

Kongressbericht

Radioonkologie

Auf dem gemeinsamen Kongress der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik wurden im Oktober 2000 in München neben anderen Themen Erfolg versprechende Daten zur lokalen Tumorkontrolle mit Hadronen, Konzepte zur optimierten Bestrahlungsplanung und die Strahlentherapie benigner Erkrankungen vorgestellt.

Hadronen als Option der Zukunft

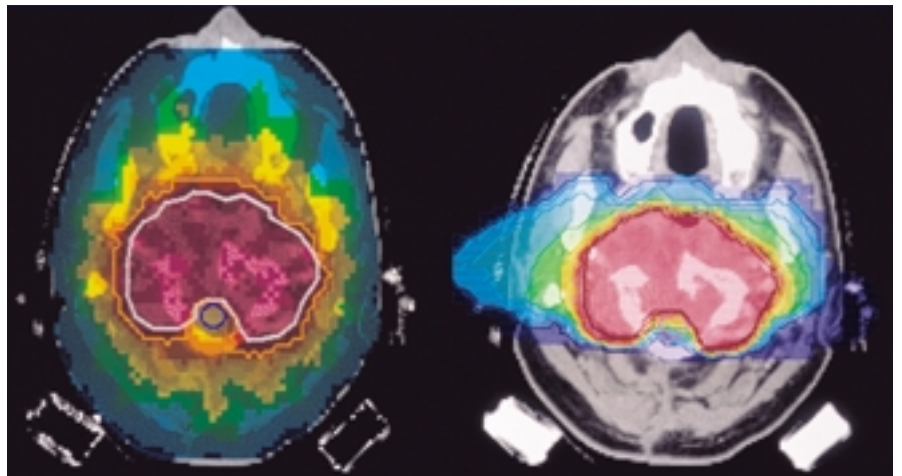
Bei herkömmlichen Strahlenarten lässt sich auch bei sorgfältiger dreidimensionaler Therapieplanung eine Mitbestrahlung gesunden Gewebes nicht ganz vermeiden. Mit Hadronen, also geladenen Teilchen, wie Schwerionen oder Protonen, kann aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften ein steiler Dosisabfall realisiert werden. Hadronen können ohne (zytotoxische) Abgabe von Energie eine längere Strecke durch das Gewebe zurücklegen und dann die Energie gebündelt auf engem Raum abgeben (*Abbildung*). Sinnvoll ist der Einsatz von Hadronen vor allem bei kleinen Zielgebieten wie Tumoren des Auges oder der Schädelbasis beziehungsweise in der Nähe des Rückenmarks. Bislang wurden weltweit an circa 20 Institutionen etwa 30 000 Patienten mit diesen Verfahren behandelt.

In einer prospektiven Studie der Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI), Darmstadt, in Zusammenarbeit mit der Universität Heidelberg wurden bislang 32 Patienten mit Chordomen oder niedrig malignen Chondrosarkomen der Schädelbasis mit Kohlenstoffionen bestrahlt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,5 Monaten wurde bei allen Patienten mit Chondrosarkom und bei 14 von 15 Patienten mit Chordom eine

lokale Tumorkontrolle erzielt, erläuterte A. Schulz-Ertner, Heidelberg.

Eine Protonen- oder eine kombinierte Protonen- und Photonentherapie wurde bei 29 Kindern mit Schädelbasistumoren unterschiedlicher Histologie durchgeführt. Bei den bösartigen Tumoren wurde eine lokale Kontrolle bei 60 Prozent der Chordome, bei 100

wahren. F. Witt, Münster, berichtete über 32 Patienten, bei denen eine postoperative Radiatio nach R1-Resektion durchgeführt worden war. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,5 Monaten war bei fünf Patienten das prostataspezifische Antigen (PSA) als Zeichen eines Rezidivs erneut gestiegen, ein Patient war an Me-



Dosisverteilung von Photonen (links) und Kohlenstoffionen (rechts) im Vergleich (mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. J. Debus, Heidelberg).

Prozent der Chondrosarkome und Rhabdomyosarkome und in 66 Prozent bei anderen Sarkomen erzielt. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 69 und 72 Prozent. Alle sechs Patienten mit gutartiger Histologie überlebten bislang, nur bei einem Kind trat ein Lokalrezidiv auf. Die Nebenwirkungen hielten sich in akzeptablen Grenzen, so E. Hug, Darthmouth, USA.

Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie

Bislang gibt es keine Richtlinien zur Behandlung von Patienten, bei denen nach einer radikalen Prostatektomie positive Schnittränder (R1-Resektion) nachgewiesen werden. Die adjuvante Strahlentherapie stellt hier eine Option dar, die kurative Chance zu

tastasen und ein weiterer an nicht durch Tumoren bedingter Ursache verstorben. Nach fünf Jahren ergab sich ein rezidivfreies Überleben von 72 Prozent. Bei keinem Patienten wurden relevante Nebenwirkungen (größer als Grad 2) beobachtet.

Auch bei Patienten die nach einer radikalen Prostatektomie wieder eine Erhöhung ihres prostataspezifischen Antigens (PSA) aufweisen und bei denen, falls keine Fernmetastasen nachweisbar sind, ein Lokalrezidiv überwiegend wahrscheinlich ist, gibt es keine standardisierten Behandlungsempfehlungen. Bei 83 Patienten mit PSA-Progression (ohne histologische Sicherung) wurde eine Strahlentherapie der Prostataloge (66 Gy) durchgeführt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten zeigten 56 von 83 Patienten (67 Prozent) einen PSA-Abfall auf Werte unter 0,5

ng/ml. Bei 29 von 51 Patienten (57 Prozent), die den Nadir erreichten, fiel das PSA in den Nullbereich. Ein erneutes Rezidiv trat bei vier dieser Patienten auf. Relevante Therapiekomplicationen traten nicht auf. Hieraus folgert *T. Wiegel*, Berlin, dass bei circa 60 Prozent der Rezidivpatienten durch eine Strahlentherapie eine kurative Chance eröffnet wird.

„Functional imaging“ optimiert Bestrahlungsplanung

Als technische Neuentwicklung stellte *T. Beyer*, Knoxville, einen Dual-Modality-Scanner vor, der in einer Schicht (bei entsprechend identischer Patientenlage) sowohl ein Positronen-Emission-Tomographie-Bild als auch eine CT-Aufnahme verfügbar macht. Probleme der Bildüberlagerung (Fusion), die bei Untersuchung des Patienten an verschiedenen Geräten mit möglichen Lagevariationen unvermeidbar sind, werden damit umgangen. Ein solches System war an 150 Patienten erfolgreich zum Staging und zur Therapiekontrolle bei unterschiedlichen Tumorerkrankungen eingesetzt worden. Neben der morphologischen Tumordarstellung durch die CT stehen so auch Informationen über die metabolische Aktivität und damit über die Vitalität des Tumors in der interessierenden Region zur Verfügung. Für die Zukunft können solche Bilder zur exakteren Definition des Zielvolumens und damit zur Verbesserung der Bestrahlungsplanung dienen.

Ein neuer PET-Tracer steht für die Darstellung von Meningeomen vor stereotaktischer Bestrahlung zur Verfügung, referierte *P. Hipp*, Heidelberg. Die Abgrenzung von Meningeomen kann in der Kernspin-Tomographie (MRT) bei duraler Beteiligung oder in enger Nachbarschaft zum Sinus cavernosus gelegentlich Schwierigkeiten bereiten. Meningeome tragen an ihrer Zelloberfläche Somatostatinrezeptoren, die mit einem PET-fähigen Tracer (68-Ga-DOTATOC) zur bildlichen Darstellung des Tumors genutzt werden können. In einer Pilotstudie wurden drei Patienten mit sechs Meningeomen vor stereotaktischer Strahlentherapie mit dem neuen Verfahren untersucht.

Bei drei Herden zeigte sich im PET eine zur MRT differente Tumorausdehnung. Derartige Zusatzinformationen können nach Korrelation mit den entsprechenden MR-Bildern die Bestrahlungsplanung optimieren.

Strahlentherapie benigner Erkrankungen

Als akzeptierte Indikationen zur Strahlentherapie benigner Erkrankungen gelten unter anderem:

- chronisch entzündliche Prozesse und degenerative Skeletterkrankungen (zum Beispiel Periarthritis humeroscapularis, Gonarthrose),
- hypertroph-hyperplastische Veränderungen, hier vor allem die Prävention von heterotopen Ossifikationen (zum Beispiel nach Totalendoprothese) und die Prophylaxe einer Restenose nach Angioplastie (zum Beispiel In-Stent-Restenose bei koronarer Herzerkrankung),
- endokrine Orbitopathie und (feuchte) altersbedingte Makuladegeneration.

Als Beitrag zur Qualitätssicherung wurden Richtlinien zur Aufklärung, Durchführung und Dokumentation der Bestrahlung sowie Empfehlungen zur Nachsorge und wissenschaftlichen Auswertung erstellt. Diese Bemühungen finden auf Initiative der Arbeitsgruppe „gutartige Erkrankungen“ auch auf internationaler Ebene statt, erklärten *O. Mücke*, Münster und *H. Seegenschmiedt*, Essen.

M. Blach, Hannover, erläuterte einen Ansatz zur Behandlung therapiereisistenter Organabstoßung nach Transplantation, bei dem eine komplette lymphatische Bestrahlung erfolgt. Bei acht Patienten wurden nach Herz-, Lungen- oder kombinierter Transplantation nach akuter (n = 3) oder chronischer (n = 5) Abstoßungsreaktion, bei der die immunsuppressive Therapie versagt hatte, alle Lymphknotenstationen bestrahlt. Bei keinem der behandelten Patienten kam es zu einer erneuten Abstoßungsreaktion. In allen Fällen trat als Behandlungsfolge eine Leuko- und Thrombopenie auf, die einmal zu einer Sepsis führte; sonst wurde die Strahlentherapie problemlos toleriert.

Neue Substanz zur Strahlensensibilisierung

In der radioonkologischen Forschung wird kontinuierlich nach Substanzen gesucht, die eine Strahlenwirkung an Tumorzellen verstärken, ohne vermehrte Nebenwirkungen an Normalgeweben hervorzurufen. Einen interessanten experimentellen Ansatz erläuterte *L. Plasswilm*, Tübingen: In vitro wurden humane Tumorzelllinien eines Mammakarzinoms, eines Glioblastoms, eines Pankreaskarzinoms und eines kolorektalen Tumors mit unterschiedlichen Konzentrationen des neu entwickelten Zytostatikums Ukrain behandelt.

Parallel wurden drei verschiedene Zelllinien von Fibroblasten mit der Substanz inkubiert. Die Strahlentherapie erfolgte jeweils mit Dosen von 1 bis 10 Gy. Im Gegensatz zur alleinigen Strahlentherapie zeigten kombiniert behandelte Tumorzellen eine bis zu 100-fache Reduktion des klonogenen Überlebens im Vergleich zu den Fibroblasten-Zelllinien, bei denen im Gegensatz dazu ein protektiver Effekt nachweisbar war. Sollte sich dieser Kombinationseffekt aus Radiosensibilisierung am Tumor und Schutz von Normalgewebiszellen in vivo reproduzieren lassen, stünde hier eine überaus interessante Therapieoption zur Verfügung.

Zufriedenheit der Mitarbeiter einer Palliativstation

Die Betreuung von Schwerstkranken stellt für das Personal eine besondere Belastung dar. Um diesen Aspekt näher zu beleuchten, wurden vom Team der Universitäts-Strahlentherapie in Kiel Eindrücke hinsichtlich einer seit kurzem bestehenden Palliativstation vorgestellt. Festgestellt wurde hierbei, dass bei ausgeglichener Arbeitsbelastung, das heißt einer dem erhöhten Zuwendungsbedarf der Patienten entsprechenden personellen Besetzung, eine hohe Arbeitszufriedenheit herrscht.

Bei Personalausfällen führt die erhöhte psychische und physische Belastung allerdings rasch zu Überforde-

zung. A. Goepfert, Kiel, stellt fest, dass unter den Voraussetzungen der Freiwilligkeit des Einsatzes einer fachkundigen Supervision und einer entsprechenden organisatorischen Entlastung die Einrichtung einer Palliativstation nicht nur von Patienten, sondern auch vom Personal als eindeutig positiv bewertet wird.

Bestrahlung von Melanomen sinnvoll

Melanome gelten als wenig strahlensensibel. Um die Effektivität einer Strahlentherapie bei diesem Tumor zu demonstrieren, stellte A. Feussner, Berlin, eine Studie mit 99 Patienten zur palliativen Bestrahlung von Melanometastasen vor. Dabei zeigte sich bei 16 Prozent eine Vollremission über fünf Jahre.

Bei neun Patienten mit palpablem Tumor war dieser bei Therapieabschluss klinisch nicht mehr nachweisbar, 41 Prozent sprachen auf die Bestrahlung mit einer Größenregredienz des Tumors oder einer Abnahme ihrer Beschwerdesymptomatik an. Bei zehn Prozent trat keine Befundänderung ein, nur vier Prozent wiesen eine Progression unter der Behandlung auf. Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass Melanome durchaus strahlenempfindlich sind und die Radiatio im Rahmen der Palliativbehandlung beim Melanom eine sinnvolle Therapieoption darstellt.

Priv.-Doz. Dr. med. Marie-Luise Sautter-Bihl
Klinik für Strahlentherapie
Städtisches Klinikum Karlsruhe
Moltkestraße 90
76133 Karlsruhe
E-Mail: strahlentherapie@klinikum-karlsruhe.de

DISKUSSION

zu dem Beitrag

Die Präeklampsie: Eine Endothelerkrankung?

Ansatzpunkte für eine kausale Therapie

von
Priv.-Doz. Dr. med.
Ernst Beinder
Dr. med. Wolfgang Frobenius

in Heft 41/2000

Fetus impulsgebend

Die pathogenetischen Mechanismen der Spätgestose sind ein immer noch ungelöstes Problem. Ob dem Endothel hier wirklich eine entscheidende Rolle zufällt, ist zumindest problematisch in dem Sinne, dass von dem Endothel die wesentlichen Impulse ausgehen. Die Tatsache, dass die Spätgestose bei Raucherinnen seltener als bei Nichtraucherinnen auftritt (5), spricht gegen eine zentrale Rolle der Gefäße. Bei der Gestoseproblematik darf das Denken nicht an der Plazentaschranke Halt machen. Welche physiologischen Mechanismen sich bei dem Fetus abspielen, wird in die Überlegungen kaum mit einbezogen.

Dass dem Kind die impulsgebende Rolle in dem Gestosegeschehen zukommt, zeigt die Tatsache, dass es bei einem Fruchttod beziehungsweise nach der Entbindung rasch zu einer Besserung der Symptomatik kommt. Das Kind ist nicht nur Opfer, sondern auch Nutznießer der Spätgestose: Das zeigt eine Untersuchung zur Abhängigkeit der Spätgestosehäufigkeit von dem Geburtsgewicht: In einem Sechstel der Fälle geht der Schwangerschaftshochdruck mit einer Wachstumsretardierung einher. Am seltensten findet sich die Gestose bei Geburtsgewichten zwischen 2 500 und 3 999 g. Oberhalb eines Geburtsgewichts von 4 000 g kommt es erneut zu einem Anstieg der Gestosehäufigkeit (7). Dieses zunächst widersprüchlich erscheinende Ergebnis ist durch Umstellungen im kindlichen und mütterlichen

Organismus unter der Gestose zu erklären (6, 7). Der fetale Kreislauf besteht aus zwei Anteilen, die funktionell parallel geschaltet sind. Der Körperkreislauf ist mit Gefäßnerven versorgt, während der Plazentakreislauf gefäßnervenfremd ist. Vasokonstriktorische Substanzen, die unter der Spätgestose bei der Mutter den Hochdruck verursachen (und über deren Existenz noch nichts Endgültiges bekannt ist), führen beim Feten zu einer Kreislaufumstellung. Bei erhöhtem peripheren Widerstand im Körperkreislauf wird der Plazentakreislauf auf Kosten des Körperkreislaufs vermehrt durchblutet.

In der Schwangerschaft kommt es in den Spiralarterien, die von der mütterlichen Seite her den Mutterkuchen versorgen, zu einer Rarefizierung von kontraktilelementen (1). Das führt im mütterlichen Kreislauf zu einer Verschiebung des zirkulierenden Bluts. Bei vermindertem Gefäßwiderstand wird die Plazenta auch auf der mütterlichen Seite besser durchblutet. Bei fetaler Wachstumsretardierung bleibt die Rückbildung der Gefäßmuskulatur aus (2). Die sich kontrahierenden Spiralarterien verschlechtern die Blutversorgung der Plazenta. In den meisten Fällen jedoch entspricht einer verstärkten Durchblutung der Plazenta auf der kindlichen Seite auch eine Verbesserung auf der mütterlichen Seite. Damit werden die funktionellen Reserven der Plazenta mobilisiert. Die Spätgestose ist so als ein Kompensationsmechanismus zu verstehen, der bei eingeschränkter Versorgung des Feten von diesem in Gang gesetzt wird.

Die Häufung der Spätgestose bei Erstgebärenden und Zwillingschwangerschaften, bei denen das uterine Gefäßsystem unzureichend an die Erfordernisse einer Schwangerschaft adaptiert ist, belegen diesen Mechanismus. Das große Kind überfordert mit seinem Wachstum die funktionellen Möglichkeiten der Plazenta. Bei der Wachstumsretardierung versagt dieser Mechanismus, weil es in den Spiralarterien zu einer Vasokonstriktion kommt. Als Folge der eingeschränkten Versorgung wird der Gestosemechanismus von dem Fetus weiter gesteigert. Im Sinne einer positiven Rückkopplung verstärkt sich damit die Gestosesymptomatik.

Klinische Beobachtungen bestätigen diesen Kompensationsmechanismus: Bei einer fetalen Wachstumsretardierung stirbt das Kind häufig nach Beginn einer blutdrucksenkenden Therapie ab, weil der Kompensationsmechanismus gestört wird. Das CTG zeigt im stillen Herzfrequenzverlauf Zeichen einer Zentralisation. Durch die Kontraktion der Gefäße wird der Kreislauf zu einem starren Rohrsystem mit konstantem Durchfluss. Dopplersonographisch zeigt sich die Zentralisation in der Erhöhung des Resistance-Index in Aorta und Nabelschnur und einem Abfall in der Arteria cerebri media als einem Gefäßgebiet mit wenig kontraktilen Elementen. Das empfindliche Gehirn wird bevorzugt durchblutet auf Kosten anderer Organe, welche die intrauterine Entwicklungsverzögerung postpartal ausgleichen. Klinische Folge dieser Kreislaufreaktion ist der „dysproportionierte“ Minderwuchs mit vergleichsweise großem Gehirn beziehungsweise Kopf bei Spätgestose im Gegensatz zu der „proportionierten“ Wachstumsverzögerung bei Nikotinkonsum (3), die Folge der toxischen Nikotinwirkung ist. Bei Raucherinnen ist die mütterliche Plazentadurchblutung nicht eingeschränkt (4). Der Kompensationsmechanismus ist bei kleinem Kind und daher günstiger fetoplazentarer Gewichtsrelation seltener notwendig. Bei der häufig unumgänglich notwendigen Behandlung der Spätgestose durch Blutdrucksenkung sollte beachtet werden, dass die fetalen Entwicklungsmöglichkeiten in gefährlicher Weise gestört werden.

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Bernd Warkentin
 Kreiskrankenhaus Lörrach
 Spitalstraße 25
 79539 Lörrach

Systemische Aspekte

In ihrem Beitrag verweisen die Autoren zu Recht auf die bedeutende Rolle, die der Störung der Endothelfunktion im Rahmen der Präeklampsie zukommt. Eindrucksvoll wird eine Vielzahl auf unterschiedlichen Systemebenen interagierender und sich in ih-

rer Wirkung teilweise gegenseitig verstärkender Signalmoleküle und Systemachsen aufgezeigt (zum Beispiel sympathisches Nervensystem, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, und plasmatisches Gerinnungssystem). Dies alles trägt dazu bei, eine Vorstellung zu entwickeln, wie komplex die Verhältnisse sich in vivo tatsächlich gestalten.

Angesichts dieser Verhältnisse ist es nicht überzeugend, die Präeklampsie zu einer Erkrankung im Wesentlichen des Endothels zu reduzieren. Wenngleich auch vieles noch wenig verstanden ist: Eine Flut von Daten belegt, der Präeklampsie liegt eine gravierende Störung ineinandergreifender neuroendokriner und neuroimmunologischer Prozesse zugrunde. Zahlreiche Untersuchungen sprechen dafür, dass die Schwangerschaft auch mit einer Modifikation des mütterlichen Immunstatus einhergeht (1, 2). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Blastozystenimplantation sowie der komplikationslose Schwangerschaftsverlauf abhängig sind von einer im kritischen maternofetalen Bereich stattfindenden Verschiebung des Th1-/Th2-Typ-Zytokinprofils zugunsten des antientzündlichen Th2-Typs (3).

Neben anderen Faktoren trägt Progesteron in Konzentrationen, die für den Erhalt der Schwangerschaft notwendig sind, durch Polarisierung der Immunantwort in Richtung Th2 im maternofetalen Bereich zu einer gewissen Form der Immuntoleranz bei (1, 4, 5). Mittlerweile besteht auch zunehmend Übereinstimmung, dass Östrogene, ebenso wie Progesteron, zellulär immunsuppressiv wirken (6, 7, 9). Die pathogenetisch bedeutsame Th1-Verschiebung in Fällen von Präeklampsie belegt auch der Nachweis eines Mangels an plazentarem IL-10, einem dominierenden Faktor der Th2-Polarisation. Es konnte nachgewiesen werden, dass der IL-10-Gehalt des Trophoblasten in Fällen von Präeklampsie signifikant niedriger lag, verglichen mit normal verlaufenden Schwangerschaften (2). Th1-Typ-Cytokinexpression führt über eine Abnahme der endothelabhängigen Vasodilatation (8), eine Förderung der Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Leuko- und Thrombozyten und schließlich einer Leukozytentransmigration zu einer umfangreichen Erkrankung des Endothels (2). Was den für

die Präeklampsieentstehung so bedeutsam eingestuften Mangel an endothelalem und dominierend vasodilatierend wirkendem Stickstoffmonoxid (NO) betrifft, so konnte in einer hochaktuellen Studie gezeigt werden, dass 17-beta-Estradiol durch Bindung an einen Östrogen-Oberflächenrezeptor neben einer NO-Freisetzung aus menschlichen Monozyten (10) auch die NO-Freisetzung aus humanen arteriellen Endothelzellen in der Zellkultur induziert (11).

Zusammengefasst lassen die bei der Präeklampsie ablaufenden Prozesse auf eine neuro-endokrin-immunologisch vermittelte, zunächst im Gebiet des Trophoblasten sich manifestierende zelluläre Immunreaktion vom Th1-Typ schließen. Diese geht, unter Beteiligung einer gestörten Endothelfunktion, einher mit einer anfänglichen Widerstandserhöhung im uterinen und renalen Strombett und führt im weiteren Verlauf, unter Ausweitung auf andere Organbereiche und unter Einbeziehung der an der Volumenregulation beteiligten Steuerungssysteme, zu den hämodynamisch und rheologisch fatalen Konsequenzen.

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Hansgeorg Kohlmann
 Grottenstraße 9
 22605 Hamburg

H'enrichment-Prinzip

Das Gefäßsystem der präeklampsischen Schwangeren ist sicher so pathologisch verändert wie es im Beitrag beschrieben wurde. Wie aber kommt es zu solchen Veränderungen bei jungen Frauen, die doch außerhalb der Schwangerschaft keine derartigen Gefäßläsionen zeigen?

Eine Theorie hierzu könnte das so genannte H'enrichment-Prinzip bilden. Das H'enrichment-Prinzip besagt, dass es besonders in der Schwangerschaft (aber auch in sehr geringem Maße außerhalb) zu einer Aktivierung der Fibroblasten durch die ansteigenden Östrogene kommt. Die Fibroblasten produzieren daraufhin nicht nur verstärkt kollagenes Bindegewebe, sondern auch mehr Proteoglykane um das Bindegewebe zu mas-

kieren. 1 g der Proteoglykane kann 1 kg bis zu 10 kg Wasser binden. Die Folge ist bei fast allen Schwangeren zu beobachten: mehr oder weniger Ausbildung von Ödemen im gesamten Körper. Diese Ödeme bilden nicht nur die Grundlage zur Auflockerung und Elastizität der Gewebe für den Geburtsvorgang. Weit wichtiger bilden sie ein Notfalldotter für die körpereigene Autotransfusion nach der Geburt. Da es unter beziehungsweise nach der Geburt immer zu einem Blutverlust von circa 200 bis 400 ml kommt, im Einzelfall (pathologische Plazentalösung, Risse et cetera) die Gebärende auch schnell ein bis zwei Liter Blut verlieren kann, und sich damit das Risiko für einen Blutverlustschock erhöht, hat die Natur Vorsorge getroffen. Unmittelbar nach Ausstoßung der Plazenta fallen die Östrogene steil ab, die Fibroblasten stellen ihre Kollagen- und Proteoglykanproduktion wieder auf Normalwerte um und das bisher durch die Proteoglykane festgehaltene Wasser kann nun postpartal in das durch Blutverlust entleerte Gefäßsystem zurückfließen und so die Orthostasen aufrecht erhalten. Leider hat eine übermäßige Ödembildung in manchen Organen auch eine fatale Wirkung. In den Gefäßen kommt es zu obigen Veränderungen, die zusammen mit Ödembildung in der Niere zur Hypertonie beziehungsweise Proteinurie führen und damit zum Circulus vitiosus des Verlustes des osmotischen Drucks im Gefäßsystem mit Verstärkung des Wasserausstroms ins interzelluläre Gewebe. In der Leber führt dies zu Leberzellschäden mit Transaminasenanstieg beziehungsweise Leberdystrophie, im Bauchraum zur Aszitesbildung. Ödeme im Gehirn führen schließlich zu eklampthischen Anfällen.

Dr. med. Johann Henrich
Johannesstraße 45
24143 Kiel

Schlusswort

Die bedeutende Rolle des Endothels in der Pathophysiologie der Präeklampsie ist unstrittig. Das maternale Endothel ist aber sicher nicht der Ausgangspunkt, sondern lediglich ein sekundäres Zielorgan der Erkrankung („two-stage model“ der Präeklampsie). Der Aus-

gangspunkt für die Entwicklung einer Präeklampsie ist noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen, aber vieles spricht für die Plazenta. Die Präeklampsie tritt nur auf, wenn eine Plazenta angelegt ist, während ein Fetus nicht notwendigerweise vorhanden sein muss, wie sich bei Molenschwangerschaften immer wieder beobachten lässt. Auch in den seltenen Fällen von fortgeschrittenen Extrauteringraviditäten mit Präeklampsie, bei denen nur der Fetus, aber nicht die Plazenta operativ entfernt werden konnte, wurde beschrieben, dass sich die Präeklampsie nach der Entbindung des Kindes nicht zurückbildete (3). Diese Beobachtungen sprechen dagegen, dass dem Kind eine impulsgebende Rolle bei der Präeklampsie zukommt, wie von Herrn Warkentin angenommen wird. Interessant ist sicherlich die von Herrn Warkentin angesprochene und in der Literatur immer wieder bestätigte Beobachtung, dass dem Rauchen eine protektive Bedeutung in der Entwicklung einer Präeklampsie zukommt (4). Eine neue Untersuchung findet sogar, dass je mehr und je länger eine Frau vor und in der Schwangerschaft raucht, desto seltener Präeklampsien auftreten (5). Dieser Befund ist umso erstaunlicher, als Frauen mit Gefäßerkrankungen im Rahmen von Diabetes mellitus, Kollagenosen und arterieller Hypertonie sowie bei Thrombophilien generell ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie aufweisen. Der Mechanismus der Präeklampsieprotektion durch das Rauchen ist vollkommen ungeklärt. Rückschlüsse auf die Pathogenese der Erkrankung lassen sich deshalb nicht ziehen; es muss auch nicht betont werden, dass die Risiken des Rauchens in der Schwangerschaft den möglichen Nutzen der Präeklampsieprotektion bei weitem überwiegen.

Auch eine übermäßige Ödembildung, wie von Herrn Henrich vermutet, kann die Pathogenese der Präeklampsie nicht in jedem Fall erklären: Gerade bei sehr schweren und früh auftretenden Präeklampsien bleibt sie nicht selten völlig aus. Zudem hat das Symptom „Ödem“ in der Diagnose der Präeklampsie heute nur eine untergeordnete Bedeutung.

Ein interessantes Konzept zur Ätiologie der Präeklampsie wird von Herrn Kohlmann beschrieben: 1986 wurden zwei unterschiedliche und sich gegenseitig hemmende Typen von T-Helferzellen (Th1 und Th2) entdeckt, die jeweils unterschiedliche Zytokine sezernieren (2). In der normalen Schwangerschaft werden von Plazenta und Dezhua vermehrt für Th2 spezifische Zytokine (zum Beispiel IL-10) gebildet, denen eine wichtige Funktion in der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zugesagt wird. Bei der Präeklampsie findet man erhöhte Serumspiegel an TNF- α , IL-6 und IL-2, die der Th1-Gruppe zuzuordnen sind und die vermutlich zu einem großen Teil in der Plazenta produziert werden. Diese Zytokine weisen eine oxidierende und endothelaktivierende Wirkung auf. Hamai et al. zeigten 1997, dass erhöhte IL-2 und TNF- α -Serumspiegel bereits vor der Manifestation von klinischen Symptomen der Präeklampsie nachweisbar sind (1). Somit könnte eine pathologisch veränderte Zytokinproduktion das Bindeglied zwischen der Plazenta als dem Ursprungsort der Erkrankung einerseits und der Endothelaktivierung mit der Folge des mütterlichen Syndroms „Präeklampsie“ andererseits sein.

Literatur

1. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Nishina H, Kozuma S, Mikami Y, Taketani Y: Evidence for an elevation in serum interleukin-2 and tumor necrosis factor- α levels before the clinical manifestations of preeclampsia. *Am J Reprod Biol* 1997; 38: 89–93.
2. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348–2357.
3. Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J: Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 310–313.
4. Xiong X, Wang FL, Davidge ST, Demianczuk NN, Mayes DC, Olson DM, Saunders LD: Maternal smoking and preeclampsia. *J Reprod Med* 2000; 45 (9): 727–732.
5. Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P: The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (6): 1407–1413.

Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Beinder
Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Universitätsstraße 21–23
91054 Erlangen
E-Mail: Ernst.Beinder@Gyn.Med.Uni-Erlangen.de