

1. Einleitung

1.1. Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE)

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (HSE) treten in Deutschland, laut Statistik der „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)“, bei 5-7% aller Schwangerschaften auf. Weltweit sind sie mit 12-22% eine der häufigsten Ursachen für die mütterliche Letalität und mit 20-25% der perinatalen Mortalität. Mehrere Organisationen, wie das American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), die Organisation of Gestosis und die International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (Cretti, 1989), haben Klassifizierungen dieser Hypertonieformen in der Schwangerschaft veröffentlicht, die grundsätzlich übereinstimmen und die alte klinisch orientierte Einteilung der EPH-Gestosen (Edema, Proteinuria and Hypertension) ablösen. Die 1986 veröffentlichte systematische Klassifikation der ISSHP beruht auf den klinischen Symptomen Hypertonie und Proteinurie und entspricht somit am besten dem heutigen Stand der Erkenntnisse über die Pathogenese und Symptomatik der HSE (Davey and MacGillivray, 1988, Retzke and Graf, 1994).

1.1.1. Definition der HSE

Eine HSE liegt vor, wenn bei einer zuvor normotensiven, nicht proteinuretischen Patientin, der diastolische Blutdruck bei einmaliger Messung ≥ 110 mmHg oder bei 2-maliger Messung im Abstand von 4 – 6 h ≥ 90 mmHg beträgt. Eine Gestationsproteinurie liegt bei Auftreten einer signifikanten Eiweißausscheidung $\geq 0,3$ g/l im 24 h Sammelurin, bei einer zuvor normotensiven, nicht proteinuretischen Schwangeren vor.

1.1.2. Einteilung der HSE

Ø **Gestationshypertonie:**

Hypertonie ohne Proteinurie, die erst nach der 20. SSW auftritt und nicht länger als 6 Wochen post partum anhält.

Ø **Präeklampsie:**

Gestationshypertonie und –proteinurie mit und ohne Ödeme. Beide Symptome treten erst nach der 20. SSW auf und bleiben längstens bis zu 6 Wochen post partum bestehen.

Ø **Sonderformen der Präeklampsie mit schwerer Verlaufsform:**

- **Eklampsie:** Tonisch, klonische Krampfanfälle.
- **HELLP-Syndrom:** Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, niedrige Thrombozyten (Hämolysis, Elevated Liverenzymes, Low Platelets).

Ø **Pfropfgestosen:**

Bei Patientinnen mit chronischer Hypertonie unterscheidet man 2 Formen:

Propfhochdruck: mit Verschlechterung der arteriellen Hypertonie ≥ 30 mmHg bzw. diastolisch ≥ 15 mmHg.

Propfeklampsie: Hinzutreten einer signifikanten Proteinurie.

1.1.3. Klinik der Präeklampsie

Klinisch manifestiert sich die Präeklampsie nach der 20. SSW mit Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg, 2 mal gemessen in einem Abstand von mindestens 6 h. Oder mit einem Anstieg des systolischen Drucks ≥ 30 mmHg oder des diastolischen Drucks ≥ 15 mmHg im Vergleich zu früheren Messungen. Dazu gehört eine Proteinurie $\geq 0,3$ g/l gemessen im 24 h Sammelurin. Hinweisend auf die Proteinurie kann ein positiver Befund beim Screening mit Urinstix (+) sein. Die Diagnose Präeklampsie ist dabei nur von dem gemeinsamen Auftreten dieser beiden klinischen Symptome abhängig (Rath, 1999).

Bei der körperlichen Untersuchung können sich rasch entwickelnde Ödeme vor allem im Gesicht und an den oberen Extremitäten in Kombination mit einer rapiden Gewichtszunahme > 2 kg/Wo richtungsweisend sein. Die Diagnose Präeklampsie ist allerdings unabhängig vom Auftreten von Ödemen, da diese auch während einer

normalen Schwangerschaft gehäuft beobachtet werden. (Rath, 1999, Retzke and Graf, 1994).

In der Sonographie kann ab der 24. SSW eine Wachstumsretardierung des Feten in Kombination mit farbdopplersonografisch nachweisbaren, bilateralen Notches im Bereich der Aa. Uterinae auffallend sein. Das könnte auf eine Widerstandserhöhungen im plazentaren Gefäßbett hinweisen. (Bower, et al., 1993, Campbell, et al., 1986, Harrington, et al., 1997, Klockenbusch and Steinhard, 1999).

Weiterhin können im Rahmen der Präeklampsie folgende Laborparameter pathologisch verändert sein (siehe Tabelle 1):

Parameter	pathologische Veränderung
Hämoglobin	> 14 g/dl
Hämatokrit	≥ 38 %
Erythrozyten	Anstieg
Thrombozyten	< 100 000 / μ l
→ein Abfall der Thrombozyten muß innerhalb weniger Stunden kontrolliert werden (Cave: HELLP-Syndrom mit DIG)	
S-GPT	Anstieg ↑
S-GOT	Anstieg ↑
LDH	Anstieg ↑
Bilirubin (indirekt)	≥ 1,2 mg/dl
Harnsäure i.S.	> 5 mg/dl
Eiweiß im Urin	> 0,3 g/24h
Fibrinogen	Abfall ↓
ATIII	< 70 %

Tabelle 1 Laborparameter bei Präeklampsie modifiziert nach (Faridi and Rath, 1999)

1.1.4. Klinik des HELLP-Syndroms

Die Sonderform der Präeklampsie, das HELLP-Syndrom, hat durch ihren schweren klinischen Verlauf eine besondere Bedeutung (Rath, et al., 2000, Rath, et al., 1992). Das HELLP-Syndrom kann auch ohne eine vorangehende Präeklampsie als Prodromalstadium bzw. ohne die beiden Hauptsymptome Hypertonie und Proteinurie, auftreten.

Beim HELLP-Syndrom sind bei 15-20% der Fälle keine Hypertonie, bei 5-15% der Fälle keine signifikante Proteinurie (Reubinoff and Schenker, 1991) und bei 15% der Patientinnen ist weder eine Hypertonie noch eine Proteinurie nachweisbar (Sibai, et al.,

1986). Dennoch muß bei 10-14% der Präeklampsiefälle mit einem sich entwickelnden HELLP-Syndrom gerechnet werden (Sibai, 1990). Bei 56-67% der Fälle können massive, generalisierte Ödeme festgestellt werden (Sibai, et al., 1986, Weinstein, 1985).

In der Literatur wurde erstmals 1922 über tödlich verlaufende Eklampsiefälle berichtet, bei denen im Verlauf Hämolysen und Thrombozytopenien auftraten. (Stahnke, 1922). Erst 1982 prägte Weinstein anhand der charakteristischen laborchemischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit diesem Krankheitsbild auftreten, den Begriff HELLP-Syndrom (Weinstein, 1982):

- Ø **H:** **h**emolysis
- Ø **EL:** **e**levated **l**iver **e**nzymes
- Ø **LP:** **l**ow **p**latelet **c**ount

Das HELLP-Syndrom manifestiert sich im Median in der 34. SSW, kann aber auch erst post partum auftreten, wobei die Morbidität in einzelnen Statistiken zwischen 4,7% (Rath, et al., 1992) und 31% (Sibai, 1990) stark schwankt.

Als klinisches Leitsymptom gilt der meist rechtsseitig betonte Oberbauchschmerz bzw. Schmerzen im Epigastrium (bei ca. 90% der Patientinnen). Er tritt häufig auch schon Tage vor Veränderung der klassischen Laborparameter auf (Rath, et al., 1992, Weinstein, 1982, Weinstein, 1985). Weiterhin kommen bei 45-86% der Schwangeren Übelkeit und Erbrechen hinzu (Sibai, et al., 1986, Weinstein, 1985).

Letztendlich kann die Diagnose HELLP-Syndrom aber nur anhand charakteristischer Veränderungen der Laborparameter gesichert werden:

1. Anstieg der Transaminasen:

sGPT im allgemeinem höher als sGOT.

2. Thrombozytopenie < 150 000/µl:

Charakteristisch ist ein rascher Thrombozytenabfall, innerhalb von Stunden.

3. Hämolyse:

Sie tritt in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung auf (Rath, et al., 1988), mit LDH ↑, indirektes Bilirubin > 1,2 mg/dl und Haptoglobin ↓ (empfindlichster Hämolyseparameter).

Schwerwiegende Komplikationen der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms als ihrer schwersten Verlaufsform sind:

- a. die vorzeitige Plazentalösung (20% der Fälle),
- b. akutes Nierenversagen (8% der Fälle),
- c. intrakranielle Blutungen (5% der Fälle),
- d. das Lungenödem (4,5% der Fälle) sowie
- e. die subkapsulären Leberhämatome, die durch Bagateltraumen (z. B. häufiges Erbrechen oder Husten) zur Leberruptur (1,5-1,8% der Fälle) führen können (Huskes, et al., 1991).

Als wichtige fetale Komplikationen sind neben der vorzeitigen Plazentalösung, die hohe Anzahl schwerer Plazentainsuffizienzen mit intrauteriner Wachstumsretardierungen (IUGR), zu beachten (Sibai, et al., 1986).

Insgesamt liegt beim HELLP-Syndrom die mütterliche Mortalität bei 3% und die kindliche Letalität bei 24% (Rath, et al., 1988, Reubinoff and Schenker, 1991).

1.1.5. Pathogenese der Präeklampsie

Die Präeklampsie ist charakterisiert durch eine allgemeine endotheliale Dysfunktion, bei der neben dem Endothel auch die Plazenta eine Schlüsselrolle in der Pathogenese einnimmt (siehe Abb. 1). Im Zentrum der Pathogenese steht die mangelhafte endovaskuläre Invasion extravillöser Trophoblasten (EVT), in die myometrialen Anteile der Spiralarterien des Uterus (Beck, 1992). Die folgende inadäquate Adaptation der Gefäße des Plazentabetts an den erhöhten Durchblutungsbedarf des graviden Uterus führt über eine plazentare Durchblutungsstörung zur Freisetzung zahlreicher Mediatoren mit Entwicklung einer generellen endothelialen Dysfunktion (Roberts, et al., 1989).

Durch eine Verschiebung des Thromboxan-Prostacyclin-Quotienten zugunsten des gefäßverengenden Thromboxans und anderen vasoaktiven Substanzen, kommt es zu

segmentalen Vasospasmen und zur Gerinnungsaktivierung (Übersicht bei (Friedberg, 1992). Daraus können sich je nach Schweregrad der Veränderungen Mikrozirkulationsstörungen mit Mikroangiopathien, Thrombozytopenien und Hämolysen bis hin zur disseminierten intravasalen Gerinnungsstörungen entwickeln (DIG, bei 4-38% der Fälle mit schweren Blutungskomplikationen) (Reubinoff and Schenker, 1991, Sibai, 1990). Geeignete Laborparameter, die schon frühzeitig eine mögliche Entwicklung hin zur DIG andeuten, sind in diesem Zusammenhang erhöhte D-Dimere, erniedrigtes AT-III und erniedrigtes Fibrinogen.

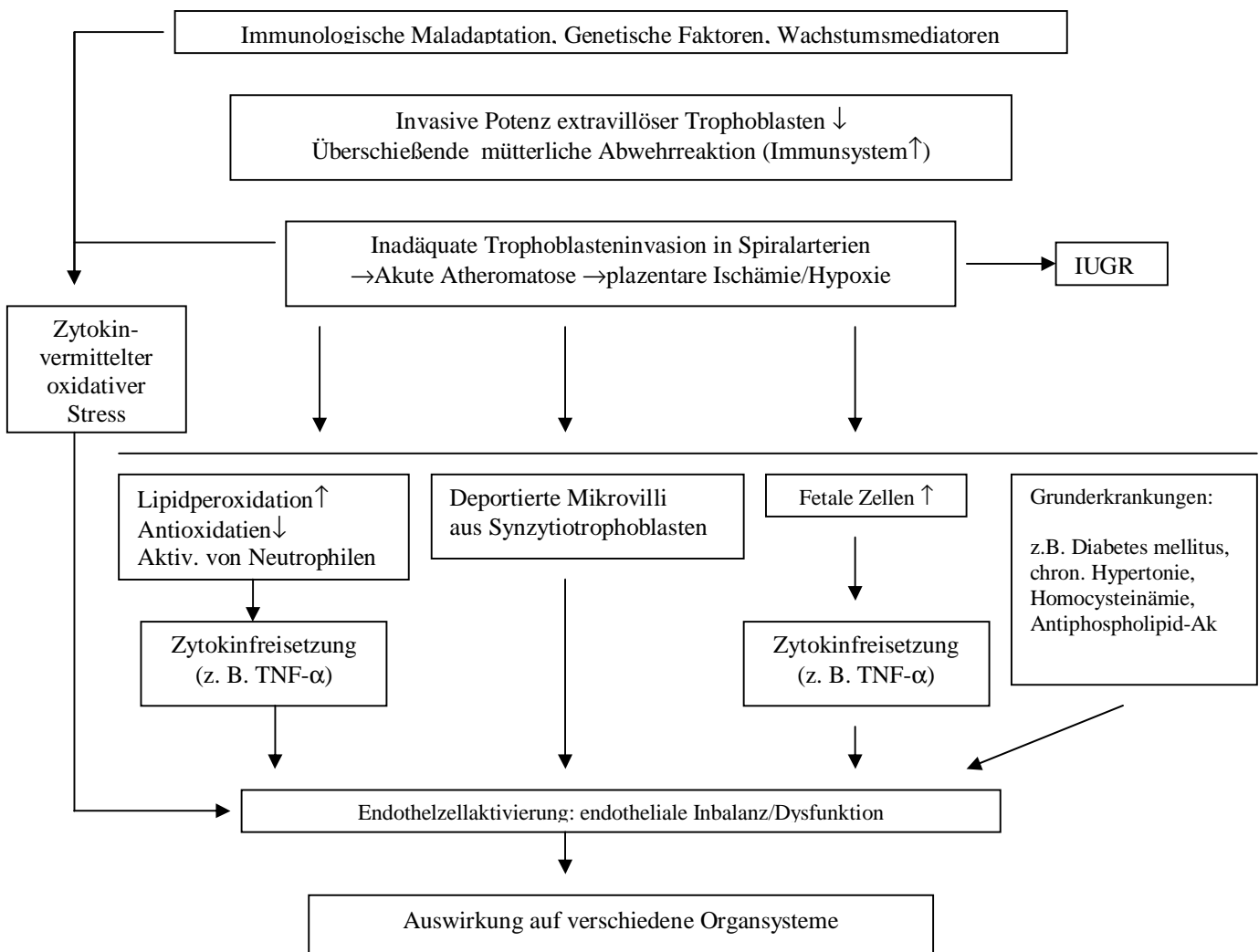


Abb. 1: Modell zur Pathogenese der Präeklampsie modifiziert nach (Rath, 1999)

1.1.6. Die gestörte Plazentation als Ursache der Präeklampsie

1.1.6.1. Aufbau der Plazenta

Als Trophoblast wird das extraembryonale Gewebe fetalen Ursprungs bezeichnet. Er wird in den villösen und den extravillösen Trophoblasten (EVT) unterteilt. Beide gehen aus einer gemeinsamen, proliferierenden Stammzelle, der Langhans-Zelle hervor, die ausschließlich im engen Verbund mit einer Basalmembran zu finden ist. Sobald sie diesen Kontakt verloren hat, differenziert sie sich bei Kontakt mit dem intervillösen Raum (IVR) zum villösen Trophoblasten. Ohne Kontakt zum IVR, differenzieren sie zum EVT. Der villöse Trophoblast umgibt das mesenchymale Zottenstroma und wird unterteilt in den nach außen zum intervillösen Raum liegenden Synzytiotrophoblasten und dem darunterliegenden Zytotrophoblasten (Vogel, 1996).

Die Invasion in das mütterliche Gewebe erfolgt durch die extravillösen Trophoblasten (EVT). Sie verankern die Plazenta im darunter liegenden Gewebe, dem Plazentabett, und sichern eine ausreichende plazentare Durchblutung. Je weiter sich der EVT dabei von der Basalmembran entfernt, umso mehr differenziert er sich (Benirschke and Kaufmann, 2000). Dabei entwickelt er sich vom Basalmembran nahen proliferativen EVT zum weiter distal gelegenen invasiven Phänotyp (siehe Abb. 4). EVT können innerhalb der Plazenta in der Chorionplatte (CP), den Zellinseln (CC), den Septen (S), den Zellsäulen (CC), der Basalplatte (BP) und den Spiralarterien (SP) gefunden werden (Benirschke and Kaufmann, 2000) (siehe Abb. 2).

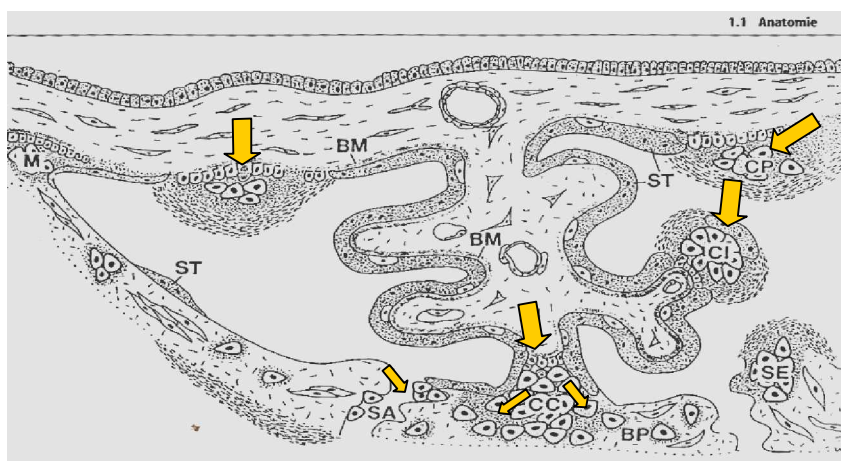


Abb.2: Lokalisation des extravillösen Trophoblasten innerhalb der Plazenta modifiziert nach

Benirschke und Kaufmann 1995, BM Basalmembran, ST Synzytiotrophoblast, CP Chorionplatte, SE Septen, CC Zellsäulen, BP Basalplatte, SA Spiralarterien, M Eihaut.

Bei einer normalen Schwangerschaft mit physiologischer Plazentation, erfolgt am Anfang des 2. Trimenons die Invasion extravillöser Trophoblasten in die myometrialen Wandschichten der Spiralarterien (Brosens, et al., 1967, Robertson, et al., 1986). Der Ersatz des Endothels der Spiralarterien in Verbindung mit einem Verlust der myometrialen und elastischen Gefäßwandbestandteile durch extravillöse Trophoblastenzellen (intraarterielle EVT), führt zu einer Weitstellung der Spiralarterien im Plazentabett. Durch die Adaptation der Gefäße, mit einer Vervierfachung des Gefäßdurchmessers und Verzehnfachung des Blutflusses (Brosens, et al., 1967), kann so der erhöhte Durchblutungsbedarf während der Schwangerschaft gewährleistet werden.

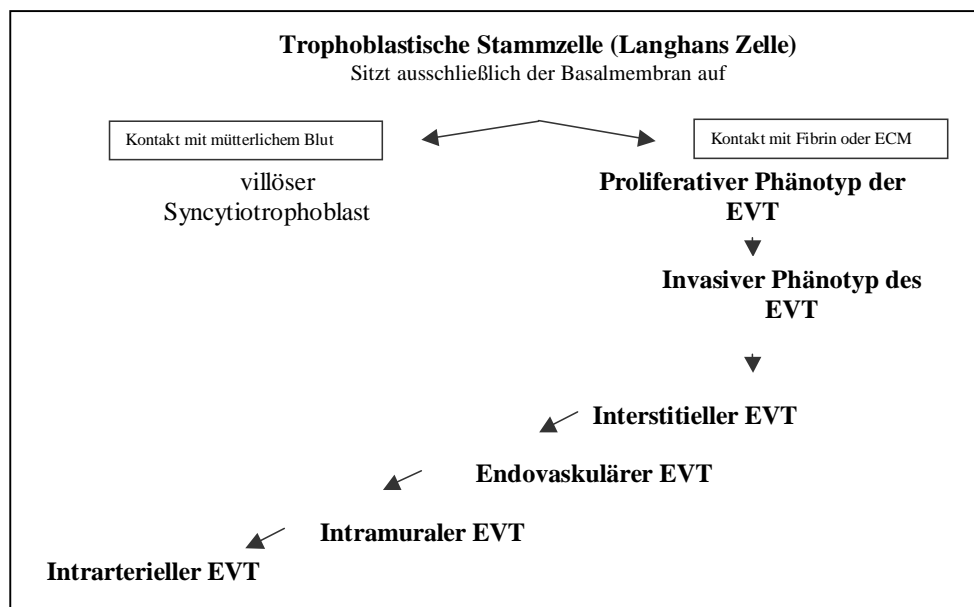


Abb.3: Weg der Trophoblastendifferenzierung (modifiziert nach Benirschke und Kaufmann 2000)

1.1.6.2. Pathologische Plazentation

Bei der Präeklampsie entwickelt sich dieser Plazentationsvorgang räumlich und zeitlich fehlerhaft. Er ist auf die dezidualen Anteile der Spiralarterien begrenzt. Dabei behalten die myometrialen Segmente der Spiralarterien ihre glatte Muskelschicht (Brosens, et al., 1972) (siehe Abb. 4). Diese Gefäße erreichen nur 40% des Durchmessers der Gefäße, die bei einer normalen Schwangerschaft beobachtet werden (Roberts and Redman, 1993).

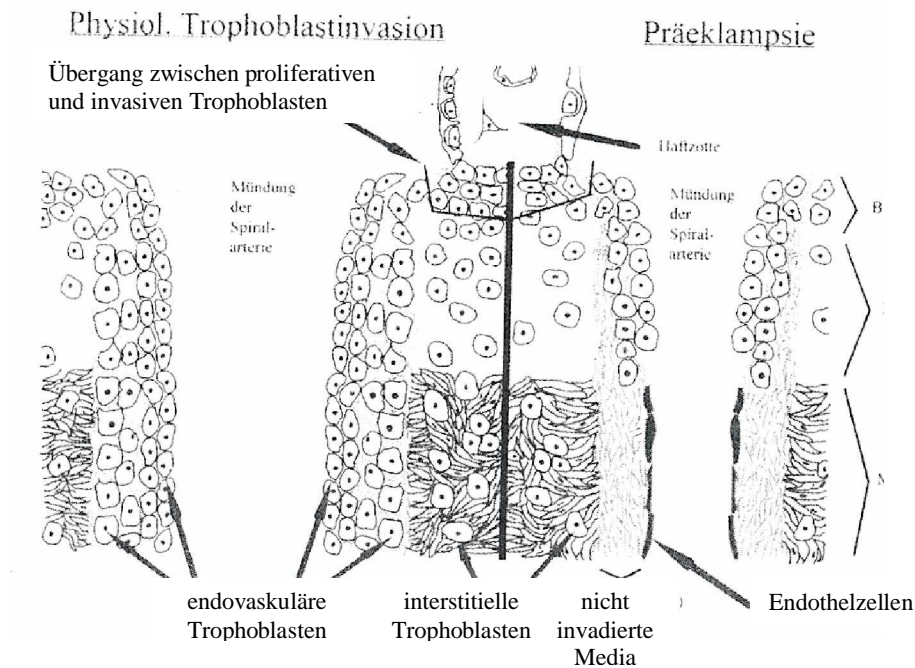


Abb.4: Darstellung des Plazentabetts mit Längsschnitt durch eine Spiralarterie bei physiologischer Trophoblasteninvasion und Präeklampsie modifiziert nach (Reister, 1998).

Einige dieser Spiralarterien sind durch Thrombozytenaggregate, Fibrin und fettgefüllte Makrophagen verschlossen. Es entstehen lokal nekrotisierende Läsionen mit Schaumzellinfiltraten bzw. eine akute Atheromatose, wie sie auch bei Arteriosklerose und bei Abstoßungsreaktionen gefunden werden (Beck, 1992, De Wolf, et al., 1975). Die daraus resultierenden Plazentainfarkte können zur chronischen Plazentainsuffizienz mit extremer Gefährdung des Feten durch intrauterine Wachstumsretardierung oder vorzeitige Plazentalösung führen. Diese pathologischen Veränderungen können schon sehr früh, zwischen der 18.-24. SSW, anhand von Dopplersonographien der Aa. uterinae nachgewiesen werden (Campbell, et al., 1986). Dabei sollte auf einen erhöhten Strömungswiderstand sowie einen verminderten uteroplazentaren Blutfluss geachtet werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein persistierender bilateraler Notch der Aa. uterinae in der 24 SSW mit einem 68-fach erhöhtem Präeklampsierisiko assoziiert ist (Bower, et al., 1993, Harrington, et al., 1997).

Zwischen der lokal in der Plazenta ablaufenden inadäquaten Trophoblasteninvasion und der sich daraus entstehenden generellen Endotheldysfunktion, konnte bis heute keine kausal-pathogenetische Verknüpfung durch einen zytotoxisch wirksamen Serumfaktor gefunden werden (Roberts, 1998).

Hypothetisch wird, infolge der akuten Atheromatose in der Plazenta, eine gesteigerte Lipidperoxidation mit Freisetzung von Sauerstoffradikalen angenommen. Sie verursacht den oxidativen Stress mit Inaktivierung des vasodilatorischen NO sowie der Verstärkung der Lipidperoxidation. Dieser Circulus Vitiosus führt schließlich zur Endothelzell dysfunktion mit Störung des Gleichgewichts zwischen vasodilatorischen, antiaggregatorischen Substanzen (PGI₂↓, NO↓) einerseits und vasokonstriktiven, aggregatorischen Substanzen (TXA₂↑, Angiotensin II) andererseits (Robinson, et al., 1979, Walsh, 1985, Wang, et al., 1991). Eine Übersicht über die bei der HSE wirkenden vasoaktiven Substanzen bietet Tabelle 2.

Vorwiegend vasokonstriktorische Substanzen	Aktivierung bei Präeklampsie
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	vermindert
Serotonin (5-HT)	erhöht
Thromboxan (TXA ₂)	erhöht
Endothelin	erhöht
Vorwiegend vasodilatorische Substanzen	Aktivierung bei Präeklampsie
Kinine	unbekannt
Prostacyclin (PGI ₂)	vermindert
NO (EDRF)	vermindert
Atrialer natriuretischer Faktor (ANF)	erhöht

Tabelle 2: Vasoaktive Substanzen und ihre Bedeutung bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Modifiziert nach Friedberg (Friedberg, 1992)

1.1.7. Ätiologie der Präeklampsie

Die Ätiologie der mangelhaften Trophoblasteninvasion, als Grundvoraussetzung für die Entwicklung einer Präeklampsie, ist bis heute unklar. Man vermutet, dass diese defekte Plazentation multifaktoriellen Ursprungs ist und von 3 Hauptkomponenten abhängt:

- Immunologische Mangelanpassung
- Genetische bzw. familiäre Prädisposition
- Wachstumsmediatoren

Wahrscheinlich entscheidet erst das Zusammentreffen mehrerer dieser Faktoren, ob eine Frau eine Präeklampsie entwickelt oder nicht (Übersichten bei (Rath, 1999, van Beck and Peeters, 1998) (Davison, et al., 2004).

1.1.7.1. Immunologische Mangelanpassung

Das Konzept für eine abnorme, mütterliche Immunantwort gegenüber den Trophoblasten basiert hauptsächlich auf epidemiologischen Studien (Übersicht bei (Dekker and Sibai, 1998). So scheint das Risiko eine Präeklampsie zu entwickeln, bei einer nachfolgenden Schwangerschaft mit demselben Partner, reduziert, wenn bereits eine unkomplizierte Erstschwangerschaft mit diesem Partner vorlag (Campbell, et al., 1985).

Der Mechanismus der normalen maternalen Immuntoleranz gegenüber dem fetalen Allotransplantat ist noch nicht hinreichend geklärt. Es wird vermutet, dass diese Immuntoleranz vermittelnde Wirkung durch ein spezielles Oberflächenantigen der MHC 1 Klasse, HLA-G, vermittelt wird, welches speziell auf der Oberfläche invasiver extravillöser Trophoblasten exprimiert wird (Ellis, et al., 1990, Kovats, et al., 1990). Unterstützt wird die Hypothese eines HLA-G-Defektes in der Pathogenese der Präeklampsie durch folgende Untersuchungen:

- Hara et al (1996) zeigten eine verminderte Expression des HLA-G Antigens auf der Oberfläche extravillöser Trophoblasten (EVT) bei Präeklampsiepatientinnen.
- In einer epidemiologischen Studie bei Afro-Amerikanerinnen, die ein erhöhtes HSE-Erkrankungsrisiko aufweisen, konnte ein signifikant erhöhter Polymorphismus vom HLA-G gezeigt werden (van der Ven and Ober, 1994).
- Alternativ wurde untersucht, ob eine verminderte maternale Produktion blockierender Antikörper zu einer mütterlichen Immunreaktion gegenüber der Trophoblasteninvasion führt (Sibai, 1991).
- Verschiedene Studien weisen auf eine generellen Aktivierung des Immunsystems, als wichtigen Faktor bei der Pathogenese der Präeklampsie, hin (Dekker and Sibai, 1998)

1.1.7.2. Genetische bzw. familiäre Disposition

Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass es eine familiäre Disposition gegenüber der Entwicklung einer HSE gibt (O'Brien, 1992). Erstmals wurde dieser familiäre Faktor 1961 beschrieben (Chesley, et al., 1968, Chesley, et al., 1961). Demnach betrug das Risiko einer Nullipara, deren Mutter an einer Präeklampsie erkrankt war, eine Präeklampsie zu entwickeln, 20-25%. Bei Erkrankung der Schwester stieg das Risiko sogar auf 35-40% an. Die Gesamtbevölkerung wies eine Inzidenz von 5-7% auf. Das entsprach einem 4-6-fach erhöhtem Risiko im Vergleich zu einer Schwangeren mit unauffälliger Familienanamnese (O'Brien, 1992).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass bestimmte hereditäre sowie erworbene Störungen der Blutgerinnung, die das Auftreten von Thrombosen begünstigen, auch prädisponierend für die Entwicklung einer HSE sind. Dazu gehören z. B. der Protein-S-Mangel, APC-Resistenz, Faktor-V-Leiden-Mutation und Hyperhomocysteinämie (Dekker, et al., 1995, Krauss, et al., 1998).

Auch andere systemische Erkrankungen sind mit einem erhöhten HSE-Risiko vergesellschaftet. So ist bekannt, dass das Risiko bei Diabetes mellitus für die Entwicklung einer Präeklampsie insgesamt zwischen 14 und 21% liegt und mit der Schwere und der Dauer der Erkrankung korreliert (Garner, 1995, Hanson and Persson, 1993). Das Risiko zur Entwicklung einer Propfgestose liegt bei diabetischer Nephropathie mit arterieller Hypertonie bei 30%, bei chronischer Hypertonie bei 25% sowie bei chronischen Nierenerkrankungen zwischen 20-25%. Eine aktuelle Zusammenfassung dieser Risikofaktoren zeigt Tabelle 3.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie	
1. Erstgebärende	2. Chronische Hypertonie
3. Alter über 40 Lebensjahre	3. Systemischer Lupus erythematodes
4. Mutter oder Schwester mit Präeklampsie	5. Protein-S-Mangel
6. Mehrlingsschwangerschaft	7. Hyperhomocysteinämie
8. Präeklampsie in der Vorschwangerschaft	9. Antikardiolipinantikörper
10. Diabetes mellitus	11. Antiphospholipidantikörper
12. Chronische Nierenerkrankung	

Tabelle 3: Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie modifiziert nach Steinhard und Klockenbusch (Steinhard, 1999).

1.1.7.3. Wachstumsmediatoren

Zahlreiche Zytokine, Wachstumsfaktoren bzw. deren Rezeptoren, aber auch Transkriptionsfaktoren und extrazelluläre Matrix-Proteinasen, wurden im Zusammenhang mit der Trophoblastendifferenzierung und -invasion untersucht (siehe Tabelle 4).

Wachstumsmediator		Literaturangabe
EGF	Epidermal growth factor	Hofmann et al 1992
EGF-R	Epidermal growth factor receptor	Mühlhauser et al 1993, Johki et al 1994a
TGF- α	Transforming growth factor- α	Pijnenborg et al 1998, Loke and King 1995, Lysiak et al 1993
HER-2	Human epidermal growth factor-2	Mühlhauser et al 1993, Jokhi et al 1994a
VEGF	Vascular endothelial growth factor	Ahmed et al 1995
TGF- β	Transforming growth factor- β	Loke and King 1995
PIGF	Placenta growth factor	Athanassiades and Lala 1998
CSF-1	Colony-stimulating factor-1	Hamilton et al 1995
MMP-1,-2,-3,-7,-9,-11,-14,-15	Matrixmetalloproteasen	Review Bischof et al 2000
ECM-R, $\alpha6\beta4$, $\alpha5\beta1$, $\alpha1\beta1$	Extracellular matrix receptor, Integrine	Review Damsky et al 1994

Tabelle 4: Beteiligte Wachstumsmediatoren bei der Proliferation und Differenzierung der Plazenta
(modifiziert nach Benirschke und Kaufmann 2000)

Die normale Entwicklung der Plazenta mit der Trophoblasteninvasion in das mütterliche Gewebe kann mit dem Wachstum maligner Tumore verglichen werden. Das invasive Wachstum der extravillösen Trophoblasten (EVT) am Anfang der Schwangerschaft wird schließlich mit zunehmender Dauer als nicht invasives, benignes Wachstum fortgesetzt (Ohlsson, 1989). In diesem Zusammenhang ist das Expressionsmuster von Wachstumsfaktoren der EGF-Familie und ihrer 4 Rezeptoren, als mögliche Regulatoren der Invasion, in Analogie zu tumorbiologischen Prozessen, von großem Interesse.

1.2. Die EGF-Rezeptor-Familie

Die Epidermale-Wachstumsfaktor-Rezeptor-Familie (EGF-R-Familie) der Typ-1-Rezeptor-Tyrosin-Kinasen umfasst vier verschiedene Rezeptoren: EGF-R/ErbB1/HER-1, ErbB2/HER-2, ErbB3/HER-3 und ErbB4/HER-4. Diese Membranrezeptoren und ihre

nachgeordneten zytoplasmatischen Signalpeptide bilden eine komplexe Signaltransduktionskaskade, die Zellproliferation, -überleben, -migration und – differenzierung vermitteln kann. Die veränderte Expression und Aktivität dieser Rezeptorfamilie spielt eine Schlüsselrolle bei der Entstehung und dem Wachstum von Tumoren (Yarden, 2001).

1.2.1. Tyrosin-Kinase-Rezeptoren: molekularer Aufbau

Man unterscheidet vier Klassen von Tyrosin-Kinasen-Rezeptoren mit ihren jeweils klassischen Vertretern (Yarden and Ullrich, 1988):

1. Der Epidermal Growth Faktor Rezeptor (EGF-R) steht für den Typ 1 der Tyrosinkinasen,
2. der Insulinrezeptor (IGF-R) für Typ 2,
3. der Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGF-R) für Typ 3 und
4. der Rezeptor für den Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF-R) für Typ 4 (siehe Abb. 6).

Die Typen 1, 3 und 4 liegen als Monomere, der Typ 2 dagegen als ein $\alpha_2\beta_2$ -Tetramer vor (Ullrich and Schlessinger, 1990). Tyrosin-Kinasen-Rezeptoren sind membranständige Glykoproteine. Sie besitzen einen ähnlichen Aufbau mit einer extrazellulären, ligandenbindenden Domäne, einer singulären, hydrophoben, transmembranären Region und einer zytoplasmatischen Domäne mit Tyrosin-Kinase-Aktivität. Im Gegensatz zu anderen Rezeptorproteinen sind sie selbst Enzyme, die sich durch Ligandenbindung autophosphorylieren und die direkt Zielproteine innerhalb der Zelle aktivieren können (siehe Abb. 5).

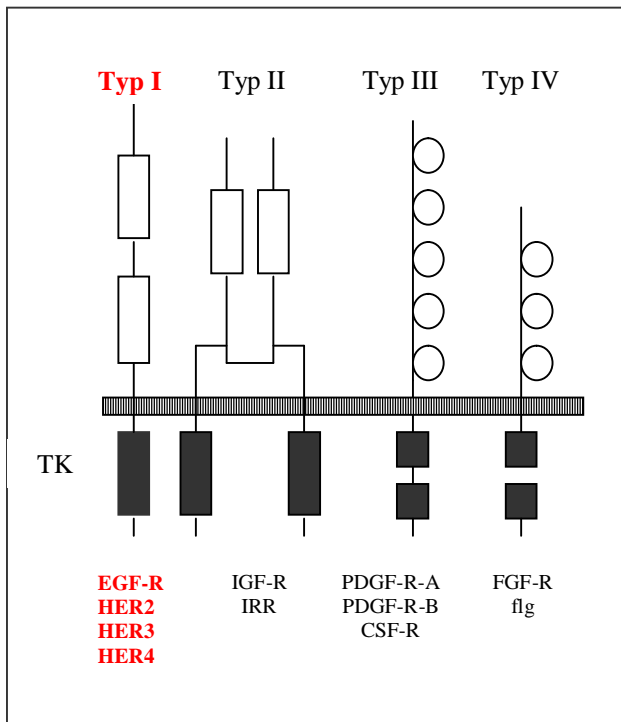


Abb.5: Schematische Darstellung der vier Klassen der Rezeptor-Tyrosin-Kinasen

modifiziert nach Yarden und Ullrich 1988

(Ullrich and Schlessinger, 1990)

Mehrere heute bekannte Onkogene leiten sich von zytoplasmatischen oder membranösen Tyrosin-Kinasen ab. Das virale Onkogen v-src des Rous-Sarkoma-Virus (RSV) zeigt z. B. starke Homologien mit dem zellulären c-src Gen, dass eine zytoplasmatische Tyrosinkinase kodiert (Parker, et al., 1981). Die virale src-Kinase braucht nicht mehr durch Rezeptor-Tyrosin-Kinasen aktiviert zu werden. Sie übermittelt permanente Wachstumssignale.

Das v-erbB-Onkogen des Vogel-Erythroblastose-Virus leitet sich vom Gen für den EGF-Rezeptor (c-erbB1) ab und ist eine permanent aktive membranöse Tyrosin-Kinase (Gilmore, et al., 1985).

In Neuroblastomen von Ratten wurde das neu-Onkogen entdeckt. Sein menschliches Gegenstück, das HER-2/neu, wird verstärkt in Tumoren exprimiert und gilt als negativer Prognosefaktor bei Brustkrebs (Bargmann, et al., 1986, Slamon, et al., 1989).

1.2.2. Tyrosin-Kinase-Rezeptor vermittelte Signaltransduktion

Die Signaltransduktion der EGF-Rezeptor Familie stellt ein komplex-verzweigtes Netzwerk dar (Yarden and Sliwkowski, 2001): Die Bindung eines Wachstumsfaktors am inaktiven monomeren EGF-Rezeptor führt zu dessen Dimerisierung. Dabei können sich

sowohl Homo- als auch Heterodimere formieren. Die Dimerisation erhöht die katalytische Aktivität der zytoplasmatischen Tyrosin-Kinase-Domäne und gewährleistet so die Auto- bzw. Kreuzphosphorylierung des Rezeptordimers (Schlessinger, 1988). Der aktivierte Rezeptor wird somit zur Bindung und Phosphorylierung von Effektorproteinen der Signaltransduktionskaskade befähigt. Die Signalproteine z.B. RAS, src, PLC γ 1, GAP, Grb2 u.a. erkennen den aktivierten Rezeptor durch konservierte Sequenzen, die man SH2-Domänen bezeichnet (Koch, et al., 1991, Margolis, 1992). Die anschließende Trennung des aktivierten Rezeptor-Signalkomplexes setzt die aktivierten Effektorproteine in das Zytoplasma frei, wo sie verschiedene Signaltransduktionskaskaden enzymatisch aktivieren (siehe Abb. 6), wie z. B:

- a. die Mitogen-aktivierte Protein-Kinase (MAPK),
- b. die Phosphoinositol-3-Kinase (PI3K),
- c. die antiapoptotische Kinase (Akt),
- d. die Proteinkinase C (PKC) u. a. (Schlessinger and Ullrich, 1992, Yarden and Sliwkowski, 2001).

Nachfolgend werden Transkriptionsfaktoren aktiviert, die wiederum durch Ein- oder Ausschaltung bestimmter Gene oder Gencluster eine Zellantwort auslösen.

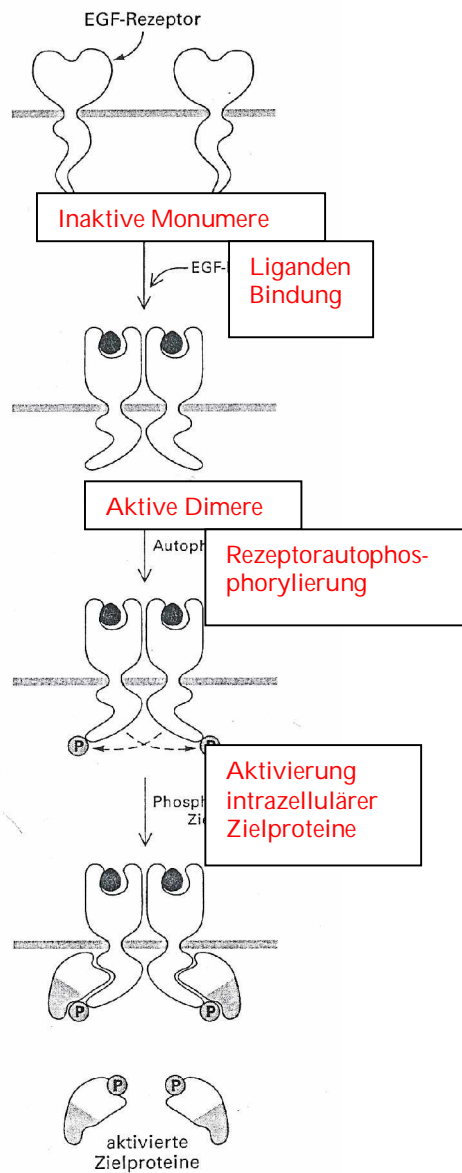


Abb. 6: Aktivierung am EGF-Rezeptor
(modifiziert nach (Schlessinger and Ullrich, 1992))

Die Bindung eines Liganden am EGF-Rezeptor führt zur Dimerisierung der inaktiven Rezeptormonomere und aktiviert dadurch dessen Tyrosinkinase an der intrazellulären Domäne. Das durch Autophosphorylierung aktivierte Rezeptor-Dimer kann wiederum Zielproteine binden und phosphorylieren. Die Zielproteine erkennen den aktivierten Rezeptor durch konservierte Sequenzen, die SH2 Domänen. Sie steuern die Proteine zu aktivierten Rezeptor-Tyrosin-Kinasen.

1.2.2.1. Netzwerk der Signaltransduktion an EGF-Rezeptoren

In höheren Lebewesen hat sich, im Gegensatz zum einfachen Fadenwurm *C. elegans*, dieser lineare Pfad der Signaltransduktion, zu einem reich verzweigten mehrschichtigem Netzwerk entwickelt. Die Vielfalt der biologisch möglichen Zellantwort wird durch in drei Ebenen interagierende Moleküle gesteuert (Yarden and Sliwkowski, 2001).

1.2.2.2. Rezeptoren und Liganden

+Die erste Schicht (input layer) umfasst die Rezeptoren und ihre Liganden. Eine Vielzahl verschiedener Liganden, beim Menschen mehr als 20, binden an den Mitgliedern der HER-Familie (siehe Abb. 7). Liganden am EGF-R/ErbB1/HER-1 sind z. B. die Wachstumsfaktoren EGF, $TGF\alpha$, Amphiregulin (AR), Epregulin (EPR), Betacellulin (BTC), HB-EGF. Die Liganden EPR, BTC, HB-EGF binden zusätzlich auch an HER-3 und HER-4, wohingegen Neureguline (NRGs) ausschließlich an HER-3 und HER-4 binden (Jones, et al., 1999). Für HER-2 konnte bis heute kein Ligand gefunden werden (Klapper, et al., 1999).

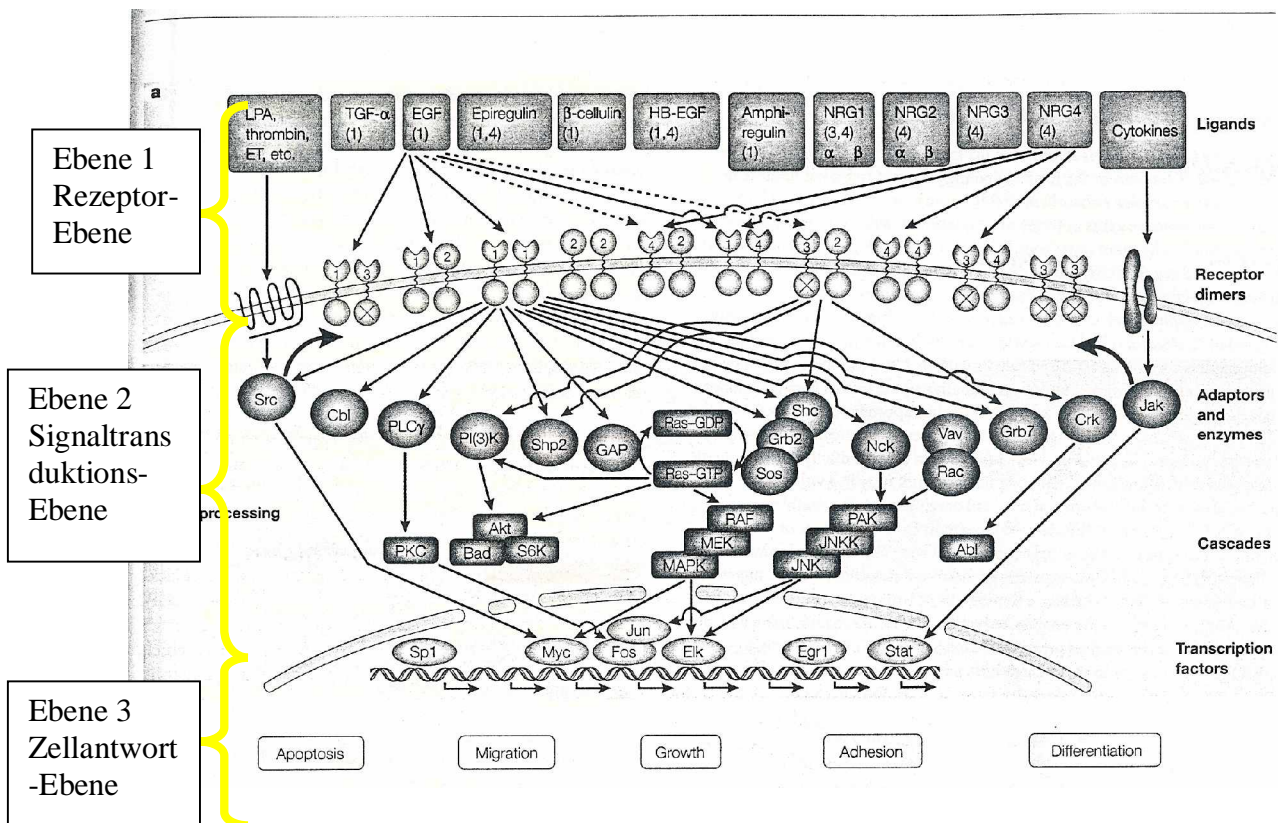


Abb.7: EGF-R Signaltransduktions-Modell modifiziert nach (Yarden and Sliwkowski, 2001): Das Modell der Signaltransduktion an den EGF-Rezeptoren umfasst ein komplexes Netzwerk aus 3 Ebenen. Den Input-Layer, die erste Ebene, bilden die Liganden und die zehn möglichen dimeren Rezeptorkombinationen. Zur Vereinfachung sind nur die spezifischen Bindungen von EGF und Neuregulin 4 dargestellt. Durch Phosphorylierung des Rezeptorpaars wird die zweite Ebene aktiviert, der Signal-Processing-Layer. Hier werden zytoplasmatische Adapterproteine und Enzymkaskaden eingeschaltet, die nachfolgend im Zellkern Transkriptionsfaktoren aktivieren und so auf der dritten Ebene zur Zellantwort, dem Outputlayer, führen.

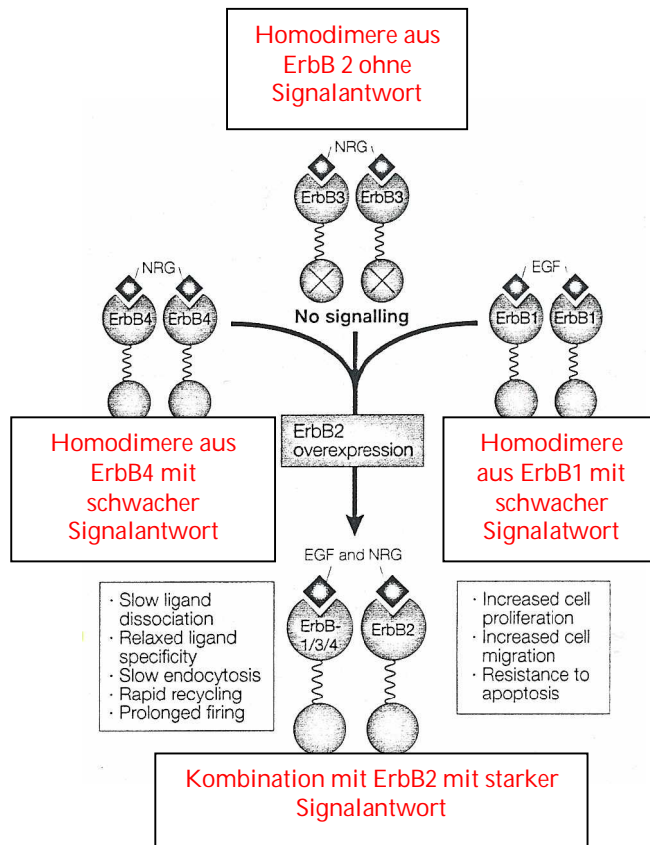


Abb. 8: Signaltransduktion an ErbB Homodimeren im Vergleich zu ErbB2 enthaltenden Heterodimeren. modifiziert nach (Yarden and Slivkowski, 2001)

Dargestellt sind die verschiedenen Rezeptorkombinationen. Liegt ErbB2 im Überangebot vor, so werden diese Heterodimere bevorzugt gebildet. Im Gegensatz zu Homodimeren, die entweder keine Signalantwort auslösen (Erb3) oder nur eine schwache Signalantwort hervorrufen (ErbB1 und ErbB4), führen ErbB2 Heterodimere zu einer verlängerten und verstärkten Signaltransduktion (rechts) und der daraus bedingten Zellantwort (links).

Der Prototyp der Typ-1-Rezeptor-Tyrosin-Kinasen ist der EGF-R/ErbB1/HER-1 (Wells, 1999). Die anderen HERs unterscheiden sich funktionell vor allem in ihrer Tyrosinkinaseaktivität und ihrer Ligandenspezifität (Yarden, 2001). Für HER-2 konnte zwar noch kein Ligand gefunden werden, dafür besitzt er eine konstitutiv aktive Tyrosinkinase (Klapper, et al., 1999). Die Tyrosinkinase von HER-3 ist inaktiv (Guy, et al., 1994). Von HER-4 existieren 4 verschiedene Isoformen, die sich in ihrer juxtamembranären oder carboxyterminalen Einheit unterscheiden und somit auch unterschiedliche Tyrosinkinaseaktivität besitzen (Junttila, et al., 2000).

Weder isolierte HER-2 noch isolierte HER-3 können Signale weiterleiten. Bei der Modulation der Signalantwort spielt also die Rezeptorkombination eine große Rolle. Obwohl die vier HERs somit insgesamt zehn mögliche homo- oder heterodimere Kombinationen bilden können, formieren sich bevorzugt Heterodimere mit HER-2 (Graus-Porta, et al., 1997, Tzahar, et al., 1996) (siehe Abb. 8).

Generell sind Monomer vermittelte Signale relativ schwach. Während Heterodimere und speziell solche, die HER-2 enthalten, viel stärkere Signaltransmitter sind (Yarden, 2001). Dabei hängt die Wahl des korrespondierenden Partners eines Liganden besetzten Rezeptors auch vom Liganden ab (Jones, et al., 1999, Tzahar, et al., 1997).

1.2.2.3. **Signalverarbeitung und Zellantwort**

Als nächste Ebene der Signaltransduktion folgt die Ebene der Signalverarbeitung (Signal-processing-layer) (Yarden and Sliwkowski, 2001). Sie beinhaltet Kaskaden von Adapter- und Effektorproteinen. Ihre spezifische Aktivierung ist sowohl abhängig vom Liganden als auch vom Partner im Rezeptorpaar (Olayloye, 1998). Durch die Phosphorylierung der Rezeptorenpaare in der ersten Ebene entstehen Bindungsstellen für zytoplasmatische Adapterproteine (Phosphotyrosin-bindende-Proteine wie z.B. RAS, Shc u. a.). Diese Komplexe wiederum aktivieren spezifische zytoplasmatische Enzymkaskaden (Effektorproteine), wie die Mitogen-activated-protein-kinase (MAPK), die Phosphoinositol-3-Kinase (PI-3-K), die Proteinkinase C (PKC) u.a.. Die Enzymkaskaden regulieren wiederum im Zellkern zahlreiche Transkriptionsfaktoren, die spezifische Transkriptionsprogramm ausführen.

Als letzte Ebene der Signaltransduktion steht die Ebene der eigentlichen Zellreaktion (output layer) mit den biologischen Prozessen: Zellwachstum, Differenzierung, Migration, Adhäsion und Apoptose (Yarden and Sliwkowski, 2001). Sie hängt von der Zelle, ihrer Umgebung, vom spezifischen Liganden und vom Rezeptordimer ab. So haben homodimere Rezeptoren weniger mitogene und transformierende Eigenschaft als solche, die HER-2 enthalten (Yarden, 2001). Das Rezeptorpaar mit der stärksten mitogenen und transformierenden Aktivität ist das HER-2/HER-3-Heterodimer (Alimandi, et al., 1995, Wallasch, et al., 1995). Dieser Rezeptorkomplex verstärkt auch nach Ligandenbindung die Zellmotilität (Chausovsky, et al., 2000). Komplexe mit HER-4, der in verschiedenen Isoformen existiert, beeinflussen eher die zelluläre Chemotaxis, Proliferation und Differenzierung (Carpenter, 1999).

Das Signal am EGF-R wird durch Endozytose des Rezeptor-Liganden-Komplexes beendet (Yarden, 2001). Der Inhalt dieser Endosomen wird in Lysosomen weiter abgebaut oder recycelt, d. h. die Rezeptormonomere werden erneut an der Zelloberfläche exprimiert und stehen damit erneut der Signaltransduktion zur Verfügung (Carter and Sorkin, 1998, Sorkin, 2000).

Dabei ist auch hier die Kombination der Rezeptordimere dafür entscheidend, welcher Weg eingeschlagen wird. Dieser Vorgang wird als Rezeptor-Trafficking beschrieben (Carpenter, 2000). Ist die ubiquitäre Cbl Ligase im Liganden-Rezeptor-Komplex in den frühen Endosomen vorhanden, so werden diese lysosomal abgebaut (Levkowitz, et al.,

1998). HER-1 Homodimere sind sehr stabil und bleiben an Cbl gebunden. Das Rezeptorpaar wird somit abgebaut. Im Gegensatz dazu sind Heterodimere mit HER-2 weniger stabil. Cbl dissoziiert in den frühen Endosomen vom Rezeptorkomplex weg und HER-2 wird erneut an der Zelloberfläche exprimiert (Lenferink, et al., 1998).

Wie bereits erwähnt spielt HER-2 eine dominante Rolle innerhalb der HERs. Heterodimere Komplexe mit HER-2 senden sehr starke Signale: Sie sind besonders stabil an der Zelloberfläche. Liganden dissoziieren vermindert wieder ab. Die Rezeptoren verbleiben länger an der Zelloberfläche. Die Endozytoserate ist vermindert und sie werden nach Endozytose recycelt, anstatt abgebaut (Carpenter, 2000, Lenferink, et al., 1998). HER-2 und auch die anderen Rezeptoren wurden deshalb verstärkt im Zusammenhang mit Tumoren, v. a. mit Brustkrebs, untersucht (Gullick, 2001).

1.2.3. Biologische Funktion der EGF-Rezeptoren

Die meisten Untersuchungen über die physiologischen Funktionen des HER-Netzwerks fanden an knockout und transgenen Mäusen statt (Yarden, 2001). Sie haben gezeigt, dass EGF-Rezeptoren eine große Rolle bei der Säugetierentwicklung spielen. Mäuse, denen HER-1 fehlt haben eine fehlerhafte Entwicklung epithelialer Organe, der Augenöffnung und des Wachstums der Zähne (Miettinen, et al., 1995). Weitere Untersuchungen haben gezeigt, dass HER-1 die Proliferation und Differenzierung von epithelialen Komponenten der Haut, Lunge, Pankreas und des Gastrointestinaltraktes fördert. Mesenchymale Wachstumsfaktoren wie z.B. TGF- α , TGF- β und Neureguline regulieren wahrscheinlich diesen Prozess. Mäuse, die kein TGF α exprimieren, weisen interessanterweise den gleichen Phänotyp mit abnormal entwickelter Haut, Haaren und Augen auf (Luetteke, et al., 1993).

Neureguline und ihre Rezeptoren (HER-2, HER-3, Her-4) hingegen sind an der Entwicklung von Nerven und ihren Zielzellen, wie z. B. Muskel-, Glia- und Schwannzellen, involviert. Sie sind essentiell bei der Entwicklung des Herzens und des Nervensystems (Burden and Yarden, 1997)

1.2.4. Expression der EGF-Rezeptoren im Plazentagewebe

Mitglieder der EGF-Rezeptor-Familie wurden auch in der Plazenta auf ihre Rolle bei der physiologischen Trophoblasteninvasion untersucht (Benirschke and Kaufmann, 2000). So konnte gezeigt werden, daß der EGF-R/HER1 nur von proximal zur Basalmembran gelegenen EVT, zusammen mit dem Proliferationsmarker Ki67, exprimiert wird. Der weiter distal gelegene, ins mütterliche Gewebe invadierte EVT, ist negativ für HER1 und Ki67. Er exprimiert aber HER2 und charakterisiert somit den invasiven Phänotyp des EVT (Jokhi, et al., 1994, Muhlhauser, et al., 1993).

EGF, der am besten untersuchte Ligand des EGF-R, ist ein potentes epitheliales Mitogen (Carpenter and Cohen, 1979). Bass (et al., 1994) führten in vitro-Versuche an humanen Zytotrophoblasten aus Plazenten des ersten Trimesters durch und zeigten, dass eine Substitutionen von EGF die Invasivität des EVT in diesem frühen Schwangerschaftsalter steigert. Dem gegenüber wurde die Invasivität von EVT aus weiter fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen nicht weiter beeinflusst. Bei Versuchen auf RNA-Ebene wurde HER-1 im frühen EVT nachgewiesen. Kein Nachweis erfolgte für die Liganden EGF und $TGF\alpha$ im EVT, was eine maternale Produktion von EGF vermuten lässt (Bass, et al., 1994).

Durch immunhistochemische Untersuchungen an frühen humanen Implantationszonen (34d-38d), konnten EGF und EGF-R/HER-1 im EVT nachgewiesen werden. Das unterstützt die Theorie autokriner und parakriner Regulationsmechanismen während der Implantation (Hofmann, et al., 1992). Auch $TGF\alpha$, ein weiterer Ligand des EGF-R, wurde als lokaler Regulator der Trophoblasteninvasion angesehen. $TGF\alpha$ konnte sowohl in Deziduazellen als auch in allen Trophoblastenpopulationen nachgewiesen werden (King, et al., 1995, Lysiak, et al., 1993).

Wichtig für die Steuerung der Trophoblasteninvasion ist auch ein Integrinswitch auf der Oberfläche des EVT während der Invasion: Vom Basalmembranrezeptor $\alpha6\beta4$, über den invasiven Typ mit dem Integrin $\alpha1\beta1$, hin zum Integrin $\alpha5\beta1$, der die Invasion wieder stoppt (Damsky, et al., 1994). $TGF\alpha$ erhöht die Expression des Integrins $\alpha1\beta1$ vom invasiven Typ (Defilippi, et al., 1992). Bei der Präeklampsie konnte ein vermehrtes Ausbleiben dieses Integrinswitch beobachtet werden. Dabei war hauptsächlich die $\alpha1\beta1$ -Integrinexpression beeinträchtigt (Lim, et al., 1997, Zhou, et al., 1993).

Untersuchungen an Blastozysten und murinen Uteri haben gezeigt, dass Heparin-Binding-EGF (HB-EGF), ein weiterer Ligand der EGF-Peptid-Familie, eine wichtige Rolle als Regulator der Trophoblasteninvasion spielen könnte (Das, et al., 1994).

HB-EGF wird während der Implantation im Mäuseuterus nur an der Implantationszone gebildet, während die Blastozyste HER1 und HER4 auf ihrer Oberfläche exprimiert. Weiter wurde eine anhaltende HB-EGF Produktion in EVT und in Endothelzellen uteriner Gefäße während des ersten Trimesters beobachtet (Leach, et al., 1999, Yoo, et al., 1997).

Eine andere Studie mit immunhistochemischem Nachweis von EGF, TGF α , HB-EGF, AR und EGF-R/HER1 am Rhesus-Affen-Uterus zeigte eine zunehmende Expression aller Faktoren im Endometrium während der Frühschwangerschaft (Yue, et al., 2000).

Somit konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass die Mitglieder der EGF-R-Familie eine wichtige Rolle in der funktionellen und morphologischen Plazentaentwicklung zu spielen scheinen.

1.3. Aufgabenstellung

Im Zentrum der Pathogenese der HSE steht die mangelhafte Invasion extravillöser Trophoblasten in die myometrialen Anteile der uterinen Spiralarterien.

Die oben dargestellten Untersuchungen zeigen, dass Wachstumsfaktoren und Rezeptoren, speziell die der EGF-Familie, eine entscheidende Rolle bei den komplexen Prozessen der Regulation der Differenzierung und der Invasion von Zellen haben. Die meisten Erkenntnisse stammen von Untersuchungen an malignen Tumoren. Da die Trophoblasteninvasion v. a. am Anfang der Schwangerschaft zahlreiche Analogien zum Wachstum von malignem Gewebe aufweist, wird auch hier ein zentral regulierender Einfluß der EGF-Familie auf die EVT vermutet.

Eine Untersuchung des HER-Expressionsusters an humanen Trophoblasten während der Invasionsphasen im 1. und 2. Trimenon ist nur durch in vitro-Versuche mit EVT, die z. B. durch Amniocentese gewonnen wurden, möglich. Ersatzweise können Tiermodelle, wie oben beschrieben, mit allen bekannten Einschränkungen herangezogen werden. Ein weiterer Ansatz ist die Untersuchung von EVT im humanen Plazentagewebe. Bis heute liegen keine Ergebnisse über das Expressionsmuster aller 4 EGF-Rezeptoren im EVT des humanen Plazentagewebes vor. Gullick und Mitarbeiter haben zwar immunhistochemisch die Expression aller 4 Rezeptoren in normalen

humanen Plazenten untersucht, aber vornehmlich Zotten mit dem Synzytiotrophoblasten und villösen Cytotrophoblasten beschrieben (Srinivasan, et al., 1998). Insbesondere liegen keine Daten über die Expression der 4 HER`s in Plazenten bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HSE) vor.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Grundlagen für die zukünftige Diskussion einer möglichen Bedeutung der HERs bezüglich der physiologische und pathologische Trophoblasteninvasion untersucht werden. In diesem Zusammenhang wurde erstmals die immunhistochemische Expression aller 4 EGF-Rezeptoren (HER1, HER2, HER3, HER4) an vorhandenen Plazentapräparaten von unkomplizierten Schwangerschaften und Schwangerschaften mit HSE retrospektiv mit folgender Fragestellung ausgewertet:

1. Werden die 4 Rezeptoren in der ausgereiften Plazenta von unkomplizierten Schwangerschaften exprimiert?
2. Werden die einzelnen HERs am invasiven, extravillösen Trophoblasten (EVT) in der normalen, ausgereiften Plazenta exprimiert?
3. Wo sind die Expressionen für die 4 Rezeptoren am extravillösen Trophoblasten (EVT) lokalisiert: An der Zellmembran, im Zytosol oder im Zellkern?
4. Wie ist das Expressionsmuster aller 4 EGF-Rezeptoren am EVT in seinen unterschiedlichen Lokalisationen: (Chorionplatte (CP), Zellinseln (CI), Septen (S), Zellsäulen (CC), Basalplatte (BP)) in der normalen, ausgereiften Plazenta?
5. Gibt es Unterschiede innerhalb dieses Expressionsmusters unter den 4 EGF-Rezeptoren in der normalen, ausgereiften Plazenta?
6. Werden die 4 Rezeptoren auch in Plazenten von Frauen mit Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder Plazentainsuffizienz exprimiert?
7. Wie ist das Expressionsmuster der EGF-Rezeptoren des EVT im Vergleich von Patientinnen mit Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder Plazentainsuffizienz zu jenen, mit unkomplizierter Schwangerschaft?