme verändert sind (das gilt auch für alle anderen Gene...) Die Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR) scheint wohl einen größeren Einflussfaktor darzustellen als bisher angenommen. Was für uns Betroffene am wichtigsten ist - es gibt die Möglichkeit der positiven Einflussnahme über eine gezielte Vitaminaufnahme! Dr. Steinhard gab folgende Therapieempfehlung: Folsäure 5 mg tgl., Vit. B6 250 mg tgl., Vit. B12: Im Moment empfiehlt Dr. Steinhard die gezielte Aufnahme von Fleisch- und Milchprodukten, in denen Vit. B12 natürlich vorkommt. Die Präparate sollten nicht als Komplex-Präparat gegeben werden, sondern einzeln und zeitlich versetzt. Beim Vorliegen von Veränderungen an den anderen Gerinnungsfaktoren wird die Heparinisierung ab der 7. SSW empfohlen, bei wiederholten Komplikationen sogar noch früher, ggf. sogar vor der Empfängnis!

## Dr. Frank Reister, Ulm Gestörte Plazentation und Perfusion bei PE

Dr. Reister zeigte an Hand einiger schöner eindrucksvoller Skizzen die Einnistung der Plazenta in die Gebärmutterschleimhaut, den Aufbau der Gefäße und die Veränderungen, die man am kleinsten Teil, dem Plazentom, erkennen kann. Bei PE kann man beobachten, dass der Blutfluss weniger stark zunimmt, der Abfall der Impedanz geringer ausfällt. Bei gesunden Plazenten findet man ca. 2/3 aller Spiralarterien, vor allem in der Mitte der Haftfläche, deutlich umgewandelt, zu den Seiten hin fällt die Umwandlung immer etwas geringer statt. Bei PE ist die Anzahl der umgewandelten Spiralarterien deutlich vermindert. Oft wird die Plazenta dicker, um das zu kompensieren. Mittels Doppler-Ultraschall hat man die Möglichkeit, den Durchfluss in den Gefäßen zu erkennen, bei Risiko-Patientinnen wird diese Möglichkeit im Rahmen der Vorsorge genutzt, meistens zwischen der 20. und 24. SSW. Es laufen derzeit verschiedene Studien in denen versucht wird, ob bereits im 1. Schwangerschaftsdrittel Unterschiede auffallen, um eine Therapie, z.B. mit ASS, früher beginnen zu können (z.B. in Erlangen, interessierte Frauen können sich in der Geschäftsstelle informieren).

## Dr. Wiebke Gogarten, (Anästhesistin) Münster Vorteile und Risiken der Periduralanästhesie bei PE und HELLP

Frau Dr. Gogarten machte deutlich, dass die Angst vor rückenmarksnahen Anästhesien bei PE und HELLP bei Beachtung einiger wichtiger Dinge nicht begründet sei, im Gegenteil. Die Intubation zur Vollnarkose sei oft nachteiliger, da sie gerade bei erhöhtem Blutdruck einen erheblichen Stress auslöst und zu Ödemen in Gehirn und Lunge führen kann. Die alleinige Einnahme von Aspirin macht kein erhöhtes Blutungsrisiko. Erst die Kombination mit anderen Antikoagulantien wie Heparin lässt dieses Risiko steigen. Die aktuellen Empfehlungen lauten bisher: Aspirin sollte drei Tage vor einem geplanten Kaiserschnitt (oder bei zu erwartender Entbindung) abgesetzt werden. Der Einfluss auf die Gerinnung wäre nach drei Tagen ebenso gering wie bei einem Absetzen bereits 7 Tage vorher (sofern es als alleinige Medikation eingesetzt wurde). Niedermolekulares Heparin sollte 10-12 Std. vorher abgesetzt werden, in besonderen Fällen durch unfraktioniertes Heparin ersetzt werden. Unfraktioniertes Heparin sollte 4 bis 1 Std. vor dem geplanten Eingriff abgesetzt werden. Wenn diese Medikamente ggf. vorher kombiniert gegeben wurden, sollte Aspirin ca. 10 Tage vorher abgesetzt werden. Die Periduralanästhesie sollte der Vollnarkose vorgezogen werden, die Spinalanästhesie der Periduralanästhesie (macht weniger Hämatome), vor allem wenn die Thrombozyten unter 50.000 liegen.

Auch wenn diese Empfehlungen vor allem für den Akutfall gedacht waren, für euch ist es sicher in Nachfolgeschwangerschaften interessant zu wissen, dass diese Medikamente als Schutz vor Thrombosen (und Aspirin als Schutz vor Endothelschäden) viel länger eingesetzt werden können, als bisher bekannt. S. Kuse