

Zeichnungen: © Birgit Heimbach

Links oben: Die Gefäße der Plazenta zeigen ein komplexes Transportsystem. Die Gefäße laufen sternförmig von der Nabelschnur weg und verzweigen sich in die Chorionzotten.

Rechts oben: Hellrot hervorgehoben ist das sauerstoffreiche Blut, das durch die Nabelvene zum Kind fließt.

Links unten: Auf medizinischen Abbildungen werden Venen, die normalerweise sauerstoffarmes Blut transportieren, immer blau dargestellt. Das verwirrt im Fall der Plazenta.

Rechts unten: Das Epithel der Nabelschnur setzt sich im glänzenden Amnion fort, durch das die Gefäße durchschimmern

Präeklampsie

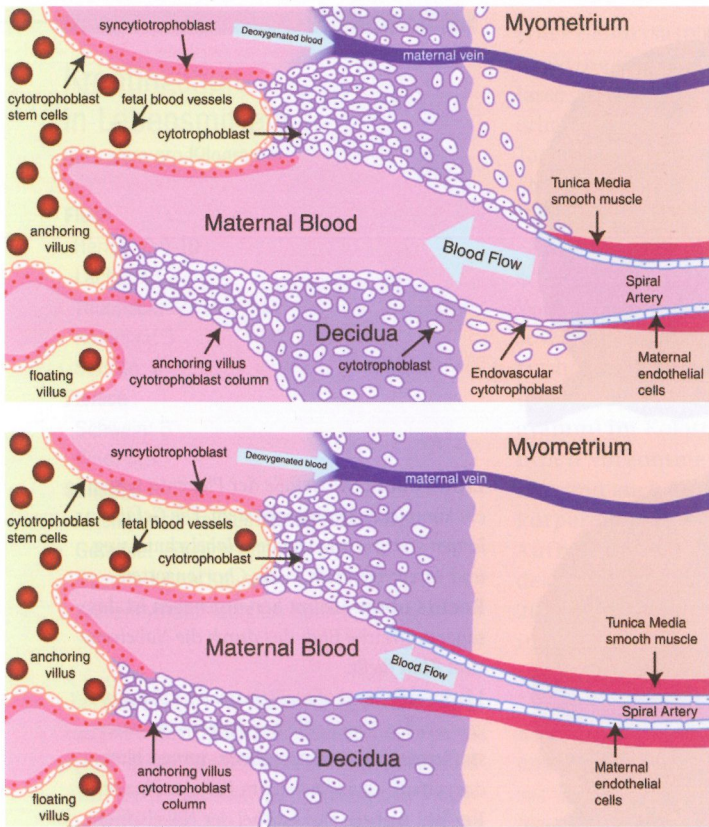
Eine Stoffwechselstörung?

Geht die Präeklampsie einer Stoffwechselerkrankung voraus oder bedingt sie eine solche? Steckt die Plazenta hinter diesem Krankheitsgeschehen? Oder wird der plazentare Stoffwechsel durch eine Präeklampsie beziehungsweise Gestose blockiert?

Und: Wie wirkt sie sich auf den Stoffwechsel des Kindes aus? > Birgit Heimbach

Oft heißt es, dass eine Gestose eine Stoffwechselerkrankung sei. Die Arbeitsgemeinschaft Gestose-Frauen schreibt zum Beispiel auf ihrer Internetseite, dass es viele Hinweise gebe, dass die Gestose durch akuten Nährstoffmangel entsteht. Deswegen würde sie auch immer wieder als „Stoffwechselstörung der Spätschwangerschaft“ bezeichnet.

Auch Prof. Dr. Stefan Niesert, Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Elisabeth-Krankenhaus Essen, schreibt von einem funktionellen Stoffwechselleiden. Laut Prof. Holger Stepan von der Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose e.V. hat die Präeklampsie (PE) nichts mit einer Stoffwechselstörung und Nährstoffmangel zu tun.



Entnommen aus: Circulation, 2011;123:2856-2869. © 2011 American Heart Association, Inc.

Oben: Normale Invasion des Trophoblasten und normale Durchblutung der Spiralarterien. Die Gefäßwände sind elastisch.

Unten: Mangelhafte Invasion des Trophoblasten und Versteifung der Spiralarterien. Die Synzitialknoten haben den durch eine Grunderkrankung vorgeschädigten Spiralarterien weitere Defekte zugefügt. Durch Reparaturmechanismen verkalken die Spiralarterien – der Blutdruck kann gefährlich ansteigen.

Sie sei vermutlich eine Fehlfunktion der Plazenta, die wiederum zu mütterlichen Organschäden (hauptsächlich Niere) und zur Unterversorgung des Fötus führe. Er findet den Ausdruck „funktionelles Stoffwechselleiden“ irreführend. Der Pränatalmediziner Dr. Andreas Brückmann aus Erfurt erklärt wiederum, dass Präeklampsie mit einer Stoffwechselstörung einhergehe, er würde sie jedoch nicht direkt als solche bezeichnen. „Meine Theorie ist, dass sich aus einer vorbestehenden, teilweise genetisch bedingten Gefäßwandstörung (Endotheldysfunktion) und paralleler Störungen im Stoffwechselsystem die PE entwickelt, was erklärt, dass Sport das metabolische Syndrom und damit das PE-Risiko senken kann.“

Risiko Adipositas

Es ist gesichert, dass Frauen, die an Adipositas oder gar Schwangerschafts-

diabetes leiden und somit an einem gestörten Stoffwechsel, ein größeres Risiko haben, an einer Präeklampsie zu erkranken. Die Oberärztin PD Dr. med. Juping Yuan erforscht im Labor der Geburtshilfe in der Uniklinik Uni Frankfurt daher molekulare Mechanismen, die im Zusammenhang mit Präeklampsie und Schwangerschaftsdiabetes stehen. Sie analysiert dabei Plazenten von Frauen, die an Gestationsdiabetes (GDM) erkrankt sind. Das klingt logisch. Die Plazenta selbst ist ein wichtiges Stoffwechselorgan. Vor allem in der Frühschwangerschaft synthetisiert sie Glykogen, Cholesterin und Fettsäuren, die den Fötus mit Energie versorgen. Die metabolischen Aktivitäten der Plazenta sind auch wichtig für den Transport von Gasen und Nährstoffen sowie für die endokrine Sekretion. Laut Prof. Dr. Henning Schneider, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde am Inselspital Bern, wirkt „die Plazenta durch die Freisetzung von Proteinen und Peptiden regulierend auf den maternalen Stoffwechsel. Stellvertretend für eine Vielzahl von Substanzen seien ein kleines Peptid namens 6 F und das plazentare Wachstumshormon (PLGH) genannt.“ In der Plazenta, die dem Stoffaustausch zwischen fetalem und mütterlichem Blut dient, wird heute von den meisten Wissenschaftlern die Ursache der PE

verortet. Überall wird intensiv nach den Ursachen geforscht und es werden sehr verschiedene Theorien aufgestellt.

Entstehen einer Präeklampsie

Die Trophoblasten, kindliche Zellen, wandern am Anfang der Schwangerschaft aus der Plazenta in die Gebärmuttermutter-schleimhaut der Mutter ein. Dort bewirken sie einen Umbau der Spiralarterien. Eine Theorie für das Entstehen einer PE besagt, dass die Invasion des Trophoblasten unzureichend ist und damit die Umwandlung und Größenzunahme dieser Arterien nicht ausreicht. Um eine Mindestversorgung des heranreifenden Kindes mit Nährstoffen und Sauerstoff zu gewährleisten, schüttet die Plazenta Moleküle in das Blut der Mutter aus, was ihren Blutdruck erhöht und dadurch die Blutzufuhr für den Fötus verbessert. Das kann sich zur massiven Bluthochdruckerkrankung oder Präeklampsie zuspitzen.

Dazu würden die Ergebnisse von Dr. Dr. Florian Herse vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch und Dr. Ralf Dechend von der Helios Klinik Berlin passen. Sie stellten fest, dass der Trophoblast der betroffenen Frauen vermehrt das Enzym CYP2J2 herstellt. Es ist an der Herstellung von Stoffwechselprodukten beteiligt, die unter anderem das Gefäßwachstum und den Blutdruck regulieren und als EETs (epoxyeicosatrienoic acids) bezeichnet werden. Sie aktivieren offenbar einen Stoff, der die Trophoblasten am Einwachsen in die Gebärmuttermutter-schleimhaut hindert.

Laut der Dissertation von Dr. Kathrin Drewes, die (2009) bei Prof. Dr. med. J. W. Dudenhausen schrieb, ist bei einer Präeklampsie der Stoffwechsel von Stickstoffmonoxid (NO) und dem Botenstoff cGMP wohl genetisch gestört, was zu einem NO-Mangel und zu einer reduzierten endothelabhängigen Vasodilatation führt. Eine für viele bahnbrechende Erkenntnis stammt von Prof. Dr. Ananth Karumanchi vom Beth Israel Deaconess Medical Center & Harvard Medical School in Boston. Danach spielen zwei Eiweiße, die von der Plazenta ausgeschüttet werden, eine wichtige Rolle bei der Präeklampsie: Der Placental Growth Factor (PlGF), ein sogenannter Angiogenesefaktor, sorgt dafür, dass Blutgefäße zur Plazenta wachsen. Sein Gegenspieler, das „soluble fms-like tyrosine kinase-1“ sFlt-1, ein lösliches Fragment des VEGF-Rezeptors-1, hemmt das Gefäßwachstum und bindet PlGF, so dass dieses nicht mehr

ZUVERLÄSSIG & LEISTUNGSSTARK

günstige **sterile**
Einmal-Instrumente
finden Sie
unter: **MEDELO**.DE

wirken kann. Bei der Präeklampsie liegt ein Überschuss an sFlt-1 vor, PlGF dagegen findet sich in geringerem Maße. Da bei einem Mangel an PlGF die Blutgefäße verengt sind, entwickelt sich bei der Mutter Bluthochdruck, das Hauptsymptom der Präeklampsie. Das führt angeblich zu einer schlechteren Durchblutung der Plazenta und somit häufig zu einer Unterversorgung des Fötus. Diese beiden Proteine sind die Schwerpunkte vieler neuer Forschungsansätze in Bezug auf die Präeklampsie. Huppertz warnt jedoch davor, sFlt-1 überzubewerten (siehe auch Seite 76).

Knoten im Blut

„Lange Zeit war man der Meinung“, so Huppertz, „dass eine zu geringe Invasionsdichte und Invasionstiefe der extravillösen Trophoblastzellen die Hauptursache für die Auslösung der Präeklampsie sei. Allerdings könne diese Hypothese nicht länger aufrechterhalten werden. Nur etwa ein Drittel aller Präeklampsiefälle weist pathologische Veränderungen der uterinen Arterien auf, während fast alle Fälle mit Wachstumsretardierungen (IUWR) gestörte Flüsse der uterinen Ge-

fäße offenbaren. Damit würde eher die IUWR eine Folge der Mangelinvasion sein und nicht die Präeklampsie. Zudem zeigen die Fälle, die bei gestörter Invasion eine IUWR ohne Präeklampsie entwickeln, keine Schädigungen des villösen Trophoblasten.“ Der Grazer Zellbiologe hatte sich die weiteren Differenzierungsvorgänge im vielkernigen (multinukleären) Synzytiotrophoblasten, dessen Zellkerne zu Milliarden über dem gesamten Zottenbaum der Plazenta liegen, näher angeschaut: Die gealterten Zellkerne werden in Synzytialknoten gesammelt. Im ersten Drittel der Schwangerschaft sind es noch wenige, da anfangs das Wachstum des Trophoblasten überwiegt. Mit zunehmender Oberfläche der Plazenta werden es immer mehr. Am Ende der Schwangerschaft sind es mehrere Gramm pro Tag. Die membran-umschlossenen, dichten Knoten werden abgeschnürt und ins maternale Blut abgegeben und in der mütterlichen Lunge zersetzt (phagozytiert). Normalerweise befinden sich also im mütterlichen Blut die Synzytialknoten nur zwischen Plazenta und Lunge. Bei einer PE befinden sich dagegen überall im mütterlichen Blut diese nekrotischen



Nachgefragt

Birgit Heimbach:

Selbst von Experten wird es recht unterschiedlich eingeschätzt, ob die Präeklampsie (PE) eine Stoffwechselerkrankung ist. Da parallel einige Stoffwechselstörungen auftreten, ist es vielleicht doch nicht so abwegig?

Prof. Dr. Berthold Huppertz:

Wenn Sie unter Stoffwechselstörung eine – auch erworbene – pathologische Abweichung von Stoffwechselvorgängen verstehen, dann kann das so vertreten werden. Klassischerweise liegt bei Stoffwechselstörungen ein genetisch bedingter Enzymmangel vor, was bei der Präeklampsie mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Trotzdem könnte man die Störungen, die die Mutter bei einer Präeklampsie durch Faktoren aus der Plazenta erfährt, zusammenfassend als Stoffwechselstörung beschreiben – wobei es sicherlich keine typische Störung ist.

Geht der PE meist schon eine Stoffwechselerkrankung voraus?

Die Henne-oder-Ei-Frage ist bisher nicht beantwortet! Zumindest bei eini-

gen Frauen wird vermutet, dass schon vor der Schwangerschaft ein subklinisches Problem bestanden hat, das durch den Stresstest Schwangerschaft dann zum Vorschein kam. Bei den Frauen, die nach der Präeklampsie eine Erkrankung ausprägen, kann heute noch nicht gesagt werden, ob diese nicht schon subklinisch vor der Schwangerschaft vorhanden war.

Wird der plazentare Stoffwechsel durch die PE beeinträchtigt oder blockiert?

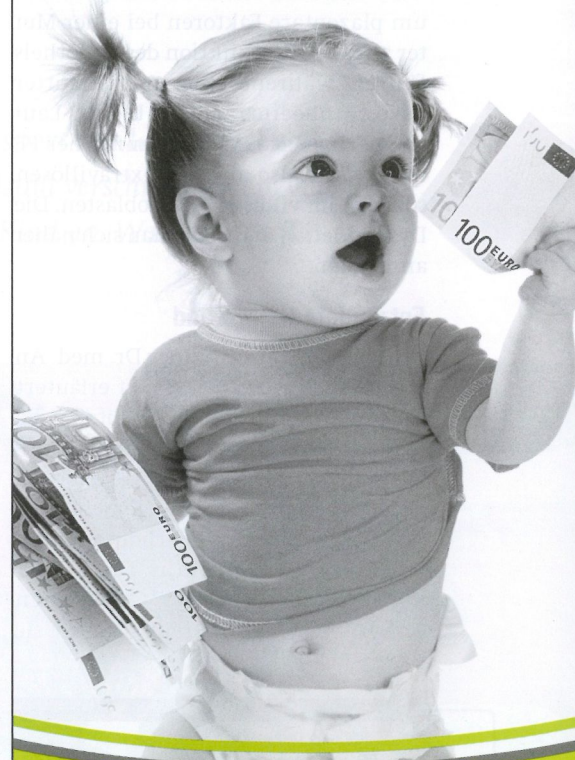
Das glaube ich eher nicht. Bei etwa 80 Prozent der Präeklampsien werden die Neugeborenen ohne irgendwelche Probleme geboren, auch zu klein sind sie nicht. Das spricht gegen eine Blockade des plazentaren Stoffwechsels. Anders ist es in den Fällen, bei denen die Präeklampsie mit einer fetalen Wachstumsrestriktion vergesellschaftet ist. Hier ist die Plazenta weitergehend gestört und könnte entsprechende Beeinträchtigungen aufweisen.

Nähere Angaben zu **Prof. Dr. Berthold Huppertz** finden sich im Bericht über den Gestose-Kongress auf Seite 76.








Mehr Zeit fürs Wesentliche!



Abrechnungsservice



Unsere Leistungen für Sie:

-  Rechnungserstellung, Zahlungsüberwachung, Mahnwesen und Korrespondenz
-  Poolabrechnung für Beleghebammen, Geburtshäuser etc.
-  Individuelles Berichtswesen mit statistischen Auswertungen
-  Keine Vertragsbindung!
-  Kein Mindermengenzuschlag!
-  Keine zusätzlichen Kosten zum normalen Abrechnungssatz → volle Kostentransparenz!
-  Persönliche Betreuung und Beratung bei Fragen zur Abrechnung und Ihrer "Schreibarbeit"

Haben wir Ihr Interesse geweckt?
Dann fordern Sie noch heute Ihre kostenlose Infomappe an.

Wir freuen uns auf Sie!

hebset KG
Krautgartenstraße 16
86845 Großaitingen
Tel. 0 82 03-95 98 85
Fax 0 82 03-95 98 84
e-mail: info@hebset.de
www.hebset.de

und zellfreien Trophoblastbestandteile, die nicht phagozytiert werden. Das würde zu einer endothelialen Dysfunktion führen, so der Wissenschaftler.

Eine Präeklampsie wird demnach ausgelöst, wenn die durch die Trophoblasten-Degeneration freigesetzten Knoten maternale Schutzmechanismen überfordern. Die weitere Forschung wird vielleicht schon bald zeigen, warum plazentare Faktoren bei einer Mutter zu einer Dysfunktion des Endothels führen, während eine andere Mutter davon unbeeinträchtigt bleibt. Laut Huppertz liegt bei Frauen mit einer PE die Ursache also nicht im extravillösen, sondern im villösen Trophoblasten. Die Dysregulation dort solle man sich näher anschauen.

Entzündete Gefäßwand

„Der Pränatalmediziner Dr. med. Andreas Brückmann aus Erfurt erläutert, warum diese maternalen Schutzmechanismen überfordert sein können: wenn die Gefäßwände bereits – oft genetisch bedingt – vor der Schwangerschaft gestört sind, etwa durch erhöhte Blutfette oder Diabetes mellitus. Der Körper repariert diese defekten Gefäßinnenwandzellen (Endothelzellen), damit sie

Signale an die Gefäßmuskulatur geben können, die die Arterien eng oder weit stellen und damit den Blutdruck regulieren. Bei fortwährender Schädigung und einher gehendem oxidativem Stress (siehe Seite 14ff.) wird jedoch Kalk eingelagert, die als Arteriosklerose oder Plaques bezeichnet werden. Nun können sich die versteiften Gefäße nicht mehr flexibel erweitern, um den Blutdruck zu senken. Der Blutfluss wird zu einem reißenden Strom und der Druck schädigt weitere Endothelzellen der Gefäßinnenwand. Auf solche gereizte Gefäßwände treffen nun die zirkulierenden Synzitialknoten. Die dadurch bedingte Plazentationsstörung führt zu einer erneuten massiven Ausschüttung von trophoblastären Partikeln in das mütterliche Blut, was die Gefäßendothelien weiter reizt und entzündet und zu den Symptomen der Präeklampsie führt.

Fetale Programmierung

Die generalisierte Störung der Mikrozirkulation bei der PE kann sich in ausgeprägten Fällen vor allem in lebenswichtigen Stoffwechselorganen wie Niere und Leber und Plazenta bemerkbar machen. Die Störungen in der Niere erklären manche damit, dass das in der Plazenta gebildete sFlt1 sich in den Nierenkörperchen an VEGF bindet und so auch hier dessen Wirkung hemmt, es kommt zur Proteinurie. Dasselbe passiere in der Leber (HELLP-Syndrom), im Gehirn (eklamptischer Anfall) und in der Plazenta (Plazentainsuffizienz). Als Folge einer Schädigung des Endothels und einer Veränderung der Blutzusammensetzung kommt es zu weiteren Störungen des Plazentastoffwechsels. Huppertz erläutert zwar, dass eine PE nicht direkt kausal mit einer IUWR zusammenhängt, aber dass sie häufiger zusammen auftreten (siehe „Nachgefragt“).

So eine intrauterine Wachstumsretardierung kann zu gravierenden Veränderungen im Stoffwechsel des Fötus führen, die postpartal anhalten und das Risiko für bestimmte chronische Erkrankungen wie koronare Herzerkrankungen und Insulinresistenz im späteren Lebensalter erhöhen (fetal programming).

Ein Aufholwachstum nach intrauteriner Retardierung geht auch im Erwachsenenalter unter anderem mit Adipositas einher. Die Insulinresistenz führt zur Entwicklung eines metabolischen Syndroms mit erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Typ-II-Diabetes und Atherosklerose.

Forschung weiterverfolgen

Die Hebammen Ans Luyben und Andrea Stiefel schrieben 2007 in dem Buch „Hebammenkunde“, dass eine PE bei Frauen aufträte, die eine gestörte Persönlichkeitsentwicklung hätten. Sie würden auch zu Perfektionismus neigen. Dass die Psyche tatsächlich den Blutdruck beeinflusst und es Frauen gibt, die aufgrund ihres Wesens beispielsweise zu Bluthochdruck neigen, bestätigt der Berufsverband Deutscher Internisten: „In Stresssituationen steigt ihr Blutdruck auf Grund des erhöhten Adrenalinausstoßes enorm an.“

Doch wie weit die Psyche tatsächlich mit Gefäßproblemen zu tun hat, sei dahingestellt. Wichtig ist, sich die neue Präeklampsie-Forschung anzuschauen, um Frauen nicht zu stigmatisieren. Huppertz warnt auf jeden Fall vor voreiligen Schlüssen. ○

Hinweis

Angaben zur Autorin finden sich auf Seite 22.

Literatur

- Geist, Ch.; Harder, U.; Stiefel, A.: Hebammenkunde – Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf. Hippokrates. Stuttgart (2007)
- Huppertz, B.: Das Epithel der Plazentazotten: Veränderung des Trophoblasten bei Präeklampsie. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. 2(2): 84–89 (2005)
- Huppertz, B.: Entwicklung der Plazenta: Bedeutendes Bindeglied. DHZ. 4, 18–23 (2013)
- Juch, H.: Teratologie: Forschung an der Plazentaschranke. DHZ. 4, 24–28 (2013)
- Moore, K. L.; Persaud, T.; Vidhya N.: Embryologie: Entwicklungsstadien – Frühentwicklung – Organogenese – Klinik. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH (2007)
- Schneider, H.: Die Geburtshilfe. Springer. Heidelberg (2004)
- Warning, J.C.; McCracken S.A.; Morris, J.M.: A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. Reproduction. Journal of the Society for Reproduction and Fertility. 141: 715–724 (2011)

Stoffwechsel bei Schwangeren

Der Körper benötigt für Wachstum und Lebensprozesse Energie und Bausteine für den Aufbau aller Körperbestandteile. Er bekommt sie über die Nahrung, die er so aufbereitet, um seine Organe ab- und umbauen zu können. Diese Stoffwechselvorgänge werden durch Enzyme, die der Körper aus Eiweißstoffen herstellt und die durch Hormone reguliert werden, katalysiert und beschleunigt. In der Schwangerschaft werden 20 Prozent mehr Stoffe aufgenommen, transportiert, umgewandelt und abgegeben als sonst. Der erhöhte Kohlenhydratstoffwechsel lässt den Blutzucker steigen, was zu einem diabetogenen Stoffwechsel führt; der vermehrte Eiweißstoffwechsel zieht eine positive Stickstoffbilanz nach sich. Ein gesteigerter Stoffwechsel findet auch im Wasserhaushalt statt. In der 30. Schwangerschaftswoche werden etwa 2.500 Milliliter Wasser pro Stunde zwischen Mutter und Kind ausgetauscht. Der Fettstoffwechsel zeigt eine Zunahme der Blutfette. Außerdem gibt es beträchtliche Veränderungen im Mineralstoffwechsel. Es wird vermehrt Kochsalz, Eisen, Kalzium, Phosphor aufgenommen.