

5 Zusammenfassung

Bereits 1972 wurde bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen die inadäquate Umwandlung der Plazentabettgefäße nachgewiesen (Brosens et al. 1972). Die unzureichende endovaskuläre Trophoblastinvasion wird durch eine Störung der invasiven Potenz der extravillösen Trophoblastzellen bzw. eine überschießende mütterliche Abwehrreaktion erklärt (Pijnenborg et al. 1998). Die Ursachen der verminderten Trophoblastinvasion, die zu einer mangelhaften Dilatation der Spiralarterien führt und eine Kaskade biochemischer Prozesse auslöst, sind derzeit noch nicht bekannt. Verschiedene Arbeiten weisen auf die Expression der Rezeptoren der EGF-Familie in Trophoblastenpopulationen als entscheidende Glieder in der Regulationskette der physiologischen Plazentaentwicklung hin (Faxen et al. 1998; Reister et al. 1999). In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der EGF-Rezeptorexpression in villösem Trophoblasten und hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft besteht.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine retrospektive Fall-/Kontrollstudie gewählt. Insgesamt wurden alle vom 01.01.1996 bis 01.06.1998 wegen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung stationär behandelten 43 Frauen (SSW 25,4 – 40,5; Median 36) des Universitätsklinikums Benjamin Franklin erfasst. Die Kontrollgruppe bildeten 48 Patientinnen mit unauffälliger Schwangerschaft (SSW 21-41,6; Median 37). Von allen Frauen lagen Plazentapräparate vor. Die in Paraffin eingebetteten Plazentagewebeblöcke wurden immunhistochemisch bearbeitet. Nach entsprechender Vorbehandlung erfolgte die Inkubation mit Antikörpern für die Rezeptoren HER1 bis HER4. Die einzelnen Präparate wurden anonymisiert beurteilt. Ausgewertet wurde nach einem Immunreaktiven Score (IRS) der jeweiligen Rezeptoranfärbung der villösen Synzytiotrophoblasten und Zytotrophoblasten sowie der unterschiedlichen bindegewebigen Stromazellen. Die Homogenität der Färbungen wurde vorher separat beurteilt. In Bezug auf die einzelnen Zellpopulationen erfolgte eine semiquantitativ graduierte Einteilung in negative, schwache und starke Färbungen. Die Daten wurden über Microsoft Access und Excel aufbereitet und relevante Differenzen mit dem Chiquadrattest des Statistikprogramms SPSS bei einem Signifikanzniveau von 5% gesichert.

Die Untersuchungen der Expression von EGF-Rezeptoren in Plazentazotten von normalem Plazentagewebe und von Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ergaben folgende Ergebnisse:

- Alle vier Rezeptoren der EGF-Familie (HER1, HER2, HER3 und HER4) werden sowohl von gesunden Schwangeren als auch von Frauen mit hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft in villösen Trophoblasten exprimiert.
- Bei **gesunden** Schwangeren waren für HER1 in Synzytiotrophoblasten 98% starke und 2% schwache Rezeptoranfärbungen im Zytoplasma festzustellen und eine zu 100% apikal ausgerichtete Expression an der Zellmembran. 44% der Zytrophoblasten wiesen eine schwache Expression im Zytoplasma und in 42% eine gleichmäßige Zellmembranexpression auf. Auch für HER2 gelang der Nachweis mit jeweils 10% starken und schwachen Expressionen im Zytoplasma von Zytrophoblasten und einer gleichmäßigen Färbung von 19% an der Zellmembran. Synzytiotrophoblasten präsentierten in 98% streng apikal betonte Färbungen, im Sinne einer alleinigen Expression von HER2 in den Mikrovilli. Im Zytoplasma fand sich eine Expression von 98%. Für HER3 zeigte sich in Synzytiotrophoblasten eine ähnliche Ausprägung wie für HER1, mit 85% starker und 15% schwacher Expression im Zytoplasma, bei 100% gleichmäßiger Membranfärbung. In Zytrophoblasten war nur in 15% eine positive Membranexpression und in 15% eine schwache Zytoplasmaexpression bei sonst negativen Färbungen nachzuweisen. Die Zellkernfärbungen der Zytrophoblasten von HER1, HER2 und HER3 waren negativ. Das traf auch für HER3 bei SZT und für HER1 sowie HER2 in jeweils 98% zu.
- Deutlich verschieden präsentierte sich HER4 mit einer schwachen Zytoplasmafärbung von 17% und 87% positiven Kernexpressionen in Synzytiotrophoblasten, während sich in Zytrophoblasten 100% starke Zytoplasmafärbungen und in 79% schwache sowie in 19% starke Zellkernexpressionen zeigten. Die Zytrophoblasten wiesen in 100% und die Synzytiotrophoblasten in 98% eine gleichmäßige Membranexpression auf.

- **Gemeinsamkeiten** der villösen Rezeptorausprägung bei gesunden Frauen:
Für HER1 und HER3 wurden starke Expressionen im Zytoplasma der Synzytiotrophoblasten von 98% bzw. 85% nachgewiesen. Die Zellmembranfärbungen von HER1 und HER2 zeigten nur minimale Differenzen in der jeweils apikal ausgerichteten Rezeptorausprägung. Die überwiegend negative Zellkernexpression von HER1, HER2 und HER3 war allen Präparaten gemeinsam.
- In villösen Trophoblasten der Plazenten von **Frauen mit HES** wurde für HER1 in Synzytiotrophoblasten eine komplett positive Zytoplasmaexpression bei negativer Zellkerndarstellung und einer Zellmembranfärbung mit apikaler Ausrichtung in 96% gefunden. Synzytiotrophoblasten präsentierten HER2 in 98% und HER3 in 95% im Zytoplasma. Gleichzeitig wurden für HER2 in 98% apikale und für HER3 in 95% gleichmäßige Membranfärbungen nachgewiesen. In Zytotrophoblasten konnten für HER1 60% positive Rezeptordarstellungen im Zytoplasma gezeigt werden, bei nahezu komplett negativem Zellkern und einer gleichmäßigen Membranfärbung in 60%. HER2 präsentierte in 30% eine gleichmäßige Membranexpression und in 33% eine Zytoplasmafärbung. Ähnlich hohe Expressionen zeigten sich für HER3 mit einer positiven Färbung des Zytoplasmas in 35% und einer gleichmäßigen Membranfärbung in 35%.
- **Gemeinsamkeiten** der villösen Rezeptorexpression bei Frauen mit HES:
Die Synzytiotrophoblasten zeigten eine sehr ähnliche Rezeptorausprägung des Zytoplasmas für HER1, HER2 und HER3. In Synzytiotrophoblasten wiesen die Membranfärbungen von HER1 und HER2 überwiegend apikale Expressionen auf. Die Kernfärbungen von HER1, HER2 und HER3 waren für Synzytiotrophoblasten und Zytotrophoblasten in mehr als 95% negativ. Zytotrophoblasten zeigten für HER2 und HER3 eine sehr ähnliche Expression im Zytoplasma und an der Zellmembran.
- ❖ Die villöse Expression von HER4 bei gesunden Frauen und bei Frauen mit HES unterscheidet sich von allen anderen Rezeptoren der EGF-Familie. Insbesondere trifft dies für die positive Zellkernexpression zu. Es konnte eine statistisch ge-

sicherte, stärkere HER4-Kernexpression in Zytotrophoblasten ($p < 0,001$) und die geringere HER4-Kernexpression in Synzytiotrophoblasten ($p < 0,001$) bei Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen gegenüber dem Normalkollektiv nachgewiesen werden. HER3 wurde im Zytoplasma von Zytotrophoblasten der Frauen mit HES gegenüber der Kontrollgruppe stärker exprimiert ($p = 0,029$). Auch die Membranexpression der Zytotrophoblasten war für HER3 bei Frauen mit HES stärker ausgeprägt ($p = 0,029$). Alle anderen untersuchten Rezeptorausprägungen wiesen zwischen gesunden Schwangeren und Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen keinen statistisch gesicherten Unterschied auf.

Welche Bedeutung den nachgewiesenen Unterschieden der nukleären Expression von HER4 in ZT und SZT sowie der Zytoplasma- und Membranexpression von HER3 bei fortgeschrittenem Gestationsalter (Median von 37 SSW bei Gesunden bzw. 36 SSW bei Frauen mit HES) zuzumessen ist, ist schwierig zu beurteilen. In der Literatur fanden sich abhängig von der jeweiligen Schwangerschaftsdauer widersprüchliche Angaben zu den Rezeptoren der Epidermal Growth Factor-Familie. Um über die Ausprägung der Rezeptoren eine Beeinflussung der Trophoblastinvasion erkennen zu können, müssten weitere Untersuchungen der Expressionsmuster villöser Rezeptoren der EGF-Familie zum Zeitpunkt der interstitiellen (ab 8.SSW) und endovaskulären (ab 10.SSW) Invasion durchgeführt werden.