

**Diplomarbeit**

**„Die Rolle der Zytokine in der Pathophysiologie der  
Präeklampsie“**

eingereicht von

**Isabella Riedlsperger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie**

unter der Anleitung von

**Ass. Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.scient.med. Martin Gauster**

Saalbach, am 5. Mai 2016

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Saalbach, am 5. Mai 2016*

*Isabella Riedlsperger eh.*

## Danksagungen

Ich möchte mich bei meinem Diplomarbeitsbetreuer Dr. Martin Gauster bedanken, mit dessen Hilfe mir die Verfassung der Arbeit sehr unkompliziert ermöglicht wurde und von dem ich stets rasch Antworten auf meine Fragen während des Schreibprozesses bekam.

Ein besonderer Dank gilt natürlich meiner Familie, welche mich während meiner gesamten Studienzzeit sowohl emotional als auch finanziell immer unterstützt haben – ohne euch wäre es mir nicht möglich gewesen, Ärztin zu werden.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei meinen StudienkollegInnen, die mir eine unvergessliche Studienzzeit bereitet und mich an so manchen Tagen aufgeheitert haben – danke Kirschi, Lerchi, Schröcki, Stefan und Verena!

Natürlich möchte ich auch meinem Freund Joachim danken, der sich am Seziertisch in mein Herz geschlichen hat und mich seitdem durch Studium und Leben begleitet. Gegenseitig konnten wir uns an schwereren Tagen immer wieder aufbauen und motivieren – danke lieber Joachim, du hast den Weg soviel schöner gemacht! ☺

# Zusammenfassung

## **Titel:**

„Die Rolle der Zytokine in der Pathophysiologie der Präeklampsie“

## **Einführung:**

Die Präeklampsie ist eine relativ häufige Schwangerschaftserkrankung, deren Komplikationen sowohl das Leben der werdenden Mutter als auch das ihres Kindes gefährden können. Bisher stellt die Entbindung die einzige kurative Therapieoption dar, was mit einer erhöhten Zahl an Frühgeburten und damit einer höheren Morbidität und Mortalität der Kinder verbunden ist. Aufgrund dessen liegt das Bestreben nahe, mehr über die Pathophysiologie der Präeklampsie in Erfahrung zu bringen, um neue Therapieansätze entwickeln zu können.

## **Ziel:**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Hypothesen zu bieten, welche die Pathophysiologie der Erkrankung und die Symptome bei den Müttern zu erklären versuchen. Dabei wird insbesondere auf die Rolle der Zytokine eingegangen.

Zudem sollen auch ausgewählte Vorgänge während einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft beleuchtet werden, wobei auch hier besonderes Augenmerk auf die Bedeutung der Zytokine gelegt wird. Abschließend werden mögliche Therapieansätze diskutiert.

## **Methoden:**

Mithilfe von medizinischen Fachbüchern wurden die Grundlagen für das Verständnis der weiteren Arbeit erworben. Mittels „Pubmed“ erfolgte dann eine umfangreiche Suche nach Artikeln aus medizinischen Fachzeitschriften, welche als Quellen für das Kernthema dienen.

## **Ergebnisse:**

Die Ergebnisse zahlreicher Studien deuten auf die Wichtigkeit der Zytokine sowohl im Rahmen der Pathophysiologie der Präeklampsie als auch bei einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft hin. Das „TH2-Paradigma“, laut welchem die Dominanz immunmodulatorischer TH2-Zytokine die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft

ermöglicht und proinflammatorische TH1-Zytokine ausschließlich negative Auswirkungen darauf haben, gilt heutzutage als zu stark vereinfacht. Das neue Konzept einer „TH1-TH2-Kooperation“ vermag die Gegebenheiten wahrheitsgetreuer widerzuspiegeln.

Im „2-Phasen-Modell“ der Präeklampsie kommt es in der ersten Phase durch unzureichende Plazentation zur Hypoxie der Plazenta. Die zweite Phase ist gekennzeichnet durch die mütterlichen Symptome der Erkrankung, welche einer generalisierten endothelialen Dysfunktion als Folge der ersten Phase zugeschrieben werden. Als Bindeglied zwischen den beiden Phasen werden verschiedene Stoffe angenommen, die von der hypoxischen Plazenta ausgeschüttet werden: Neben oxidativem Stress und der vermehrten Bildung von STBM (Synzytiotrophoblast-Mikropartikel) soll vor allem die unverhältnismäßig hohe Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  die endotheliale Dysfunktion verursachen.

Während der Einsatz von Antioxidantien in Studien keinen Erfolg brachte, stellen Zytokin-Inhibitoren, mesenchymale Stammzellen und Apherese potentielle Therapieansätze dar.

# Abstract

## Title:

„The role of cytokines in the pathophysiology of preeclampsia“

## Introduction:

Preeclampsia is a relatively common disease occurring during pregnancy and its possible complications are a threat to both the mother and child.

To date, delivery is the only known cure which leads to an increased rate of preterm births and consequently higher morbidity and mortality of the newborn. Therefore, the aim of research is to find out more about the pathophysiology of this disease to be able to develop new therapy options.

## Aim:

The purpose of this diploma thesis is to provide an overview on the hypotheses which aim to explain the pathophysiology of preeclampsia and the symptoms presented by the expectant mothers, with a special focus on the involvement of cytokines.

Additionally, selected processes during normal pregnancy will be reviewed, again emphasising the role of cytokines. Finally, there will be an outlook on some potential therapy options concerning preeclampsia.

## Methods:

Knowledge necessary for understanding the core topic was acquired by reading books about embryology, obstetrics and the immune system.

By using the data base „Pubmed“ I gathered articles from medical journals which were used as sources for writing the core topic.

## Results:

The importance of cytokines to normal pregnancy and the pathogenesis of preeclampsia is represented by the results of a vast number of studies. The „TH2-paradigm“ suggests that the dominance of TH2-cytokines is essential for maintaining pregnancy while TH1-cytokines exclusively have deleterious effects on it. The new concept of a „TH1-TH2-cooperation“ seems to be much more adequate as TH1-cytokines fulfill important functions during pregnancy too.

The „2-stage-model“ of preeclampsia explains that the underlying cause of the disease is insufficient placentation which leads to hypoxia of the placenta. The next stage is characterized by the symptoms of the mother caused by a generalized endothelial disorder. The link between the two stages seem to be factors produced by the hypoxic placenta: Beside oxidative stress and STBM, proinflammatory cytokines seem to be the cause of endothelial dysfunction.

While the use of antioxidants could not achieve success in preventing the disease, possible therapy options are cytokine-inhibitors, mesenchymal stem cells and apheresis.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	v
Abkürzungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xv
1 Einleitung .....	1
2 Material und Methoden .....	2
3 Embryologische Grundlagen .....	2
3.1 Implantation.....	2
3.2 Entstehung des uteroplazentaren Kreislaufs.....	3
3.3 Entwicklung des Embryoblasten .....	4
3.4 Entwicklung der Plazentazotten .....	5
3.5 Invasion der uterinen Spiralarterien .....	6
3.6 Aufbau der Plazenta.....	7
3.7 Blutzirkulation in der Plazenta .....	8
4 Präeklampsie.....	8
4.1 Begriff und Definition .....	8
4.2 Epidemiologie.....	9
4.3 Risikogruppen.....	9
4.4 Klinisches Bild und Diagnostik.....	10
4.4.1 Arterielle Hypertonie .....	10
4.4.2 Ödeme.....	10
4.4.3 Reduzierter Bauchumfang .....	11
4.4.4 Proteinurie .....	11
4.4.5 Neurologische Symptome.....	11
4.5 Komplikationen .....	11
4.5.1 Eklampsie .....	11
4.5.2 HELLP-Syndrom.....	12
4.5.3 Chronische Plazentainsuffizienz und IUGR.....	13
4.5.4 Vorzeitige Plazentalösung .....	14
5 Immunsystem .....	15
5.1 Grundlagen des Immunsystems.....	15

5.1.1	Angeborene und erworbene Abwehr .....	15
5.1.2	Zellen des Immunsystems .....	16
5.1.2.1	Granulozyten .....	16
5.1.2.2	Lymphozyten.....	17
5.1.2.3	Antigenpräsentierende Zellen .....	18
5.1.2.4	Zellen des mononukleär-phagozytären Systems (MPS) .....	18
5.1.3	MHC .....	19
5.1.4	CD-System .....	20
5.2	Vertiefender Abschnitt: Zytokine und das T-Zell-System .....	21
5.2.1	Zytokine.....	21
5.2.1.1	Einleitung .....	21
5.2.1.2	Wirkungsweisen der Zytokine .....	22
5.2.1.3	Einteilung der Zytokine.....	23
5.2.1.3.1	Interleukine und Interferone .....	24
5.2.1.3.2	Tumornekrosefaktoren.....	25
5.2.1.3.3	Chemokine.....	25
5.2.1.3.4	Wachstums- und Differenzierungsfaktoren.....	26
5.2.1.3.5	Wachstumshemmende Faktoren.....	27
5.2.2	T-Lymphozyten .....	27
5.2.2.1	Einteilung der T-Zellen .....	27
5.2.2.2	Antigenbindung an T-Zellen .....	28
5.2.2.3	TH1-Zellen.....	29
5.2.2.4	TH2-Zellen.....	29
5.2.2.5	TH17-Zellen.....	30
5.2.2.6	T <sub>reg</sub> -Zellen .....	30
5.2.2.7	Wechselspiel zwischen TH1- und TH2-Zellen .....	31
6	Vorgänge während einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft .....	32
6.1	„Remodelling“ der uterinen Spiralarterien .....	32
6.2	Die Plazenta als immunprivilegiertes Organ .....	33
6.3	Das „TH2-Paradigma“ .....	33
6.4	Das neue Konzept der „TH1-TH2-Kooperation“ .....	36
7	Hypothesen zur Entstehung der Präeklampsie .....	37
7.1	Unzureichendes „Remodelling“ der Spiralarterien und Hypoxie der Plazenta... 37	
7.2	Endotheliale Dysfunktion .....	38

7.3	Oxidativer Stress .....	40
7.4	STBM-Freisetzung in den mütterlichen Kreislauf .....	41
7.5	Die Rolle der Zytokine .....	43
7.5.1	Einleitung .....	43
7.5.2	Zytokinkonzentrationen im Serum präeklaptischer Frauen .....	44
7.5.3	Zytokine und gestörte Plazentation .....	45
7.5.4	Hypoxie und Zytokinfreisetzung aus der Plazenta .....	46
7.5.5	TNF- $\alpha$ .....	47
7.5.5.1	TNF- $\alpha$ und Auswirkungen auf die Trophoblasteninvasion.....	48
7.5.5.2	TNF- $\alpha$ und endotheliale Dysfunktion/arterielle Hypertonie .....	49
7.5.5.3	TNF- $\alpha$ und Koagulation .....	50
7.5.5.4	TNF- $\alpha$ und das Gen CYP2J2.....	51
7.5.6	IL-17 .....	52
7.5.6.1	IL-17 und AT1-Autoantikörper, arterieller Blutdruck und oxidativer Stress .....	53
7.5.7	IL-1 .....	54
7.5.7.1	IL-1 und endotheliale Dysfunktion .....	54
7.5.7.2	IL-1 und Koagulation .....	54
7.5.8	IFN- $\gamma$ .....	55
7.5.8.1	IFN- $\gamma$ und Auswirkungen auf die Trophoblasteninvasion .....	55
7.5.8.2	IFN- $\gamma$ und Angiogenese .....	55
7.5.9	IL-6.....	56
7.5.9.1	IL-6 und Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck .....	56
7.5.10	IL-10 .....	57
7.5.10.1	IL-10 und HLA-G-Expression .....	57
7.5.10.2	IL-10 und Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck .....	57
8	Diskussion .....	58
8.1	Tiermodelle in der Ursachenforschung der Präeklampsie.....	58
8.2	TNF- $\alpha$ und Auswirkungen auf die Plazentation .....	59
8.3	IFN- $\gamma$ und seine ambivalente Rolle bei der Plazentation .....	60
8.4	IL-10 als immunmodulatorisches Zytokin .....	61
8.5	Mögliche Ansätze in der Therapie der Präeklampsie.....	62
8.5.1	Mesenchymale Stammzellen .....	62
8.5.2	Zytokin-Inhibitoren .....	63

8.5.3	Antioxidantien .....	65
8.5.4	Apherese .....	65
8.6	Präeklampsie als ein Extrem der Schwangerschaft .....	66
8.7	Conclusio .....	68
9	Literaturverzeichnis .....	70

## Abkürzungsverzeichnis

APZ	antigenpräsentierende Zellen
AT-1	Angiotensin-1
AT1-AA	Angiotensin-1-Autotantikörper
AVP	Arginin-Vasopressin
CD	„cluster of differentiation“/ Unterscheidungsmuster
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CSF	„colony-stimulating factor“/ koloniestimulierender Faktor
CTG	Cardiotokographie
CTL	cytotoxische T-Lymphozyten
CYP450	Cytochrom P450
DHET	„dihydroxy-eicosatrienoic acids“
DIC	„disseminated intravascular coagulation“/ disseminierte intravaskuläre Gerinnung
DNA	„desoxyribonucleic acid“/ Desoxyribonucleinsäure (DNS)
DSC	Dextran-Sulfat-Cellulose
DZ	dendritische Zellen
EET	„epoxyeicosatrienoic acids“
EGF	„epidermal growth factor“/ epidermaler Wachstumsfaktor
ELAM-1	„endothelial leukocyte adhesion molecule-1“/ endotheliales Leukozyten-Adhäsionsmolekül-1
EPH	„edema, proteinuria, hypertension“/ Ödeme, Proteinurie, arterielle Hypertonie
EPO	Erythropoetin
ESZ	endometriale Stromazellen
ET-1	Endothelin-1
EVT	extravillöser Trophoblast
FOXp3	„forkhead box protein P3“
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	koloniestimulierender Faktor für Granulozyten und Makrophagen
GMSC	„gingiva-derived mesenchymal stem cells“/ mesenchymale Stammzellen aus Zahnfleisch gewonnen

GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase = AST (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = ALT (Alanin-Aminotransferase)
HELLP	„hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets“/ Hämolyse, erhöhte Leberwerte, Thrombopenie
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HLA	humane Leukozytenantigene
ICAM-1	„intercellular adhesion molecule-1“/ interzelluläres Adhäsionsmolekül-1
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IDZ	interdigitierende dendritische Zellen
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin (Antikörper)
IGF	„insulin-like growth factor“/ insulinähnlicher Wachstumsfaktor
IGFR	Rezeptor des IGF
IL	Interleukin
IUGR	„intrauterine growth restriction“/ intrauterine Wachstumsrestriktion
KCl	Kaliumchlorid
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	„low density lipoprotein“/ Lipoprotein niedriger Dichte
LPS	Lipopolysaccharid
MAF	makrophagenaktivierender Faktor
MALT	„mucosa-associated lymphoid tissue“/ mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe
MAP	„middle arterial pressure“/ mittlerer arterieller Blutdruck
MHC	„major histocompatibility complex“/ Haupthistokompatibilitätskomplex
MMP	Metalloproteinase
MPS	mononukleäres Phagozytosesystem
mRNA	„messenger-ribonucleic acid“/ Boten-RNA
MSC	mesenchymale Stammzellen
NADPH	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
NKZ	Natürliche Killer-Zellen

NO	Stickstoffmonoxid
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PAMPs	„pathogen-associated molecular patterns“/ pathogenassoziierte molekulare Muster
PBMC	„peripheral blood mononuclear cells“/ mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PDGF	„platelet-derived growth factor“
PPR	„pattern recognition receptor“/ Muster-erkennender Rezeptor
RORc	„RAR related orphan receptor C“
ROS	„reactive oxygen species“/ freie Sauerstoffradikale
RT-PCR	„real-time polymerase chain reaction“/ Echtzeit-Polymerase-Ketten-Reaktion
RUPP	„reduced uterine perfusion pressure“/ reduzierter uteriner Perfusionsdruck
sFlt1	„Soluble fms-like tyrosine kinase-1“
SLE	systemischer Lupus erythematoses
SOD	Superoxiddismutase
SSW	Schwangerschaftswoche
STBM	Synzytiotrophoblast-Mikropartikel
sVEGFR	„soluble“, also löslicher VEGF-Rezeptor
TEMPOL	4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl („Radikalfänger“)
TGF	„transforming growth factor“/ transformierender Wachstumsfaktor
TH-Zellen	T-Helferzellen
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFR	TNF-Rezeptor
T <sub>reg</sub> -Zellen	regulatorische T-Zellen
TUNEL	„terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling“
uNK	uterine natürliche Killer-Zellen
uPA	Urokinase-Plasminogen-Aktivator
VACTERL	vertebrale Anomalien, anale Atresie, cardiale Fehlbildungen,

	tracheo-esophageale Fistel, Esophagus-Atresie, renale Fehlbildung, Fehlbildungen der Gliedmaßen (= „limbs“)
VCAM-1	„vascular cell adhesion molecule-1“/ vaskuläres Zelladhäsionsmolekül-1
VEGF	„vascular endothelial growth factor“/ Endothelwachstumsfaktor
vWF	von Willebrand-Faktor

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zytokine..... 21

# **1 Einleitung**

Die Präeklampsie stellt mit einer Häufigkeit von ca. 5% aller Schwangerschaften in Westeuropa eine relativ häufige Erkrankung dar und kann mit Komplikationen einhergehen, die sowohl das Leben der werdenden Mutter als auch das ihres ungeborenen Kindes gefährden (1). Bisher stellt die Entbindung und damit die Entfernung der Plazenta, desjenigen Organes, das als ursächlich für die Entwicklung der Präeklampsie angesehen wird, die einzige kurative Möglichkeit dar. Dieser Umstand ist folglich verbunden mit einer erhöhten Frühgeburtlichkeitsrate und einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Kinder (2,3). Aufgrund dessen liegt das Bestreben nahe, mehr über die Pathophysiologie dieser Schwangerschaftserkrankung in Erfahrung zu bringen, um neue Therapieansätze entwickeln zu können. Obwohl bereits zahlreiche Studien durchgeführt wurden, welche sich mit den möglichen Mechanismen der Entstehung der Präeklampsie auseinandersetzen, ist und bleibt die genaue Pathophysiologie der Präeklampsie ein Rätsel, das die Wissenschaft weiterhin beschäftigen wird.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit sollen die bisher aufgestellten Hypothesen zur Entstehung der Präeklampsie und ihrer Symptome vorgestellt werden, wobei besonderes Augenmerk auf die Involvierung von Zytokinen gelegt wird, welche als die Botenstoffe des Immunsystems gelten.

Im Folgenden wird zunächst das embryologische Grundwissen für das weitere Verständnis des Themas vermittelt, indem u.a. auf Entwicklung, Aufbau sowie Funktionsweise des uteroplazentaren Kreislaufs eingegangen wird. Dabei werden im Hinblick auf die Entwicklung des Kindes selbst nur die ersten beiden Entwicklungswochen behandelt, da die Embryogenese bzw. Fetogenese für das Verständnis der Pathophysiologie der Präeklampsie von untergeordneter Relevanz ist. Des Weiteren wird ein Überblick über das Krankheitsbild Präeklampsie gegeben, wobei u.a. Epidemiologie, Risikofaktoren, klinisches Bild und Komplikationen besprochen werden.

Um die komplexe Welt der Zytokine ausreichend darstellen zu können, werden in einem weiteren Kapitel die Grundlagen der Immunologie mit Schwerpunkt auf die Funktion der T-Lymphozyten abgehandelt. Zusätzlich wird auf die im Rahmen dieser Diplomarbeit relevanten Vorgänge bei einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft eingegangen unter besonderer Betrachtung der Rolle immunmodulatorischer und proinflammatorischer Zytokine. Im Anschluss folgt ein Überblick über die vielfach zitierten und diskutierten Hypothesen zur Entstehung der Präeklampsie, welche durch jahrzehntelange Arbeit von

Forschern und Forscherinnen erarbeitet werden konnten. Dabei wird das „2-Phasen-Modell“ der Präeklampsie beschrieben, bei dem es in der ersten Phase durch insuffiziente Plazentation zur mangelnden Durchblutung und Hypoxie der Plazenta kommt, während die zweite Phase durch die maternalen Symptome (u.a. arterielle Hypertonie, Proteinurie) charakterisiert ist, welche einer generalisierten endothelialen Dysfunktion als Folge der ersten Phase zugeschrieben werden (4).

Daran anschließend werden einige Zytokine noch einmal im Detail besprochen, um deren Involvierung in die Pathophysiologie der Präeklampsie genauer zu beleuchten. In der abschließenden Diskussion werden u.a. mögliche Therapieansätze besprochen, die sich aus den bisherigen Erkenntnissen über diese Schwangerschaftserkrankung ergeben haben.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, dem Leser einen guten Überblick über die Rolle der Zytokine sowohl im Rahmen der Pathophysiologie der Präeklampsie, als auch während einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft zu geben mit abschließendem Ausblick auf mögliche Therapieoptionen der Zukunft.

## **2 Material und Methoden**

Nach Festlegung des Themas gemeinsam mit meinem Diplomarbeitsbetreuer erarbeitete ich mir mithilfe von medizinischen Lehrbüchern (u.a. auch E-Books) über Embryologie, Geburtshilfe und das Immunsystem die Grundlagen, welche für das weitere Verständnis der Diplomarbeit von Relevanz sind. Mittels der Meta-Datenbank „Pubmed“ erfolgte dann eine umfangreiche Suche nach englischsprachigen Artikeln aus medizinischen Fachzeitschriften, welche miteinander verglichen wurden und als Quellen für das Kernthema dienten.

## **3 Embryologische Grundlagen**

### **3.1 Implantation**

Nachdem die Eizelle in der Ampulle des Eileiters durch ein Spermium befruchtet wurde, macht sie als Zygote die so genannte „Furchung“ durch, eine Reihe von Zellteilungen, durch die sie am 3. Tag nach der Befruchtung das 16-Zellen-Stadium, auch „Morula“ („Maulbeerstadium“) genannt, erreicht. Die Morula wandert dann den Eileiter hinunter in die Gebärmutterhöhle. Aus den inneren Zellen der Zellmasse („Embryoblast“) entsteht der eigentliche Embryo, aus den äußeren wird der Trophoblast gebildet, aus dem in der Folge

die Plazenta hervorgeht. Die Trophoblastzellen transportieren Flüssigkeit in die Interzellularspalten des Embryoblasten, die interzellulären Räume konfluieren miteinander und bilden die sog. Blastozystenhöhle aus. Die Zygote wird nun als „Blastozyste“ bezeichnet. Die inneren Zellen kommen auf einer Seite zu liegen („embryonaler Pol“), während die äußeren Zellen die Wand der Blastozyste bilden, also die Blastozystenhöhle und den Embryoblasten umhüllen. Die Trophoblastzellen über dem embryonalen Pol beginnen dann am 6. Tag nach der Befruchtung damit, in die mütterliche Schleimhaut (Endometrium, während der Schwangerschaft „Dezidua“ genannt) der Gebärmutter einzudringen, und zwar in das Bindegewebe der Zona compacta direkt unterhalb des Epithels. Dieser Vorgang wird auch als interstitielle Implantation bezeichnet (5).

Die in den folgenden Kapiteln beschriebene weitere Differenzierung des Trophoblasten und Embryoblasten läuft zeitlich parallel ab, wird jedoch aus didaktischen Gründen hintereinander abgehandelt.

### **3.2 Entstehung des uteroplazentaren Kreislaufs**

In der zweiten Woche verdickt sich der Trophoblast in dem Bereich, der in Kontakt mit dem Endometrium steht, und differenziert sich dort in zwei Schichten: in den Zytotrophoblasten und den Synzytiotrophoblasten, auch Synzytium genannt.

Die Blastozyste ist nun teilweise in das Stroma des mütterlichen Endometriums eingebettet und dringt mit ihrem embryonalen Pol weiter vor.

Der Zytotrophoblast stellt die innere Schicht mit einkernigen Zellen dar, während der Synzytiotrophoblast ein vielkerniges Synzytium ohne klare Zellgrenzen darstellt und verantwortlich für das Vordringen in die mütterliche Schleimhaut ist. Die Zellteilungen finden im Zytotrophoblasten statt, die Zellen verschmelzen dann unter Verlust der eigenen Zellmembran mit dem Synzytium. Dadurch nimmt das Synzytium stetig an Masse zu.

Am 9. Entwicklungstag erscheinen einzelne Vakuolen im Synzytium, welche zusammenfließen und weite Lakunen ausbilden (lakunäres Stadium).

Am 11.-12. Tag ist die Blastozyste vollständig in das Stroma der Uterusschleimhaut eingebettet und die Lakunen im Synzytium bilden ein kommunizierendes Netzwerk aus, besonders am embryonalen Pol. Um die Stelle der Implantation herum bilden die gestauten und erweiterten Kapillargefäße der Mutter Sinusoide aus. Das Synzytium dringt tiefer in das Stroma ein und beginnt damit, die Endothelauskleidung der Sinusoide zu zerstören, sodass mütterliches Blut in die Lakunen eintritt. Die Synzytiotrophoblast eröffnet so viele

mütterliche Gefäße, es entstehen an zahlreichen Stellen Verbindungen zwischen den Lakunen und dem arteriellen sowie venösen mütterlichen Gefäßsystem. Da zwischen arteriellem und venösem Schenkel eine Druckdifferenz besteht, beginnt das mütterliche Blut, durch die Lakunen zu fließen, womit die Grundlage des uteroplazentaren Kreislaufs geschaffen ist (5).

### **3.3 Entwicklung des Embryoblasten**

Der Embryoblast bildet in der zweiten Woche die zweiblättrige Keimscheibe aus, bestehend aus Epiblast und Hypoblast. Der Epiblast entsteht aus den Zellen im Zentrum, diese ordnen sich zu einer mehrreihigen, hochzylindrischen Epithelschicht an. Der außen anliegende Hypoblast besteht aus kleineren Zellen, die den Embryoblasten gegen die Blastozystenhöhle abgrenzen. Zwischen den Zellen des Epiblasten, die dem Zytotrophoblasten zugewandt liegen, entstehen Spalträume, die zur so genannten Amnionhöhle konfluieren. Gegen den Trophoblasten wird diese Höhle von flachen Zellen ausgekleidet, die als Amnioblasten bezeichnet werden und an den Rändern der Keimscheibe in den Epiblasten übergehen.

Am 9. Entwicklungstag wandern Hypoblastzellen an der Innenseite des Trophoblasten Richtung abembryonalen Pol vor und bilden die dünne „Heuser-Membran“ (Exozölmembran) aus, welche später die gesamte Blastozystenhöhle auskleiden wird. Diese wird dann als primärer Dottersack (Exozöl) bezeichnet.

Am 11.-12. Tag bildet sich das sogenannte extraembryonale Mesoderm, eine neue Zellpopulation zwischen der Epithelschicht des primären Dottersacks und dem Zytotrophoblasten. Dieses stellt eine lockere Gewebsschicht dar, welches schließlich den gesamten Raum zwischen Trophoblast und Dottersackmembran ausfüllt. In weiterer Folge formieren sich darin Hohlräume, welche zum extraembryonalen Zölon (spätere Chorionhöhle) zusammenfließen. Das extraembryonale Mesoderm umgibt Amnionhöhle und primären Dottersack vollkommen, bis auf jene Stelle, an der die zweiblättrige Keimscheibe über den Haftstiel, aus dem sich später die Nabelschnur entwickeln wird, mit dem Trophoblasten verbunden ist. Das extraembryonale Mesoderm wird in zwei Anteile gegliedert: Das extraembryonale parietale Mesoderm, das die Chorionhöhle auskleidet, und das embryonale viszerale Mesoderm, welches Dottersack und Amnionhöhle umgibt.

Etwa am 13. Tag bildet der Hypoblast zusätzliche Zellen aus, die an der Innenseite der Exozölmembran entlang wandern, proliferieren und eine neue Höhle innerhalb des Exozöls

formen, welche als sekundärer Dottersack bezeichnet wird und eine geringere Größe aufweist als der primäre. Das vergrößerte extraembryonale Zölon bildet nun also die Chorionhöhle. Das extraembryonale Mesoderm, das die Innenseite des Zytotrophoblasten auskleidet, wird später zur Chorionplatte (5).

### **3.4 Entwicklung der Plazentazotten**

Zwischen den Lakunen im Synzytium, in die das mütterliche Blut hineinfließt, liegen Trabekel aus Synzytiotrophoblast. In diese wachsen am 13. Entwicklungstag Zytotrophoblastzellen ein, wodurch sich die Bälkchen zu so genannten „primären Zotten“ differenzieren. Die Lakunen zwischen den Zotten werden nun als „intervillöse Räume“ bezeichnet und sind mit mütterlichem Blut gefüllt.

Zu Beginn der 3. Entwicklungswoche ist bereits eine große Zahl an Primärzotten ausgebildet, welche aus einem von Synzytium überzogenen Kern aus Zytotrophoblastzellen bestehen.

Durch die bereits beschriebene Auskleidung der Trophoblasthöhle mit extraembryonalem Mesoderm wird diese zur Chorionhöhle - und der Trophoblast zum Chorion. Im weiteren Verlauf dringen Mesodermzellen aus dem extraembryonalen parietalen Mesoderm (Chorionplatte) in den Zottenkern ein, wodurch die sog. „Sekundärzotten“ entstehen. Die Sekundärzotte besteht also zusammengefasst aus einer lockeren Bindegewebsschicht im Zentrum, einer dem Bindegewebe anliegenden Zytotrophoblastschicht und einer äußeren Synzytiumschicht.

Gegen Ende der 3. Woche differenzieren sich Mesodermzellen im Kern der Sekundärzotten zu Kapillaren und Blutzellen. Mit dem Auftreten von Blutgefäßen wird aus der Sekundärzotte die Tertiärzotte. Die Zottenkapillaren finden bald Anschluss an die Gefäße, die sich in der Chorionplatte und im Haftstiel (Nabelschnurgefäße) entwickeln, welche sich wiederum anschließen an das sich intraembryonal ausbildende Kreislaufsystem. Dadurch entsteht eine Verbindung zwischen Embryo und Plazenta.

Gleichzeitig durchbrechen die Zytotrophoblastzellen aus dem Zottenkern die sie umgebende Synzytiumschicht und bilden zwischen Synzytium und mütterlichem Endometrium eine neue Schicht, die den gesamten Keim als Zytotrophoblasthülle umgeben und sich fest in der Gebärmutterschleimhaut verankern wird. Diese Hülle grenzt den Trophoblast gegen das mütterliche Gewebe ab.

Die so genannten „Stammzotten“ verbinden die Chorionplatte (auf der Seite des Haftstiels und des Embryoblasten) mit der äußeren Zytotrophoblasthülle auf der Seite des mütterlichen Endometriums. Die Stammzotten sind radiär um die Chorionhöhle angeordnet und verleihen dem Trophoblasten seine charakteristische Radspeichenstruktur.

Der Stoffaustausch erfolgt über Aufzweigungen und feinen Verästelungen, die in den folgenden Monaten von den Stammzotten aussprossen und innerhalb der intervillösen Räume vom mütterlichen Blut umspült werden. Die zahlreichen Knospen haben zunächst noch den gleichen Aufbau wie die Stammzotten, ab dem 4. Entwicklungsmonat verschwinden jedoch die Zytotrophoblastzellen und ein Teil des Bindegewebskerns: Von nun an wird hier die Plazentaschranke, welche mütterlichen und embryonalen Blutkreislauf trennt, nur noch von einer Synzytiumschicht und dem Endothel der fetalen Blutgefäße gebildet. Die Zytotrophoblasten verschwinden zunächst nur in den kleineren Zotten, später auch in den größeren, während sie in den Stammzotten teilweise erhalten bleiben. Jene Zotten, deren Plazentaschranke nur noch aus Synzytium und Endothel der embryonalen Blutgefäße besteht, werden als Terminalzotten bezeichnet (5).

### **3.5 Invasion der uterinen Spiralarterien**

Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, erodieren die Zytotrophoblastzellen die mütterlichen Spiralarterien, sodass Blut in die intervillösen Räume und somit in die Plazenta strömen kann. Im Bereich der Basalplatte dringt der Zytotrophoblast in die offenen Mündungen der uterinen Arterien ein und ersetzt teilweise das Endothel ihrer Gefäßwände.

Bei diesem Vorgang wandeln sich die Zytotrophoblastzellen in „Endothelzellen“ um.

Durch diese Invasion der Zytotrophoblastzellen werden die mütterlichen Spiralarterien dilatiert: Gefäße mit kleinem Durchmesser und hohem Gefäßwiderstand werden dadurch zu Gefäßen mit großem Durchmesser und geringem Widerstand. Dadurch wird der Blutfluss in die intervillösen Räume und damit der Gehalt an Nährstoffen und Sauerstoff in der Plazenta erhöht, womit der Embryo bzw. Fetus ausreichend versorgt werden kann (5).

Eine Störung der Invasion der mütterlichen Arterien durch die Zytotrophoblastzellen resultiert in einer plazentaren Minderperfusion, welche eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie einzunehmen scheint. Deshalb wird dieser Vorgang in Kapitel 6.1 noch einmal im Detail besprochen.

### 3.6 Aufbau der Plazenta

Im 2. Monat entwickeln sich die Chorionzotten am abembryonalen Pol zurück und bilden die sogenannte „Chorionplatte“ (Chorion laeve) aus. Am embryonalen Pol hingegen (im Bereich der Plazenta) wachsen sie weiter, dieser Teil wird als „Chorion frondosum“ bezeichnet. Die Gebärmutter Schleimhaut, die fest mit dem Chorion frondosum verwachsen ist (am embryonalen Pol), wird Decidua basalis genannt. Weitere Bezeichnungen hierfür sind Deziduaplatte und Basalplatte. Jener Endometriumanteil über dem abembryonalen Pol wird als Decidua capsularis bezeichnet, er ragt sozusagen gemeinsam mit dem Embryo in das Lumen des Uterus hinein. Vorerst hat die Decidua capsularis einen ähnlichen Aufbau wie die Decidua basalis, wird dann aber allmählich dünn ausgezogen und degeneriert. Das Chorion laeve liegt dann der gegenüberliegenden Uterusschleimhaut (Decidua parietalis) an und verschmilzt mit ihr, womit das Lumen des Uterus vollständig verschlossen ist. Gleichzeitig vergrößert sich die Amnionhöhle, in der die Frucht liegt, und Amnion und Chorion verschmelzen miteinander, wodurch die Chorionhöhle obliteriert.

Zu Beginn des 4. Entwicklungsmonats besteht die Plazenta also aus den folgenden zwei Anteilen: dem zottenreichen Chorion frondosum (fetaler Anteil) und der Decidua basalis (mütterlicher Anteil). Die Begrenzung der Plazenta auf der fetalen Seite stellt die Chorionplatte dar, auf der mütterlichen Seite die Deziduaplatte. In der Verbindungszone vermischen sich Trophoblast- und Deziduazellen, hier finden sich „Trophoblast-Riesenzellen“. Im Bereich zwischen Deziduaplatte und Chorionplatte liegen die mit mütterlichem Blut gefüllten intervillösen Räume und die Zottenbäume mit ihren Gefäßen.

Im 4. und 5. Entwicklungsmonat bilden sich von der Dezidua aus Septen, welche in die intervillösen Räume vorwachsen und die Plazenta in 15-20 so genannte Kotyledonen unterteilen. Die von der Deziduaplatte ausgehenden Plazentasepten reichen allerdings nicht bis zur Chorionplatte, sodass eine Verbindung zwischen den benachbarten Kotyledonen erhalten bleibt. Die Septen bestehen aus einem Kern mütterlichen Gewebes und einem Überzug aus Trophoblastzellen. Betrachtet man die fetale Oberfläche der Plazenta, sieht man keine Kotyledonen, sondern eine große Anzahl von Arterien und Venen, welche die Choriongefäße darstellen. Diese konvergieren zur Nabelschnur hin.

Am Ende der Schwangerschaft wiegt die physiologisch ausgebildete Plazenta 500-600g, ist scheibenförmig und im Durchmesser 15-25cm groß mit einer Dicke von etwa 3cm (5).

## 3.7 Blutzirkulation in der Plazenta

80-100 uterine Spiralarterien ergießen ihr sauerstoffreiches Blut in die intervillösen Räume, wo es die Zotten der Plazenta umspült. Zwischen den durch die Deziduaplatte durchtretenden Arterien liegen unregelmäßig verteilt auch zahlreiche venöse Öffnungen.

Das Lumen der Spiralarterien ist beim Durchtritt durch die Deziduaplatte eng, wodurch sich das Blut im Strahl in die intervillösen Räume ergießt. Mit abnehmendem Druck strömt das Blut dann zurück zur Deziduaplatte und in das mütterliche Venensystem.

Das embryonale Herz, das in der 4. Woche zu schlagen beginnt, führt sauerstoffarmes Blut aus dem intraembryonalen Kreislauf über zwei Nabelschnurarterien an die Plazenta heran, wo es die Kapillaren der Zottenbäumchen durchströmt.

Zwischen dem mütterlichen Blut im intervillösen Raum und dem Blut in den Zottengefäßen herrscht ein Diffusionsgefälle, wodurch Sauerstoffmoleküle im mütterlichen Blut in das Blut des Kindes übertreten. Das nun sauerstoffreiche Blut kehrt über die Nabelvene zum Embryo zurück. Gleichzeitig werden auf die gleiche Weise Abfallstoffe aus dem fetalen Kreislauf in den mütterlichen Kreislauf eingebracht.

In den intervillösen Räumen der reifen Plazenta ist ca. 150ml Blut enthalten, das etwa 4-mal pro Minute erneuert wird. Der Stoffaustausch funktioniert allerdings nicht über alle Zotten gleichermaßen: Nur dort, wo das Endothel der Blutgefäße des Kindes in engem Kontakt mit der sie überziehenden Synzytiumschicht steht, die Plazentaschranke also schon sehr dünn geworden ist, kann der Sauerstoff gut diffundieren.

In Anbetracht dessen ist der Diffusionsweg im Vergleich zu den früheren Zottenstadien also stark verkürzt, der Stoffaustausch wird dadurch enorm verbessert. Bei den Terminalzotten besteht das Synzytium außerdem oft aus einem Bürstensaum aus zahlreichen Mikrovilli, die den Stoffaustausch zusätzlich intensivieren (5).

## 4 Präeklampsie

### 4.1 Begriff und Definition

Die Präeklampsie zählt zu den Gestosen, einer Gruppe von Erkrankungen, welche per definitionem schwangerschaftsinduziert sind und erst nach Beendigung der Schwangerschaft wieder abklingen. Eine veraltete Bezeichnung der Präeklampsie ist die sogenannte „EPH-Gestose“, deren Name ein Akronym für die mütterliche Symptom-Trias Ödeme (*engl.*: „*edema*“), Proteinurie und Hypertonie ist (6).

Die Präeklampsie ist definiert durch das gemeinsame Auftreten von arterieller Hypertonie und Proteinurie nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) bei zuvor normotensiven, nicht proteinurischen Schwangeren (1).

Während einer Schwangerschaft gilt ein Blutdruckwert in Ruhe von 140/90mmHg als physiologischer Grenzwert, Werte darüber sind definiert als arterieller Bluthochdruck.

Dabei ist es wichtig, die Messung zweimal im Abstand von mindestens 6 Stunden durchzuführen, um eine arterielle Hypertonie als solche verifizieren zu können. Eine Proteinurie ist das vermehrte Vorkommen von Proteinen im Harn, sie ist definiert als  $> 0,3\text{g Proteine/l Urin}$  im 24-Stunden-Sammelharn (1).

Von einer leichten Präeklampsie spricht man bei Blutdruckwerten von  $\geq 140/90\text{mmHg}$  und  $< 160/110\text{mmHg}$  (1). Eine schwere Präeklampsie liegt vor bei einem Blutdruckwert von  $\geq 180/110\text{mmHg}$  in Verbindung mit Proteinurie ( $> 5\text{g}/24\text{h}$ ) und zusätzlich mindestens einem der folgenden klinischen Zeichen: „Oligurie  $< 30\text{ml/h}$  über mehr als 3 Stunden, respiratorische Partialinsuffizienz (Sättigung  $< 90\%$ ) durch beginnendes Lungenödem, HELLP-Syndrom, IUGR, neurologische Symptome (v.a. Kopfschmerzen, Augenflimmern, Gesichtsfeldausfälle)“ (2). Der Schweregrad hat allerdings nicht zwingend eine Bedeutung für die Prognose der Erkrankung (1).

## 4.2 Epidemiologie

Von den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen ist die Präeklampsie die weltweit häufigste. Insgesamt sind geschätzte 2-10% aller Schwangeren von Präeklampsie betroffen, mehr als 4 Millionen Frauen auf der Welt erkranken jährlich daran. Die Präeklampsie ist potenziell gefährlich für Mutter und Kind und verantwortlich für 15-20% aller maternalen Todesfälle weltweit (7).

Bezüglich der Häufigkeit besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen Erst- und Mehrgebärenden: Fast 6% aller Erstgebärenden, aber nur 0,4% der Mehrgebärenden erkranken an einer Präeklampsie (2).

## 4.3 Risikogruppen

Prädisponiert für die Entwicklung einer Präeklampsie sind vor allem Erstgebärende, wobei das Risiko für eine erneute Erkrankung in einer weiteren Schwangerschaft bei ca. 15-20% in Abhängigkeit vom übrigen Risikoprofil liegt (2).

Es liegt eine familiäre Häufung der Erkrankung vor, weshalb genetischen Faktoren ein bedeutender Einfluss beigemessen wird. Schwangere sind vor allem dann einem erhöhten Erkrankungsrisiko ausgesetzt, wenn die Diagnose bereits bei der Mutter oder einer Schwester gestellt wurde. Auch bei Mehrlings-Schwangerschaften wurde eine erhöhte Inzidenz von Präeklampsie festgestellt. Sehr junge Erstgebärende < 17 Jahren sowie > 35-jährige Erstgebärende weisen ebenfalls eine erhöhte Erkrankungsrate auf (2).

Weitere Risikofaktoren sind chronische Erkrankungen, die zu Gefäßveränderungen führen, wie Diabetes mellitus und eine bereits vorbestehende arterielle Hypertonie. Auch vorbestehende Nierenerkrankungen können das Risiko erhöhen. Thrombophilie und Autoimmunerkrankungen, hier vor allem ein systemischer Lupus erythematodes (SLE) und das Antiphospholipid-Syndrom, zählen ebenfalls zu den prädisponierenden Faktoren. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Blasenmolaren und Trophoblasttumoren beobachtet werden (1,2).

## **4.4 Klinisches Bild und Diagnostik**

### **4.4.1 Arterielle Hypertonie**

Das wichtigste Kriterium für die Diagnosestellung der Präeklampsie ist die arterielle Hypertonie bei einer zuvor normotensiven Schwangeren. Daher ist bei jeder Schwangeren-Vorsorgeuntersuchung die Messung des Blutdruckes obligat durchzuführen, um bei normalen Werten eine Präeklampsie ausschließen zu können. Ein Anstieg des Blutdrucks systolisch um 30mmHg und diastolisch um 15mmHg muss immer weiter abgeklärt werden. Da viele junge Erstgebärende im 2. Trimenon Blutdruckwerte um 100-110/60-70mmHg aufweisen, kann ein Blutdruck von 130/80mmHg bereits eine relative Hypertonie bedeuten, weshalb die Zunahme des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) entscheidend ist. Einmalmessungen sind jedoch häufig Fehlerquellen ausgesetzt, weshalb einer 24-Stunden-Blutdruckmessung stets der Vorzug zu geben ist (1).

### **4.4.2 Ödeme**

Da Unterschenkelödeme bei ca. 80% aller Schwangeren auftreten und somit ein uncharakteristisches Zeichen der Präeklampsie sind, muss auf ödematöse Veränderungen an nicht abhängigen Körperpartien, also im Gesicht (vor allem im Lidbereich) und an den Händen geachtet werden (1,2). Des Weiteren muss das Gewicht der Schwangeren im

Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig kontrolliert werden, da eine Gewichtszunahme von  $> 1-2$  kg/Woche (unabhängig von der Gesamtgewichtszunahme und dem Schwangerschaftszeitpunkt) auf Flüssigkeitseinlagerungen hinweist.

Die Flüssigkeitsverschiebung aus dem Gefäßsystem in das Interstitium führt außerdem zu einer relativen Erhöhung des Hämatokrits (2).

#### **4.4.3 Reduzierter Bauchumfang**

Augenscheinlich kann auch der relativ zur Schwangerschaftsdauer kleine Bauchumfang einer Schwangeren sein, der bedingt ist durch die chronische Plazentainsuffizienz mit intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) und Oligohydramnion, also einer verminderten Menge an Fruchtwasser (2).

#### **4.4.4 Proteinurie**

Die Proteinurie tritt als letztes Zeichen einer Präeklampsie auf, der Harn muss im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge daher ebenfalls regelmäßig durch einen einfachen Harnstreifentest kontrolliert werden. Aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen der Proteinausscheidung ist die Abnahme eines 24-Stunden-Sammelharns jedoch genauer (2).

#### **4.4.5 Neurologische Symptome**

Treten bei einer Schwangeren neurologische Symptome wie Sehstörungen, Kopfschmerzen, motorische Unruhe, Übelkeit und Erbrechen auf, kann dies auf eine schwere Präeklampsie hindeuten. Bei der klinischen Untersuchung fallen zudem eine Hyperreflexie sowie eine Verbreiterung der Reflexzonen auf, weshalb es von großer Wichtigkeit ist, das Auslösen der Reflexe regelmäßig durchzuführen (1).

### **4.5 Komplikationen**

#### **4.5.1 Eklampsie**

Der Begriff „Präeklampsie“ verweist bereits auf eine mögliche schwerwiegende Komplikation der Erkrankung: die Eklampsie, ein generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall der Mutter, der in etwa  $2/3$  der Fälle während der Geburt auftritt und in den

übrigen Fällen Frauen im Wochenbett betrifft, und zwar meist innerhalb der ersten beiden Tage. Die Häufigkeit dieser Komplikation wird mit 0,1% aller Geburten angegeben.

Warnsymptome einer drohenden Eklampsie beinhalten motorische Unruhe und zunehmende, vor allem frontal und okzipital betonte Kopfschmerzen sowie Flimmerskotome, Gesichtsfeldausfälle und Diplopie. Ein weiteres wichtiges klinisches Zeichen für eine mögliche bevorstehende Eklampsie ist die Hyperreflexie mit verbreiterten Reflexzonen. Charakteristisch für den epileptischen Anfall ist, dass danach keine neurologischen Symptome mehr vorliegen, während bei Fortbestehen der Symptome eine Hirnblutung ausgeschlossen werden muss (1,2).

Die mütterliche Mortalität bei einem solchen Krampfanfall liegt bei  $< 2\%$ , während die kindliche Sterblichkeitsrate mit 30-50% sehr hoch ist und durch intrauterine Asphyxie bedingt ist (1,2,6).

#### **4.5.2 HELLP-Syndrom**

Das Akronym „HELLP“ beschreibt die Laborveränderungen, die mit dieser Komplikation der Präeklampsie einhergehen: **H**ämolyse, wobei das indirekte Bilirubin und die LDH ansteigen, erhöhte **L**eberenzyme (GOT, GPT) und „**l**ow **p**latelets“, also eine Thrombopenie mit Werten  $< 100.000/\mu\text{l}$  Blut. Bei Thrombozytenzahlen von  $< 30.000/\mu\text{l}$  liegt ein schweres HELLP-Syndrom vor (1,2).

Die Häufigkeit dieses Syndroms wird mit 0,3% aller Schwangerschaften angegeben (2).

Das HELLP-Syndrom ist eine Erkrankung mit schubhaftem Verlauf: Die oben genannten Laborparameter bessern sich nach 3-4 Tagen, um sich dann bei einem erneuten Schub wieder zu verschlechtern (2).

Frauen mit HELLP-Syndrom klagen meist über ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl. Weitere Symptome, die auf ein HELLP-Syndrom hindeuten können, sind rechtsseitige Bauchschmerzen (durch Leberkapselspannung), retrosternale Schmerzen, starke Übelkeit und Erbrechen sowie ein dunkler Harn infolge der vermehrten Ausscheidung von Bilirubin und der Hypovolämie bedingt durch die herabgesetzte Nierenfunktion mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate (GFR). Die Patientinnen klagen auch hierbei über zentralnervöse Symptome wie Flimmern vor den Augen, Doppelsehen, Gesichtsfeldausfälle und Lichtempfindlichkeit (1,2).

In den schlimmsten Fällen kann die Erkrankung zur Leberruptur mit intraabdomineller Blutung (< 1% der Fälle, aber Mortalität von 70%!) und Gehirnblutung (< 1%) führen. Es kann auch eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) auftreten.

Das Vollbild des HELLP-Syndroms kann also zur lebensbedrohlichen Erkrankung werden, dessen einzige kausale Therapie die Beendigung der Schwangerschaft darstellt.

Um das Syndrom frühzeitig diagnostizieren zu können, ist es essenziell, jede Patientin in der zweiten Schwangerschaftshälfte mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen zur weiterführenden Abklärung bei einem Gynäkologen/einer Gynäkologin vorzustellen (1,2).

### **4.5.3 Chronische Plazentainsuffizienz und IUGR**

Das Kürzel „IUGR“ steht für „intrauterine growth restriction“ (zu Deutsch „intrauterine Wachstumsrestriktion“), die bedingt ist durch eine chronische Plazentainsuffizienz, welche bei der Präeklampsie durch die gestörte Plazentation bei mangelnder Invasion der uterinen Spiralarterien durch den Zytotrophoblasten entsteht. Die Plazenta ist hierbei nicht in der Lage, das ungeborene Kind ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Die chronische Plazentainsuffizienz manifestiert sich erst in der 2. Schwangerschaftshälfte (2).

Charakteristisch ist der relativ zur Schwangerschaftsdauer kleine Bauchumfang der werdenden Mutter, der Fundusstand des Uterus liegt unterhalb der Norm des jeweiligen Schwangerschaftszeitpunktes und die Gewichtszunahme der Schwangeren ist unterdurchschnittlich oder bleibt sogar gänzlich aus. Im Ultraschallbild zeigt sich zusätzlich zur Abnahme der Kindesbewegungen eine Wachstumsdiskrepanz, d.h. der abdominelle Umfang bleibt hinter dem des Kopfes zurück (2).

Bei der IUGR kommt es nach anfänglich normalem Wachstum des Kindes im Verlauf der Schwangerschaft zur Perzentilenabflachung, der Fetus ist also im Vergleich zum gleichaltrigen Kontrollkollektiv in seinem Wachstum zurückgeblieben. Des Weiteren findet sich eine Abnahme des Fruchtwassers (Oligohydramnion) aufgrund der Zentralisation des Kreislaufs mit reduzierter Nierenperfusion und folglich verminderter Harnausscheidung des Feten (2).

Es ist allerdings anzumerken, dass eine IUGR des Kindes durch inadäquate Plazentation nicht zwingend auch mit Symptomen der Präeklampsie bei der Mutter einhergeht (3) und dass ca. 70% der Kinder von Frauen mit Präeklampsie der Größennorm entsprechen, also keine Wachstumsrestriktion aufweisen (8).

Laivuori et al. schlagen diesbezüglich die Hypothese vor, dass eine reduzierte Perfusion der Plazenta die Ausschüttung bestimmter fetoplazentarer Signalmoleküle zur Folge haben kann, welche einen positiven Einfluss auf die Nährstoffversorgung über die Plazenta und das fetale Wachstum nehmen. Diese „Signale“ würden zwar zu einer Verhinderung der IUGR des Feten führen, werden allerdings vom Organismus einiger Frauen nicht „toleriert“ und führen in der Folge zur Entwicklung des maternalen Syndroms. Eine unzureichende Ausschüttung dieser Signalmoleküle könne bei anderen Individuen hingegen eine IUGR nicht verhindern, die Frauen entwickeln gleichzeitig aber auch keine Präeklampsie (3). Als eines dieser Signalmoleküle wird das Hormon Leptin angenommen, das vom Fettgewebe und während der Schwangerschaft auch von der Plazenta ausgeschüttet wird und im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen in erhöhten Konzentrationen gemessen werden kann. Bei Frauen mit Präeklampsie sind die Leptin-Spiegel noch höher (3). Mise et al. stellten die Hypothese auf, dass die erhöhten Konzentrationen an Leptin bei Präeklampsie eine Reaktion auf die Hypoxie der Plazenta, welche bei der Erkrankung als gegeben angenommen wird, darstellen könnten (9). Auch im Nabelschnurblut (Plasma) von Frühgeborenen präeklampsischer Mütter konnten erhöhte Leptinspiegel festgestellt werden, ebenso bei Kindern mit IUGR. Hytinantti et al. schlagen die Möglichkeit vor, dass die erhöhten fetalen Leptinspiegel bei Präeklampsie eine physiologische Anpassungsreaktion an fetalen Stress bedingt durch die plazentare Hypoxie sein könnten (10): Aufgrund der Rolle von Leptin bei Hämatopoese, Angiogenese (10) und Entwicklung und Wachstum des Feten (11) könnte solch eine Funktion für die Hyperleptinämie angenommen werden (10), was sich positiv auf das fetale Wachstum auswirken könnte (12).

Allerdings liegen diskrepante Ergebnisse bezüglich erhöhter Leptinkonzentrationen bei Präeklampsie vor (13), wodurch die Rolle des Leptins im Rahmen der Erkrankung noch unklar ist und es weiterer Arbeit bedarf, um diese definieren zu können.

#### **4.5.4 Vorzeitige Plazentalösung**

Die „Ablatio placentae“ bezeichnet eine partielle oder vollständige Ablösung der normal sitzenden Plazenta vor der Entbindung, die mit einer hohen kindlichen Mortalität einhergeht. Bei der Präeklampsie wird sie durch eine Störung der Plazentation mit Kapillarschäden im Plazentabett ausgelöst. Es kommt zur Blutung aus den uterinen Gefäßen mit Bildung eines retroplazentaren Hämatoms, das eine Ablösung der Plazenta

von ihrer Unterlage bewirkt. Abhängig vom Ausmaß des Blutverlustes kann es auch zu einem hypovolämischen Schock der werdenden Mutter mit akuter Plazentainsuffizienz und Gefährdung des Fetus durch mangelnde Sauerstoffzufuhr kommen.

Häufig gelangt das Blut nach außen und ruft eine vaginale Blutung hervor. Das Leitsymptom der Ablatio placentae ist der akut auftretende Dauerschmerz im Bereich des Uterus, der ohne vorausgehenden „Wehensturm“ auftritt (wichtige Differenzialdiagnose: Uterusruptur). Die Gebärmutter kann palpatorisch als „bretthart“ imponieren, hervorgerufen durch eine Dauerkontraktion (Tetanus uteri). Das retroplazentare Hämatom kann meist sonographisch dargestellt werden. Wichtig ist die kontinuierliche Überwachung des Fetus mittels Cardiotokographie (CTG) (1,2).

## **5 Immunsystem**

### **5.1 Grundlagen des Immunsystems**

#### ***5.1.1 Angeborene und erworbene Abwehr***

Die Aufgabe des Immunsystems ist es, den Organismus gegenüber schädlichen körperfremden Einflüssen wie Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten sowie veränderten körpereigenen Zellen und Substanzen zu schützen. Dies vollbringt das Immunsystem durch ein enges Zusammenspiel angeborener und erworbener Abwehrmechanismen.

Die angeborenen Mechanismen des Immunsystems werden auch als natürliche Abwehr bezeichnet und sind von Geburt des Kindes an funktionstüchtig und sofort verfügbar, wenn schädliche Substanzen oder Zellen den Organismus bedrohen. Die zellulären Vertreter der angeborenen Abwehr sind Granulozyten, Monozyten/Makrophagen und Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen). Die Zellen sind mit Sensoren ausgestattet, durch welche sie pathogene Keime rasch erkennen können. Bekannte Vertreter dafür sind z.B. die „Toll-like-Rezeptoren“ (TLR) für extrazelluläre Mikroorganismen. Diese Rezeptoren zählen zu den sog. „Pattern recognition receptors“ (PRR), welche allgemeine typische Muster (PAMPs, „pathogen-associated molecular patterns“) pathogener Erreger erkennen können, indem sie diese „abtasten“. Solche PAMPs kommen im Wirtsorganismus nicht vor und können z.B. Bestandteil der Zellwand von Bakterien sein. Stoßen die Abwehrzellen des angeborenen Immunsystems mit ihren Rezeptoren auf solche fremden Strukturen, ist dies der Anstoß zur Immunantwort: Die Fähigkeit der Abwehrzellen zur Phagozytose und Migration zum

Ort des eingedrungenen Erregers wird gesteigert, zugleich werden auch die Zellen der erworbenen Abwehr aktiviert. Diese für die Immunabwehr essenziellen Vorgänge sind nur unter dem Einfluss von Zytokinen möglich, den Signalstoffen unseres Immunsystems. Die erworbene, so genannte adaptive Abwehr, nimmt erst nach der Geburt allmählich ihre Funktion auf und wird von den Lymphozyten, und zwar den B- und T-Zellen, gestellt. Diese arbeiten im Unterschied zu den Zellen der angeborenen Abwehr spezifisch, das heißt, sie erkennen ganz individuell „ihre“ Antigene an pathogenen Erregern oder Zellen und können dann dementsprechend reagieren. Es gibt auch Zellen, die sowohl im angeborenen als auch im erworbenen Abwehrsystem agieren: Dendritische Zellen (DZ) und Makrophagen sind für die Antigenpräsentation an andere Zellen und damit deren Aktivierung verantwortlich. Makrophagen sind zudem „Fresszellen“, die vor allem Bakterien phagozytieren und abtöten können (14,15).

## **5.1.2 Zellen des Immunsystems**

Die verschiedenen Leukozytenpopulationen, welche für die Immunfunktion verantwortlich sind, entstehen aus einer gemeinsamen omnipotenten hämatopoetischen Stammzelle im Knochenmark. Es gibt zwei Differenzierungswege, im Zuge derer aus der Stammzelle unterschiedliche Arten von Leukozyten hervorgehen: Im Rahmen der Myelopoese entstehen Vertreter der angeborenen Abwehr, u.a. Granulozyten und Monozyten, während aus der Lymphopoese T- und B-Lymphozyten hervorgehen, die die erworbene Abwehr bewerkstelligen (15).

### **5.1.2.1 Granulozyten**

Diese Zellen machen mit 60-70% aller Leukozyten deren Hauptmasse aus.

Die Granulozyten werden in drei Gruppen unterteilt: neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten. Die Neutrophilen bilden mit etwa 90% den Hauptanteil an Granulozyten und sind in der Lage, verschiedene Arten von Erregern zu phagozytieren und zu eliminieren. Ihre Hauptaufgabe ist die Abtötung von Bakterien.

Basophile machen nur ca. 1% der Leukozyten im Blut aus. Sie enthalten Granula, deren Inhaltsstoffe wie Histamin, Heparin und Leukotriene sie nach Antigenkontakt nach außen abgeben. Diese Degranulation wird durch Antikörper der Klasse IgE ermöglicht, die sich in der Membran der Basophilen befinden und Antigene spezifisch binden. Basophile Granulozyten spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung der charakteristischen

Reaktionen der Sofortallergie. Eosinophile Granulozyten stellen 3% der Granulozyten und sind vor allem wichtig bei der Abwehr von Infektionen mit Wurmparasiten (14,15).

### **5.1.2.2 Lymphozyten**

Die drei Vertretergruppen der Lymphozyten sind die B- und T-Zellen sowie die NK-Zellen. B- und T-Lymphozyten sind Vertreter der spezifischen Abwehr, während NK-Zellen zur natürlichen, angeborenen Abwehr gehören.

B- und T-Zellen gehen aus einer pluripotenten Stammzelle des Knochenmarks hervor.

Bevor sie ihre immunologische Funktion aufnehmen können, müssen sie einen Reifungs- und Differenzierungsprozess durchlaufen, der in den primären lymphatischen Organen stattfindet. Beim Menschen sind das der Thymus und das Knochenmark.

Aus diesem Umstand lassen sich auch die Namen dieser Lymphozyten herleiten: Während die T-Zellen im Thymus heranreifen, entwickeln sich die B-Zellen im Knochenmark, im Englischen „bone marrow“ genannt (*Anmerkung: Der Name der B-Zellen stammt ursprünglich vom Begriff der „Bursa fabricii“ ab, ein lymphatisches Organ, welches nur bei Vögeln vorkommt und aus welchem B-Zellen erstmals isoliert wurden*).

Nur etwa 2% aller Lymphozyten zirkulieren im Blut, der Großteil befindet sich in den so genannten sekundären lymphatischen Organen: Milz, Lymphknoten und jene Areale des Körpers, die ständig eindringenden Erregern ausgesetzt sind, wie der oralen Schleimhaut, der Darmschleimhaut, dem Atemtrakt und dem Urogenitaltrakt. Diese Gewebe werden auch als MALT („mucosa-associated lymphoid tissue“) bezeichnet, dazu zählen u.a. die Tonsillen im Rachenbereich, die Peyer-Plaques im Ileum sowie die Appendix des Caecums. In den sekundären lymphatischen Organen kommt es dann zum Erreger- und somit Antigenkontakt und damit zur Stimulation und weiteren Differenzierung der Zellen, wodurch sie erst ihre spezifischen Aufgaben im Rahmen der Immunabwehr wahrnehmen können. T-Zellen unterstützen und regulieren dabei durch Ausschüttung von Zytokinen (lösliche Botenstoffe) vor allem andere Immunzellen, während durch Antigene stimulierte B-Zellen zu Plasmazellen heranreifen und so befähigt werden, Antikörper (Immunglobuline, Ig) gegen schädigende Einflüsse zu produzieren. Lösliche Immunglobuline können ein Antigen spezifisch binden und es dadurch „neutralisieren“, also direkt unschädlich machen, oder sie induzieren Mechanismen, die ihrerseits dann die pathogenen Faktoren eliminieren. Solche Mechanismen sind z.B. das Komplementsystem und die Opsonisierung, also die Markierung von Bakterien, wodurch diese effektiver phagozytiert und abgetötet werden können. Die NK-Zellen der angeborenen Abwehr haben

die Aufgabe, virusinfizierte und entartete Zellen zu erkennen und mithilfe zytolytischer Granula abzutöten (14,15).

### **5.1.2.3 Antigenpräsentierende Zellen**

Zu den antigenpräsentierenden Zellen (APZ) gehören allen voran die dendritischen Zellen (DZ). Durch die Bindung von Erregerbestandteilen an ihre PRR reifen sie und sind dann rasch zu höchst effektiver Antigenpräsentation an ihrer Zelloberfläche befähigt, wodurch wiederum naive T-Lymphozyten der spezifischen Immunabwehr aktiviert werden können. Um ihre Präsentation an T-Zellen zu ermöglichen, müssen die Antigene erst von der dendritischen Zelle in kleine Bruchstücke zerlegt werden. Außerdem können T-Zellen die Fremdantigene nur in Verbindung mit körpereigenen MHC-Molekülen („major histocompatibility complex“) erkennen und müssen zudem von Zytokinen stimuliert werden, die von den dendritischen Zellen sezerniert werden. Durch Sekretion unterschiedlicher Zytokinmuster können DZ das T-Zell-System so instruieren, dass es den jeweiligen Erfordernissen entspricht: So entstehen unterschiedliche Arten von T-Helfer-Zellen wie TH1- und TH2-Zellen. Es sind aber nicht nur dendritische Zellen, sondern auch B-Lymphozyten, Endothelzellen und Makrophagen zur Antigenpräsentation befähigt (15).

### **5.1.2.4 Zellen des mononukleär-phagozytären Systems (MPS)**

Zu den Zellen des MPS zählen die Monozyten im Blut sowie die morphologisch sehr unterschiedlichen Typen von sessilen Gewebsmakrophagen, welche sich nach Einwanderung der Blutmonozyten in ein Gewebe aus diesen entwickeln. Die sessilen Makrophagen sind überall im Körper verstreut zu finden, z.B. im Nervengewebe und Bindegewebe, in lymphatischen Organen und in der Leber. Die Gewebsmakrophagen sind in Gestalt und Funktion sehr heterogen, was ihnen eine Vielzahl von unterschiedlichen Namen eingebracht hat: So findet man z.B. Kupffer-Sternzellen in der Leber, Langerhanszellen in der Haut, Mikrogliazellen im zentralen Nervensystem, Osteoklasten im Knochen und Alveolarmakrophagen in der Lunge. Sie alle besitzen die Fähigkeit zur Phagozytose und sind in der Lage, Erreger intrazellulär abzutöten und abzubauen. Dies geschieht unter Einsatz lysosomaler Wirkstoffe wie saurer Hydrolasen (u.a. Nukleasen, Phosphatasen) und neutralen Proteasen (u.a. Kollagenase, Elastase, Lysozym, Peroxidase) im Inneren der Makrophagen. Makrophagen tragen TLR an ihrer Oberfläche und können dadurch eingedrungene Erreger „mustern“ und sofort eine Immunreaktion in Gang setzen, indem sie einerseits andere Leukozyten aktivieren und andererseits ihre eigene Fähigkeit

zur Eliminierung pathogener Erreger steigern, wobei wiederum den Zytokinen eine tragende Rolle zukommt. Zu den Aufgaben der Gewebsmakrophagen zählen neben der Abtötung von in den Organismus eingedrungenen Krankheitserregern auch die Elimination von Tumorzellen sowie der Abbau von Zelltrümmern. Außerdem spielen sie eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation an T-Zellen, wodurch diese aktiviert werden. Zusätzlich sezernieren sie eine Reihe von wichtigen Zytokinen, die regulierend in die Immunantwort eingreifen. Darüber hinaus produzieren sie auch Substanzen, die direkt toxisch auf Tumorzellen und Krankheitserreger wirken, wie reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmetaboliten (15).

### **5.1.3 MHC**

MHC steht für „major histocompatibility complex“, zu Deutsch Haupthistokompatibilitätskomplex, welcher aus mehreren zu einem Komplex zusammengefassten Genen besteht und auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 liegt. Der MHC des Menschen wird auch als HLA-Komplex („human leukocyte antigens“) bezeichnet. Die Gene des MHC und damit die von ihnen kodierten Moleküle unterscheiden sich interindividuell, diese Unterschiede sind beispielsweise für eine Transplantatabstoßung ausschlaggebend. Die Hauptaufgabe des MHC ist die Präsentation von Antigenen (Peptiden) an T-Zellen über integrale Plasmamembranproteine, er ist also „in erster Linie für die richtige Erkennung von Fremdanitgenen jeder Art verantwortlich.“ (15) Die Antigene werden nämlich von den T-Zellen nur dann erkannt, wenn sie in Assoziation mit den körpereigenen MHC-Strukturen vorliegen. Die Proteine, die vom MHC kodiert werden, dienen also als „Leitmoleküle“, welche es erst ermöglichen, die T-Lymphozyten mit den Fremdanitgenen reagieren zu lassen.

Unter den Genen des MHC sind besonders folgende zwei Gruppen von Bedeutung:

Die MHC-Klasse-I-Gene kodieren für Proteine, die folglich als Klasse-I-Moleküle bezeichnet werden, während die Klasse-II-Gene für die Klasse-II-Moleküle verantwortlich sind. Während Klasse-I-Moleküle auf fast allen Körperzellen zu finden sind, werden Klasse-II-Moleküle nur auf DZ, B-Zellen, aktivierten T-Zellen, Endothelzellen und Zellen des MPS exprimiert. Durch die Einwirkung bestimmter Zytokine wie Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) können diese Moleküle allerdings auch an der Oberfläche anderer Zellarten synthetisiert werden. Die Klasse-II-Strukturen werden beim Menschen von den Genprodukten HLA-D (HLA-DR, HLA-DP und HLA-DQ) getragen, die Klasse-I-Strukturen von HLA-A, HLA-

B oder HLA-C. Von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen (s. Kapitel 5.1.4) erkannte Strukturen würden also z.B. mit der Formel „Fremdpeptid + HLA-D“ bezeichnet werden. Neben den klassischen MHC-Klasse-I-Molekülen mit breit gefächerter Gewebsverteilung gibt es noch andere, die nur an bestimmten Geweben vorkommen und im Gegensatz zu den klassischen Klasse-I-Molekülen nicht oder nur wenig polymorph sind, was bedeutet, dass sie von Mensch zu Mensch weniger stark unterschiedlich sind. Diese sog. Klasse-Ib-Moleküle umfassen beim Menschen HLA-E, HLA-F und HLA-G-Moleküle. Sie sind ebenfalls in der Lage, den T-Zellen Antigene zu präsentieren. Insbesondere HLA-G spielt eine wichtige Rolle bei der Toleranz des mütterlichen Immunsystems gegenüber dem semiallogenen Fetus. Es verschafft der Plazenta eine Art „immunologischen Sonderstatus“, der eine erfolgreiche Schwangerschaft erst möglich macht (s. Kapitel 6.2) (14–16).

#### **5.1.4 CD-System**

Die Abkürzung CD bedeutet „cluster of differentiation“ (zu Deutsch „Unterscheidungsgruppen“) und stellt eine internationale Nomenklatur für Oberflächenmoleküle der Plasmamembran von Zellen dar. Die verschiedenen Subpopulationen von weißen Blutkörperchen tragen an ihrer Zelloberfläche jeweils für sie charakteristische Moleküle, welche als Leukozyten-Differenzierungsantigene bezeichnet werden und eine Unterscheidung und Beschreibung der verschiedenen Zelltypen und ihrer Differenzierungsstadien erlauben. So können in der Gruppe der T-Lymphozyten beispielsweise T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen (CTL) unterschieden werden: erstere tragen das CD4-Molekül, zweitere das CD8-Molekül an ihrer Oberfläche. Hiervon leiten sich die gebräuchlichen Bezeichnungen der CD4<sup>+</sup>- bzw. CD8<sup>+</sup>-T-Zellen ab.

An T-Helferzellen vermitteln die CD4-Moleküle die Bindung an MHC-Klasse-II-Moleküle auf antigenpräsentierenden Zellen, über CD8 auf zytotoxischen T-Zellen erfolgt die Bindung an MHC-Klasse-I-Moleküle (14,15).

## 5.2 Vertiefender Abschnitt: Zytokine und das T-Zell-System

### 5.2.1 Zytokine

#### 5.2.1.1 Einleitung

Bei den Zytokinen handelt es sich um lösliche Glykoproteine, die als Signalstoffe zur Kommunikation zwischen den Abwehrzellen dienen und somit die verschiedenen Funktionen der natürlichen und erworbenen Abwehr koordinieren. So sezernieren antigenstimulierte T-Helferzellen Zytokine, um damit in zahlreiche Vorgänge der angeborenen und erworbenen Abwehr einzugreifen, indem sie z.B. andere Immunzellen aktivieren. Daneben tragen auch Makrophagen, DZ und NK-Zellen zur Zytokinproduktion bei. Aber nicht nur Abwehrzellen, sondern auch andere Zellarten (z.B. Endothelzellen) sind zur Zytokinsekretion befähigt. Die Botenstoffe führen u.a. zur Anlockung und Aktivierung von Makrophagen, Granulozyten und zytotoxischen T-Zellen, weiters auch zur Antikörperproduktion durch B-Zellen. Nicht selten stimulieren Zytokine die Ausschüttung weiterer Zytokine. Neben ihrer Funktion als Botenstoffe nehmen die Zytokine auch eine wichtige Rolle bei Wachstums- und Differenzierungsvorgängen ein. Die Halbwertszeit der Zytokine im Serum ist kurz und beträgt nur wenige Minuten (14,15,17).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über eine Auswahl von Zytokinen, einige ihrer Produktions- und Zielzellen sowie ihre wichtigsten Funktionen (14–18).

**Tabelle 1: Zytokine**

Name	Produzierende Zellen	Zielzellen	Funktion
IL-1	Monozyten/Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten	Endothelzellen	Chemotaxis, endogenes Pyrogen (proinflammatorisch)
IL-2	T-Zellen	T-Zellen, NK-Zellen, B-Zellen	Wachstum und Reifung von T-Zellen (v.a. auch T <sub>reg</sub> ), NK-Zellen und B-Zellen
IL-3	T-Zellen, Makrophagen, NK-Zellen, Mastzellen, Stromazellen	Knochenmark-Progenitorzellen	Hämatopoese: Entwicklung verschiedener Leukozytenarten
IL-4	TH2-Zellen, Mastzellen, Basophile, Eosinophile	B-Zellen	Wachstum und Differenzierung, IgE-Bildung ↑
		TH-Zellen	Bildung von TH2-Zellen ↑, TH1-Zellen ↓ (immunmodulatorisch)

		Makrophagen	Aktivierung ↓
IL-5	TH2-Zellen, Eosinophile, Mastzellen	B-Zellen, Eosinophile	Entwicklung von B-Zellen zu Plasmazellen, Wachstum und Aktivierung von Eosinophilen, v.a. IgA-Bildung ↑
IL-6	Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten	B-Zellen	Reifung ↑, IgA-, IgG und IgM-Produktion ↑
		T-Zellen	Proliferation ↑
		Endothelzellen	Chemotaxis, endogenes Pyrogen
IL-8	Monozyten, Makrophagen, Neutrophile, Endothelzellen	Neutrophile, NK-Zellen, T-Zellen, Basophile	Chemotaxis
IL-9	TH2-Zellen, TH9-Zellen	T-Zellen, Mastzellen	Wachstumsfaktor, TH1-Zellen ↓
		B-Zellen	IgE-Produktion ↑
IL-10	TH2-Zellen, B-Zellen, Monozyten, Makrophagen, T <sub>reg</sub> -Zellen, DZ, TH9-Zellen	T-Zellen, Makrophagen	Aktivierung von TH1-Zellen und Makrophagen ↓ (immunmodulatorisch)
IL-12	Monozyten, Makrophagen, Neutrophile, DZ	T-Zellen, NK-Zellen	zytolytische Aktivität ↑, Bildung von IFN- $\gamma$ und TH1-Zellen ↑ (proinflammatorisch)
IL-13	TH2-Zellen, Mastzellen, Basophile, Eosinophile	B-Zellen, Mastzellen, Eosinophile	Rekrutierung, Reifung und Differenzierung, Bildung von IgE ↑
		Makrophagen	Inhibierung
IL-16	T-Zellen, Monozyten	T-Zellen	TH1-Zellen ↑, TH2-Zellen ↓
IL-17	TH17-Zellen, CTL	Neutrophile	Entzündung ↑, Abwehr extrazellulärer Erreger (proinflammatorisch)
IL-18	Makrophagen, DZ, Osteoblasten, Astrozyten	T-Zellen	unterstützt IL-12 bei der Bildung von TH1-Zellen, Produktion von IFN- $\gamma$ ↑
IL-21	TH17-Zellen	T-Zellen, NK-Zellen	zytolytische Aktivität und Proliferation ↑
IFN- $\gamma$	TH1-Zellen, CTL, NK-Zellen, Makrophagen	Makrophagen	Aktivierung ↑ (wichtigster MAF)
		NK-Zellen	Aktivität ↑
		T-Zellen	TH1-Zellen ↑, TH2-Zellen ↓ (proinflammatorisch)
		B-Zellen	IgG-Produktion ↑

### 5.2.1.2 Wirkungsweisen der Zytokine

Häufig entfalten Zytokine ihre Wirkung an mehreren unterschiedlichen Zielzellen, wobei die Wirkung ein- und desselben Zytokins je nach Zelltyp unterschiedlich ausfallen kann. Dies wird als Pleiotropie bezeichnet. Außerdem können unterschiedliche Zytokine an einer

Zelle dieselbe Funktion hervorrufen (Redundanz). Dennoch bewirken sie an den Zielzellen definierte Einzelfunktionen, sie zeichnen sich also durch eine gewisse Funktionsspezifität aus. Eine weitere Besonderheit ist, dass jene Zelle, die die Zytokine produziert, gleichzeitig auch als Zielzelle der eigenen Signalstoffe fungieren kann. Die Wirkung dieser Zytokine wird dann als autokrin bezeichnet. Im Gegensatz dazu bezeichnet eine parakrine Wirkungsweise die Stimulation von Zielzellen in der unmittelbaren Umgebung der zytokinproduzierenden Zelle. Große Mengen an Zytokinen können über den Blutstrom eine endokrine Wirkung entfalten, d.h. an weit entfernt gelegenen Stellen des Körpers Immunzellen anregen. In adäquaten Konzentrationen regulieren Zytokine also die Abwehrmechanismen des Immunsystems, während sie in zu hohen Konzentrationen (systemisch verteilt) beispielsweise an der Entstehung des septischen Schocks beteiligt sind. Es ist stets zu bedenken, dass *in vivo* keiner dieser Botenstoffe für sich alleine wirkt, sondern es sich um ein komplexes Zusammenspiel mehrerer Zytokine handelt, die sich gegenseitig in ihren Wirkungen verstärken oder antagonisieren. Durch diesen Umstand und durch die Abhängigkeit der Wirkungen von den jeweiligen Zielzellen ist es nicht möglich, *in vitro* eine genaue Aussage über die Auswirkung *in vivo* zu machen, wodurch die Erforschung der komplexen Welt der Zytokine starke Schwierigkeiten mit sich bringt (15,17).

### **5.2.1.3 Einteilung der Zytokine**

Aufgrund der oben beschriebenen Pleiotropie und Redundanz der Zytokine sowie der Tatsache, dass dieselben Zytokine von unterschiedlichen Zelltypen gebildet werden können, gestaltet sich deren Einteilung schwierig und ist in der Literatur z.T. uneinheitlich. Grundsätzlich gibt es solche Zytokine, die eine proinflammatorische Wirkung entfalten (z.B. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), und andere, welche die Entzündungsaktivität herabsetzen bzw. immunmodulatorisch wirken (z.B. IL-10, IL-4). Außerdem wirken einige Zytokine proliferativ (z.B. CSF), während andere das Wachstum von Zellen inhibieren (z.B. TGF- $\beta$ ). Viele fungieren als Vermittler zwischen Immunzellen, andere regulieren Differenzierung und Wachstum von Zellen (17).

Im Folgenden werden nun die wichtigsten Gruppen von Zytokinen und einige ihrer Vertreter kurz dargestellt, wobei auf eine genauere Einteilung verzichtet wird.

### **5.2.1.3.1 Interleukine und Interferone**

Der Großteil der Zytokine wird zur Gruppe der „Interleukine“ (IL) gerechnet, bisher wurden über 40 dieser Art entdeckt (18). Der Begriff leitet sich ab vom lateinischen Wort „inter“ („zwischen“) und dem griechischen Wort „leukos“ („weiß“) und bedeutet demnach frei übersetzt „zwischen den Leukozyten“. Die Interleukine werden entsprechend der Reihenfolge ihrer Entdeckung fortlaufend nummeriert (IL-1, IL-2, IL-3, etc.).

Interferone (IFN) werden v.a. von Zellen produziert, die von einem Virus befallen sind; Vertreter sind IFN- $\alpha$ , hauptsächlich von Monozyten und Makrophagen produziert, IFN- $\beta$ , das von vielen verschiedenen Zellen gebildet werden kann (u.a. Fibroblasten), und IFN- $\gamma$ . Unter den Interleukinen ist IL-2 dasjenige Zytokin, das von naiven T-Zellen, die ihr spezifisches Antigen erkennen, sezerniert wird. Die T-Zelle exprimiert dabei auch den IL-2-Rezeptor, wodurch das produzierte IL-2 direkt an dieser T-Zelle wirken kann (autokrine Wirkung) und als Promotor der klonalen T-Zell-Expansion dient. Die T-Zellen sezernieren daraufhin außerdem vermehrt IL-4 und IFN- $\gamma$ . IL-4 wird zu den immunmodulatorischen TH2-Zytokinen gerechnet, während IFN- $\gamma$  zu den proinflammatorischen TH1-Zytokinen zählt. Die beiden Zytokine haben v.a. bezüglich Makrophagenaktivität gegensätzliche Wirkungen: IL-4 hemmt die Aktivierung von Makrophagen, IFN- $\gamma$  hingegen stellt ihren stärksten Aktivator dar, wodurch die Zellen die Fähigkeit zur Produktion von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffmetaboliten erlangen. IL-2 stimuliert nicht nur naive T-Zellen, sondern auch NK-Zellen und B-Zellen zu Proliferation und Immunglobulinproduktion.

NK-Zellen werden durch das Erkennen fremder Antigene sowie durch Anwesenheit von IL-12 zur Bildung von IFN- $\gamma$  angeregt. Auch zytotoxische T-Zellen sezernieren IFN- $\gamma$ .

IL-1 und IL-6 sind (gemeinsam mit TNF- $\alpha$ ) Zytokine der frühen Immunantwort und u.a. für die Makrophagenrekrutierung an den Ort der Entzündung verantwortlich. Sie werden hauptsächlich von Monozyten/Makrophagen sezerniert, können aber auch Produkte von Endothelzellen und Fibroblasten sein. Die Sekretion von IL-1 wird durch einen Bestandteil gramnegativer Bakterien (Lipopolysaccharide, LPS) und TNF- $\alpha$  stimuliert, IL-6 wird infolge der IL-1- und TNF- $\alpha$ -Ausschüttung synthetisiert (Zytokinkaskade). IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$  werden auch als endogene Pyrogene bezeichnet, da sie bei systemischer Wirkung Fieber verursachen können. Darüber hinaus bewirken sie die Freisetzung akuter-Phase-Proteine (z.B. CRP) aus den Leberzellen und die vermehrte Freisetzung von Leukozyten aus dem Knochenmark (15–18).

Das immunmodulatorische IL-33 kann über seinen ST2-Rezeptor das Gleichgewicht zugunsten der TH2-Zellen verschieben. (18)

IL-10 gehört zu den spezifischen TH2-Zytokinen und dient als immunmodulatorisches Zytokin v.a. der Hemmung der Makrophagen-Aktivität und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Es wird im Sinne einer negativen Rückkopplung, also zur Begrenzung der Immunantwort, u.a. von aktivierten Makrophagen sezerniert, und natürlich auch von TH2-Zellen und T<sub>reg</sub>-Zellen (17). IL-10 bewirkt eine herabgesetzte Expression der Expressierung von MHC-Klasse-II- und ko-stimulatorischen Molekülen an Monozyten und Makrophagen und wirkt sich dadurch direkt inhibitorisch auf die Funktion der DZ aus (18).

#### **5.2.1.3.2 Tumornekrosefaktoren**

Ihren Namen verdanken diese Faktoren der Entdeckung, dass hohe Konzentrationen von TNF- $\alpha$  im Tierexperiment in der Lage sind, Tumorzellen *in vivo* abzutöten: Durch intravasale Thrombosierung wird der Tumor von der Blutversorgung abgeschnitten und wird nekrotisch. Allerdings führen diese hohen Dosen von TNF- $\alpha$  auch zu einer verminderten Myokardkontraktilität und einem herabgesetzten Tonus der Gefäße mit darauf folgendem Blutdruckabfall und septischen Schock (17).

TNF- $\alpha$  wird hauptsächlich von Monozyten bzw. Makrophagen gebildet und lockt in geringen Konzentrationen gemeinsam mit IL-1 und IL-6 weitere Leukozyten an den Ort der Entzündung: Es wird an den Endothelzellen die Produktion bestimmter Adhäsionsmoleküle induziert, wodurch sich Leukozyten aus dem Blutstrom anheften können und ihnen somit „angezeigt“ wird, wo sich ihr Zielort befindet. Diese Adhäsionsmoleküle werden im Lauf der Immunantwort verändert, sodass zunächst neutrophile Granulozyten, später Makrophagen und schließlich Lymphozyten in das Gewebe auswandern können. Neben dieser wichtigen Funktion kann TNF- $\alpha$  unter bestimmten Umständen in manchen Zielzellen auch die Apoptose einleiten.

Lymphotoxin (TNF- $\beta$ ) entfaltet die gleichen Wirkungen wie TNF- $\alpha$ , wird aber hauptsächlich von aktivierten T-Zellen produziert. Außerdem kann es durch TNF- $\beta$  zu keiner systemischen Wirkung kommen, da es nur in geringen Mengen gebildet wird (17).

#### **5.2.1.3.3 Chemokine**

Die Chemokine stellen eine Gruppe von chemotaktisch wirksamen Zytokinen dar, sie haben also die Funktion, Abwehrzellen wie Makrophagen an den Ort der Entzündung zu dirigieren. Großteils werden Chemokine an Endothelzellen gebunden exprimiert, sodass mit dem Blut vorbeifließende Leukozyten an diese Zellen im Fall einer lokalen Entzündung binden und ins Gewebe auswandern können.

Aufgrund ihres Aufbaus aus unterschiedlichen Aminosäuren werden Chemokine u.a. eingeteilt in die Gruppen CC (Rest: Cystein-Cystein) und CXC (Rest: Cystein-variable AS-Cystein) (14,17). Die Rekrutierung von Leukozyten ist aber nicht die einzige Aufgabe der Chemokine, denn sie nehmen u.a. auch noch bei der Angiogenese eine wichtige Stellung ein. Diese angiogenetisch wirksamen Chemokine gehören in die Gruppe der CXC-Chemokine und werden wiederum eingeteilt in zwei Hauptgruppen: CXC ELR+ und „CXC ELR-“. ELR-positive Chemokine wirken stimulierend auf die Angiogenese, während ELR-negative Chemokine diese inhibieren (19).

Produziert werden Chemokine von Leukozyten, Epithelzellen, Endothelzellen und Fibroblasten, als Sekretionsreiz dienen IL-1 oder TNF- $\alpha$  (17).

Zu den Chemokinen werden außerdem IL-8 und IL-16 gezählt. IL-8 bewirkt v.a. die Einwanderung von Neutrophilen an den Entzündungsort und wird nach Stimulation von z.B. Makrophagen und Endothelzellen durch IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$  oder TLR ausgeschüttet. IL-16 wirkt auf T-Zellen chemotaktisch und bewirkt eine Verstärkung der TH1-Zell-Aktivität (vermehrte Produktion von TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-15) sowie eine Abschwächung der TH2-Zell-Aktivität (inhibiert Produktion von IL-4 und IL-5) (18).

#### **5.2.1.3.4 Wachstums- und Differenzierungsfaktoren**

Der Zielort der sog. „koloniestimulierenden Faktoren“ (CSF) ist das Knochenmark, wo sie die Produktion und Freisetzung von Blutzellen steuern. Die unterschiedlichen Namen der CSF verweisen auf die Zellen, auf die sie einwirken: z.B. „GM-CSF“ für Granulozyten- und Monozyten-stimulierende Faktoren. Weitere Vertreter der Wachstumsfaktoren sind VEGF („vascular endothelial growth factor“), PDGF („platelet-derived growth factor“) und EGF („epidermal growth factor“). VEGF stellt den wichtigsten Faktor für die Gefäßbildung dar und wird von Geweben ausgeschüttet, die hypoxisch sind oder ein schnelles Wachstum aufweisen (z.B. auch maligne Tumoren). VEGF ist für die Entwicklung des Feten unerlässlich, da es die Vaskulogenese (Entstehung von neuen Gefäßen aus Blutinseln) und Angiogenese (Aussprossung von Gefäßen aus bereits bestehenden Gefäßen) anregt. Dabei werden Hämangioblasten (gemeinsame Progenitorzellen für Blut- und Endothelzellen) durch die Produktion von VEGF im umgebenden Mesoderm induziert, sie bilden daraufhin hämatopoetische Stammzellen sowie Angioblasten, womit die Grundlage für die Blutzellen- und Gefäßbildung geschaffen ist. VEGF regt schließlich die Endothelzellbildung und -proliferation aus Angioblasten an,

die dann zu den ersten Blutgefäßen verschmelzen. PDGF und TGF- $\beta$  sorgen dann zusätzlich für die weitere Ausreifung der Gefäße (5,14,17).

#### **5.2.1.3.5 Wachstumshemmende Faktoren**

TGF- $\beta$  („Transforming growth factor- $\beta$ “) verhindert, dass T-Zellen und Makrophagen proliferieren und begrenzt somit (gemeinsam mit IL-10) die Immunantwort. Darüber hinaus bewirkt es Reparaturvorgänge am entzündungsgeschädigten Gewebe (17).

### **5.2.2 T-Lymphozyten**

#### **5.2.2.1 Einteilung der T-Zellen**

Die T-Zellen sind wie B-Zellen Vertreter des spezifischen Immunsystems. Naive T-Zellen sind solche, die noch keinen Antigenkontakt hatten, während aktivierte T-Zellen als T-Effektorzellen bezeichnet werden. Diese werden prinzipiell unterteilt in T-Helferzellen (TH-Zellen) und zytotoxische T-Zellen (CTL), deren Aufgaben von sehr unterschiedlicher Natur sind: Während die TH-Zellen zahlreiche Zytokine sezernieren und damit eine regulierende und unterstützende Funktion für das Immunsystem wahrnehmen, können CTL virusinfizierte, entartete und auch fremde Zellen abtöten.

Anhand ihrer Oberflächenmoleküle können die beiden Hauptgruppen von T-Zellen nach dem CD-System unterschieden werden: TH-Zellen werden deshalb auch oft als CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, CTL als CD8<sup>+</sup>-T-Zellen bezeichnet. Mögliche Differenzierungswege der naiven CD4<sup>+</sup>-T-Zellen zu TH-Effektorzellen sind abhängig vom Zytokinmuster in ihrer Umgebung und umfassen TH1-, TH2-, TH17- und T<sub>reg</sub>-Zellen. T<sub>reg</sub>-Zellen sind eine kleine Fraktion von regulatorischen T-Zellen, welche andere Abwehrzellen in ihrer Aktivität dämpfen. Die Zellen, welche für das entsprechende Zytokinmuster im Umfeld der T-Zellen verantwortlich sind, sind die dendritischen Zellen. Es werden, abhängig von den von ihnen produzierten Zytokinen, zwei Arten von DZ unterschieden: Jene vom Typ 1, die u.a. IL-12 produzieren, und jene vom Typ 2, u.a. IL-4 sezernierend. Treten DZ mit Bakterienantigenen in Kontakt, produzieren sie IL-12, welches die Differenzierung zu TH1-Zellen auslöst. Andererseits führt eine Stimulation der DZ mit löslichen Proteinen, Würmern und Allergenen zur Sekretion von IL-4, welches die Entwicklung naiver T-Zellen zu TH2-Zellen fördert (14–16). Eine relativ neue Entdeckung sind die TH9-Zellen, welche IL-9 und IL-10 sezernieren (18). Die Reaktionen und Wirkungen des

Immunsystems sind abhängig von den entstandenen T-Zellen und den von ihnen sezernierten Zytokinen sehr unterschiedlich (14–16).

### **5.2.2.2 Antigenbindung an T-Zellen**

T-Zellen erkennen nur Protein-Antigene und können im Gegensatz zu B-Zellen kein ganzes Antigen an ihren Rezeptor binden, sondern nur ein kleines Fragment davon. Daher müssen die Antigene für T-Zellen immer erst von Wirtszellen „aufbereitet“ werden, indem kurze Peptidsequenzen proteolytisch herausgeschnitten werden und der T-Zelle auf geeignete Art und Weise dargeboten, also präsentiert werden. Die Antigenpräsentation geschieht über die körpereigenen MHC-Moleküle an der Oberfläche von Zellen, die das Antigen binden. Hierbei ist die CD4<sup>+</sup>-TH-Zelle auf die MHC-Klasse-II-Moleküle angewiesen, da das CD4-Molekül als Co-Rezeptor nur auf das Klasse-II-Molekül passt. Die Rezeptoren der CD8<sup>+</sup>-T-Zellen hingegen interagieren nur mit den MHC-Klasse-I-Molekülen. Da die MHC-Moleküle individuenspezifisch sind, können die T-Zellen eines Individuums Fremdanigene nur dann erkennen, wenn sie von Zellen eben diesen Individuums dargeboten werden.

MHC-Klasse-I-Moleküle kommen auf allen Zellen vor und bieten Peptide dar, die aus Proteinen im Zytosol der präsentierenden Zelle selbst stammen (endogene Antigene). Diese stellt sich den Immunzellen somit also selbst als „krank“ dar, wenn sie beispielsweise von einem Virus befallen ist. Durch diese Präsentation von Antigenen kann die infizierte Zelle folglich gezielt von CTL eliminiert werden.

MHC-Klasse-II-Moleküle hingegen präsentieren von der Zelle aufgenommene Proteinfragmente (exogene Antigene), diese stammen v.a. von Bakterien, Pilzen und Protozoen. Klasse-II-Moleküle kommen nur an ausgewählten Zellen, u.a. an dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Zellen vor. DZ weisen eine besonders hohe Dichte an MHC-Klasse-II-Molekülen auf, weshalb sie die „professionellen“ antigenpräsentierenden Zellen (APZ) sind. Unreife DZ besiedeln Interstitium und Epithelien und nehmen dort Antigene auf, woraufhin sie in sekundäres lymphatisches Gewebe einwandern und den dort ansässigen naiven T-Zellen ihr endozytiertes Antigen präsentieren und sie dadurch aktivieren. Zu diesem Zeitpunkt werden die unreifen DZ als IDZ bezeichnet, also als interdigitierende dendritische Zellen, welche die wirksamsten APZ überhaupt darstellen.

Zwar können auch Makrophagen und B-Zellen Antigene präsentieren, dabei vermögen sie allerdings keine naiven T-Zellen zu aktivieren, sondern nur solche, die bereits durch eine

frühere Antigenstimulation zu TH-Effektor- oder TH-Gedächtniszellen differenziert sind. Daraus folgt, dass ohne IDZ keine Aktivierung naiver TH-Zellen stattfinden kann.

Ein weiterer notwendiger Faktor zur Aktivierung naiver T-Zellen ist die Bindung so genannter „Co-Stimulatoren“ an entsprechende Co-Rezeptoren der T-Zelle (z.B. CD28). Auch hier sind es wiederum die IDZ, die besonders viele solcher Co-Stimulatoren (z.B. Protein B-7) besitzen. Häufig wird die Interaktion zwischen T-Zell-Rezeptor (TZR) und Komplex aus MHC-Klasse-II-Molekül + Antigen als „1. Signal“ bezeichnet, während die Reaktion zwischen Co-Stimulator/Co-Rezeptor das „2. Signal“ zur Aktivierung naiver T-Zellen ist. Neben diesen Co-Stimulatoren existieren auch inhibitorische Moleküle, welche die T-Zell-Antwort unterdrücken (14–16).

### **5.2.2.3 TH1-Zellen**

Die naive  $CD4^+$ -T-Zelle, welche zunächst nur das Zytokin IL-2 produziert, bindet an den Fremdantigen-MHC-II-Molekül-Komplex und wird gleichzeitig von Zytokinen der APZ-Typ 1 stimuliert, welche die T-Zell-Aktivierung zusätzlich fördern. Bei diesen Zytokinen handelt es sich in erster Linie um IL-12 und IL-18, die gemeinsam mit ko-stimulatorischen Molekülen die Differenzierung von naiven  $CD4^+$ -T-Zellen zu TH1-Zellen bewirken. TH1-Zellen sezernieren wiederum verschiedene andere Zytokine wie IL-2 und stimulieren dadurch die Vermehrung und funktionelle Reifung von  $CD8^+$ -T-Zellen, sind also für die zytotoxische T-Zell-Antwort zuständig. Die Aufgabe der CTL besteht in der Tumorkontrolle und der Abtötung bestimmter intrazellulärer Bakterien, Viren und Protozoen. Außerdem können TH1-Zellen Makrophagen aktivieren, das hierbei wichtigste Zytokin ist  $IFN-\gamma$ . Makrophagen können dadurch effektiv Tumorzellen und Erreger abtöten, sie sind v.a. für die Abwehr derjenigen Mikroorganismen von entscheidender Bedeutung, welche nach Phagozytose intrazellulär überleben und sich innerhalb der Wirtszelle vermehren (Salmonellen, Listerien und Mykobakterien, Leishmanien).

Ein Überfluss an TH1-Zellen und den von ihnen gebildeten Zytokinen kann zu überschießenden Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen führen (14–16).

### **5.2.2.4 TH2-Zellen**

Die APZ präsentieren den naiven  $CD4^+$ -T-Zellen das aufgenommene Fremdantigen gemeinsam mit MHC-Klasse-II-Molekülen auf ihrer Zelloberfläche. Außerdem werden von den APZ-Typ 2 bestimmte Zytokine produziert, welche die Differenzierung zu TH2-

Zellen fördern: IL-4, IL-25 und IL-33. TH2-Zellen fördern im Gegensatz zu TH1-Zellen die Abwehr extrazellulärer Keime. Ihr Aufgabengebiet ist die Kontrolle über Aktivierung und Differenzierung von B-Zellen in Plasmazellen, was sie durch Sekretion der Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 bewerkstelligen. TH2-Zellen sind auch wesentlich an der Bildung opsonisierender Antikörper beteiligt. IL-13 wirkt gleichzeitig allerdings auch entzündungshemmend, da es Makrophagen in ihrer Aktivität hemmt.

IL-4 induziert die Bildung von Antikörpern der Klasse IgE und IgG1 und lockt Basophile an den Ort der Entzündung, IL-5 ist an der Aktivierung von Mastzellen bzw. eosinophilen Granulozyten mitbeteiligt. Somit sind die Abwehr von Würmern und die Allergie vom Soforttyp Folgen der TH2-Zell-Aktivität. Entgleisungen in der TH2-Antwort können zu allergischen Reaktionen führen (14–16).

### **5.2.2.5 TH17-Zellen**

TH17-Zellen aktivieren über Zytokinsekretion neutrophile Granulozyten und haben eine stark entzündungsfördernde Wirkung. Ihr Name stammt vom hauptsächlich von ihnen sezernierten Zytokin IL-17, außerdem produzieren sie IL-21 und IL-22.

Die Differenzierung naiver CD4<sup>+</sup>-Zellen zu TH17-Zellen erfolgt unter Einfluss des Fremdantigens und der Zytokine IL-1, IL-6 und TGF-β. IL-23 ist wichtig für die Erhaltung der TH17-Zellen, welche bei der Beseitigung extrazellulärer Bakterien z.B. im Respirationstrakt eine wichtige Rolle spielen (14,15).

### **5.2.2.6 T<sub>reg</sub>-Zellen**

Diese Zellen stellen eine Subpopulation CD4<sup>+</sup>-T-Zellen dar und unterdrücken zahlreiche Zellen und Vorgänge des Immunsystems, dessen Aktivität nach erfolgreicher Beseitigung der Noxe eingedämmt werden muss. Dies ist wichtig, um die Entstehung von chronischen Entzündungsreaktionen und Autoimmunerkrankungen zu verhindern.

Regulatorische T-Zellen entstehen u.a. unter dem Einfluss von TGF-β und Retinolsäure (Vitamin-A-Derivat). Die Regulation der Immunantwort wird ebenfalls durch Sekretion von TGF-β bewerkstelligt, weiters sind auch große Mengen von IL-10 maßgeblich daran beteiligt. T<sub>reg</sub>-Zellen tragen meistens das Molekül CD25 an ihrer Oberfläche und exprimieren außerdem den Transkriptionsfaktor Foxp3, ihr Formelbild lautet demnach „CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD25<sup>+</sup>, Foxp3<sup>+</sup>“ (14,15).

Werden Effektorzellen zur Beseitigung von Erregern bei einer akuten Infektion benötigt, können sie nach Beendigung ihrer Aufgabe durch die oben genannten Mechanismen „abgeschaltet“ werden und verursachen nur wenig Kollateralschaden am umliegenden Gewebe. Schwieriger gestaltet sich die Situation hingegen bei chronischen Infektionen: Die Effektorzellen werden ständig benötigt, um die Erregerzahl gering zu halten, verursachen aber durch die ständige Entzündungsreaktion auch Schaden am Gewebe. Um diesen Kollateralschaden möglichst gering zu halten, müssen alle Zellen des Immunsystems fein aufeinander abgestimmt arbeiten (15).

### **5.2.2.7 Wechselspiel zwischen TH1- und TH2-Zellen**

Die Differenzierung und Stimulation von TH1- und TH2-Zellen geschieht nicht unabhängig voneinander, sondern unter gegenseitiger Beeinflussung durch Zytokine.

Die Zytokine IL-2 und IFN- $\gamma$  werden von TH1-Zellen produziert. Während IL-2 die Entwicklung zu TH1-Zellen weiter unterstützt, hemmt IFN- $\gamma$  die TH2-Zell-Differenzierung. Zusätzlich werden auch z.B. NK-Zellen von bestimmten viralen und bakteriellen Erregern dazu angeregt, IFN- $\gamma$  zu produzieren, was die Entwicklung zu TH1-Zellen weiter antreibt. TH2-Zellen sezernieren dagegen IL-4, welches die TH1-Zell-Entwicklung inhibiert. Auch IL-13 beeinflusst das Gleichgewicht zugunsten der TH2-Zellen. Somit wird der Verlauf der Immunantwort wesentlich durch das Wechselspiel zwischen dem IL-4 der TH2-Zellen und dem IFN- $\gamma$  der TH1-Zellen bestimmt. Es kommt dadurch also zu einer Immunreaktion entweder vorrangig geprägt durch zytotoxische T-Zellen und Makrophagen (TH1-Schenkel) oder durch B-Zellen, Eosinophilen und Basophilen (TH2-Schenkel). Nicht nur in der Differenzierungsphase, sondern auch in der darauffolgenden Effektorphase beeinflussen die Zytokine die Immunantwort: Die Makrophagenaktivierung durch IFN- $\gamma$  (TH1-Schenkel) wird unterstützt, indem die infizierten Makrophagen selbst TNF- $\alpha$  ausschütten. IL-13, das von B-Zellen produziert wird (TH2-Schenkel), hemmt die Makrophagenaktivierung (und damit den TH1-Schenkel) hingegen. IFN- $\gamma$  inhibiert umgekehrt die Bildung von Immunglobulinen durch B-Zellen (TH2-Schenkel) (15).

## **6 Vorgänge während einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft**

*Anmerkung: Im Folgenden werden nur jene Vorgänge einer normal verlaufenden Schwangerschaft behandelt, welche für das Verständnis der Pathophysiologie der Präeklampsie von Bedeutung sind, wobei insbesondere auf die Rolle der Zytokine eingegangen wird.*

### **6.1 „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien**

Wie bereits im Kapitel „Embryologische Grundlagen“ beschrieben, erodieren die Zytotrophoblastzellen die mütterlichen Spiralarterien, wandern entlang der inneren Gefäßwandschicht ein und ersetzen dort teilweise das Endothel (5). Diese invasiven Zytotrophoblastzellen zeigen ein Verhalten, das mit dem eines malignen Tumors verglichen werden kann; allerdings wird die Invasion der plazentaren Zellen vom Immunsystem streng kontrolliert. Aus der Invasivität dieses Subtyps von Zytotrophoblastzellen resultiert die Verschmelzung von Plazenta und Uterus (20).

Die uterinen Gefäße unterliegen dabei einem sog. „Remodelling“, bei dem sie ihre Tunica media (glatte Muskelzellschicht) und die Lamina elastica interna verlieren, wodurch ihr Durchmesser vierfach vergrößert wird. So entstehen aus den einst muskelstarken, englumigen Arterien schlaffe Röhren mit geringem Gefäßwiderstand und großem Durchmesser. Mithilfe dieser Vasodilatation kann die Perfusion der Plazenta entsprechend dem steigenden Blutbedarf des Fetus ausreichend erhöht werden. Dieses „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien reicht bei gesunden Schwangeren über die Gefäße der Dezidua (Endometrium während der Schwangerschaft) hinaus bis in das innere Drittel des Myometriums. Mit dem Verlust ihrer muskulären Wand verlieren die Spiralarterien naturgemäß auch die Fähigkeit, auf vasoaktive Substanzen zu reagieren, wodurch ein immer gleichbleibender Blutfluss zur Plazenta gewährleistet wird, unabhängig von Blutdruckschwankungen der Mutter (2,21). Die invasiven Zytotrophoblastzellen verändern im Rahmen des oben beschriebenen „Remodellings“ ihr Repertoire an Adhäsionsmolekülen (zunächst noch ähnlich denen von Epithelzellen, z.B. E-Cadherin) derart, dass diese sich zu Adhäsionsmolekülen ähnlich denen auf Endothelzellen umwandeln (z.B. VE-Cadherin, VCAM-1). Dieser Phänotyp von Zytotrophoblastzellen

exprimiert außerdem Rezeptoren, die sonst auf Endothelzellen gefunden werden, wie den Thrombin-Rezeptor, sodass insgesamt von einer „Endothelzell-Imitation“ gesprochen werden kann. Zusätzlich sezernieren die Zytotrophoblasten verschiedene Proteinase, die ihnen die Migration durch das uterine Stroma und somit eine ausreichende Invasivität ermöglichen (20,22). Es spielen allerdings auch noch andere Faktoren wie Mitglieder der VEGF-Familie eine Rolle, die unerlässlich für die Regulation von Vaskulo- und Angiogenese sind (20). Ein insuffizientes „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien mit konsekutiv vermindertem placentaren Blutfluss und Hypoxie der Plazenta wird heute im Allgemeinen als eine Hypothese der Präeklampsiepathogenese angesehen. Zytokine spielen bei diesem Vorgang eine wichtige Rolle, worauf in den folgenden Kapiteln noch genauer eingegangen wird.

## **6.2 Die Plazenta als immunprivilegiertes Organ**

Die Plazenta fungiert als immunologische Barriere zwischen mütterlichen und fetalen Antigenen. Auf der placentaren Oberfläche fehlen die klassischen, hoch-polymorphen MHC-I- (HLA-A und HLA-B) und -II-Moleküle, was als Schutz vor zytotoxischen T-Lymphozyten gegen die fetoplazentare Einheit dient. Als Konsequenz müssen sich die nun HLA-negativen Trophoblastzellen vor NK-Zellen, welche auf die Erkennung eben dieser HLA-negativen Zellen ausgerichtet sind, durch die Expression einer Kombination aus den „nicht-klassischen“ MHC-I-Molekülen HLA-G, HLA-E und HLA-F schützen. Während die Funktion von HLA-F noch unklar ist, wirken HLA-G und HLA-E hemmend auf die toxische Aktivität der NK-Zellen ein. Auf diese Weise wirken sich diese speziellen placentaren humanen Leukozyten-Antigene (HLA) fördernd auf den Erhalt der Schwangerschaft aus, indem sie die mütterliche Immunantwort auf die placentaren Zellen und den semiallogenen Fetus eindämmen (22–24).

## **6.3 Das „TH2-Paradigma“**

Tom Wegmann et al. publizierten im Jahr 1993 erstmals ihr Konzept, dass während einer erfolgreich verlaufenden Schwangerschaft besonders in der Umgebung der fetoplazentaren Einheit eine TH2-Zell-Dominanz gegeben sein muss, um zu gewährleisten, dass der semi-allogene Embryo nicht zum Ziel des Immunsystems der Mutter wird [Wegmann et al., „Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon?“ (1993), zitiert nach (25,26)]. Lange Zeit wurde davon

ausgegangen, dass sich die proinflammatorischen TH1-Zytokine ausnahmslos schädlich auf den Erhalt der Schwangerschaft auswirken (26,27).

Es gibt eine Reihe von Studien, die die Hypothese von Wegmann et al. unterstützen: Im Mäusemodell wurde beispielsweise gezeigt, dass in Zellen der fetoplazentaren Einheit die TH2-spezifischen Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10 während der gesamten Schwangerschaft in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden können. Proben aus sekundär lymphatischen Organen wie Milz und Lymphknoten zeigen hingegen keine signifikanten Konzentrationen an diesen Zytokinen (28). Außerdem konnte in einer Studie an trächtigen Mäusen nachgewiesen werden, dass die Injektion von TH1-Zytokinen wie IL-2, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  die Resorption des Fetus bewirken können (29). Demzufolge wäre eine Suppression der proinflammatorischen TH1-Zytokine für den Erhalt der Schwangerschaft wichtig.

Eine verstärkte TH1-Antwort kann durch Infektionen mit Bakterien und Viren ausgelöst werden, aber auch durch die verminderte Sekretion von löslichen MHC-Proteinen wie HLA-G, eine Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen aufgrund genetischer Polymorphismen und die insuffiziente Einwanderung von NK-Zellen in die Dezidua (30).

Eine interessante klinische Beobachtung ist, dass sich der Verlauf von Autoimmunerkrankheiten beim Menschen, welche im Allgemeinen mit einer TH1-Antwort in Verbindung gebracht werden, während einer Schwangerschaft verbessert. Zu diesen Autoimmunerkrankungen zählt beispielsweise die Rheumatoide Arthritis (31,32). Im Gegensatz dazu verschlechtert sich ein bestehender systemischer Lupus erythematoses (SLE) bei schwangeren Frauen, eine Erkrankung, die verbunden ist mit einer verstärkten TH2-Zell-Aktivität (26,32,33). Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese eines verschobenen Gleichgewichts zugunsten einer TH2-Zell-Antwort während der Schwangerschaft zusätzlich.

Quellen für TH2-Zytokine während der Schwangerschaft stellen u.a. der Trophoblast und die Dezidua dar, als Stimuli für die Sekretion werden u.a. Progesteron (34) und Alloantigene am Trophoblasten angenommen (26). Das Ziel der TH2-Zytokine sind wahrscheinlich deziduale NK-Zellen, zytotoxische T-Zellen und Makrophagen, welche eine wichtige Quelle proinflammatorischer Zytokine darstellen. Durch die TH2-Dominanz werden eine verfrühte Initiation des Geburtsvorganges und damit die Abstoßung des Embryos verhindert (26,35).

Bei Schwangeren mit normalen Blutdruckwerten wurden in verschiedenen Studien erhöhte Werte an IL-10 im Plasma festgestellt. Auch die regulatorischen Zytokine IL-4 und IL-5 konnten in dieser Gruppe vermehrt detektiert werden (36).

Marzi et al. verglichen die *in vitro*-Sekretion von Zytokinen durch PBMC („peripheral blood mononuclear cells“) von 50 schwangeren Frauen in unterschiedlichen Trimestern und kamen zu einem zum TH2-Paradigma passenden Ergebnis: Die Produktion von TH2-Zytokinen (IL-4, IL-10) war bei den physiologisch verlaufenden Schwangerschaften erhöht, parallel dazu waren verminderte Konzentrationen von TH1-Zytokinen (IL-2, IFN- $\gamma$ ) zu messen. Die höchsten bzw. niedrigsten Konzentrationen dieser Zytokine waren dabei im dritten Trimester zu verzeichnen. Im Kontrast dazu waren die Verhältnisse bei den pathologisch verlaufenden Schwangerschaften umgekehrt: IL-2- und IFN- $\gamma$ -Konzentrationen waren erhöht, IL-10 dagegen vermindert vorhanden (35). Auch Reinhard et al. konnten eine vermehrte Produktion von TH2-Zytokinen und eine Suppression der TH1-Antwort während der physiologisch verlaufenden Schwangerschaft zeigen (37).

Es konnte auch demonstriert werden, dass TH1-Zytokine (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) die Fas-Expression, welche ein wichtiger Bestandteil des Apoptose-Signalweges von Trophoblastzellen ist, erhöhen, während das TH2-Zytokin IL-10 die Resistenz des Trophoblasten gegenüber der Fas-medierten Apoptose erhöht (38).

Fortunato et al. haben den Effekt der immunmodulatorischen Zytokine IL-10 und TGF- $\beta$  auf die Produktion von TNF- $\alpha$ , einem proinflammatorischen Zytokin, welches in Zusammenhang mit Pathologien während der Schwangerschaft wie Fehlgeburten und Präeklampsie gebracht wird, untersucht: Dabei wurden fetale Membranen mittels Lipopolysacchariden (LPS, Bestandteil der Zellwände von Bakterien) zur TNF- $\alpha$ -Sekretion angeregt, die Zugabe von IL-10 konnte die TNF- $\alpha$ -Produktion vermindern. Ohne die vorherige Zugabe von LPS zeigte IL-10 allerdings keinen Effekt auf die TNF- $\alpha$ -Sekretion. Bei TGF- $\beta$  stellte sich ohne vorherige Stimulation der Zellen mit LPS derselbe inhibitorische Effekt auf die Produktion von TNF- $\alpha$  ein. TGF- $\beta$  spielt demnach bei der Verhinderung eines Überschusses an TNF- $\alpha$  während der normalen Schwangerschaft eine Rolle, IL-10 dagegen nur in Verbindung mit Infektionen (39). Trotz dieser und anderer Studienergebnisse, welche das TH2-Paradigma unterstützen, müssen allerdings auch diskrepante Ergebnisse erwähnt werden: Shimaoka et al. untersuchten die Zytokinkonzentrationen im Plasma schwangerer Frauen und das Ergebnis zeigte, dass sich sowohl TH1- als auch TH2-Zytokin-Konzentrationen während der

Schwangerschaft verminderten (40). Auch die Ergebnisse der Studien von Tranchot-Diallo et al. (33) und Matthiesen et al. (41) unterstützen Wegmanns Hypothese nicht.

## **6.4 Das neue Konzept der „TH1-TH2-Kooperation“**

Obwohl die partielle Dominanz von TH2-Zytokinen nach wie vor als essenziell für eine erfolgreiche Schwangerschaft angesehen wird, gilt das von Wegmann et al. publizierte „TH2-Paradigma“ heutzutage als zu stark vereinfachtes Konzept, da auch TH1-Zytokine bei verschiedenen Vorgängen wie Implantation und Infektabwehr, der Plazentation und der Einleitung des Geburtsvorganges eine wichtige Rolle spielen (26,30,42).

Jacek R. Wilczyński spricht dabei vom „Yin und Yang der Reproduktionsimmunologie“: TH1- und TH2-Aktivität sind untrennbar miteinander verbunden, ohne das Vorkommen bzw. die zeitweilige Dominanz beider Arten von Zytokinen gibt es keine Entstehung neuen Lebens. Das Konzept einer „TH1-TH2-Kooperation“ spiegle daher die Realität besser wider als das mittlerweile veraltete „TH2-Phänomen“ (26).

So sind TH1-Zytokine wichtig bei der Implantation, indem sie eine lokale Immunreaktion in Gang setzen, welche die Uterushöhle von Komponenten des Ejakulats und den damit eingedrungenen Mikroorganismen reinigt: Bestandteile des Seminalplasmas beeinflussen die Expression von Chemokinen, welche u.a. neutrophile Granulozyten und Makrophagen in das endometriale Stroma locken. Während aktivierte Neutrophile ROS („reactive oxygen species“, freie Sauerstoffradikale) freisetzen und zellulären Debris phagozytieren können, stellen aktivierte Makrophagen neben ihrer Phagozytosefähigkeit eine wichtige Quelle von TH1-Zytokinen wie IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  dar (26). TH1-Zytokine sind essenziell in der Bekämpfung von Krankheitserregern. Kann ein Erreger nicht erfolgreich eliminiert werden, provozieren sie die frühzeitige Einleitung der Geburt bzw. einen Spontanabort. Dies ist eine Strategie, die der Erhaltung unserer Art dient, da so eine Ausbreitung der Infektion auf den mütterlichen Organismus verhindert und zumindest das Leben der Mutter geschützt werden kann, auch wenn dies auf Kosten des ungeborenen Kindes geschehen muss (26,30).

Bennett et al. zeigten, dass Trophoblastzellen von reifen Plazenten (Geburt am Termin) IL-1, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  exprimieren, wodurch man annehmen kann, dass die proinflammatorischen Zytokine nicht nur in Zusammenhang mit Frühgeburtlichkeit bei Infektionen stehen, sondern auch bei der Einleitung der termingerechten Entbindung eine Rolle spielen (43). Das Chemokin IL-8 scheint bei der Zervixreifung und -öffnung im

Rahmen der Geburtseinleitung eine Schlüsselrolle einzunehmen: Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die lokale Applikation von IL-8 eine Reifung der Zervix bewirkt. Bei IL-1 $\beta$  konnte derselbe Effekt beobachtet werden (44). Die IL-8-Produktion erfolgt sowohl durch aktivierte Fibroblasten als auch durch Makrophagen und bewirkt Chemotaxis, Aktivierung und Degranulation von neutrophilen Granulozyten, was über die Freisetzung verschiedener Proteasen die Reifung der Zervix bewirkt (45).

Die TH1-Zytokine stimulieren zudem die Produktion von dezidualen Prostaglandinen, welche für das Einsetzen der Uteruskontraktionen während des Geburtsvorganges verantwortlich sind (26).

TH1-Zytokine wie IL-1 $\beta$  wirken außerdem auch bei der Invasion des Trophoblasten mit, indem sie die Produktion von Metalloproteinasen stimulieren, die wichtig für das Eindringen in die Uteruswand sind (26,46).

Anhand dieser Beispiele wurde veranschaulicht, dass das „TH2-Phänomen“ während einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft als zu stark vereinfachtes Konzept die Gegebenheiten nicht ausreichend darstellen kann. Stattdessen ist ein komplexes Zusammenspiel sowohl von TH2- als auch von TH1-Zytokinen notwendig, um neues Leben entstehen lassen zu können.

## **7 Hypothesen zur Entstehung der Präeklampsie**

### **7.1 Unzureichendes „Remodelling“ der Spiralarterien und Hypoxie der Plazenta**

Eine inzwischen weitgehend akzeptierte Hypothese zur Entstehung der Präeklampsie greift auf die unzureichende Invasion der Zytotrophoblastzellen in die Wand der uterinen Spiralarterien zurück. Hierbei ist der Vorgang des „Remodelling“ der mütterlichen Arterien entweder gar nicht oder nur unzureichend gegeben. Der Gefäßwandumbau bei Präeklampsie findet also gar nicht oder nur in den Spiralarterien innerhalb der Dezidua statt, nicht aber im Myometrium, wie dies normalerweise der Fall wäre. Daraus resultieren eine unzureichende Dilatation der mütterlichen Spiralarterien und ein insuffizienter Blutfluss zur Plazenta, die dadurch mit fortschreitender Schwangerschaft, ab etwa der zweiten Schwangerschaftshälfte, zunehmend hypoxisch wird (7,21,47). Es wird angenommen, dass die Expression von Adhäsionsmolekülen auf

Zytotrophoblastzellen von Patientinnen mit Präeklampsie verändert ist (48): Während invasive Zytotrophoblastzellen normalerweise endothelzell-ähnliche Adhäsionsmoleküle (z.B. VE-Cadherin) ausbilden, weisen die Zytotrophoblastzellen aus Plazentagewebe von präeklampsischen Frauen kein VE-Cadherin, sondern E-Cadherin auf, wie es auch von epithelialen Zellen und nicht-invasiven Zytotrophoblastzellen exprimiert wird. Die physiologische Imitation mütterlicher Endothelzellen durch Expression endothelialer Antigene findet bei Frauen mit Präeklampsie also nicht statt, was auf eine Störung in der Entwicklung der invasiven Zytotrophoblastzellen hinweist (20,49,50). Bei dieser Differenzierung in einen invasiven Phänotyp scheinen Zytokine eine wichtige Rolle einzunehmen, worauf im Rahmen dieser Arbeit noch näher eingegangen wird.

Hinzu soll eine vermehrte Apoptose des invasiven Zytotrophoblasten kommen, also desjenigen Zelltyps, der essenziell ist für ein adäquates „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien (48,50).

Die mangelnde Perfusion der Plazenta durch insuffiziente Invasion der Zytotrophoblastzellen kann allerdings nicht der einzige Faktor für die Entwicklung der Präeklampsie sein, da ein reduzierter plazentarer Blutfluss und eine abnorme Implantation auch bei anderen Erkrankungen vorkommen, die nicht mit präeklampsischen Symptomen bei der Mutter einhergehen (z.B. IUGR und Frühgeburtlichkeit). Dies lässt den Schluss zu, dass Faktoren mütterlicherseits ebenfalls in die Pathophysiologie involviert sein müssen. Unter diesen Faktoren, die von Frau zu Frau (abhängig von ihrer Abstammung) unterschiedlich sein könnten, findet man beispielsweise genetische Polymorphismen, die das Risiko für Präeklampsie erhöhen können (4).

## **7.2 Endotheliale Dysfunktion**

Ernest W. Page veröffentlichte bereits vor mehr als 70 Jahren seine Hypothese, dass bei präeklampsischen Patientinnen die plazentare Durchblutung reduziert ist. Er fand heraus, dass Präeklampsie häufiger bei überdurchschnittlich großem Durchmesser der Plazenta, außerdem bei Frauen mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus vorkommt. Die Frauen wiesen also eine bereits vorbestehende mikrovaskuläre Erkrankung auf. Folglich vermutete Page, dass die relativ zu große Plazentamasse nicht ausreichend durchblutet werden kann und dass die Vorerkrankungen des Gefäßsystems mit den Veränderungen bei Präeklampsie in Verbindung gebracht werden können (21).

Zwischen den Risikofaktoren für Präeklampsie und denen für Atherosklerose liegen zahlreiche Parallelen vor, wie Diabetes mellitus, Übergewicht, arterieller Bluthochdruck und Hyperhomocysteinämie. Zudem gibt es eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von Präeklampsie und der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung im weiteren Verlauf des Lebens einer Frau. Darüber hinaus wurden in Serumproben von Frauen mit Präeklampsie im Vergleich zu gesunden Schwangeren erhöhte Konzentrationen an Triglyzeriden und freien Fettsäuren festgestellt, welche postpartum wieder absanken (51). All diese Beobachtungen lassen die Überlegung zu, dass es zwischen den beiden Erkrankungen, deren gemeinsamer Angriffspunkt das Gefäßendothel zu sein scheint, eine Verbindung geben könnte.

Die Hypothese, dass das Gefäßendothel in die Pathogenese involviert ist, wird von den folgenden histopathologischen Entdeckungen unterstützt: Die Nieren von Frauen, die an den Komplikationen der Präeklampsie verstorben sind, weisen spezielle Veränderungen auf, die in ihrer Gesamtheit als „glomeruläre Endotheliose“ bezeichnet werden und bei keiner anderen Form der arteriellen Hypertonie vorkommen. Im Lebergewebe können infarkt-ähnliche Veränderungen festgestellt werden und im Herzen subendokardiale Nekrosen, wie sie auch beim hypovolämischen Schock zu finden sind, was auf eine generelle Minderdurchblutung der Organe schließen lässt (4).

Zusätzlich sind bei Präeklampsie im Vergleich zu gesunden schwangeren Frauen u.a. folgende biochemische Marker in erhöhten Konzentrationen nachzuweisen: von Willebrand Faktor (vWF), VCAM, Thrombomodulin und Fibronektin. Diese Marker stellen den laborchemischen Nachweis einer Aktivierung von Endothelzellen dar (4,52).

Gesundes Endothel bietet normalerweise Schutz vor der unkontrollierten Aktivierung durch zirkulierende Vasopressoren und verhindert damit eine übermäßige Vasokonstriktion. Zusätzlich schützt es vor einer inadäquaten Aktivierung von Thrombozyten und aktiviert zirkulierende Antikoagulanzen. Die unversehrten Endothelzellen sorgen gleichzeitig dafür, dass die intravasale Flüssigkeit in den Gefäßen gehalten wird. Wird das Endothel in diesen wichtigen Funktionen gestört, resultieren Vasokonstriktion mit verminderter Blutversorgung von Organen (z.B. Gehirn, Niere, Leber), eine Aktivierung der Gerinnungskaskade mit Entstehung von Mikrothromben und der Verlust intravasaler Flüssigkeit in das Interstitium. Diese Veränderungen ausgelöst durch die endotheliale Dysfunktion führen dann zu Symptomen und Komplikationen der Präeklampsie wie Bluthochdruck, Proteinurie, Ödemen, HELLP-Syndrom, DIC und Eklampsie (4,52). Diskutiert wird zudem eine pathologisch verstärkte Sensibilität des

Endothels auf Vasopressoren. Diese Hypothese wird unter anderem durch eine Studie von Pascoal et al. unterstützt, in welcher omentale Gefäße von Frauen mit Präeklampsie entnommen wurden, die sich einem Kaiserschnitt unterziehen mussten: Die Gefäße reagierten auf die Zugabe von AVP (Arginin-Vasopressin) und die Depolarisation durch KCl (Kaliumchlorid) hin mit einer im Vergleich zur Norm verstärkten Kontraktion. Die Vasodilatation auf Acetylcholin hin war hingegen vermindert bis nicht vorhanden (53).

### **7.3 Oxidativer Stress**

Oxidativer Stress, also das vermehrte Vorkommen freier Sauerstoffradikale („reactive oxygen species“, ROS) in einem Organismus, wurde bereits als essenzieller Faktor in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion bei Atherosklerose postuliert (4). Durch ROS werden in der Intima der Gefäßwand abgelagerte LDL-Moleküle („low density lipoprotein“) derart verändert, dass Endothel- und glatte Muskelzellen Zytokine und Prostaglandine ausschütten. Dadurch werden Makrophagen und T-Zellen angelockt; die Makrophagen können dieses oxidierte LDL jedoch nicht mehr abbauen, sie platzen teilweise auf und lassen die Lipide in der Gefäßwand zurück (17). Als eine Quelle für das vermehrte Anfallen von freien Sauerstoffradikalen gilt u.a. die reduzierte Organdurchblutung mit konsekutiver Reperfusion. Oxidativer Stress kann auch als eine Folge der placentaren Minderperfusion auftreten und wird als ein Faktor angesehen, der zur endothelialen Dysfunktion bei Präeklampsie beiträgt (4).

In Blut und Gewebe von präeklampsischen Frauen konnten erhöhte Werte von Markern festgestellt werden, die typisch für oxidativen Stress sind, wie beispielsweise Malondialdehyd, ein Metabolit der Lipidperoxidation. Bei Malondialdehyd gab es eine Abweichung von 50% im Vergleich zu normal verlaufenden Schwangerschaften (51). Der Begriff des oxidativen Stresses meint ein Ungleichgewicht zwischen pro- und antioxidativen Faktoren in einem Organismus. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass wichtige Antioxidantien wie Vitamin A, C und E sowie  $\beta$ -Karotin und Glutathion bei Frauen mit Präeklampsie in verminderten Mengen vorhanden sind. Zusätzlich konnte im Plazentagewebe und in Neutrophilen von präeklampsischen Frauen eine erniedrigte Aktivität der Superoxid-Dismutase (SOD) – ein Enzym, welches für die Entfernung von Sauerstoffradikalen zuständig ist – festgestellt werden. Auch die Expression von NADPH-Oxidasen, welche eine Quelle für Superoxid (ROS) von Neutrophilen, Endothelzellen und Zytotrophoblasten darstellen, ist im Plazentagewebe von Frauen mit Präeklampsie erhöht

(54). Die genannten Veränderungen führen gemeinsam zur Entstehung von oxidativem Stress. Die Gabe des Medikaments „TEMPOL“ (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl), welches die Wirkung der Superoxid-Dismutase imitiert (TEMPOL = „Radikal-Fänger“), reduziert in einem speziellen Rattenmodell (RUPP: „reduced uterine perfusion pressure“) den arteriellen Blutdruck der trächtigen Tiere. In diesem Tiermodell gelang es, durch Clipping der entsprechenden Gefäße eine Reduktion des Blutflusses zur fetoplazentaren Einheit zu erreichen und dadurch das klinische Bild einer Präeklampsie nachzuahmen. Dies erwies sich als hilfreich, um einen Einblick in die Veränderungen zu erhalten, die infolge der plazentaren Hypoxie auftreten. Der Anstieg des Blutdrucks bei den RUPP-Ratten deutet darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der Entstehung von ROS und arterieller Hypertonie, einem Kardinalsymptom der Präeklampsie bestehen könnte (54,55).

Eine tägliche Supplementation der antioxidativ wirkenden Vitamine C und E im Rahmen einer Studie an Nulliparae (ab der 14.-22. SSW) von Rumbold et al. konnte wider Erwarten das Risiko für eine Präeklampsie und IUGR jedoch nicht senken (56).

Obwohl ROS eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielen dürften, bleibt unklar, ob der oxidative Stress als Reaktion auf die Ischämie der Plazenta entsteht, oder ob er selbst ein Mitverursacher der reduzierten uterinen Perfusion ist (54).

## **7.4 STBM-Freisetzung in den mütterlichen Kreislauf**

Während einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft kommt es zur Ausschwemmung von Mikropartikeln des Synzytiotrophoblasten (STBM, „syncytiotrophoblast microparticles“) in den mütterlichen Kreislauf, welche u.a. aus apoptotischem Material bestehen (47). Es wird angenommen, dass die STBM durch immunsuppressive Eigenschaften eine Rolle bei der Immuntoleranz gegenüber dem ungeborenen Kind spielen könnten (57).

Es konnte aber auch nachgewiesen werden, dass STBM bei präeklampsischen Schwangeren in viel höheren Konzentrationen vorkommen als bei gesunden schwangeren Frauen, und dass diese in der Lage sind, Endothelzellen sowie maternale Leukozyten zur Sekretion proinflammatorischer Zytokine zu stimulieren, was zur Ausbildung eines generalisierten inflammatorischen Zustandes bei Präeklampsie beitragen könnte (7,47). Als Folge plazentarer Hypoxie kommt es zur Apoptose zahlreicher Trophoblastzellen, was zur vermehrten Entstehung von STBM führt (58).

Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich STBM und ihrer Auswirkungen auf eine Schwangerschaft untersuchten Lee et al., ob STBM unterschiedlicher Herkunft gegensätzliche Auswirkungen zur Folge haben könnten: Dabei wurden sowohl Mikropartikel von gesunden Trophoblasten als auch von hypoxischen Trophoblasten verwendet, welche dann Kulturen von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC, „peripheral blood mononuclear cells“) zugesetzt wurden. Dieser Versuch ergab, dass die mit hypoxischen STBM stimulierten PBMCs eine viel höhere Menge an IL-6 und TNF- $\alpha$  sezernierten als jene PBMCs, welche mit STBM von nicht-hypoxischen Trophoblasten stimuliert wurden. Es folgte auf die hypoxischen STBM also eine stärker ausgeprägte inflammatorische Reaktion. Somit kann geschlossen werden, dass STBM einer hypoxischen Plazenta bei der Pathophysiologie der Präeklampsie mitwirken, während STBM von nicht-hypoxischen Trophoblasten eine regulatorische Funktion während der physiologisch verlaufenden Schwangerschaft wahrnehmen könnten (57).

Neben der oben beschriebenen Rolle bei der Entstehung eines inflammatorischen Zustandes dürften die STBM auch einen Einfluss auf die Endothelfunktion haben: Cockell et al. entnahmen Arterien aus dem Fettgewebe von gesunden Frauen, die sich einer Sectio caesarea unterzogen hatten. Diese Gefäße wurden zunächst mit normalen Blutbestandteilen (u.a. Erythrozytenmembranen) perfundiert, danach mittels Noradrenalin zur Vasokonstriktion angeregt und anschließend Acetylcholin ausgesetzt, um die darauf folgende Vasodilatation beobachten zu können. In einem weiteren Schritt wurden die Gefäße mit aus Plazenten gewonnenen STBM perfundiert, woraufhin sich eine verminderte Vasodilatation auf den Acetylcholin-Reiz einstellte (58).

Es wurde außerdem gezeigt, dass STBM *in vitro* die Proliferation von Endothelzellen supprimieren und die Kontinuität der Endothelzellschicht zu unterbrechen vermögen, sodass sie einen direkt schädigenden Einfluss auf das Endothel haben (47,58). Diese Beobachtungen führen zur Hypothese, dass eine vermehrte Ausschwemmung (hypoxischer) STBM ein Faktor bei der Entstehung der endothelialen Dysfunktion sowie des inflammatorischen Zustandes bei der Präeklampsie sein könnte (47).

## 7.5 Die Rolle der Zytokine

### 7.5.1 Einleitung

Wie bereits erläutert, scheint die endotheliale Dysfunktion in der Pathogenese der Präeklampsie eine zentrale Rolle einzunehmen. Pober et al. publizierten, dass Endothelzellen durch Aktivierung neue Funktionen wahrnehmen können und diese Aktivierung sehr wahrscheinlich durch Zytokine induziert wird. Im Zuge dieser Aktivierung wären auch verschiedene Grade der endothelialen Dysfunktion möglich, welche die mütterlichen Symptome bei Präeklampsie auslösen könnte [Poher et al: "Cytokines and endothelial cell biology" (1990), zitiert nach (47)]. Zytokine können zudem die oben genannten möglichen Faktoren bei der Entstehung der Präeklampsie (mangelnde Invasivität des Zytotrophoblasten, oxidativer Stress, vermehrte Ausschwemmung von STBM in den mütterlichen Kreislauf) (mit)verursachen, weswegen angenommen werden kann, dass sie in der Pathogenese dieser Schwangerschaftserkrankung als Bindeglied eine bedeutende Rolle spielen (52).

Die Hypoxie der Plazenta und somit der Trophoblastzellen könnte (neben der Freisetzung von STBM) für sich genommen bereits eine vermehrte Freisetzung proinflammatorischer Zytokine in den mütterlichen Blutkreislauf bewirken, was über eine Aktivierung des Endothels auch zur endothelialen Dysfunktion führen könnte (7,52,59). Vereinfacht und zusammenfassend ausgedrückt könnte die Abfolge der Ereignisse demnach wie folgt aussehen: Die unzureichende Invasion der Spiralarterien führt zur plazentaren Minderperfusion mit hypoxischen Arealen, was wiederum die vermehrte Ausschüttung plazentarer Zytokine und STBM bedingt, die in den Blutkreislauf der Mutter übertreten können. Diese Zytokine bewirken dann eine Aktivierung des Endothels und könnten so auch in dessen Dysfunktion involviert sein, welche dann zu den charakteristischen Symptomen bei der Mutter führt. Unter den proinflammatorischen Zytokinen hat sich v.a. bei  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IFN-}\gamma$  und  $\text{IL-1}$  herausgestellt, dass sie die Funktion von Endothelzellen beeinflussen können (52). Im Folgenden wird zunächst allgemein die Involvierung von Zytokinen in die verschiedenen Hypothesen zur Entstehung der Präeklampsie diskutiert, um daran anschließend einzelne ausgewählte Zytokine noch einmal im Detail zu besprechen.

### **7.5.2 Zytokinkonzentrationen im Serum präeklaptischer Frauen**

Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Frage befassen haben, ob proinflammatorische TH1-Zytokine im Serum präeklaptischer Frauen im Vergleich zu gesunden Schwangeren in erhöhten Konzentrationen nachzuweisen sind. Viele davon kamen zu dem Ergebnis, dass dies bei einigen Vertretern der Zytokine tatsächlich der Fall ist, was die Hypothese, sie seien in die Pathogenese der Präeklampsie involviert, unterstützt. Unter diesen in gesteigerten Mengen vorkommenden Zytokinen finden sich TNF- $\alpha$  (60–65), IL-6 (36,60,62,63,65–69), IL-8 (36,60,68–70), IL-15 (61,71), IFN- $\gamma$  (36,63,71) und IL-17 (72–74). Interessant ist ebenfalls, dass die Konzentration von TNF- $\alpha$  im Urin präeklaptischer Frauen im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert ist, was darauf hindeuten könnte, dass auch eine verminderte renale Ausscheidung von TNF- $\alpha$  zum Überwiegen proinflammatorischer Zytokine beitragen könnte (30). Diese Entdeckungen stimmen mit der Hypothese überein, dass bei der Präeklampsie eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten von TH1-Zellen und proinflammatorischen Zytokinen stattfindet. Einige Autoren und Autorinnen konnten nachweisen, dass das immunmodulatorische TH2-Zytokin IL-10 im Serum präeklaptischer Frauen im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert vorhanden ist (61,63,75). Besonders bei IL-10 findet man hinsichtlich seiner Konzentration allerdings sehr unterschiedliche Ergebnisse: Während andere Autoren und Autorinnen keine signifikanten Unterschiede im Blut von präeklaptischen Frauen und gesunden Kontrollgruppen beschreiben (65,68,69,71), konnte IL-10 bei Präeklampsie in anderen Studien sogar in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen werden (60,76,77). Eine Metaanalyse von Xie et al. (78) schloss 41 Studien ein, welche sich mit den Konzentrationen der Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-10 im mütterlichen Serum befassten und im Zeitraum zwischen 1966-2011 publiziert wurden und präsentierte folgende Ergebnisse: Sowohl TNF- $\alpha$  als auch IL-6 sind bei Präeklampsie im Vergleich zu den Kontrollgruppen in signifikant erhöhten Mengen nachzuweisen. Interessanterweise wurden auch die nachgewiesenen Mengen an IL-10 als erhöht beschrieben. Dieses Phänomen des erhöhten IL-10-Spiegels fügt sich auf den ersten Blick nicht in das Schema des Überwiegens proinflammatorischer Zytokine ein, könnte allerdings als ein Kompensationsmechanismus gegen das Überwiegen der TH1-Zytokine dienen (60).

### **7.5.3 Zytokine und gestörte Plazentation**

Nach einer inzwischen weitgehend akzeptierten Hypothese sind die invasiven Zytotrophoblasten im Zuge der Entstehung von Präeklampsie nicht in der Lage, ein adäquates „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien zu erreichen, wodurch es zu einer mangelnden Durchblutung der Plazenta mit konsekutiver Hypoxie kommt (s. Kapitel 7.1). Die Zytokine IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$  sind wichtig für die Differenzierung der Zytotrophoblasten in einen ausreichend invasiven Phänotyp, indem sie die Expression und Aktivierung von Matrix-Metalloproteinase 9 (MMP9/Gelatinase B) und/oder MMP2 stimulieren, welche als essenzielle proteolytische Enzyme bei der Invasion des Uterus angesehen werden (46,79,80). Ein Mangel an diesen Zytokinen würde demnach zu einer inadäquaten Plazentation führen. Hingegen sind IL-10 und TGF- $\beta$  Inhibitoren invasiver Zytotrophoblasten, sie hemmen die Aktivität der MMP-9. Eine fehlende TGF- $\beta$ - und IL-10-Suppression während der Differenzierung zum invasiven Phänotyp hat demzufolge eine unzureichende Plazentation zur Folge (79,81).

TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  sind in den entsprechenden physiologischen Konzentrationen notwendig für den normalen „Trophoblast-Turnover“, da sie die Apoptose von Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast stimulieren (22,82). In verschiedenen Studien konnte eine erhöhte Konzentration an TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  im Blut von Frauen mit Präeklampsie festgestellt werden. Daraus kann man ableiten, dass eine unphysiologisch hohe Konzentration der beiden proinflammatorischen Zytokine einen negativen Effekt auf die Plazentation haben könnte, indem zu viele Zellen apoptotisch werden (22). DiFederico et al. haben durch Anwendung der TUNEL-Methode („terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling“), durch welche DNA-Strangbrüche angezeigt werden können, in plazentarem und uterinem Gewebe von Frauen mit Präeklampsie festgestellt, dass 15-50% der Zytotrophoblasten, die in die uterine Wand invadierten, solche Strangbrüche aufweisen. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass Präeklampsie mit der Apoptose zahlreicher invasiver Zytotrophoblasten assoziiert ist, was negative Auswirkungen auf die Plazentation hat (50), und die beiden Zytokine TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  kommen dafür als ursächlich infrage.

Zytokine sind also einerseits essenziell für die physiologisch verlaufende Plazentation und damit eine erfolgreiche Schwangerschaft, andererseits könnten sie in gestörten Konzentrationsverhältnissen auch Wegbereiter für das Krankheitsbild der Präeklampsie sein.

#### **7.5.4 Hypoxie und Zytokinfreisetzung aus der Plazenta**

Die Plazenta ist Produktionsort verschiedener immunmodulatorischer Hormone und Zytokine, welche für die immunologischen Veränderungen, die während einer erfolgreichen Schwangerschaft geschehen müssen, als essenziell angesehen werden. Hingegen wird eine von der Norm abweichende Bildung dieser Botenstoffe als mitverantwortlicher Faktor für Schwangerschaftserkrankungen und Fehlgeburten angesehen (22).

Eine der wichtigsten Hypothesen zur Entstehung der Präeklampsie ist die hypoxie-induzierte vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine durch die Plazenta. Von verschiedenen Autoren und Autorinnen wird eine solche Zytokinfreisetzung von Zellen auf Reiz eines verminderten Sauerstoffangebotes hin beschrieben: So wird TNF- $\alpha$  im Rattenmodell von ischämischen Neuronen vermehrt sezerniert (83) und IL-1 $\alpha$  von Kulturen menschlicher Endothelzellen, die einem Sauerstoffmangel ausgesetzt werden (84). Auch für das Chemokin IL-8 konnte eine ischämiebedingte Freisetzung durch menschliche Endothelzellen gezeigt werden (85). Zellkulturen menschlicher Monozyten setzen hypoxiebedingt vermehrt TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  frei, zudem konnte auch eine vermehrte Sekretion von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  durch *in vitro* kultivierte Plazentazotten in Umgebung mit niedrigem Sauerstoffgehalt gezeigt werden (52,64).

Die Zellen der Plazenta exprimieren nicht nur die Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1, sondern auch das Hormon Erythropoetin (EPO). EPO wird auf den Stimulus Hypoxie hin vermehrt synthetisiert, um durch vermehrte Bildung von Erythrozyten einem Sauerstoffmangel im Körper entgegenzuwirken. Die DNA-Sequenzen von TNF- $\alpha$  und IL-1 sind nahezu homolog zu jenem Anteil des EPO-Gens, der für die hypoxie-induzierte vermehrte Synthese dieses Hormons verantwortlich ist. Es könnte demnach angenommen werden, dass analog zur hypoxie-stimulierten EPO-Synthese ähnliche molekulare Mechanismen für den Anstieg der beiden proinflammatorischen Zytokine verantwortlich sind (52).

Das Modell der dualen Plazentaperfusion von Jain et al. lässt die Auswirkungen eines niedrigen Sauerstoffgehaltes an menschlichen Plazenten *in vitro* studieren: Dabei werden im intervillösen Raum ein Sauerstoffgehalt von < 3% erzeugt und damit hypoxische Bedingungen nachgeahmt. Jain et al. konnten erhöhte Konzentrationen der Zytokine IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  sowie des Vasokonstriktors Endothelin-1 (ET-1) messen. Auch Marker für oxidativen Stress (Malondialdehyd, 8-iso-Prostaglandin F2 $\alpha$ ) wurden vermehrt nachgewiesen. Interessant ist dabei auch die Beobachtung, dass die proinflammatorischen

Zytokine vermehrt auf der mütterlichen Seite der Plazenta nachgewiesen werden konnten, was bedeutet, dass der Synzytiotrophoblast als Produzent die Zytokine in den Blutkreislauf der Mutter ausschüttet (86). All dies unterstützt die Hypothese, dass die mit Präeklampsie assoziierte Hypoxie der Plazenta eine gesteigerte Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und anderen Stoffen wie ET-1 bewirkt, welche eine Rolle in der Pathophysiologie der Präeklampsie spielen könnten.

### **7.5.5 TNF- $\alpha$**

TNF- $\alpha$  gehört als pleiotropes proinflammatorisches Zytokin zur Superfamilie der Tumornekrosefaktoren und wird vor allem von Monozyten und Makrophagen, aber auch von Endothelzellen, Fibroblasten, glatten Muskelzellen und Trophoblastzellen sezerniert (30,52). Es beeinflusst über Interaktion mit zwei verschiedenen Rezeptoren (TNFR1 und TNFR2) die Expression von Zytokinen, Wachstumsfaktoren, Proteasen, Immunrezeptoren und Genen des Zellzyklus, welche wiederum wichtige Vorgänge wie Immunregulation, Induktion von Apoptose, Zellwanderung, -proliferation und -differenzierung steuern. TNF- $\alpha$  weist also ein sehr breites Wirkspektrum auf und ist sowohl in die Regeneration als auch die Zerstörung von Geweben involviert (30).

TNFR1 wird von allen Geweben exprimiert und spielt die Hauptrolle im proinflammatorischen Signalweg von TNF- $\alpha$ . Dahingegen findet sich TNFR2 hauptsächlich an Immunzellen und ist wie TNFR1 imstande, die Apoptose von Zellen einzuleiten, stimuliert aber auch Reparaturvorgänge und Angiogenese.

Die Expression von TNF- $\alpha$  und seiner Rezeptoren konnte in Endometrium, Dezidua und Plazentagewebe von Frauen nachgewiesen werden (30). Geringe Mengen an TNF- $\alpha$  sind wichtig für die physiologischen Vorgänge während einer Schwangerschaft, wie der Expression von Adhäsionsmolekülen am maternalen Endothel und der Aktivierung von Zellen mit Phagozytosefunktion, was wichtig ist für das „Remodelling“ der Spiralarterien (87). Auch für die Beendigung der Trophoblasteninvasion, der Regulierung von Apoptose und Zellfusion des Trophoblasten sowie für den „Trophoblast-Turnover“ spielt TNF- $\alpha$  eine wesentliche Rolle (30). Trotz dieser positiven Effekte auf die Entwicklung des Embryos gibt es einen Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen an TNF- $\alpha$  und verschiedenen Pathologien während der Schwangerschaft wie etwa Frühgeburtlichkeit, Fehlgeburten und Präeklampsie. Dabei scheint es für das Outcome der Schwangerschaft entscheidend zu sein, wie hoch die Konzentrationen von TNF- $\alpha$  sowie seiner Rezeptoren

sind und wie die Verteilung der Rezeptoren auf den Geweben aussieht. Außerdem ist die Dauer der TNF- $\alpha$ -Stimulation ein zusätzlicher Faktor dafür, ob das Zytokin einen positiven oder negativen Einfluss auf die Schwangerschaft ausübt (30).

Neben den oben genannten Pathologien ist TNF- $\alpha$  auch an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Mb. Crohn, Colitis ulcerosa) beteiligt, außerdem spielen hohe Konzentrationen an TNF- $\alpha$  bei der Entstehung des septischen Schocks eine zentrale Rolle (30).

#### **7.5.5.1 TNF- $\alpha$ und Auswirkungen auf die Trophoblasteninvasion**

Es wurde im Rattenmodell gezeigt, dass sich TNF- $\alpha$  negativ auf das Wachstum der Blastozyste auswirken und die Apoptose von Zellen über TNFR1 einleiten kann (30,88).

TNF- $\alpha$  inhibiert auch die Migration und Invasion von Trophoblastzellen, wodurch ihm eine Rolle bei der Präeklampsie zukommen dürfte, in deren Pathogenese wie oben beschrieben eine unzureichende Trophoblasteninvasion eine Schlüsselrolle einnimmt (30):

Renaud et al. zeigten, dass exogen zugeführtes TNF- $\alpha$  die Invasivität von Trophoblastzellen *in vitro* hemmen kann (89). Im Gewebe rund um die nicht adäquat umgewandelten uterinen Spiralarterien bei Frauen mit Präeklampsie wurde ein vermehrtes Vorkommen von aktivierten Makrophagen festgestellt, welche TNF- $\alpha$  sezernieren (90). Diese aktivierten Makrophagen könnten durch die Sekretion von TNF- $\alpha$  also ein wichtiger Faktor beim inadäquaten „Remodelling“ der Spiralarterien sein: TNF- $\alpha$  kann in entsprechender Konzentration zur Apoptose des extravillösen Trophoblasten führen und so auf direktem Weg die Migration und Invasion der Zellen beeinträchtigen (90). Dazu passend konnten Allaire et al. zeigen, dass bei Frauen mit Präeklampsie eine erhöhte Fas-Expression (wichtiger Bestandteil im Apoptose-Signalweg) der Trophoblasten vorliegt (91). Eine Studie von Aschkenazi et al zeigte, dass TNF- $\alpha$  für eine solche erhöhte Fas-Expression verantwortlich sein kann (38).

Außerdem konnte in verschiedenen Studien ein TNF- $\alpha$ -induzierter Anstieg des Proteins PAI-1 beobachtet werden (89,92). PAI-1 kann das Enzym uPA (Urokinase Plasminogen Aktivator) in seiner Aktivität hemmen, was wiederum zu einer verminderten Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin führt. Plasmin wiederum ist in der Lage, verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix aufzulösen, wodurch es eine wichtige Rolle bei der zellulären Invasion spielt. Auf diese Weise könnte TNF- $\alpha$  zusätzlich zur Induktion der Apoptose von Trophoblasten über die vermehrte Sekretion von PAI-1 und der folglich

verminderten Bildung von Plasmin zur gestörten Invasion der Zellen mit daraus resultierendem unzureichendem „Remodelling“ der Spiralarterien beitragen (89). In einer Studie von Renaud et al. konnte auch gezeigt werden, dass TNF- $\alpha$  die Bildung von pro-uPA hemmt, was oben erläuterte Hypothese unterstützt. Umgekehrt konnte durch Zugabe eines Anti-TNFR1-Antikörpers dieser Effekt auf die pro-uPA-Sekretion aufgehoben werden. Die Bildung von PAI-1 konnte allerdings durch einen neutralisierenden Antikörper gegen TNF- $\alpha$  nicht gänzlich verhindert werden, woraus sich schließen lässt, dass neben TNF- $\alpha$  noch weitere Faktoren für die Inhibierung der Trophoblasteninvasion verantwortlich sind. Dabei könnte es sich beispielsweise um andere proinflammatorische Zytokine handeln (89).

#### **7.5.5.2 TNF- $\alpha$ und endotheliale Dysfunktion/arterielle Hypertonie**

TNF- $\alpha$  ist imstande, das Endothel zu aktivieren und somit dessen Funktionszustand zu verändern, indem es die Genexpression verschiedener Moleküle hochreguliert, die die Endothelzellen beeinflussen (52,87).

So reguliert TNF- $\alpha$  die Transkription der Gene für PDGF („platelet derived growth factor“) und ET-1, die beide potente Vasokonstriktoren sind und demnach für die arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft verantwortlich sein können (52). ET-1 gilt als ein wichtiges Kennzeichen für endotheliale Aktivierung und Dysfunktion (87).

Im RUPP-Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass ein reduzierter Blutfluss zur fetoplazentaren Einheit mit einer Erhöhung der TNF- $\alpha$ -Konzentration einhergeht, und dass diese wiederum ein wichtiger Stimulus für die Produktion von ET-1 ist. Bei denselben Tieren konnte auch ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks über die Normwerte verzeichnet werden. Die längerfristige Infusion von TNF- $\alpha$  führte bei den trächtigen Ratten ebenfalls zu einer arteriellen Hypertonie. Die Verabreichung eines ET<sub>A</sub>-Rezeptor-Antagonisten konnte die TNF- $\alpha$ -induzierte Hypertonie bei den RUPP-Ratten mindern, ebenso wie die Gabe von Etanercept, ein löslicher TNF- $\alpha$ -Rezeptor, der freies TNF- $\alpha$  bindet und so die Menge der bioaktiven Form des Zytokins herabsetzt (87). Etanercept erwies sich nicht nur im Ratten-, sondern auch in einem Mäusemodell als effektiv, um den arteriellen Blutdruck zu senken. Bei diesem Mäusemodell handelt es sich allerdings nicht um ein Präeklampsie-, sondern um ein SLE-Modell (93,94). Endothelzellen, welchen das Serum von RUPP-Ratten zugesetzt wurde, reagierten mit einer verstärkten ET-1-Produktion (87). Bautista et al. konnten in einer Studie auch bei menschlichen Probanden zeigen, dass die Konzentration von TNF- $\alpha$  (sowie von IL-6) positiv mit dem arteriellen Blutdruck korreliert

(95). All dies zeigt den Zusammenhang zwischen dem proinflammatorischen Zytokin TNF- $\alpha$ , dem Vasokonstriktor ET-1 und einem der Kardinalsymptome der Präeklampsie, der arteriellen Hypertonie auf.

TNF- $\alpha$  induziert auch die Expression von PAI-1 („plasminogen activator inhibitor-1“), der zugleich im Serum von Frauen mit Präeklampsie in erhöhter Menge nachgewiesen werden kann. Dadurch vermindert TNF- $\alpha$  die antikoagulatorische Eigenschaft des gesunden Endothels (96).

TNF- $\alpha$  steigert die Adhäsionsfähigkeit von Leukozyten am Endothel der postkapillären Venolen, über welche die Immunzellen das Blut verlassen und ins Gewebe auswandern können, was einen der ersten Schritte einer Entzündungsreaktion darstellt. Eines der Moleküle, über welche die Adhäsion gesteigert wird, ist ELAM-1 („endothelial-leukocyte adhesion molecule-1“). Die Expression von ELAM-1 wird durch TNF- $\alpha$  induziert. ICAM-1 („intercellular adhesion molecule-1“) und VCAM-1 („vascular cell adhesion molecule-1“) sind weitere dieser Adhäsionsmoleküle, ihre Expression wird durch die Präsenz von TNF- $\alpha$  verstärkt (96).

Erhöhte TNF- $\alpha$ -Spiegel werden zudem mit der Entstehung von Ödemen und einem reduzierten Plasmavolumen bei Müttern mit Präeklampsie in Verbindung gebracht: Die vaskuläre Permeabilität ist bei Frauen mit Präeklampsie generell gesteigert und korreliert positiv mit den Konzentrationen an TNF- $\alpha$ . Ein kausaler Zusammenhang konnte aber noch nicht bewiesen werden (97). Durch die entzündungsfördernde Wirkung von TNF- $\alpha$  (sowie von IL-1 und IFN- $\gamma$ ) durch Hochregulierung der Adhäsionsmoleküle ICAM-1, ELAM-1 und VCAM-1 kann im weiteren Sinne aber eine Steigerung der Gefäßpermeabilität angenommen werden. TNF- $\alpha$  kann auch direkt Einfluss auf die Gefäßpermeabilität nehmen, indem es am Endothel oxidativen Stress auslöst (96).

### **7.5.5.3 TNF- $\alpha$ und Koagulation**

An der intakten Endotheloberfläche erfolgt normalerweise keine Aktivierung der intrinsischen oder extrinsischen Gerinnungskaskade. Zusätzlich sezernieren die Endothelzellen Thrombomodulin und Protein S, was wiederum zur Protein C-Bildung führt und somit einen wichtigen Beitrag zur Blutgerinnungshemmung leistet. Auch Heparansulfat an der Endotheloberfläche verhindert über verstärkte Aktivierung von Antithrombin die Koagulation. Ein weiterer antikoagulatorischer Mechanismus des gesunden Endothels ist die Einleitung der Fibrinolyse, indem es die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin katalysiert. Gesundes Endothel verhindert also eine intravasale

Gerinnung (96,98). TNF- $\alpha$  bewirkt eine Reduktion des Thrombomodulins an der Oberfläche der Endothelzellen, was über eine verminderte Entstehung von Protein S und C die Entstehung von Thromben begünstigt (99). Zusätzlich steigert das Zytokin die Synthese von Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAI) und vermindert so die fibrinolytische Eigenschaft des Endothels (96). TNF- $\alpha$  kann eine Aktivierung der Gerinnungskaskade bewirken (96,100,101). Dadurch ergibt sich der Verdacht, dass Zytokine wie TNF- $\alpha$  zu einer seltenen, aber schweren Komplikation bei Präeklampsie, der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), beitragen können.

#### **7.5.5.4 TNF- $\alpha$ und das Gen CYP2J2**

Das Gen CYP2J2 kodiert für Cytochrom P450-Enzyme (CYP450), welche die Entstehung von Stoffwechselprodukten katalysieren, die u.a. den Funktionszustand von Gefäßen, Entzündungsreaktionen und die Angiogenese regulieren. Bei den entstehenden Metaboliten handelt es sich um die sog. EET („epoxyeicosatrienoic acids“), die mittels CYP-Epoxygenasen aus Arachidonsäure produziert werden (102).

In einer Studie von Herse et al. wurde mittels Genexpressionsanalyse (Microarray, RT-PCR) eine verstärkte Exprimierung des Gens CYP2J2 im Plazentagewebe (v.a. Trophoblasten) von Frauen mit Präeklampsie entdeckt.

Ursächlich für die erhöhte Expression dieses Gens bei den erkrankten Frauen scheint die vermehrte Ausschüttung des Zytokins TNF- $\alpha$  zu sein, da die Stimulation einer Trophoblasten-Zellkultur mittels TNF- $\alpha$  zu einer verstärkten CYP2J2-mRNA und -Protein-Expression führte. Auch die Konzentrationen von Metaboliten des Enzyms (u.a. 5,6-EET, 14,15-EET und DHET = „dihydroxy-eicosatrienoic acids“) waren bei den Probandinnen mit Präeklampsie erhöht (102). Nun kann 5,6-EET enzymatisch über COX (Cyclooxygenase) und Thromboxan-A-Synthase zu 5,6-Epoxy-Thromboxan A1 (5,6-epTXA1) umgewandelt werden, was unter den proinflammatorischen Bedingungen bei Präeklampsie vermehrt geschehen dürfte. Das Thromboxan-Analogon 5,6-epTXA1 ist ein potenter Vasokonstriktor und führt zur Thrombozytenaggregation, was zur endothelialen Dysfunktion, arteriellen Hypertonie und der Komplikation der DIC bei Präeklampsie beitragen könnte. Die Hypothese ist also, dass die Hypoxie der Plazenta bei Präeklampsie zur vermehrten Sekretion von TNF- $\alpha$  führt, was wiederum die vermehrte Expression von CYP2J2 sowie die verstärkte Bildung von 5,6-EET und in der Folge von 5,6-epTXA1 bewirkt – ein Metabolit, der in die Pathophysiologie der Präeklampsie involviert sein könnte (102).

Im RUPP-Rattenmodell (103) konnte gezeigt werden, dass eine Inhibierung von CYP-Epoxygenasen oder COX eine Verminderung des arteriellen Blutdrucks und Proteinurie sowie eine Steigerung des Geburtsgewichts der Jungen bewirkt, was darauf hindeutet, dass die Synthese von EET und die Konversion dieser Metaboliten über COX eine Rolle bei der Präeklampsie spielen dürften (102). EET aktivieren zusätzlich HIF-1 $\alpha$  (Hypoxie-induzierter Faktor), von welchem gezeigt werden konnte, dass er die Trophoblasten-Invasion hemmt. Somit könnten die EET indirekt auch das Remodelling der uterinen Spiralarterien negativ beeinflussen (102).

### **7.5.6 IL-17**

Die physiologische Funktion von IL-17 besteht u.a. darin, neutrophile Granulozyten an den Ort der Entzündung zu locken, deren wichtigste Aufgabe es ist, Bakterien abzutöten.

IL-17 wird von TH-17-Zellen sezerniert, welche eine bedeutende zelluläre Komponente bei Autoimmunerkrankungen wie Mb. Crohn, Psoriasis vulgaris und Multiple Sklerose zu sein scheinen (55). Das Zytokin IL-17 regt die Neutrophilen zur Phagozytose und zur Bildung von antimikrobiellen Substanzen an. Neutrophile sind wie Makrophagen dazu imstande, Sauerstoffmoleküle über das Enzym NADPH-Oxidase in ROS umzuwandeln. Mit der Freisetzung von ROS, lysosomalen Enzymen und Stickstoffmonoxid können aktivierte neutrophile Granulozyten aber nicht nur Pathogenen, sondern auch dem gesunden Gewebe des Organismus schaden, wie beispielsweise der Plazenta. In vielen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Frauen mit Präeklampsie ein höheres Level an oxidativem Stress im plazentaren Gewebe aufweisen als gesunde Probandinnen, und IL-17 kann über die Aktivierung neutrophiler Granulozyten eben diesen verursachen. IL-17 stimuliert zusätzlich die Sekretion vieler anderer proinflammatorischer Zytokine, darunter TNF- $\alpha$  und IL-6 (55). In Studien konnte eine erhöhte Serum-Konzentration von IL-17 bei Frauen mit Präeklampsie (72) bzw. ein vermehrtes Vorkommen von Lymphozyten, welche IL-17 produzieren (73,74,104) im Vergleich zu gesunden Schwangeren gefunden werden. Zusätzlich war die Zahl von immunregulatorischen T<sub>reg</sub>-Zellen bei den erkrankten Frauen vermindert (73,74,104). In einer Studie von Jianjun et al., welche u.a. die Expression von Transkriptionsfaktoren für TH17- (RORc) und T<sub>reg</sub>-Zellen (FOXP3) untersuchten, wurde passend zu den oben genannten Ergebnissen eine vermehrte Expression von RORc-mRNA und eine verminderte Expression von FOXP3-mRNA bei Präeklampsie entdeckt (105). Erhöhte Spiegel des proinflammatorischen Zytokins IL-17 könnten also vor allem in

Verbindung mit einer verminderten Anzahl an T<sub>reg</sub>-Zellen zur Ausbildung der exzessiven Immunantwort im Rahmen der Erkrankung beitragen (72).

### **7.5.6.1 IL-17 und AT1-Autoantikörper, arterieller Blutdruck und oxidativer Stress**

Schwangere Frauen mit Präeklampsie scheinen spezifische Autoantikörper (AT1-AA) zu entwickeln, die an Angiotensin-1-Rezeptoren (AT-1) binden und diese aktivieren. Über diese Rezeptoren wird physiologischerweise u.a. die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II vermittelt. In einer Studie wurden diese AT1-Autoantikörper trächtigen Mäusen verabreicht – mit dem Ergebnis, dass die Tiere eine arterielle Hypertonie und Proteinurie sowie eine glomeruläre Endotheliose entwickelten. Bei ihren Jungen konnte außerdem eine IUGR festgestellt werden. Diese Symptome konnten durch die Koinjektion von Losartan, einem AT1-Rezeptor-Antagonisten, verhindert werden (106). Losartan konnte im Rahmen einer anderen Tierversuch-Studie neben dem Blutdruck auch den oxidativen Stress im placentaren Gewebe von Ratten senken (55).

Die AT1-Autoantikörper werden von einer bestimmten Untergruppe von B-Zellen produziert, welche an ihrer Oberfläche u.a. das Antigen CD20 tragen, das bei der Aktivierung der B-Zellen und damit in weiterer Folge auch bei der Autoantikörperbildung eine Rolle spielt. Der CD20-Antikörper Rituximab senkt im Mäusemodell den Blutdruck, was wiederum auf die Hemmung der Bildung der AT1-AA zurückzuführen wäre (55,93).

Im Rattenmodell konnten Dhillion et al. zeigen, dass die Infusion von IL-17 zur vermehrten Produktion von AT1-Autoantikörpern führt. Bei den trächtigen Ratten führte es außerdem zur arteriellen Hypertonie, zusätzlich kam es zu einem Anstieg der Zahl an TH17-Zellen und der IL-6-Konzentration. Es konnte weiters eine Erhöhung des oxidativen Stress-Levels im placentaren Gewebe gemessen werden. Daraus könnte man ableiten, dass IL-17 sowohl ein Auslöser für oxidativen Stress als auch für die Produktion von AT1-AA ist, denen durch Agonismus am AT1-Rezeptor eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie im Rahmen der Präeklampsie zukommen dürfte (55). In einer anderen Studie zeigten IL-17-Knockout-Mäuse (IL-17<sup>-/-</sup>) auf die Stimulation mit Angiotensin-II zunächst dieselbe Reaktion wie die IL-17-positiven Mäuse vom Wildtyp: beide Gruppen reagierten physiologischerweise mit einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks. Nach einer Woche jedoch zeigten die IL-17<sup>-/-</sup>-Mäuse im Vergleich zur anderen Gruppe einen Abfall des arteriellen Blutdruckes. Umgekehrt bewirkte eine Infusion von

IL-17 im Mäusemodell einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie eine endotheliale Dysfunktion. Diese Ergebnisse deuten ebenfalls darauf hin, dass IL-17 eine wichtige Rolle bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie zukommt (93).

### **7.5.7 IL-1**

Zwei Hauptvertreter der IL-1-Familie sind IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$ , welche beide sehr ähnliche Effekte über ihren Rezeptor (IL1 Typ I-Rezeptor) entfalten. Der ursprüngliche Name von IL-1 war „humanes Leukozyten-Pyrogen“, da es ein sehr potentes proinflammatorisches Zytokin darstellt und bei der Entstehung von Fieber mitwirkt. Es hat vielfältige Auswirkungen auf Zellproliferation und -differenzierung (u.a. Hämatopoese, TH17-Zellen) sowie auf die Funktion diverser Immunzellen. Zahlreiche Zellen sezernieren IL-1, darunter Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Neutrophile, Fibroblasten und Keratinozyten. Das Interleukin ist in die Pathophysiologie vieler entzündlicher Erkrankungen involviert, indem es die entzündliche Aktivität initiiert und verstärkt (18).

#### **7.5.7.1 IL-1 und endotheliale Dysfunktion**

Wie TNF- $\alpha$  ist auch IL-1 ein wichtiger Aktivator des Endothels und beeinflusst die Endothelzellen strukturell als auch funktionell (52,96). Auch IL-1 induziert die Expression des Moleküls ELAM-1 an Endothelzellen und verstärkt die Expression weiterer Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 und VCAM-1 (96). Dies steigert wie bereits oben erläutert die Adhäsionsfähigkeit der Leukozyten und damit deren Migration ins Gewebe, was einen der ersten Schritte im Rahmen einer Entzündungsreaktion darstellt. Auf diese Weise könnte IL-1 ebenfalls in die Entstehung der endothelialen Dysfunktion involviert sein.

#### **7.5.7.2 IL-1 und Koagulation**

IL-1 entfaltet seine prokoagulatorische Wirkung über dieselben Mechanismen wie bereits für TNF- $\alpha$  beschrieben. Es konnte nachgewiesen werden, dass IL-1 konzentrationsabhängig die prokoagulatorische Aktivität in Endothelzellkulturen erhöht, wodurch es zur Aktivierung des extrinsischen Gerinnungsweges kommt (100,107). IL-1 verschiebt also wie TNF- $\alpha$  das Gleichgewicht zugunsten der intravasalen Gerinnung, was im Rahmen der DIC als gefürchtete Komplikation der Präeklampsie eine Rolle spielen könnte.

### **7.5.8 IFN- $\gamma$**

IFN- $\gamma$  ist ein wichtiger Vermittler bei der Aktivierung des angeborenen und erworbenen Immunsystems als Antwort auf Tumor- und virale Antigene. Dies geschieht zum Teil über die Hochregulierung der Transkription von Genen, welche in Zellzyklus, Apoptose und Antigenprozessierung sowie -präsentation involviert sind (108).

IFN- $\gamma$  wird hauptsächlich von NK-Zellen produziert, die u.a. durch proinflammatorische Zytokine wie IL-12, IL-15 und IL-18 zu dessen Sekretion angeregt werden können. NK-Zellen können während der Früh-Schwangerschaft in großer Zahl um die Stelle der Implantation gefunden werden und werden auch als uterine NK-Zellen (uNK) bezeichnet.

Neben den NK-Zellen können aber auch andere Immunzellen wie TH1-Zellen IFN- $\gamma$  sezernieren. IFN- $\gamma$  soll einerseits wichtig sein für eine erfolgreich verlaufende Schwangerschaft, andererseits gibt es auch starke Hinweise darauf, dass es in die Entstehung der Präeklampsie involviert sein könnte, wodurch das Zytokin wie TNF- $\alpha$  eine sehr dynamische und ambivalente Rolle in der Schwangerschaft einnimmt (108).

#### **7.5.8.1 IFN- $\gamma$ und Auswirkungen auf die Trophoblasteninvasion**

Ein Modell mit Trophoblastenkulturen von Hu et al. imitiert *in vitro* das Auswachsen und die Migration von extravillösen Trophoblasten (EVT), welche essenzielle Vorgänge im Rahmen der Plazentation darstellen. Die Proliferation, Migration und Invasion von EVT wird *in situ* u.a. reguliert von Wachstumsfaktoren (z.B. IGF), Adhäsionsmolekülen und Zytokinen. Hu et al. haben den Zellkulturen das Zytokin IFN- $\gamma$  zugesetzt und dabei die Entdeckung gemacht, dass in der Folge die Migration der Trophoblasten gestört wird (109). Die Wachstumsfaktoren IGF-1 und -2 stimulieren Proliferation und Migration der EVT über Wirkung an ihren Rezeptoren IGFR-1 und -2, weswegen im Rahmen derselben Studie ein Zusammenhang zwischen IGF und IFN- $\gamma$  untersucht wurde. Dabei stellten Hu et al. fest, dass die IFN- $\gamma$ -medierte Inhibition der EVT-Migration über eine Verminderung von IGFR-2 von statten gehen könnte. Zusätzlich kann IFN- $\gamma$  die Apoptose von EVT einleiten und die Plazentation damit direkt negativ beeinflussen (109).

#### **7.5.8.2 IFN- $\gamma$ und Angiogenese**

Kawano et al. haben *in vitro* den Effekt von IFN- $\gamma$  auf endometriale Stroma-Zellen (ESZ) untersucht und festgestellt, dass es dabei zu einer zeit- und dosisabhängigen Reduktion der Produktion von VEGF, einem bedeutenden angiogenetischen Faktor kommt. Eine

ausreichende Angiogenese ist notwendig für Proliferation und Regeneration des Endometriums während des Menstruationszyklus sowie für Implantation und Plazentation. Das Zytokin könnte durch Beeinflussung der VEGF-Produktion also in diese Vorgänge eingreifen, was eine Rolle bei der unzureichenden Plazentation spielen könnte (110).

### **7.5.9 IL-6**

IL-6 ist ein pleiotropes, multifunktionelles Zytokin, welches u.a. von Monozyten, Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten sezerniert wird. Stimuli für die IL-6-Produktion sind u.a. andere Zytokine wie IL-1, IL-17 und TNF- $\alpha$  („Zytokinkaskade“).

Als proinflammatorisches Zytokin ist IL-6 an zahlreichen Vorgängen der Immunantwort beteiligt, wie der Synthese von Akute-Phase-Proteinen (z.B. CRP) in der Leber, der Leukozytenmigration sowie der T-Zell-Aktivierung und -differenzierung. Weiters ist IL-6 beteiligt an der Hämatopoese sowie der B-Zell-Differenzierung und Produktion von Immunglobulinen durch Plasmazellen (18).

#### **7.5.9.1 IL-6 und Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck**

An IL-6-Knockout-Mäusen konnte gezeigt werden, dass der Vasokonstriktor Angiotensin II ohne die Anwesenheit von IL-6 keinen Bluthochdruck auslöst (93).

Eine erhöhte Konzentration an IL-6 könnte demnach mitverantwortlich sein für arterielle Hypertonie. In einer Studie von Bautista et al. konnte auch beim Menschen eine positive Korrelation von IL-6 und dem arteriellen Blutdruck gezeigt werden (95).

Diese blutdrucksteigernde Wirkung könnte allerdings auch primär durch den Einfluss von IL-17 bedingt sein, da erhöhte Konzentrationen dieses Zytokins die vermehrte Sekretion von IL-6 bewirken (55).

Orshal et al. demonstrierten in einem Versuch an Ratten, dass IL-6 die endothelabhängige NO-cGMP-medierte Relaxation der Gefäße hemmen und den systemischen Gefäßtonus erhöhen kann: IL-6 verstärkte die Kontraktion der Gefäße ausgelöst durch den  $\alpha$ -adrenergen Agonisten Phenylephrin vor allem bei den trächtigen Ratten, während es einen inhibierenden Effekt auf die endothelabhängige Relaxation der Gefäßmuskulatur durch Acetylcholin hatte (111). Diese Effekte auf die Gefäßmuskulatur könnten somit zur Entstehung einer arteriellen Hypertonie beitragen.

### **7.5.10 IL-10**

IL-10 ist ein immunmodulatorisches TH2-Zytokin, welches seine Wirkung über verschiedene Mechanismen entfaltet, beispielsweise über Inhibition des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B, wodurch die Produktion proinflammatorischer TH1-Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  gehemmt wird (112–114). Zusätzlich ist IL-10 bei der Differenzierung von T-Zellen in die immunmodulatorischen T<sub>reg</sub>-Zellen involviert (113). Die zytotoxische Aktivität von Makrophagen hemmt es über Inhibierung ihrer Zytokin- und NO-Synthese (114).

#### **7.5.10.1 IL-10 und HLA-G-Expression**

HLA-G spielt eine bedeutende Rolle für die mütterliche Toleranz gegenüber dem semiallogenen Fetus, indem es die Lyse durch maternale NK-Zellen verhindert (s. Kapitel 6.2). Es konnte nachgewiesen werden, dass IL-10 die Transkription von HLA-G in Trophoblastzellkulturen erhöht. Außerdem wird die HLA-G-Expression auf peripheren Monozyten im Blut erhöht, was zusätzlich zur Herabsetzung der Immunreaktion gegen den Fetus beitragen kann. Dadurch hat das TH2-Zytokin IL-10 einen benefiziellen Einfluss auf den Erhalt der Schwangerschaft (115). Bei Schwangeren mit Präeklampsie konnten in einigen Studien erniedrigte Konzentrationen an IL-10 und eine verminderte Expression von HLA-G festgestellt werden, was wiederum zu vermehrter Apoptose von Trophoblastzellen mit gestörter Plazentation führen kann (22).

#### **7.5.10.2 IL-10 und Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck**

Chatterjee et al. zeigten, dass trächtige IL-10-Knockout-Mäuse Merkmale ähnlich denen einer Präeklampsie beim Menschen entwickeln (Anstieg des systolischen Blutdrucks und der Konzentration proinflammatorischer Zytokine, endotheliale Dysfunktion, veränderte Expression von Adhäsionsmolekülen am Endothel), während hingegen die Injektion von IL-10 einen positiven Effekt auf die Endothelfunktion bewirken konnte (116).

Auch für das immunmodulatorische Zytokin IL-4 konnte bei den entsprechenden Knockout-Mäusen eine ähnliche Entdeckung gemacht werden (93).

Im Rattenmodell von Tinsley et al. wurde durch Injektion von IL-10 bei den trächtigen Tieren ein Verschwinden der Symptome (arterieller Bluthochdruck, Proteinurie, endotheliale Dysfunktion) erreicht, zusätzlich konnten verminderte Konzentrationen des Vasokonstriktors ET-1 und des proinflammatorischen Zytokins IFN- $\gamma$  gemessen werden (113). Diese Beobachtungen unterstützen die Hypothese, dass antiinflammatorische

Zytokine wie IL-10 und IL-4 gegenüber proinflammatorischen Zytokinen bei Frauen mit Präeklampsie in zu niedrigen Konzentrationen vorhanden sind und dies für die Entstehung und die typische Klinik der Erkrankung mitverantwortlich sein kann.

## 8 Diskussion

### 8.1 Tiermodelle in der Ursachenforschung der Präeklampsie

Durch das RUPP-Rattenmodell (103) gelang es, bei den Tieren das klinische Bild einer Präeklampsie nachzuahmen und damit einen Einblick in die Veränderungen zu erhalten, die im Zuge der plazentaren Ischämie stattfinden. So steigt etwa die Sekretion von TNF- $\alpha$  und damit verbunden auch die Produktion des Vasokonstriktors ET-1, welcher zum Anstieg des arteriellen Blutdrucks führen kann. Doch auch durch die zahlreichen anderen Tiermodelle konnten wichtige Zusammenhänge dargestellt werden, wie etwa der Anstieg der Menge an AT1-AA durch Infusion von IL-17. Diese und andere Informationen könnten Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der Präeklampsie auch beim Menschen ziehen lassen, wodurch Tiermodelle nach wie vor ein sehr wertvolles Instrument der Wissenschaft sind. Das RUPP-Rattenmodell kann allerdings nicht bei der Ergründung helfen, weshalb es überhaupt zur Hypoxie der Plazenta kommt, da die Ischämie in den Studien artifiziell herbeigeführt wurde (103). Die eigentliche Ursache der Hypoxie könnte zudem noch weitere Ereignisse in Gang setzen, welche in der Folge einen Einfluss auf die verschiedenen entstehenden Faktoren (z.B. Zytokine, AT1-AA, ET-1) und ihr Zusammenspiel haben könnten. Man muss sich außerdem stets vor Augen halten, dass es sich um eine andere Spezies handelt und deshalb nicht mit absoluter Sicherheit darauf geschlossen werden kann, ob die Veränderungen im Organismus der Ratten auch mit denen des Menschen übereinstimmen.

Eine weitere Schwäche einiger Tiermodelle ist, dass manche der symptom-induzierenden Maßnahmen auch bei nicht trächtigen Tieren zur präeklampsieähnlichen Klinik führen, wodurch die Aussagekraft ihrer Ergebnisse kritisch zu hinterfragen ist (113).

Im Gegensatz zu *in vitro*-Studien an Zellkulturen kann im Tiermodell allerdings eine realitätsgetreuere Imitierung der Situation im Körper geschaffen werden, da insbesondere die Studie des Zusammenspiels der Zytokine außerhalb des lebendigen Organismus eine sehr schwierige (bis unmögliche?) Aufgabe ist.

## 8.2 TNF- $\alpha$ und Auswirkungen auf die Plazentation

TNF- $\alpha$  scheint im Hinblick auf den Vorgang der Migration und Invasion der Trophoblasten eine ambivalente Rolle einzunehmen: Einerseits inhibiert es indirekt durch Hemmung der Bildung von Plasmin die zelluläre Invasivität und kann zudem in entsprechenden Konzentrationen die Apoptose von Trophoblasten induzieren, was sich direkt negativ auf die Invasion auswirkt (89). Andererseits ist TNF- $\alpha$  ein Zytokin, welches die Expression und Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen (v.a. MMP-9) anregt, welche als essenzielle proteolytische Enzyme beim „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien angesehen werden (46,79,81).

Auch bezüglich seines pro-apoptotischen Effekts scheint das Zytokin einerseits eine für die normale Schwangerschaft wichtige Funktion beim physiologischen „Trophoblast-Turnover“ einzunehmen (30) und andererseits eine Rolle bei der Entstehung der Präeklampsie zu spielen, indem es die Trophoblasten durch Einleitung des Zelltodes daran hindert, ausreichend invasiv zu werden (89).

Das Vorhandensein proinflammatorischer Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 regt die Trophoblasten also dazu an, proteolytische Enzyme wie MMP-9 vermehrt zu sezernieren, was notwendig für die Migration und Invasion der EVT und folglich das „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien ist (46,79,81). Als direkte Konsequenz könnte man daraus ableiten, dass ein Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen, wie sie bei der Mehrheit der Studien an Frauen mit Präeklampsie festgestellt werden konnte, nicht etwa eine insuffiziente, sondern im Gegenteil über vermehrte Expression v.a. von MMP-9 eine überschießende Invasion der Trophoblasten verursacht, was sich nicht mit der inzwischen verbreiteten Hypothese des unzureichenden „Remodellings“ der uterinen Spiralarterien deckt. Bauer et al. gehen ab von der verbreiteten Hypothese, dass v.a. MMP-9 eine essenzielle Rolle bei Migration und Invasion spielen würde: In ihrer Studie führte die Zugabe von TNF- $\alpha$  zu EVT sowohl zu einem Anstieg des PAI-1 als auch der MMP-9 (Gelatinase B). Der Anstieg der Gelatinase-Aktivität konnte die Hemmung der Migration der Trophoblasten durch PAI-1 *in vitro* nicht aufheben. Antikörper gegen PAI-1 verbesserte die Migration der Trophoblasten, während sich die Gabe von Antikörpern gegen TIMP-1 („tissue-inhibitor of metalloproteinase-1“), welches die Wirkung der MMP abschwächt, als ineffektiv erwies. Somit stellen Bauer et al. die Hypothese auf, dass MMP-9 zumindest *in vitro* keinen essenziellen Faktor bei der Trophoblasteninvasion

darstellt (92). Hingegen könnte MMP-2, welche durch die vermehrte Sekretion von TNF- $\alpha$  vermindert exprimiert wird, hierbei eine wichtige Rolle spielen (79,92).

Defekte in der vaskulären Verbindung zwischen Plazenta und Fetus von bisher ungeklärter Ätiologie führen nach Bauer et al. zur lokalen Hypoxie der Plazenta mit konsekutiv vermehrter Ausschüttung von TNF- $\alpha$ , welches über Hochregulierung der Expression von PAI-1 die Trophoblasteninvasion hemmt. Die unzureichende Invasion verstärkt ihrerseits nun wieder die hypoxischen und inflammatorischen Bedingungen an der fetoplazentaren Einheit, wodurch ein Teufelskreis entsteht, in der die immer höher werdende TNF- $\alpha$ -Konzentration die Invasion der Trophoblasten stark beeinträchtigt (92).

### **8.3 IFN- $\gamma$ und seine ambivalente Rolle bei der Plazentation**

Auch für IFN- $\gamma$  konnte in einem Modell mit Trophoblastenkulturen gezeigt werden, dass es die Migration der Zellen *in vitro* hemmt. Dabei findet eine Downregulation von IGFR-2 statt, dem Rezeptor für IGF-2, welcher ein wichtiger Faktor für Wachstum und Migration der Trophoblasten ist. Zusätzlich kann IFN- $\gamma$  (wie TNF- $\alpha$ ) die Apoptose der Zellen einleiten. Diese beiden Punkte lassen auch bei diesem Zytokin die Annahme zu, bei der Entstehung der insuffizienten Trophoblasteninvasion beteiligt zu sein (109).

Neben der verminderten Expression von IGFR-2 konnte allerdings auch eine vermehrte Bildung der Wachstumsfaktoren IGF-1 und -2 festgestellt werden, was eigentlich einen positiven Effekt auf die Trophoblastendifferenzierung und -migration haben müsste. Nach Hu et al. wäre es denkbar, dass die Downregulation von IGFR-2 durch eben diese vermehrte Produktion der beiden Wachstumsfaktoren im Sinne einer negativen Rückkoppelung bedingt ist. Es wäre aber auch möglich, dass der erhöhte IGF-2-Spiegel Ausdruck einer reduzierten Aufnahme des Wachstumsfaktors in die Zellen aufgrund der verminderten Rezeptoren (IGFR-2) an der Zelloberfläche ist (109).

Wie bei TNF- $\alpha$  werden auch für IFN- $\gamma$  sowohl positive als auch negative Einflüsse auf die Schwangerschaft diskutiert. So soll IFN- $\gamma$  in physiologischen Konzentrationen eine wichtige regulatorische Rolle bei der Trophoblastenmigration und -invasion einnehmen, indem es eine exzessive Invasion der Trophoblasten in die Uteruswand verhindert, während zu hohe Mengen zur Entstehung der Präeklampsie beitragen könnten (108,109).

## 8.4 IL-10 als immunmodulatorisches Zytokin

Da IL-10 als TH2-Zytokin vorwiegend immunsuppressive Funktionen wahrnimmt, wurde sein Einsatz in der Modulierung von entzündlicher Aktivität bereits bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis vulgaris und Mb. Crohn am Menschen erprobt (112). In einer klinischen Studie von Chernoff et al. an gesunden, männlichen Probanden wurden zuvor Sicherheit, Verträglichkeit und immunmodulatorische Effekte von rekombinantem IL-10 untersucht. IL-10 wurde dabei den Probanden einmalig als i.v.-Bolus verabreicht und verursachte keine Nebenwirkungen bis auf eine transiente Neutrophilie, Monozytose und Lymphopenie. Die Produktion der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  wurde dadurch signifikant vermindert, ebenso die T-Zell-Proliferation (114).

Asadullah et al. haben in einem Review die Ergebnisse verschiedener Studien, die sich mit den Auswirkungen von IL-10 auf Patienten und Patientinnen mit den oben genannten Autoimmunerkrankungen befasst haben, zusammengefasst und kamen zu dem Schluss, dass IL-10 ungeeignet ist, um die entzündliche Aktivität eines akuten Schubes bei Mb. Crohn und rheumatoider Arthritis zu mildern. Einzig bei der Psoriasis vulgaris wurde ein signifikanter positiver Effekt verzeichnet, indem die Relapse-Häufigkeit gesenkt werden konnte. IL-10 dürfte also eher durch einen längerfristigen immunmodulatorischen Effekt im Sinne einer Sekundärprophylaxe wirksam sein als akut antiinflammatorisch (112).

Die mögliche Relevanz des TH2-Zytokins IL-10 bei der Präeklampsie wurde in verschiedenen Tiermodellen aufgezeigt (93,113,116).

Trotz der ernüchternden Ergebnisse der IL-10-Therapie bei Autoimmunerkrankungen kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Zytokin bei Präeklampsie einen Benefit bringen könnte: Da IL-10 eine TH2-Dominanz induziert, deren Vorhandensein bei der physiologisch verlaufenden Schwangerschaft zumindest zum Teil als gegeben angenommen wird (113), könnte IL-10 durch Modulierung des Immunsystems in ebendiese Richtung wertvoll sein. Bei Frauen mit Präeklampsie wurden zusätzlich von einigen Autoren und Autorinnen verminderte Konzentrationen an IL-10 im Serum beschrieben, was gut in das Bild des Überwiegens proinflammatorischer Zytokine im Rahmen der Erkrankung passt (61,63,75). Dies wird allerdings kontrovers diskutiert, da in anderen Studien im Vergleich zu gesunden Schwangeren gleiche (40,44,45,47) oder sogar erhöhte IL-10-Spiegel gemessen wurden (60,76,77).

Die Relevanz des immunmodulierenden Zytokins bei Entstehung bzw. Therapie der Präeklampsie bleibt deshalb weiterhin unklar.

## **8.5 Mögliche Ansätze in der Therapie der Präeklampsie**

### **8.5.1 Mesenchymale Stammzellen**

Der experimentelle Einsatz mesenchymaler Stammzellen (MSC) in Tiermodellen hat vielfach ergeben, dass diese multipotenten Zellen nicht nur das Potenzial zur Selbsterneuerung und Differenzierung haben, sondern über verschiedene Mechanismen auch eine immunmodulatorische und antiinflammatorische Funktion besitzen (117–121). Unter anderem haben Liu et al. in einem TH1-Mäusemodell mit Präeklampsie-ähnlicher Klinik (arterielle Hypertonie, Proteinurie, Glomerulonephritis) demonstriert, dass die Infusion von dezidualen MSC die Symptome bei den Tieren mildert und das Geburtsgewicht sowie die Anzahl an lebend geborenen Jungen erhöht.

Die MSC hemmten in diesem Mäusemodell die Proliferation von aktivierten T-Zellen sowie die IFN- $\gamma$ -Produktion und TNF- $\alpha$ -Expression in uterinen und splenischen Lymphozyten. Die symptomlindernde Wirkung käme laut Liu et al. hauptsächlich durch die Hemmung von TNF- $\alpha$  zustande, welches im Gewebe der fetoplazentaren Einheit sowie in der Milz der Mäuse in stark erhöhten Konzentrationen zu finden war (118).

In einer Studie von Zhang et al. schwächte die Infusion von GMSC („gingiva-derived mesenchymal stem cells“) bei Mäusen mit experimentell induzierter Colitis die Klinik sowie die Schwere der histopathologischen Befunde ab: es kam zur Wiederherstellung einer normalen Darmschleimhaut mit Verschwinden der Diarrhö und des Gewichtsverlustes bei den Tieren. Diese Effekte wurden zum Teil durch Hemmung inflammatorischer Zytokine und vermehrte Rekrutierung von T<sub>reg</sub>-Zellen sowie Sezernierung von IL-10 vermittelt (117).

Auch in einem Experiment an Ratten, in dem bei den Tieren durch Endotoxin-Infusion das klinische Bild einer Präeklampsie induziert wurde, konnte durch Gabe von MSC zusätzlich zum Abschwächen der Symptome eine Suppression inflammatorischer Zytokine (TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ ) sowie eine erhöhte Konzentration an IL-10 erreicht werden (122).

MSC exprimieren immunsuppressive Faktoren wie IL-10, IDO und TGF- $\beta$ . IDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase) ist ein Enzym, welches bei Immunregulation und -suppression eine wichtige Rolle spielt (117,118).

In diesem Zusammenhang hervorzuheben ist, dass die Stammzellen durch IFN- $\gamma$  zur Exprimierung dieser antiinflammatorischen Mediatoren angeregt werden. Es wird angenommen, dass erhöhte Konzentrationen an IFN- $\gamma$  über einen negativen Rückkoppelungs-Mechanismus die MSC zur Wahrnehmung ihrer immunregulatorischen Funktion veranlassen. IFN- $\gamma$  dürfte demnach ein wichtiges Signal-Molekül bei der Kommunikation zwischen MSC und Immunzellen und somit bei der MSC-medierten Immunsuppression sein (117). Das eigentlich proinflammatorische Zytokin wäre folglich in einen Mechanismus involviert, der den Organismus vor einer überschießenden Immunantwort schützen soll. Liu et al. weisen auf die Möglichkeit hin, dass zusätzlich zum Überwiegen proinflammatorischer Zytokine eine Fehlfunktion der immunregulatorischen MSC bei Frauen mit Präeklampsie dazu führen könnte, dass dieser Feedback-Mechanismus nicht mehr funktioniert und deshalb keine immunsuppressive Wirkung entfaltet werden kann, was durch Infusion „gesunder“ MSC behoben werden kann (118). Aufgrund dieser Beobachtungen in Tiermodellen könnte die mesenchymale Stammzelle ein potenzieller Kandidat in der Therapie der Präeklampsie sein, da sie zur Wiederherstellung der Balance des Immunsystems beitragen könnte. Allerdings können die immunsuppressiven Effekte der MSC durch neutralisierende Antikörper nicht gänzlich aufgehoben werden, weswegen noch andere Faktoren mitwirken dürften. Beispielsweise könnte auch die Expression von VEGF durch MSC eine Rolle bei der Symptomlinderung spielen (117,118). Es bleibt abzuwarten, ob und wie MSC in der Therapie der Präeklampsie beim Menschen tatsächlich einen Benefit erbringen könnten.

### **8.5.2 Zytokin-Inhibitoren**

TNF- $\alpha$  spielt eine Rolle bei der endothelialen Dysfunktion im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz: Fichtlscherer et al. konnten in einer Studie an 18 Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III) zeigen, dass eine Antagonisierung der Wirkung von TNF- $\alpha$  mittels Etanercept die vasodilatatorische Kapazität des Endothels signifikant verbessern kann (123). Auch in der Pathophysiologie der Präeklampsie scheint TNF- $\alpha$  ein wichtiger Faktor zu sein, indem es von der hypoxischen Plazenta vermehrt ausgeschüttet wird und als wichtiger Mediator bei Endothelzellaktivierung, -dysfunktion und Entstehung der arteriellen Hypertonie fungiert.

Im RUPP-Rattenmodell konnte die arterielle Hypertonie mittels des TNF- $\alpha$ -Antagonisten Etanercept nicht zur Gänze behoben werden, was darauf schließen lässt, dass das Zytokin nicht der alleinige Faktor des Bluthochdruckes sein kann. Vielmehr spielen beispielsweise auch erhöhte Konzentrationen an IL-6 und die bei Präeklampsie entstehenden AT1-Autoantikörper eine Rolle (87). Etanercept und andere Zytokin-Inhibitoren sind als potentielle Kandidaten bei der Behandlung der Symptome der Erkrankung nicht auszuschließen, ihre Wirksamkeit könnte allerdings nur anhand prospektiver klinischer Studien an Frauen mit Präeklampsie in Erfahrung gebracht werden (87). In einem Review sammelten Roux et al. Daten internationaler Literatur über Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie (z.B. Etanercept, Infliximab, Adalimumab) bei Frauen mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Mb. Crohn, bei denen unerwartet eine Schwangerschaft eintrat. Während einerseits in zahlreichen Fällen völlig gesunde Kinder zur Welt gebracht werden konnten, konnten andererseits auch Komplikationen wie Fehlgeburten, Frühgeburtlichkeit, Fallot-Tetralogie, Trisomie 18 und VACTERL-Assoziation (VACTERL: vertebrale Anomalien, anale Atresie, cardiale Fehlbildungen, tracheo-esophageale Fistel, esophagus-Atresie, renale Fehlbildung, Fehlbildungen der Gliedmaßen = „limbs“), verzeichnet werden (124). Letztere trat auf bei einer Frau, die sich während der Schwangerschaft aufgrund einer Psoriasis vulgaris einer Therapie mit hohen Dosen Etanercept unterzog. Die Anomalien, die bei dem Neugeborenen auftraten, sind alarmierend und könnten auf die TNF- $\alpha$ -Inhibition zurückzuführen sein. Dennoch ist die Rate an Komplikationen unter Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zu vergleichen mit derjenigen, die in einer unbehandelten Population zu erwarten wäre. In Tierstudien konnte zudem kein Hinweis auf Teratogenität oder Embryotoxizität gefunden werden. Aufgrund der beobachteten, zum Teil schwerwiegenden Komplikationen und der mangelnden Datenlage bei schwangeren Frauen ist aber weiterhin fraglich, ob der Einsatz von Zytokin-Inhibitoren bei Präeklampsie-Patientinnen vertretbar ist (124).

Anzumerken ist außerdem, dass nicht ausnahmslos alle Studien zu den gleichen Ergebnissen gekommen sind, was die Erhöhung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-6 und IFN- $\gamma$  bei Frauen mit Präeklampsie angeht: Einige Autoren und Autorinnen beschreiben keine signifikanten Unterschiede bei den Zytokinkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Schwangeren (68,69,125,126), sodass in diesem Fall eine Therapie mit Zytokin-Inhibitoren kein sinnvoller Ansatz wäre. Jonsson et al. bieten mögliche Gründe für die Inkonsistenz der Ergebnisse von Zytokinkonzentrationen bei Frauen mit Präeklampsie an: Zytokine haben eine relativ kurze

Halbwertszeit im Blut und werden rasch an Zellrezeptoren gebunden, außerdem könnten durch ihre transiente bzw. episodische Freisetzung die Konzentrationen je nach Zeitpunkt der Messung sehr stark variieren. Auch die Lagerung der Proben bei unterschiedlichen Temperaturen könnten die Ergebnisse beeinflussen. Alternativ könnte auch eine verstärkte Sensibilität des Endothels einiger Frauen dazu führen, dass bereits „normale“ Zytokinspiegel in die Entstehung der Erkrankung involviert sein können (68).

Weitere mögliche Faktoren könnten ein unterschiedliches Gestationsalter bei Entnahme der Proben, verschiedene Präeklampsie-Gruppen (bezüglich Schweregrad und Auftreten der Präeklampsie: „early-onset“ vs. „late-onset“) und unterschiedliche Messmethoden (z.B. unterschiedliche Test-Kits, Probenmaterial) sein.

### **8.5.3 Antioxidantien**

Da oxidativer Stress in die Pathophysiologie der Präeklampsie involviert zu sein scheint, wurde der Einsatz von Antioxidantien wie Vitamin C und E in der Prophylaxe der Präeklampsie vorgeschlagen: Eine frühzeitige Supplementation bei den Schwangeren sollte ROS reduzieren und somit die endotheliale Dysfunktion abschwächen bzw. verhindern. Eine Metaanalyse von Conde-Agudelo et al., welche 9 Studien und insgesamt 19.810 Frauen mit niedrigem bis hohem Risiko für Präeklampsie einschloss, stellte allerdings das ernüchternde Ergebnis dar: Die Supplementation der Vitamine C und E während der Schwangerschaft hat im Vergleich mit der Placebo-Gruppe keinen Einfluss auf das spätere Auftreten der Erkrankung. Es wurde im Gegenteil sogar festgestellt, dass die Supplementation der Vitamine mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftshypertonie und vorzeitigem Blasensprung einhergeht (127).

Dieses Ergebnis könnte darauf hindeuten, dass oxidativer Stress nicht die Ursache der Erkrankung, sondern vielmehr eine Folge der placentaren Minderdurchblutung ist.

### **8.5.4 Apherese**

Neben den bereits besprochenen möglichen Faktoren bei der Entstehung der Präeklampsie scheint ein weiterer eine wichtige Rolle zu spielen: die lösliche fms-ähnliche Tyrosinkinase-1 (sFlt1 = „soluble fms-like tyrosine kinase 1“), auch sVEGFR-1 („soluble vascular endothelial growth factor receptor 1“) genannt. sFlt1 ist eine Variante des VEGF-1-Rezeptors und inhibiert den Signalweg von wichtigen proangiogenetischen Faktoren in verschiedenen Organen wie der Niere, dem Gehirn und der Leber, indem es freies

zirkulierendes VEGF bindet und so deren positive Effekte auf das mütterliche Endothel abschwächt (128,129). VEGF regt die Endothelzellen dazu an, NO und vasodilatorische Prostazykline auszuschütten, wodurch der Tonus der Gefäßmuskulatur und folglich der Blutdruck reduziert werden (129).

Bei Frauen mit Präeklampsie konnte vermehrt plazentare sFlt1-mRNA nachgewiesen werden, zusätzlich waren die Serumspiegel des VEGF-Antagonisten fast fünfmal höher als in der normotensiven Kontrollgruppe. Nach der Geburt (also mit Entfernung der Plazenta) fallen die systemischen Konzentrationen von sFlt1 innerhalb von 48 Stunden steil ab (129). Die Inhibierung von VEGF durch das verstärkte Anfallen seines Antagonisten sFlt1 könnte bei Frauen mit Präeklampsie also zur endothelialen Dysfunktion mit Erhöhung des arteriellen Blutdruckes führen (128,129). Auch im Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass exogen zugeführtes sFlt1 die klinischen Symptome einer Präeklampsie hervorrufen kann (arterielle Hypertonie, glomeruläre Endotheliose). Die Antagonisierung oder Beseitigung von sFlt1 könnte also einen potentiellen Angriffspunkt in der Therapie der Erkrankung darstellen (129).

Thadhani et al. haben deswegen eine Studie an Frauen mit Präeklampsie durchgeführt, bei der sFlt1 via Apherese aus der mütterlichen Zirkulation entfernt wurde. Verwendet wurde hierbei die Technik der Dextran-Sulfat-Cellulose (DSC) Adsorption, welche die zirkulierenden Spiegel an sFlt1 bei den behandelten Frauen (Gestationsalter: zwischen 27+4 und 30) effektiv senken konnte. Zugleich konnte auch das Ausmaß der Proteinurie vermindert sowie der arterielle Blutdruck stabilisiert werden. Dabei traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Müttern und Feten auf.

Die extrakorporale Entfernung des VEGF-Antagonisten sFlt1 könnte also in der Therapie der Präeklampsie ein Ansatz sein, welcher die Schwangerschaftsdauer verlängern und damit die Gesundheit des Kindes verbessern kann (128).

## **8.6 Präeklampsie als ein Extrem der Schwangerschaft**

Da auch die physiologisch verlaufende Schwangerschaft zumindest im dritten Trimester mit einer systemischen inflammatorischen Reaktion des mütterlichen Organismus verbunden ist, welche bis auf die mildere Intensität grundsätzlich nicht anders geartet ist als bei der Präeklampsie (47), schlagen Redman et al. folgende Hypothese vor: Die Präeklampsie müsse nicht als eigenständige Erkrankung angesehen werden, sondern ist vielmehr das extreme Ergebnis einer systemischen Entzündungsreaktion der Mutter,

welche durch die Schwangerschaft an sich schon physiologischerweise hervorgerufen wird. Die Symptome der Präeklampsie würden dann auftreten, wenn die normale inflammatorische Antwort auf die Schwangerschaft in bestimmten Fällen zu intensiv ist, indem entweder der auslösende Stimulus zu stark ist oder die Reaktion des mütterlichen Organismus überschießend ausfällt (130). Als ein Stimulus für die Immunantwort wird heute von vielen Autoren und Autorinnen die Plazenta angenommen, welche Faktoren ausschüttet, die u.a. für die endotheliale Dysfunktion verantwortlich sein sollen. Bei großen Plazenten könnte dieser Stimulus zu stark ausfallen, was mit der Tatsache in Einklang steht, dass die Größe der Plazenta mit der Dauer der Schwangerschaft zunimmt und die Präeklampsie oft eine Erkrankung der Spätschwangerschaft [„late-onset“-Präeklampsie ab der 34. SSW (131)] ist (130). Auch bei Mehrlingsschwangerschaften und Diabetes mellitus liegen größere Plazenten vor, und beide Faktoren werden als prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Präeklampsie eingestuft (2). Allerdings gibt es auch die Form der „early-onset“-Präeklampsie [Auftreten vor der 34. SSW (131)], bei welcher die oben genannte Theorie nicht als zutreffend angenommen werden kann. Hierbei beruft man sich auf die Hypothese der unzureichenden Plazentation mit mangelnder Perfusion, durch welche die Plazenta zur Ausschüttung von inflammatorischen Signalen verstärkter Intensität angeregt wird (130).

Als weiterer Einfluss, warum es bei einigen Schwangeren zur Entstehung der Präeklampsie kommt, wird eine erhöhte Anfälligkeit einiger Frauen gegenüber den ausgeschütteten inflammatorischen Signalen während der Schwangerschaft angenommen. Assoziiert damit sind laut Ness und Roberts vorbestehende maternale Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus und Kollagenosen, aber auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche zum Zeitpunkt der Schwangerschaft noch nicht klinisch evident sein müssen. Die genannten präexistenten Erkrankungen sind durch mikrovaskuläre Läsionen gekennzeichnet, welche auch die plazentare Perfusion mitbeeinträchtigen könnten (8). Außerdem könnte auch die interindividuelle genetische Variabilität eine Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung spielen: Gene für verschiedene Komponenten des Immunsystems könnten in die Ausbildung der verstärkten Intensität der inflammatorischen Antwort involviert sein, beispielsweise Polymorphismen des Gens für TNF- $\alpha$  (u.a. TNF-1 Allel) (132).

## 8.7 Conclusio

Viele bedeutende Ereignisse während einer physiologisch verlaufenden Schwangerschaft (Implantation, Invasion des Trophoblasten, Plazentation, Immunabwehr) werden von Zytokinen gesteuert (38). Hierbei ist nicht die alleinige Dominanz von TH2-Zytokinen wie IL-10 und IL-4 entscheidend, sondern vielmehr das Zusammenspiel und die zeitweilige Dominanz von immunmodulatorischen TH2- und proinflammatorischen TH1-Zytokinen (z.B. IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) (s. Kapitel 6).

Zahlreiche Studienergebnisse lassen auch eine zentrale Rolle der Zytokine in der Pathophysiologie der Präeklampsie annehmen. Erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer TH1-Zytokine könnten als wichtiges Bindeglied zwischen plazentarer Ischämie und den Symptomen der Erkrankung fungieren:

Im „2-Phasen-Modell“ der Präeklampsie (4) kommt es in der ersten Phase durch unzureichende Plazentation zur Hypoxie der Plazenta. Die zweite Phase ist gekennzeichnet durch die mütterlichen Symptome und Komplikationen der Erkrankung (u.a. arterielle Hypertonie, Proteinurie, Ödeme, DIC), welche einer generalisierten endothelialen Dysfunktion als Folge der ersten Phase zugeschrieben werden. Als Bindeglied zwischen den beiden Phasen werden verschiedene Stoffe angenommen, die von der hypoxischen Plazenta ausgeschüttet werden. Neben oxidativem Stress und der vermehrten Bildung von STBM durch Apoptose des villösen Trophoblasten (Synzytiotrophoblast) soll vor allem die unverhältnismäßig hohe Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-17, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  die endotheliale Dysfunktion verursachen. So wird durch die vorliegenden Ergebnisse verschiedener Studien angenommen, dass v.a. die arterielle Hypertonie und die Hyperkoagulabilität bei Präeklampsie durch Zytokine ausgelöst bzw. mitverursacht werden: So könne TNF- $\alpha$  über Bewirkung einer vermehrten Bildung des Vasokonstriktors ET-1 in die Entstehung der arteriellen Hypertonie involviert sein und über gesteigerte Produktion von PAI-1 und Verminderung von Thrombomodulin an der Endotheloberfläche die Entstehung von Thromben begünstigen. Auch über Erhöhung der Expression des Gens CYP2J2 durch TNF- $\alpha$  und der damit verbundenen Synthese von EET kann über Bildung des Metaboliten 5,6-epTXA1 (Thromboxan-Analogen) eine Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation bewirkt werden. IL-17 kann die vermehrte Bildung von AT1-Autoantikörpern auslösen, welche bei präeklampischen Schwangeren als weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung der arteriellen Hypertonie angenommen werden.

Den Zytokinen wird aber nicht nur eine große Rolle bei der Erzeugung der endothelialen Dysfunktion zugeschrieben, sondern auch, dass sie bei der Entstehung der angenommenen Grundlage der Erkrankung (insuffizientes „Remodelling“ der uterinen Spiralarterien mit Hypoxie der Plazenta) beteiligt sein könnten, indem sie die Trophoblastenmigration und -invasion negativ beeinflussen und die Apoptose zu vieler Trophoblastzellen einleiten können (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ). Zusätzlich könnte IFN- $\gamma$  über die verminderte Expression von VEGF negative Auswirkungen auf Angiogenese und Plazentation haben.

All diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass proinflammatorische Zytokine einen bedeutenden Einfluss in der Pathophysiologie der Präeklampsie innehaben. Allerdings sind sie nicht als die alleinigen Auslöser der Erkrankung zu sehen, sondern in ein komplexes, noch nicht hinreichend erforschtes Zusammenspiel zahlreicher Faktoren involviert, zu denen u.a. oxidativer Stress, STBM, die Produktion von sFlt1, die unzureichende Expression spezieller HLA und genetische Faktoren bzw. die individuelle Prädisposition der schwangeren Frau zu zählen scheinen.

Auf dem Gebiet der Präeklampsie konnten in den letzten Jahrzehnten sehr viele Entdeckungen gemacht werden, die Hoffnung geben, Schritt für Schritt zur Lüftung des Geheimnisses um die Entwicklung der Erkrankung zu gelangen. Zu diesem Zeitpunkt ist und bleibt der genaue Entstehungsmechanismus der Präeklampsie und deren Symptome allerdings ungeklärt, und es werden noch etliche Studien folgen müssen, um das Rätsel zu lösen und neue Therapien entwickeln zu können, die das Leben von Mutter und Kind zu schützen vermögen.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Weyerstahl T, Stauber M. Gynäkologie und Geburtshilfe. 4th ed. Thieme Verlag; 2013. Kapitel 4.3.1.2 p.
2. Petru E. Geburtshilfe. 7th ed. Servicebetrieb ÖH-Uni Graz GmbH; 2013. 19-33, 100-107 p.
3. Laivuori H, Gallaher MJ, Collura L, Crombleholme WR, Markovic N, Rajakumar A, et al. Relationships between maternal plasma leptin, placental leptin mRNA and protein in normal pregnancy, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction without pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2006;12(9):551–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16870954>
4. Roberts JM. Preeclampsia: What We Know and What We Do Not Know. *Semin Perinatol*. 2000;24(1):24–8.
5. Sadler T. Medizinische Embryologie. 11th ed. Thieme Verlag; 2008. 44-73, 88-90, 106-107, 129-142 p.
6. W. Böcker, H. Denk, Ph. U. Heitz. Pathologie. 4th ed. Urban & Fischer Verlag; 2008. 978-979 p.
7. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pr*. 2013;22(1):8–19.
8. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obs Gynecol*. 1996;175(5):1365–70.
9. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: Possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3225–9.
10. Hytinantti T, Koistinen H a, Koivisto V a, Karonen SL, Rutanen EM, Andersson S. Increased leptin concentration in preterm infants of pre-eclamptic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2000;83(1):F13–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1721124&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod*. 2000;63(5):1219–28.
12. Jansson N, Greenwood SL, Johansson BR, Powell TL, Jansson T. Leptin stimulates the activity of the system A amino acid transporter in human placental villous fragments. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):1205–11.
13. Briffa JF, McAinch AJ, Romano T, Wlodek ME, Hryciw DH. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;308(31):E335–50. Available from: <http://ajpendo.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpendo.00312.2014>
14. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 3rd ed. Thieme Verlag; 2009. 253-254, 287-305 p.
15. Suerbaum S, Hahn H, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF. Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 7th ed. Springer Verlag; 2012. 35-96 p.
16. Kiefel V, Müller-Eckhardt C. Transfusionsmedizin und Immunhämatologie:

- Grundlagen - Therapie - Methodik. 4th ed. Springer Verlag; 2010. 64-78 p.
17. Horn F, Armbruster M, Berghold S, Blaesche F. *Biochemie des Menschen*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. 407-412 p.
  18. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):701–21.
  19. Liu X, Dai L, Zhou R. Association between preeclampsia and the CXC chemokine family (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2015;9(20):1572–6. Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2015.2337>
  20. Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2004;2:53.
  21. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: Recent insights. *Hypertension*. 2005;46(6):1243–9.
  22. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2007;29(2):151–62. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00281-007-0071-6>
  23. Ishitani A, Sageshima N, Hatake K. The involvement of HLA-E and -F in pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2006;69(2):101–13.
  24. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RG, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* [Internet]. 2005;19(7):681–93. Available from: <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.04-2078rev>
  25. Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, et al. Increased T-Helper-1-Type Immunity and Decreased T-Helper-2-Type Immunity in Patients with Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41:297–306.
  26. Wilczyński JR. Th1/Th2 cytokines balance - Yin and yang of reproductive immunology. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2005;122(2):136–43.
  27. Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* [Internet]. 1997;18(10):478–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9357139>
  28. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol*. 1993;151(9):4562–73.
  29. Chaouat G, Menu E, Clark D a, Dy M, Minkowski M, Wegmann TG. Control of fetal survival in CBA x DBA/2 mice by lymphokine therapy. *J Reprod Fert*. 1990;89(2):447–58.
  30. Haider S, Knöfler M. Human Tumour Necrosis Factor: Physiological and Pathological Roles in Placenta and Endometrium. *Placenta*. 2009;30(2):111–23.
  31. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, Nisperos BB, Branchaud AM, Hansen JA. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1993;329(7):466–71.
  32. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;876:131–43.
  33. Tranchot-Diallo J, Gras G, Parnet-Mathieu F, Benveniste O, Marce D, Roques P, et

- al. Modulations Of Cytokine Expression In Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol*. 1997;37(3):215–26.
34. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol*. 1995;155(1):128–33.
  35. Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1996;106(1):127–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2200555&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  36. Pinheiro MB, Martins-Filho O a., Mota APL, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira ACO, et al. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;62(1):165–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.02.027>
  37. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker A V. Shifts in the TH1/TH2 Balance during Human Pregnancy Correlate with Apoptotic Changes. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1998;245(3):933–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X98985497>
  38. Aschkenazi S, Straszewski S, Verwer KM a, Foellmer H, Rutherford T, Mor G. Differential regulation and function of the Fas/Fas ligand system in human trophoblast cells. *Biol reprod*. 2002;66(6):1853–61.
  39. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Interleukin-10 and transforming growth factor- $\beta$  inhibit amniochorion tumor necrosis factor- $\alpha$  production by contrasting mechanisms of action: Therapeutic implications in prematurity. *Am J Obs Gynecol* [Internet]. 1997;177(4):803–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937897702722>
  40. Shimaoka Y, Hidaka Y, Tada H, Amino N, Nakamura T, Murata Y, et al. Changes in cytokine production during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2000;44(3):143–7. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30678802&nhttp://nihlibrarysfx.nih.gov:9003/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=10467408&id=doi:&atitle=Changes+in+cytokine+production+during+and+after+normal+pregnancy&stitle=Am.+J.+Reprod.+](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30678802&nhttp://nihlibrarysfx.nih.gov:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=10467408&id=doi:&atitle=Changes+in+cytokine+production+during+and+after+normal+pregnancy&stitle=Am.+J.+Reprod.+)
  41. Matthiesen L, Ekerfelt C, Berg G, Ernerudh J. Increased numbers of circulating interferon-gamma- and interleukin-4-secreting cells during normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1998;39(6):362–7.
  42. Chaouat G. The Th1/Th2 paradigm: Still important in pregnancy? *Semin Immunopathol*. 2007;29(2):95–113.
  43. Bennett W a, Lagoo-Deenadayalan S, Brackin MN, Hale E, Cowan BD. Cytokine expression by models of human trophoblast as assessed by a semiquantitative reverse transcription-polymerase chain reaction technique. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 1996;36(5):285–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955506>
  44. Maradny E El, Kanayama N, Halim A, Maehara K. Biochemical changes in the

- cervical tissue of rabbit induced by interleukin-8 , interleukin-1 $\beta$  , dehydroepiandrosterone sulphate and prostaglandin E2: a comparative study. *Hum Reprod.* 1996;11(5):1099–104.
45. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *BJOG.* 2003;110(20):118–23.
  46. Librach CL, Feigenbaum SL, Bass KE, Cui TY, Verastas N, Sadovsky Y, et al. Interleukin-1 $\beta$  regulates human cytotrophoblast metalloproteinase activity and invasion in vitro. *J Biol Chem.* 1994;269(25):17125–31.
  47. Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response - A review. *Placenta.* 2003;24(17):S21–7.
  48. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol.* 2002;283:R29–45.
  49. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype: One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest.* 1997;99(9):2152–64.
  50. DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol* [Internet]. 1999;155(1):293–301. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944010651231>
  51. Hubel C a., McLaughlin MK, Evans RW, Hauth B a., Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obs Gynecol.* 1996;174(3):975–82.
  52. Conrad KP, Benyo DF. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37(3):240–9.
  53. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Preeclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest.* 1998;101(2):464–70.
  54. LaMarca B. The role of immune activation in contributing to vascular dysfunction and the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Minerva Ginecol.* 2010;62(2):105–20.
  55. Dhillion P, Wallace K, Herse F, Scott J, Wallukat G, Heath J, et al. IL-17-mediated oxidative stress is an important stimulator of AT1-AA and hypertension during pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;303(4):R353–8.
  56. Rumbold AR, Crowther C a, Haslam RR, Dekker G a, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354(17):1796–806. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16641396>
  57. Lee SM, Romero R, Lee YJ, Park IS, Park C-W, Yoon BH. Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia. *Am J Obs Gynecol* [Internet]. 2012;207(4):337.e1–337.e8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4161024&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  58. Cockell AP, Learmont JG, Smárason AK, Redman CW, Sargent IL, Poston L.

- Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obs Gynecol*. 1997;104(2):235–40.
59. Roberts JM. Objective evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc; 1999;33(5):992–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(99\)70439-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70439-7)
  60. Szarka A, Rigó J, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol*. 2010;11:59.
  61. Kalantar F, Rajaei S, Heidari AB, Mansouri R, Rashidi N, Izad MH, et al. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-15 and interleukin-10 in patients with pre-eclampsia in comparison with normotensive pregnant women. *Iran J Nurs Midwifery Res* [Internet]. 2013;18(6):463–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3917129&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  62. Udenze I, Amadi C, Awolola N, Makwe CC. The role of cytokines as inflammatory mediators in preeclampsia. *Pan Afr Med J*. 2015;20:219.
  63. Pinheiro MB, Gomes KB, Ronda CRSC, Guimarães GG, Freitas LG, Teixeira-Carvalho A, et al. Severe preeclampsia: Association of genes polymorphisms and maternal cytokines production in Brazilian population. *Cytokine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;71(2):232–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.10.021>
  64. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2505–12.
  65. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 1998;40(2):102–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9764352>
  66. Afshari JT, Ghomian N, Shameli A, Shakeri MT, Fahmidehkar M a, Mahajer E, et al. Determination of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha concentrations in Iranian-Khorasanian patients with preeclampsia. *BMC pregnancy childbirth*. 2005;5:14.
  67. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obs*. 2001;75(3):243–9.
  68. Jonsson Y, Rubèr M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al. Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol*. 2006;70(1-2):83–91.
  69. Ellis J, Wennerholm UB, Bengtsson A, Lilja H, Pettersson A, Sultan B, et al. Levels of dimethylarginines and cytokines in mild and severe preeclampsia. *Acta Obs Gynecol Scand*. 2001;80(7):602–8.
  70. Velzing-Aarts F V, Muskiet F a J, van der Dijs FPL, Duits AJ. High serum interleukin-8 levels in afro-caribbean women with pre-eclampsia. Relations with tumor necrosis factor-alpha, duffy negative phenotype and von Willebrand factor. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2002;48(5):319–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516654>
  71. Mansouri R, Akbari F, Vodjgani M, Mahboudi F, Kalantar F, Mirahmadian M.

- Serum cytokines profiles in Iranian patients with preeclampsia. *Iran J Immunol.* 2007;4(3):179–85.
72. Molvarec A, Czeglé I, Szijártó J, Rigó J. Increased circulating interleukin-17 levels in preeclampsia. *J Reprod Immunol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2015;112:53–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2015.05.007>
73. Darmochwal-Kolarz D, Kludka-Sternik M, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Rolinski J, Leszczynska-Gorzalak B, et al. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia. *J Reprod Immunol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;93(2):75–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2012.01.006>
74. Toldi G, Rigó J, Stenczer B, Vásárhelyi B, Molvarec A. Increased Prevalence of IL-17-Producing Peripheral Blood Lymphocytes in Pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66(3):223–9.
75. Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol.* 2007;58(1):21–30.
76. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(9):797–802.
77. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension.* 2004;43(5):708–14.
78. Xie C, Yao MZ, Liu JB, Xiong LK. A meta-analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia. *Cytokine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;56(3):550–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2011.09.021>
79. Meisser A, Chardonens D, Campana A, Bischof P. Effects of tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\alpha$ , macrophage colony stimulating factor and transforming growth factor  $\beta$  on trophoblastic matrix metalloproteinases. *Mol Hum Reprod.* 1999;5(3):252–60.
80. Meisser A, Cameo P, Islami D, Campana A, Bischof P. Effects of interleukin-6 (IL-6) on cytotrophoblastic cells. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 1999;5(11):1055–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541568>
81. Roth I, Fisher SJ. IL-10 is an autocrine inhibitor of human placental cytotrophoblast MMP-9 production and invasion. *Dev Biol.* 1999;205(1):194–204.
82. Crocker IP, Barratt S, Kaur M, Baker PN. The in-vitro characterization of induced apoptosis in placental cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts. *Placenta* [Internet]. 2001;22(10):822–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11718569>
83. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. *Stroke.* 1994;25:1481–8.
84. Shreeniwas R, Koga S, Karakurum M, Pinsky D, Kaiser E, Brett J, et al. Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin-1 $\alpha$ : An autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface. *J Clin Invest.* 1992;90(December):2333–9.

85. Karakurum M, Shreeniwas R, Chen J, Pinsky D, Yan SD, Anderson M, et al. Hypoxic induction of interleukin-8 gene expression in human endothelial cells. *J Clin Invest* [Internet]. 1994;93(4):1564–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=294178&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
86. Jain A, Schneider H, Aliyev E, Soydemir F, Baumann M, Surbek D, et al. Hypoxic treatment of human dual placental perfusion induces a preeclampsia-like inflammatory response. *Lab Invest* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;94(8):873–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933425>
87. LaMarca B, Speed J, Fournier L, Babcock SA, Berry H, Cockrell K, et al. Hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion in pregnant rats: effect of tumor necrosis factor-alpha blockade. *Hypertension* [Internet]. 2008;52(6):1161–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2788766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
88. Pampfer S, Moulaert B, Vanderheyden I, Wu Y-D, De Hertogh R. Effect of tumour necrosis factor  $\alpha$  on rat blastocyst growth and glucose metabolism. *J Reprod Fert*. 1994;101:199–206.
89. Renaud S, Postovit L-M, Macdonald-Goodfellow S, McDonald G, Caldwell J, Graham C. Activated Macrophages Inhibit Human Cytotrophoblast Invasiveness In Vitro. *Biol Reprod* [Internet]. 2005;73(2):237–43. Available from: <http://www.biolreprod.org/cgi/doi/10.1095/biolreprod.104.038000>
90. Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest*. 2001;81(8):1143–52.
91. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. *Obs Gynecol*. 2000;96(2):271–6.
92. Bauer S, Pollheimer J, Hartmann J, Husslein P, Aplin JD, Knöfler M. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibits Trophoblast Migration through Elevation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in First-Trimester Villous Explant Cultures. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):812–22.
93. DW Trott, DG Harrison. The immune system in hypertension. *Adv Physiol Educ*. 2014;38(1):20–4.
94. Venegas-Pont M, Manigrasso MB, Grifoni SC, LaMarca BB, Maric C, Racusen LC, et al. The TNF-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension* [Internet]. 2010;56(4):643–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2989495&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
95. Bautista LE, Vera LM, Arenas I a, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005;19(2):149–54.
96. Cotran R, Pober J. Cytokine-endothelial interactions in inflammation, immunity, and vascular injury. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1:225–35.
97. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, Johnson MR, Steer PJ. Microvascular

- permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  in pre-eclampsia. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2003;58(1):162–9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0344837378&partnerID=40&md5=139b9fcfc55e1c522ecb95b0ad8eb034>
98. Rosenberg RD, Rosenberg JS. Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest*. 1984;74(1):1–6.
  99. Nawroth BYPP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1986;163:740–5.
  100. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, Cotran RS, Gimbrone M a. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion. *Am J Pathol* [Internet]. 1985;121(3):393–403. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1887931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  101. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone M a. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1986;83(12):4533–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=323768&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  102. Herse F, LaMarca B, Hubel CA, Kaartokallio T. CYP2J2 Expression and Circulating Epoxyeicosatrienoic Metabolites in Preeclampsia. *Circulation*. 2012;126(25):2990–9.
  103. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2012;303(1):H1–8.
  104. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol*. 2009;183:7023–30.
  105. Jianjun Z, Yali H, Zhiquan W, Mingming Z, Xia Z. Imbalance of T-cell transcription factors contributes to the Th1 type immunity predominant in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(1):38–45.
  106. Cissy C Zhou, Yujin Zhang, Roxanna A Irani, Yang Xia. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce preeclampsia in pregnant mice. *Nat Med*. 2008;14(8):855–62.
  107. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med*. 1984;160:618–23.
  108. Murphy SP, Tayade C, Ashkar A a, Hatta K, Zhang J, Croy BA. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol Reprod*. 2009;80(5):848–59.
  109. Hu Y, Tan R, MacCalman CD, Eastabrook G, Park SH, Dutz JP, et al. IFN- $\gamma$ -mediated extravillous trophoblast outgrowth inhibition in first trimester explant culture: A role for insulin-like growth factors. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(5):281–9.
  110. Kawano Y, Matsui N, Kamihigashi S, Narahara H, Miyakawa I. Effects of interferon-gamma on secretion of vascular endothelial growth factor by endometrial stromal cells. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2000;43(1):47–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=>

111. Orshal JM, Khalil R a. Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2004;286(6):R1013–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142856>
112. Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 Therapy — Review of a New Approach. *Pharmacol Rev*. 2003;55(2):241–69.
113. Tinsley JH, South S, Chiasson VL, Mitchell BM. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2010;298(3):R713–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053959>
114. Chernoff A, Granowitz E V, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol* [Internet]. 1995;154(10):5492–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7730651>
115. Moreau P, Adrian-Cabestre F, Menier C, Guiard V, Gourand L, Dausset J, et al. IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol* [Internet]. 1999;11(5):803–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10330285>
116. Chatterjee P, Chiasson VL, Kopriva SE, Young KJ, Chatterjee V, Jones K a., et al. Interleukin 10 Deficiency Exacerbates Toll-Like Receptor 3-Induced Preeclampsia-Like Symptoms in Mice. *Hypertension* [Internet]. 2011;58(3):489–96. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172114>
117. Zhang Q, Shi S, Liu Y, Uyanne J, Shi Y, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *J Immunol*. 2009;183(12):7787–98.
118. Liu L, Zhao G, Fan H, Zhao X, Li P, Wang Z, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate Th1-induced pre-eclampsia-like symptoms in mice via the suppression of TNF- $\alpha$  expression. *PLoS One*. 2014;9(2):1–10.
119. Polchert D, Sobinsky J, Douglas GW, Kidd M, Moadsiri A, Genrich K, et al. IFN- $\gamma$  activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. *Eur J Immunol*. 2008;38(6):1745–55.
120. González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Büscher D, Delgado M. Treatment of Experimental Arthritis by Inducing Immune Tolerance With Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Arthritis Rheum*. 2009;60(4):1006–19.
121. Parekkadan B, Tilles AW, Yarmush ML. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells ameliorate autoimmune enteropathy independently of regulatory T cells. *Stem Cells*. 2008;26(7):1913–9.
122. Fu L, Liu Y, Zhang D, Xie J. Beneficial effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on an endotoxin-induced rat model of preeclampsia. *Exp Ther Med* [Internet]. 2015;10(5):1851–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606155244><http://dx.doi.org/10.3892/etm.2015.2742><http://sfx.aub.aau.dk/sfxaub?s>

id=EMBASE&issn=17921015&id=doi:10.3892/etm.2015.2742&atitle=Beneficial+effect+of+human+umbilical+

123. Fichtlscherer S, Rössig L, Breuer S, Vasa M, Dimmeler S, Zeiher a M. Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation* [Internet]. 2001;104(25):3023–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11748093>
124. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  therapy. *Rheumatology*. 2007;46:695–8.
125. Al-Othman S, Omu AE, Diejomaoh FME, Al-Yatama M, Al-Qattan F. Differential levels of interleukin 6 in maternal and cord sera and placenta in women with pre-eclampsia. *Gynecol Obs Invest*. 2001;52(1):60–5.
126. Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Schroder W, Mittermayer C, et al. Elevated soluble adhesion molecules in women with pre-eclampsia. Do cytokines like tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta cause endothelial activation? *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 1999;86(1):35–41.
127. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obs Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;204(6):503.e1–503.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.02.020>
128. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, Bossung V, Noack S, Schaarschmidt W, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble Fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*. 2011;124(8):940–50.
129. Maynard SE, Min J, Merchan J, Lim K, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111(9):649–58.
130. Redman CWG, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obs Gynecol*. 1999;180:499–506.
131. Sanhal CY, Can Kavcar M, Yucel A, Erkenekli K, Erkaya S, Uygur D. Comparison of plasma fetuin A levels in patients with early-onset pre-eclampsia vs late-onset pre-eclampsia. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2016;200:108–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211516301002>
132. Chen G, R Wilson, Wang SH, Zheng HZ, Walker JJ, McKillop JH. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene polymorphism and expression in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 1996;104(1):154–9.