

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin D
- Direktor: Univ. - Prof. Dr. H. Pavenstädt -

Kalzium-Konzentrationen im Plasma und in Membranen von Erythrozyten bei
normalen Schwangerschaften und bei Präeklampsie verglichen mit gesunden Frauen.

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von:

Stephanie Ott

aus Freiburg

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ. - Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv. - Doz. Dr. M. Hausberg

2. Berichterstatter: Univ. - Prof. Dr. K. Kisters

Tag der mündlichen Prüfung: 18.08.2003

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin D
- Direktor: Univ. - Prof. Dr. H. Pavenstädt -
Referent: Priv. - Doz. Dr. M. Hausberg
Koreferent: Univ. - Prof. Dr. K. Kisters

Zusammenfassung

Kalzium-Konzentrationen im Plasma und in Membranen von Erythrozyten bei normalen Schwangerschaften und bei Präeklampsie verglichen mit gesunden Frauen.

Ott, Stephanie

Veränderungen in der Konzentration von intrazellulärem und plasmatischem Kalzium scheinen bei der Pathogenese einer Präeklampsie eine Rolle zu spielen, wohingegen die Rolle der Zellmembranen in diesem Zusammenhang bisher noch wenig untersucht wurde.

Zur Untersuchung der Veränderungen im Kalzium-Metabolismus bei normalen Schwangerschaften und bei Präeklampsie wurde in einer klinischen Studie der plasmatische und intramembranöse Ca^{2+} -Gehalt im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bestimmt. Fünfundzwanzig gesunde Frauen, 22 gesunde und unbehandelte Schwangere und 20 Frauen mit Präeklampsie wurden untersucht. Bei jeder Patientin wurde die Ca^{2+} -Konzentration im Plasma und in Zellmembranen gemessen. Die Ca^{2+} -Konzentrationen wurden mittels eines Atom-Absorptions-Spektrometers gemessen. Für die Bestimmung des membranösen Ca^{2+} -Gehaltes wurden Erythrozytenmembranen gewählt.

Die Ca^{2+} -Konzentration im Plasma war bei den Patientinnen mit Präeklampsie ($1,98 \pm 0,16$ mmol/l) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($2,43 \pm 0,14$ mmol/l) und den gesunden schwangeren Frauen ($2,22 \pm 0,11$ mmol/l Mittelwert \pm Standardabweichung, $p < 0,05$) statistisch signifikant erniedrigt.

Der Ca^{2+} -Gehalt in der Zellmembran war bei der Präeklampsie-Gruppe signifikant erhöht ($1,21 + 0,35$ $\mu\text{mol/g}$ Membranproteine) im Vergleich zur Kontrollgruppe ($0,83 + 0,16$ $\mu\text{mol/g}$) und zur Gruppe der gesunden Schwangeren ($0,73 + 0,11$ $\mu\text{mol/g}$, $p < 0,001$).

Zusammenfassend konnte eine gestörte Kalzium-Homöostase bei Patientinnen mit Präeklampsie beobachtet werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 18.08.2003

Widmung

Diese Arbeit möchte ich meinen Eltern widmen, ohne deren lebenslange Unterstützung ich nicht der Mensch geworden wäre, der ich heute bin.

Vielen Dank.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
2. Kalzium	
2.1 Kalzium im menschlichen Organismus	8
2.2 Kalzium und Hypertonie.....	12
3. Präeklampsie	20
4. Material und Methoden	
4.1 Materialien	24
4.2 Studiengruppe	27
4.3 Methodik.....	29
5. Ergebnisse.....	33
6. Diskussion.....	36
7. Literaturverzeichnis	50
8. Danksagung.....	68
9. Lebenslauf.....	69

1. Einleitung:

Trotz der Fortschritte in der perinatalen Pflege, sind Krankheiten mit erhöhtem Blutdruck in der Schwangerschaft die Hauptursache für mütterliche und fetale Morbidität und Mortalität. Obwohl die genaue Ursache und die Pathogenese der Erkrankungen bisher noch wenig verstanden sind, werden eine Reihe primärer Abnormalitäten diskutiert und untersucht, die im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen auffallen. Zu diesen Abnormalitäten gehören Änderungen in der systemischen Hämodynamik, den endokrinen Funktionen, dem utero-plazentären Blutfluss und dem zellulären Kationen-Metabolismus [Lindheimer et al. 1985, Sowers et al. 1989, Groenedijk et al. 1984, Myatt 1992].

Die Kalzium Homöostase ist ein wichtiger Aspekt der mütterlichen und fetalen Physiologie während der Schwangerschaft. Neuste Ergebnisse zeigen eine Abweichung des Kalzium Metabolismus in der Pathogenese von Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft. Die Abweichungen im Kalzium Metabolismus während der Schwangerschaft sind sehr komplex.

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie und Präeklampsie wurde über einen erhöhten intrazellulären Ca^{2+} -Gehalt in Erythrozyten und Thrombozyten berichtet [Cooper et al. 1987, Haller et al. 1989, Sowers et al. 1989, Zemel et al. 1990]. Dieser Anstieg wird in beiden Fällen durch intrinsische Zelldefekte und Abweichungen der zirkulierenden Faktoren (z.B. ernährungsbedingte Faktoren (endoxin) und Parathormon) hervorgerufen, die dann möglicherweise direkt oder indirekt eine Erhöhung der intrazellulären Kalzium Konzentration hervorrufen.

Die Rolle des Ca^{2+} -Gehaltes im Plasma in der normalen Schwangerschaft wird immer noch kontrovers diskutiert [Davis et al. 1988, Drake et al. 1979, Elzen et al. 1995, Gertner et al. 1986], ebenso wie die Ca^{2+} Supplementation bei Präeklampsie [Carroli et al. 1994, Levine et al. 1992, Sanchez-Ramos et al. 1995]

In der vorliegenden Studie wurde die Ca^{2+} -Konzentration im Plasma und in Erythrozytenmembranen gemessen. In dieser Studie wurden Erythrozyten benutzt, weil in diesen Zellen eine direkte Ca^{2+} -Messung durchführbar ist und weil diese Zellen anatomische und funktionelle Eigenschaften haben, die sie zu einem plausiblen Ersatz für glatte Gefäßmuskelzellen machen.

Zellmembranen stehen in einem besonderen Interesse in Bezug auf die Ca^{2+} -Homöostase, Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Transportsysteme beeinflussen den Glucose Transport, die Glycolyse, die mitochondriale Atemkette und die ATP-Synthese [Kisters et al. 1995 a, b]. Eventuell ist ein möglicher $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -Antagonismus bei essentieller Hypertonie ebenso in der Pathogenese des Bluthochdrucks bei Schwangerschaften involviert [Kisters et al. 1995 a]. Aus diesem Grund entschieden wir uns, die Veränderungen in der Plasma Ca^{2+} -Konzentration in Beziehung zu den Veränderungen im transmembranären Ca^{2+} -Gehaltes bei normaler Schwangerschaft und bei Präeklampsie zu untersuchen.

2. Kalzium

2.1 Kalzium im menschlichen Organismus

Kalzium ist ein essentielles Mineral und muss dem Körper von außen mit der Nahrung zugeführt werden, da er es selbst nicht synthetisieren kann. Mangelzustände können ebenso wie eine Hyperkalzämie lebensbedrohlich werden.

Bei normaler Ernährung werden dem Körper etwa 20 mmol (900 mg) Kalzium zugeführt. Von dem aufgenommenen Kalzium werden nur etwa 20% im oberen Dünndarm resorbiert. Dieser Vorgang wird von $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ über spezifische Bindungsproteine gesteuert. Die Resorption erfolgt über luminale Ca^{2+} -Kanäle und basolaterale Pumpmechanismen (Ca^{2+} -ATPase und $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher). Dabei wird über $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ induzierte Ca^{2+} -bindende Proteine im Zytosol gewährleistet, dass die intrazelluläre Ca^{2+} -Aktivität während des Resorptionsvorganges nur unwesentlich, wenn überhaupt ansteigt [Costanzo et al. 1992]. Dies ist besonders wichtig, da Kalzium als intrazellulärer Botenstoff eine zentrale Rolle spielt, man denke dabei nur an die Bedeutung des zytosolischen Kalziums für die elektromechanische Kopplung am Muskel, an die Vermittlung der Exozytose mit Hormon- bzw. Transmitterfreisetzung, an die Regulation von Proteinekinasen über PKC und Calmodulin und an die direkten Effekte von Kalzium, beispielsweise auf Transportproteine.

Die Kalziumresorption kann je nach Bedarf angepasst werden. Bei abnehmender Kalziumzufuhr bis hin zu Mangelzuständen steigert sich die Resorption, um die intrazellulären Verluste auszugleichen. Bei Absättigung der Speicher bzw. einer überschüssigen Kalziumzufuhr nimmt die Resorption ab. Unter besonderen Situationen mit einem erhöhten Kalziumbedarf wie in der Schwangerschaft und Stillzeit, bei Säuglingen, bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter oder in

Hungerzeiten kann der Organismus die Kalziumresorption zur Abdeckung des Bedarfs steigern, soweit die Mindestzufuhr gedeckt ist.

Das Ganzkörperkalzium beträgt ca. 32.000 mmol. Das Kalzium ist sehr unterschiedlich über die verschiedenen Körperbereiche verteilt. Der Hauptspeicher ist das Skelett. 99,5-99,9% des Gesamtkörperkalziums befinden sich im Knochen. Die Gesamtmenge an extrazellulärem Kalzium beträgt mit 35 mmol nur etwa 0,1% des Gesamtkörperkalziums. Im Plasma beträgt die normale Kalziumkonzentration ca. 2,5 mmol/l. Hiervon sind 40% an Proteine gebunden und 60% frei. Von der freien Fraktion sind ca. 10-15% an andere Ionen komplexiert, so dass nur ca. 50% (1,25 mmol/l) der Plasmakonzentration als ionisiertes Kalzium (Ca^{2+}) vorliegt [Costanzo et al. 1992].

Für die Regelfunktionen des Kalziums wird nur sehr wenig Kalzium benötigt. Die zytosolische Ca^{2+} -Aktivität liegt bei ca. $<0,1 \mu\text{mol/l}$. Kalzium steuert über recht geringe Aktivitätsanstiege, die wohl nur in Extremfällen $1 \mu\text{mol/l}$ übersteigen, eine Vielzahl von detaillierten Funktionen.

Die Aktivität von Ca^{2+} im Plasma wird nicht nur von der enteralen Aufnahme, der renalen Ausscheidung und der Deposition im Knochen, sondern auch von der Umverteilung an Ca^{2+} -bindenden Proteinen und Ionen bestimmt.

pH-Änderungen im Plasma führen zu einer Dissoziation an Proteinen. Eine Alkalose führt so zu einer Deprotonierung von Plasmaproteinen. Die so frei werdenden negativen Ladungen komplexieren Ca^{2+} , wodurch die Ca^{2+} -Aktivität abnimmt. Eine Azidose hat genau den entgegengesetzten Effekt [Oberleithner et al. 1982].

Eng mit dem Ca^{2+} -Haushalt ist der Phosphathaushalt verbunden. Änderungen der Phosphatkonzentration im Plasma führen immer zu einer reziproken Änderung der Ca^{2+} -Aktivität, was daher kommt, daß Kalzium mit Phosphat Komplexe bildet. Kalziumphosphatsalze sind nur sehr schwer löslich. Wird das Löslichkeitsprodukt überschritten, kommt es zur Ablagerung von CaPO_4 -Salzen vorwiegend im Knochen, in extremen Fällen aber auch in anderen Teilen des Körpers

Insgesamt wird die Kalziumhomöostase über 3 Hormone (PTH, Kalzitinin, D-Hormon) geregelt, die an 3 Organen (Darm, Niere, Knochen) wirken.

Die renale Ausscheidung von Kalzium beträgt im Normalfall ca. 3-4 mmol/Tag. Das Ausmaß der Resorption wird im Wesentlichen in der dicken aufsteigenden Henle-Schleife über PTH-abhängige Rückresorption gesteuert. Bei Ca^{2+} -Mangel kann die Resorption geringfügig zunehmen, bei Hyperkalzämie erheblich abnehmen.

Ein Kalziumeinbau in den Knochen wird bei ausreichendem Angebot in der Nahrung durch $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ und durch Kalzitinin verstärkt, durch PTH aber vermindert [Quamme 1992].

Die Ausschüttung von Parathormon (PTH) wird allein durch die Aktivität des ionisierten Kalziums im Plasma gesteuert. Eine Zunahme hemmt, eine Abnahme fördert die Sekretion von PTH aus den Epithelkörperchen. Die Wirkungen des PTH zielen alle auf eine Hebung des Ca^{2+} -Spiegels ab [Bushinsky et al. 1992]. Im Knochen werden Osteoklasten aktiviert, was dazu führt, dass durch Knochenabbau Ca^{2+} und Phosphat freigesetzt werden. In der Niere verstärkt PTH die Ca^{2+} -Rückresorption und erhöht gleichzeitig die Phosphat- und Bicarbonatausscheidung. Die dadurch entstehende Hypophosphatämie verhindert, dass Kalziumphosphat im Knochen abgelagert wird bzw. im Gewebe ausfällt.

Zusätzlich wirkt PTH noch indirekt über die Förderung der D-Hormon-Bildung in der Niere. Gemeinsam obliegt den beiden Hormonen die Aufrechterhaltung der physiologischen Kalziumkonzentration im Blutserum [Mutschler 1991].

Das $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ wirkt vor allem am Darm und am Knochen. Es erhöht die Ca^{2+} -Resorption aus dem Darm und fördert den Knochenum- und -aufbau, solange die Ca^{2+} -Konzentration im Plasma ausreicht.

Das Kalzitinin wird in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet und bei Hyperkalzämie ausgeschüttet. Kalzitinin wirkt dem PTH und dem D-Hormon entgegen und erniedrigt den Ca^{2+} -Gehalt des Serums vor allem durch seine Wirkung auf den

Knochen. Es hemmt die Aktivität der Osteoklasten und fördert die der Osteoblasten, wodurch es den Einbau von Ca^{2+} in den Knochen steigert.

2.2 Kalzium und Hypertonie

Einleitung:

Das Kalzium-Ion spielt eine zentrale Rolle in der Kontraktion der Herz- und der glatten Muskelzellen. Über die elektromechanische Kopplung beeinflusst Kalzium den peripheren Gefäßwiderstand und den kardialen Output. Diese zentrale Rolle ruft ein weit reichendes Interesse an Ca^{2+} in Bezug auf die Pathogenese der Hypertonie hervor. In Bezug auf dieses Problem wurde Kalzium und Hypertonie auf der epidemiologischen, klinischen, experimentellen und zellulären Ebene erforscht [Young et al. 1988, McCarron 1989, Erne et al. 1984, Resnick et al. 1991 und 1983 A]. Auf der epidemiologischen Ebene wurde eine umgekehrte Verbindung zwischen der Kalzium-Zufuhr über die Nahrung und der Höhe des systemischen Blutdrucks gefunden. Arbeiten auf zellulärer und experimenteller Ebene haben eine große Vielfalt von Veränderungen im Kalzium-Metabolismus im Zusammenhang mit Hypertonie aufgedeckt.

Plasma/Serum:

Verschiedene Arbeitsgruppen haben herausgefunden, dass die Serum-Konzentration von ionisiertem Kalzium bei hypertensiven Patienten niedriger ist, als bei normotensiven Vergleichsgruppen [McCarron 1982, Folsom et al. 1986, Resnick et al. 1983 A, Strazullo et al. 1986, Young et al. 1992, Papagalanis et al. 1993]. Ebenso sind die Konzentrationen von ionisiertem Kalzium im Plasma bei Patienten mit Hypertonie erniedrigt [McCarron et al. 1982, Resnik et al. 1983 A]. Im Gegensatz dazu haben andere Autoren eine Erhöhung der Gesamt Ca^{2+} -Werte im Serum bei Patienten mit Hypertonie festgestellt [Kesteloot 1984]. Diese Diskrepanz zwischen den Gesamt Ca^{2+} -Werten und den Konzentrationen von ionisiertem Kalzium impliziert eine differenzierte Betrachtung dieser Werte in Bezug auf den Einfluss von

Kalzium bei der Pathogenese der Hypertonie. Wie es zu diesem Unterschied kommt ist nicht ganz klar. Möglicherweise beruht die Beobachtung, dass der Unterschied, der bei ionisiertem Kalzium gefunden wurde, nicht mit dem Unterschied im totalen Blutkalzium zwischen normotensiven und hypertensiven Patienten korreliert, auf einer unterschiedlichen Proteinbindung [Folsom et al. 1986, Young et al. 1992].

Einige Forscher haben sich auch mit der Frage beschäftigt, ob eine Verbindung zwischen dem Ca^{2+} -Gehalt im Serum und dem systolischen und diastolischen Blutdruck besteht. Von Kesteloot et al. wurde 1982 eine hohe signifikante Verbindung zwischen dem totalen Kalzium-Gehalt im Serum und dem systolischen und diastolischen Blutdruck gefunden, ebenso fand McCarron eine Verbindung zwischen dem Serumgehalt an ionisiertem Kalzium und dem systolischen und diastolischen Blutdruck, was 1984 von Kesteloot nicht bestätigt werden konnte [Kesteloot et al. 1982, Kesteloot 1984, McCarron 1982].

Wie die Untersuchungen der Kalzium-Werte im Serum zeigen, reicht dieser Ansatz nicht aus, um Rückschlüsse auf die pathogenetischen Mechanismen der Hypertonie schließen zu können. Auf dem Weg zu Erforschung der sehr komplexen Pathogenese der Hypertonie und auch der Präeklampsie sind also weitere Untersuchungen nötig.

Intrazellulär:

Da das Kalzium-Ion als ein wichtiger second messenger in der elektromechanischen Kopplung in den glatten Gefäßmuskelzellen bekannt ist, ist eine logische Folge daraus, dass zelluläre Veränderungen im Zusammenhang mit einer erhöhten Ca^{2+} -Konzentration als ursächliche Faktoren der Hypertonie angesehen werden. Auch in diesem Bereich wurde auf unterschiedlichen Ebenen geforscht. Experimentelle Arbeiten betonen die Wichtigkeit von Ca^{2+} -Konzentrationen in glatten Gefäßmuskelzellen bei der Pathogenese der Hypertonie [Blaustein et al. 1977, Wardener 1977]. Der Kontraktionszustand einer glatten Muskelzelle ist direkt mit der zur Verfügung stehenden Menge an zytosolischem, freien Kalzium gekoppelt. Hohe intrazelluläre Kalziumkonzentrationen sind oberhalb eines Schwellenwertes

proportional mit einer Kontraktionsentwicklung, schließlich mit einer Vasokonstriktion, verbunden. Diese wiederum geht mit einer Erhöhung des Widerstandes und schließlich der Erhöhung des Blutdrucks einher.

Der abnormale zelluläre Ca^{2+} -Metabolismus und die Erhöhung der intrazellulären freien Ca^{2+} -Konzentration ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) wurde wiederholt in einer weiten Reihe von Zell-Linien beschrieben, wie z.B. in Lymphozyten [Oshima et al. 1988], Thrombozyten [Oshima et al. 1990 und 1991], glatten Gefäßmuskelzellen [Rusch et al. 1988] und in Herzmuskelzellen von genetisch hypertensiven Ratten oder Patienten mit essentieller Hypertonie. Auch Zidek et al. und Wehling et al. haben herausgefunden, dass Patienten mit essentieller Hypertonie eine erhöhte intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration in Erythrozyten haben [Zidek et al. 1983, Wehling et al. 1983]. Auch die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration in Thrombozyten bei Patienten mit essentieller Hypertonie ist signifikant höher, als bei der normotensiven Kontrollgruppe [Bruschi et al. 1985, Erne et al. 1984, Cooper et al. 1987]. Ebenso ist die intrazelluläre Ca^{2+} -Aktivität bei Patienten mit essentieller Hypertonie erhöht [Zidek et al. 1982]. Daraus lässt sich schließen, dass die vom Ca^{2+} -Einstrom abhängige Vasokonstriktion bei Patienten mit essentieller Hypertonie gesteigert ist.

Wichtig ist auch, dass nicht nur eine Erhöhung des intrazellulären Ca^{2+} -Gehaltes gefunden wurde, sondern, dass vor allem auch eine enge Verbindung zwischen dem intrazellulären Ca^{2+} -Gehalt und dem Blutdruck festgestellt wurde. Erne et al. haben in humanen Thrombozyten eine direkte Korrelation zwischen dem erhöhten freien Kalzium und dem systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck beschrieben. Unter der Behandlung der Hypertonie sinkt der Gehalt des intrazellulären freien Ca^{2+} , was mit einer Erniedrigung des Blutdrucks korreliert. [Erne et al. 1984]. Cooper et al. gingen sogar soweit, die Meinung zu vertreten, dass eine erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration in glatten Gefäßmuskelzellen vorkommen muss, um den erhöhten peripheren Widerstand bei bestehender Hypertonie aufrecht zu erhalten, unabhängig von der prinzipalen Ursache [Cooper et al. 1987].

Membran:

Neben dem Extra- und dem Intrazellulärraum sind auf zellulärer Ebene vor allem auch die Zellmembranen mit ihren Kanälen und Transportproteinen von weit reichendem Interesse für die Erforschung der Hypertonie. Daher haben sich viele Forscher, die im Bereich der Hypertonie arbeiten, mit den Zellmembranen und den darin enthaltenen Transportsystemen beschäftigt. Die Vermutung liegt nahe, dass gerade auch im membranösen Bereich Abweichungen im Kalziumhaushalt bestehen.

Postnov et al. haben schon 1976 einen Defekt der Membranpermeabilität vermutet [Postnov et al. 1976]. Weitere Forschungen ließen die Vermutung aufkommen, dass Veränderungen in Mechanismen der Membranionenpumpen zu einem erhöhten intrazellulären Na^+ und Ca^{2+} führen mögen [Reuter 1983, Blaustein et al. 1974]. Immer wieder galt die erhöhte Aufmerksamkeit der Möglichkeit, dass die zelluläre Abnormalität in der Hypertonie im Unvermögen liegt, den normalen transmembranösen Elektrolytgradienten aufrecht zu erhalten [Blaustein et al. 1977, Sprenger 1985, Friedman 1983, Swales 1982]. Außerdem kann die Erhöhung des Kalzium-Gehalts in Thrombozyten von einer erniedrigten intrazellulären Ca^{2+} -Bindung oder von einer verringerten Ca^{2+} -ATPase-Aktivität mit einem verminderten Ca^{2+} -Ausstroms kommen [Kwan et al. 1980, Devynck et al. 1981]. Defekte in der Kalzium-Bindung und im Transport wurden in Erythrozyten, Nerven- und Arterien-Zellen beschrieben.

Schon vor einigen Jahren stellte man Überlegungen an, wie es zu der Erhöhung des intrazellulären Kalziums kommen könnte. Ein wichtiger Aspekt ist, dass bei essentieller Hypertonie ein erhöhtes Membran-gebundenes Kalzium gefunden wurde [Spieker et al. 1991]. Man vermutete einen erhöhten Ca^{2+} -Einstrom, z.B. durch langsame Ca^{2+} -Kanäle, reduzierten Ausstrom oder Veränderungen am Mechanismus der Ca^{2+} -Homöostase [Exton et al. 1981]. Ebenso nahm man an, dass der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austausch eine wichtige Rolle in der Regulation der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration von glatten Muskelzellen spielt [Batlle et al. 1991, Rembold et al. 1992, Matlib et al. 1985]. Der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher funktioniert passiv in

Abhängigkeit des Na^+ -Konzentrations-Gradienten und ist möglicherweise auch vom Membranpotential abhängig [Rembold et al. 1992]. Da der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher nur eine der möglichen Transportmechanismen darstellt, kann mit diesem Erklärungsansatz nur ein Teilaspekt abgedeckt werden. Als genauso wichtig sind die anderen Transportsysteme und membranösen Bindungsstellen zu beachten. Normalerweise trägt die in der Plasmamembran enthaltene Ca^{2+} -ATPase der glatten Muskelzellen zur Erhaltung der niedrigen intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bei. Bei Hypertonie ist diese beeinträchtigt, wodurch es zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration kommt. [Batlle et al. 1991]

Hormone:

Der Kalzium-Haushalt ist sehr komplex. Er wird nicht nur von den Vorgängen auf zellulärer Ebene, sondern auch von übergeordneten Regelkreisläufen beeinflusst. Zu diesen Regelkreisläufen zählen Parathormon (PTH), 1,25 Dihydroxyvitamin D_3 (Calcitriol) und Kalzitinin. Die Überlegung, daß bei Hypertonie eine Veränderung dieser Ca^{2+} -regulierenden Hormone gefunden werden kann, liegt nahe. So wurde auch schon recht früh herausgefunden, dass bei Patienten mit Hypertonie Veränderungen der Ca^{2+} -regulierenden Hormone (PTH und Vitamin D) festgestellt werden können [McCarron et al. 1980, Strazullo et al. 1983]. Da Parathormon bei erniedrigten Ca^{2+} -Konzentration ausgeschüttet wird und bei Patienten mit Hypertonie erniedrigte freie Ca^{2+} -Werte im Serum festgestellt wurden, liegt die Vermutung nahe, dass die PTH-Konzentration im Blut erhöht sein müsste. Und wie es viele Forscher mit unterschiedlichen PTH-Meßmethoden gezeigt haben, scheint die Blutkonzentration des Parathormons bei Hypertonikern wirklich erhöht zu sein [Papagalanis et al. 1993 und 1991, McCarron et al. 1980, Strazullo et al. 1983, Young et al. 1990 und 1995, Resnik et al. 1986, Reichel et al. 1992, St John et al. 1994]. Auch die Versuchsreihe von Grobbee mit jungen Patienten hat gezeigt, dass der Plasmagehalt des intakten PTH's bei jungen Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu gleichaltrigen Normotonen erhöht ist [Grobbee et al. 1988]. Die PTH-

Erhöhung ist die physiologische Antwort auf den erniedrigten Gehalt an freien Ca^{2+} -Ionen im Serum. Alle Wirkungsweisen des PTH zielen auf eine Erhöhung des Ca^{2+} -Gehaltes im Serum ab. Bei Hypertonikern geht der erhöhte PTH-Gehalt mit einem erhöhten intrazellulären Ca^{2+} -Gehalt, einem erhöhten Gesamtgehalt des Kalziums im Serum, aber einem erniedrigten Gehalt an freiem Ca^{2+} im Serum einher. Wie ist es zu erklären, dass trotz erhöhtem PTH der Gehalt an freiem Ca^{2+} im Serum nicht ansteigt? Interessant in diesem Zusammenhang ist eine Studie, die sich mit Hyperparathyroidismus beschäftigt hat und in der herausgefunden wurde, dass Hyperparathyroidismus zu einem erhöhten Blutdruck führt [Dominiczak et al. 1990]. Ein dauerhafter PTH-Anstieg führt somit zu einer Erhöhung des Blutdrucks. PTH ist aber auch ein potenter Vasodilatator. Eine i.v.-Injektion von PTH verursacht einen prompten, Dosis-abhängigen Abfall des Blutdrucks [Crass et al. 1985, DiPette et al. 1992]. Wie man sieht, reagiert der Körper unterschiedlich auf einen akuten PTH-Anstieg oder eine konstante PTH-Erhöhung.

Da das Parathormon eng mit dem 1, 25 Dihydroxyvitamin D verbunden ist, indem es die Bildung und Freisetzung des 1,25 Dihydroxyvitamins D fördert, ist anzunehmen, dass dieses über die Erhöhung des Ca^{2+} ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen müsste. Studien, die diesen Sachverhalt zum Thema hatten, haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Einige Forscher haben herausgefunden, dass die Serumkonzentration des 1,25-Dihydroxyvitamins D (Calcitriol) bei Patienten mit Hypertonie im Vergleich zu Normotonikern nicht verschieden ist [Young et al. 1990 und 1995, Reichel et al. 1992], andere fanden eine Erhöhung des 1,25-DihydroxyvitaminD [Resnik et al. 1986, St John et al. 1994].

Auch dieser Teilaspekt der Kalziumregulation und des Kalziumhaushalts ist sehr komplex und interessant, aber noch zu wenig erforscht, um hier eine Erklärung für den Pathomechanismus der Hypertonie zu finden.

Kalzium-Zufuhr / Renale Ausscheidung:

Da alle bisher betrachteten Teilaspekte der Kalziumhomöostase bei Patienten mit Hypertonie verändert sind, liegt die Vermutung nahe, dass auch die Kalzium-Zufuhr und die renale Ausscheidung verändert sein würden. Viele Forscher haben sich mit diesen Themen beschäftigt, da gerade die Kalzium-Zufuhr über die Nahrung und die renale Ausscheidung Bereiche sind, die leicht zugänglich und daher im Bereich der Diagnostik und Therapie von weit reichendem Interesse sind.

Man nimmt an, dass das über die Nahrung aufgenommene Kalzium einen direkten Effekt auf den Ca^{2+} -Metabolismus der glatten Gefäßmuskelzellen und dadurch auf den Gefäßtonus hat. Eine niedrige Kalzium-Aufnahme über die Nahrung erhöht das Risiko für hohen Blutdruck [McCarron et al. 1984, Kesteloot et al. 1988, Kok et al. 1986, Carcia-Palmieri et al. 1984]. Dies konnte von Zemel et al. bestätigt werden, der herausgefunden hat, dass bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine erhöhte Na^+ - und eine erniedrigte Ca^{2+} -Aufnahme einen signifikant erhöhten Blutdruck verursachen. Dabei wurde auch eine erhöhte PTH-Konzentration, begleitet von einer erhöhten intrazellulären Ca^{2+} - und einer erniedrigten Mg^{2+} -Konzentration in Erythrozyten festgestellt, während diese Antworten bei einer erhöhten Ca^{2+} -Aufnahme ausblieben.[Zemel et al. 1988]. Wahrscheinlich sind Ca^{2+} -regulierende Hormone für die Veränderung des Blutdrucks, die auf Veränderungen der Ca^{2+} -Aufnahme zurückzuführen sind, verantwortlich. Eine erhöhte Ca^{2+} -Aufnahme führt zu einer Senkung des PTH, und somit zu einer Erniedrigung des Blutdrucks.

Unter normalen Umständen wird die renale Ca^{2+} -Ausscheidung stark durch die Ca^{2+} -Aufnahme über die Nahrung beeinflusst. In der Tat würde man erwarten, dass die renale Ca^{2+} -Ausscheidung bei Hypertonikern erniedrigt ist, da die epidemiologischen Daten auf eine erniedrigte Ca^{2+} -Aufnahme bei Patienten mit Hypertonie hinweisen. Im Gegensatz dazu hat eine Anzahl von Studien gezeigt, dass die renale Ausscheidung von Kalzium bei Patienten mit Hypertonie größer ist, als bei den normotensiven Kontrollgruppen [Young et al. 1992, Papagalanis et al. 1993, McCarron et al. 1980, Strazzullo et al. 1983, Cirillo et al. 1985, Gennari et al. 1986,

Hvarfner et al. 1986, Tillman et al. 1988, Papagalanis et al. 1991]. Wie dies zustande kommt ist noch unklar und muss in weiteren Studien erforscht werden.

3. Präeklampsie

Hypertensive Schwangerschaftskomplikationen stehen auch heute noch mit einem Anteil von 12-22% an 1.-2. Stelle der Häufigkeit mütterlicher Todesfälle und sind zudem eine der wichtigsten Ursachen der Frühgeburtlichkeit und perinatalen Mortalität [Roberts et al. 1993; Welsch et al. 1994].

Unabhängig davon hat dank einer Verbesserung und Intensivierung der Schwangerenvorsorge die Häufigkeit an Eklampsie in den letzten Jahren deutlich abgenommen. Die mütterliche Letalität der schwersten Verlaufsform hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen, der Eklampsie, ist inzwischen von 5% auf 1,8% abgesunken [Douglas et al. 1994]. Insgesamt liegt die Inzidenz chronischer Hypertonien in der Schwangerschaft zwischen 1-5%, die Gesamthäufigkeit der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen beträgt nach Angaben der Deutschen Perinatalstatistiken 2-7%. [Rath 1997]

Es gibt kein spezielles Heilmittel für Präeklampsie, außer der Entbindung des Föten. Die Behandlung der Patientinnen mit dieser Erkrankung zentriert sich folglich um die Entscheidung, zu welchem Zeitpunkt entbunden werden soll. Bis dahin müssen die mütterlichen Anzeichen, wie der Bluthochdruck und die labortechnischen Werte ständig kontrolliert werden.

Von der International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) wurde als Ausweg aus dem terminologischen Wirrwarr bisheriger Definitionen 1986 eine klinisch-symptomatische Einteilung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen unabhängig von der Ätiologie vorgeschlagen. Dabei macht der Zusatz „Gestation“ deutlich, dass es sich um Zustände handelt, die bei vorher und nachher gesunden Frauen nur im Zusammenhang mit Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett auftreten. Demgegenüber erhalten Erkrankungen, die vor der

Schwangerschaft bestanden haben oder länger als 40 Tage post partum fortbestehen, die Bezeichnung „chronisch“.

Diese oft erst retrospektiv nach der Geburt durchzuführende Klassifikation ist insofern prognostisch richtungweisend, da die leichten chronischen Hypertonie im Vergleich zur Präeklampsie oder Pufropfpräeklampsie keine erhöhte Gefährdung für Mutter und Kind bedeuten. Schwangere mit lange vorbestehender chronischer Hypertonie oder präexistenten kardiovaskulären oder renalen Erkrankungen zeigen allerdings ein erhöhtes Risiko für eine Propfeklampsie und für eine vorzeitige Plazentalösung mit erhöhter mütterlicher und perinataler Morbidität und Mortalität, besonders dann, wenn der diastolische Blutdruckwert im ersten Trimenon bereits >110 mmHg beträgt [Sibai 1996].

Das am häufigsten gebrauchte Klassifikationsschema in den USA kennt 4 Kategorien von Bluthochdruck in Verbindung mit Schwangerschaft: Präeklampsie/Eklampsie, chronische Hypertonie (essentiell genauso wie sekundär), chronische Hypertonie mit überlagerter Präeklampsie und transiente Hypertonie [Hojo et al. 1995].

Präeklampsie ist eine Bluthochdruckerkrankung einzig in der Schwangerschaft. Die klinische Diagnose wird in der fortgeschrittenen Schwangerschaft gestellt, normalerweise nach der 20. SSW, aber häufiger noch in der Zeit kurz vor dem Geburtstermin, und ist charakterisiert durch Bluthochdruck, Proteinurie und Ödeme. Andere Anzeichen schließen Gerinnungsstörungen, partikuläre Thrombozytopenie und Leberfunktionsstörungen mit ein. Es ist klar, dass Präeklampsie eine multisystemische Krankheit ist mit einer breit gefächerten Schwere des Ausdrucks der Erkrankung. Zeichen und Symptome variieren von einem milden Bluthochdruckanstieg mit geringen laboratorischen Abweichungen in der Nähe des Geburtstermins, zu explosiven Erkrankungen, charakterisiert durch schweren Hochdruck, Einbezug der Niere, Koagulopathie, Leberversagen und Anfälle (Eklampsie). Die Präeklampsie verschwindet schnell wieder nach der Entbindung, obwohl der Bluthochdruck noch 2 oder mehr Wochen nach der Geburt weiter bestehen kann.

Prädisponierende Faktoren für die Entstehung einer Präeklampsie sind junge Erstgebärende bzw. Spätgebärende >35 Jahre, Mehrlingsschwangerschaften, Trophoblastenerkrankungen, Rhesus-Inkompabilität, Diabetes mellitus, Lupus erythematoses visceralis, Nierenerkrankungen, chronische Hypertonie, Adipositas und schlechter sozialer Status.

In der normalen Schwangerschaft kommt es zu einer Erniedrigung des peripheren Widerstandes und damit zu einem systolischen Blutdruckabfall von bis zu 15 mm Hg; das Herzzeitvolumen steigt hingegen an, so dass eine Senkung des arteriellen Blutdrucks gar nicht oder nur in sehr geringem Umfang auftritt. Erst im letzten Trimenon kommt es zu einem Blutdruckanstieg auf Werte, wie sie vor der Schwangerschaft gemessen werden. Dabei bleibt der normale zirkadiane Rhythmus mit einem Abfall des Blutdrucks in der Schlafphase erhalten. Patientinnen mit einer Gestationshypertonie/Präeklampsie zeigen eine Veränderung des zirkadianen Rhythmus. Der nächtliche Blutdruckabfall ist je nach Schwere der Erkrankung entweder abgeflacht oder aufgehoben, bei der Präeklampsie kann es sogar zu nächtlichen Blutdruckspitzen kommen. [Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose 1993].

Eine der frühesten Veränderungen, die bei Frauen gefunden werden, die später eine Präeklampsie entwickeln, ist ein Fehlen der zweiten Welle der Einwanderung von Trophoplasten in die Spiralarterien des Uterus. Als Folge dieses placentaren Defektes kommt es zum Fehlen der für normale Schwangerschaften typischen kardiovaskulären Anpassung (Erhöhtes Plasmavolumen und erniedrigter systemischer Widerstand). Bei Präeklampsie ist sowohl das Herzzeitvolumen, als auch das Plasmavolumen erniedrigt, wohingegen der systemische Gefäßwiderstand erhöht ist [National High Blood Pressure Education Program Working Group 1990].

Andere wichtige Grundzüge der Krankheit beinhalten eine verminderte Perfusion der Plazenta, der Nieren, der Leber und des Gehirns, überschießende Antworten auf Angiotensin II und Katecholamine [August et al. 1992], sowie den Rückgang der renalen Hämodynamik, assoziiert mit typischen glomerulären Läsionen, den so

genannten Endotheliosen [Gaber et al. 1994]. Die neusten Beweise lassen vermuten, dass eine weit verbreitete Gefäß-Endothel-Dysfunktion, bestehend aus Vasospasmus, veränderter Gefäßpermeabilität und der Aktivierung des Gerinnungssystems, mit daraus resultierenden Veränderungen bei der Prostaglandinen, Endothelien und möglicherweise Nitritoxyden für die klinischen Symptome bei Frauen mit Präeklampsie verantwortlich sein können [Roberts et al. 1993].

Der Hauptgrund für Präeklampsie ist weiterhin unbekannt. Neben den bisher aufgeführten Veränderungen wurde unter anderem auch über eine Abweichung im Ca^{2+} -Metabolismus berichtet. Auf diese Abweichungen werden wir später genauer eingehen.

4. Material und Methoden

4.1 Materialien

Reagenzien:

Firma Merk, Darmstadt:

Ca²⁺ - Standardlösungen (Seronorm charge No. 176, Pathonorm H charge No.21, Pathonorm L charge No. 20), Natriumchlorid, Di-Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat

Firma Bernd Kraft, Duisburg:

1M Salzsäure (Chlorwasserstoff), 1M Natronlauge (Natriumhydroxid)

Firma Baker Chemicals, Deventer, Holland:

Ortho-Phosphorsäure (85%)

Firma Carl Roth, Karlsruhe:

Ethanol abs. 95%

Firma Serva, Deisenhofen:

Serva Blue G-250 (Coomassie Blau)

Firma Sigma Chemicals Co., St. Luis, USA:

Rinderserumalbumin – Standardlösung A7906

Firma Sigma-Chemie, Deisenhofen:

Ionenaustauscherharz Chelex

Lösungen:

Erythrozytenmembranpräparation:

Phosphatgepufferte Salzlösung

150	mmol/l	NaCl
5	mmol/l	Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O

Die Einstellung auf pH 8,0 erfolgte mit 1M HCl und 1M NaOH

Hämolyselösung

5	mmol/l	Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O
---	--------	--

Die Einstellung auf pH 8,0 erfolgte mit 1M HCl und 1M NaOH

Farbstofflösung

4m	mg	Serva Blue G250 billant
23,4	ml	Ethanol abs./95%
53,9	ml	o-H ₃ PO ₄ 85%

ad 1000 ml Aqua dest.

Proteinbestimmung:

Bradford – Puffer

8,0	g	NaCl
1,38	g	NaH ₂ PO ₄ x 1H ₂ O

Die Einstellung auf pH 7,2 erfolgte mit 1M NaOH.

Protein – Stammlösung

50 mg	Rinderserumalbumin
50 ml	Puffer

Durch Verdünnung dieser Lösung 1:10 mit dem Puffer erreichten wir eine Proteinkonzentration der Stammlösung von c=10 mg/dl

Geräte:

Atomabsorptionsspektroskop	Thermo Jarrel Ash Video 12, Thermo Jarrel Instrumentation Laboratory, Andover, Massachuses, USA
Glühkathode Element Kalzium	Thermo Jarrel Instrumentation Labatory, Andover, Massachuses, USA
Laborzentrifuge	3E-1, Sigma Laborzentrifugen Osterode
Ultrazentrifuge	L8-70M, Beckmann Instruments, München mit Schwenkbecher-Rotor SW-28
Photometer	PCP 6121, Eppendorf-Gerätebau, Hamburg
Pipetten	Eppendorf, Hamburg
Küvetten	Eppendorf, Hamburg

4.2 Studiengruppe:

Die untersuchte Stichprobe bestand aus 25 gesunden Frauen, 22 gesunden Schwangeren und 20 an Präeklampsie erkrankten Schwangeren.

Die erhobenen klinischen Daten der teilnehmenden gesunden Frauen, gesunden Schwangeren und an Präeklampsie erkrankten Schwangeren sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Klinische Daten der 22 gesunden Schwangeren, der 20 an Präeklampsie erkrankten Frauen und der Kontrollgruppe von 25 gesunden Frauen am Anfang der Studie

	Gesunde	Präeklampsie	Kontrollgruppe
Alter (Jahre)	28,7 ± 5,1	27,5 ± 6,3	26,9 ± 6,6
Anzahl der Geburten	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,8	–
Gewicht (kg)	60,3 ± 8,7	64,3 ± 7,4	57,3 ± 9,1
Blutdruck (mmHg)			
systolisch	125,1 ± 7,7	158,6 ± 9,5*	121,3 ± 4,4
diastolisch	80,1 ± 4,4	98,8 ± 6,3*	79,4 ± 3,7
Proteinausscheidung (g/d)	0,12 ± 0,05	1,39 ± 0,75*	–
Serum Kreatinin (mg %)	0,82 ± 0,07	0,86 ± 0,08	0,80 ± 0,04
Serum Na ⁺ (mmol/l)	142 ± 4	140 ± 5	142 ± 5
Serum K ⁺ (mmol/l)	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,4	4,4 ± 0,2
Vorbestehende	2	3	–
Nierenerkrankung			
Schwangerschaftsdauer (Wochen)	33,6 ± 2,2	34,9 ± 2,0	–

Klinische Daten angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung vom Mittelwert.

* = p < 0,01 im Vergleich zu gesunden Schwangeren und Kontrollgruppe

In die Studiengruppe der an Präeklampsie erkrankten Schwangeren wurden 20 Schwangere aufgenommen. Die Diagnose der Präeklampsie wurde anhand eines systolischen Blutdrucks von >140 mmHg, einem diastolischen Blutdruck von >90 mmHg oder einem Anstieg des systolischen Blutdrucks um >30 mmHg oder des diastolischen um >15 mmHg, beobachtet bei mindestens zwei unabhängigen Messungen, und einer renalen Proteinausscheidung von $>0,3$ g/d gestellt.

In die beiden Vergleichsgruppen wurden 22 gesunde Schwangere und 25 gesunde nicht schwangere Frauen aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie weder anamnestisch noch durch körperliche Untersuchung oder Laborergebnisse einen Hinweis auf eine präeklampsische oder sonstige Erkrankung erkennen ließen.

Der systolische/diastolische Blutdruck der an Präeklampsie erkrankten Patientinnen lag im Mittelwert bei $158,6 \pm 9,5 / 98,8 \pm 6,3$ mmHg, die Proteinausscheidung bei $1,39 \pm 0,75$ g/d (Mittelwerte \pm Standardabweichung). Somit waren diese Daten im Vergleich mit den gemessenen Werten in der Gruppe der gesunden Schwangeren und der gesunden nicht schwangeren Frauen signifikant erhöht. Sowohl in Alter, Gewicht und Gestationswoche als auch in anderen klinischen Parametern, wie Serum Kreatinin, Serum Natrium und Serum Kalium, wiesen alle untersuchten Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

Statistik:

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels ANOVA und Bonferroni post-hoc Test.

Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

4.3 Methodik

In den Gruppen der gesunden Schwangeren und der an Präeklampsie erkrankten Schwangeren wurde die Ca^{2+} -Konzentrationen im Plasma und in Erythrozytenmembranen am Geburtstermin bestimmt.

Die Ca^{2+} -Konzentrationen im Plasma und in Erythrozytenmembranen wurden mittels der Atomabsorptionsspektroskopie bestimmt.

Prinzip der Atomabsorptionsspektroskopie:

Die Atomabsorptionsspektroskopie macht von einer bestimmten Eigenschaft der Atome Gebrauch. Atome eines Elements können im Grundzustand elektromagnetische Strahlung eines sehr engen, genau definierten Wellenlängenbereichs absorbieren. Die aus den Blutproben extrahierten Lösungen werden als feiner Nebel in die Flamme des Atomabsorptionsspektrometers aspiriert und in einen atomaren Dampf umgewandelt. Die meisten Atome verbleiben im Grundzustand und sind deshalb fähig, die Strahlung einer bestimmten Wellenlänge zu absorbieren. Diese Strahlung wird durch eine Kathodenlampe ausgesendet. Da generell nur die Atome des zu testenden Elements diese Strahlung absorbieren können, ist diese Methode zusätzlich zu ihrer Sensitivität sehr spezifisch. Die ausgesendete und durch den Dampf geleitete Strahlung wird mittels eines Monochromators isoliert, und die Differenz der Intensität ist schließlich direkt proportional zu Konzentration des zu messenden Elements in der Probe.

Ca²⁺-Konzentrationsmessungen in Plasma und Erythrozytenmembranen:

Zwanzig Milliliter Vollblut wurde den Patientinnen durch Venenpunktion entnommen, heparinisiert und mit 2500g (etwa 4000 U/min) in einer Laborzentrifuge zentrifugiert. Danach wurde das Plasma für die Ca²⁺-Bestimmung entnommen. Kalibrierungskurven wurden mit Hilfe von Lösungen mit bekannten Ca²⁺-Konzentrationen im unteren, mittleren und oberen Bereich (Seronorm charge No. 176, Pathonorm H charge No.21, Pathonorm L charge No. 20; Merck, Darmstadt, Deutschland) erstellt. Von jeder Probe wurde der Mittelwert aus 3 Messungen ermittelt. Die Intraassay-Variabilität lag bei 4,6% in 10 aufeinander folgenden Messungen. Die Interassay-Variabilität lag zwischen 4 und 7%.

Die weitere Präparation der Erythrozytenmembranen wurde wie von Forder und Mitarbeitern beschrieben durchgeführt [Forder et al. 1985].

Die Erythrozyten wurden dreimal kurz gewaschen, indem sie jeweils in einem Schwenkbecher-Rotor bei 2300g für 10 Minuten sedimentiert und mittels 5 Volumenanteilen einer Phosphat-gepufferten Salzlösung (150 nmol/l Natriumchlorid und 5 mmol/l Natriumphosphat, pH 8,0) resuspendiert wurden. Der Überstand, bestehend aus Leukozyten, Thrombozyten sowie Plasma wurde jedes Mal sorgfältig von der Oberfläche der Erythrozyten mittels Wasserstrahlpumpe aspiriert und verworfen. Die Hämolyse wurde durch schnelles und vollständiges Vermischen von 1 ml konzentrierten Zellen mit annähernd 40 ml einer 5mmol/l Natriumphosphat Lösung bei einem pH-Wert von 8,0 initiiert. Die Lösung mit den hämolysierten Erythrozyten wurde anschließend in einer Ultrazentrifuge mit einem Festwinkelrotor bei 22000Δg während einer Dauer von 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde mittels eines Oberflächen Aspirators entfernt. Das Reagenzglas wurde gekippt und um seine Achse gedreht, so dass die losen Membranteile aus einem kleinen harten Ballen, mit einem hohe Anteil an kontaminierenden Proteasen, herausrutschten und schließlich aspiriert werden konnten. Nach zwei weiteren

identischen Waschzyklen konnte ein cremig – weißes Sediment aus morphologisch intakten Erythrozytenmembranen gewonnen werden [Forder et al. 1985].

Die Kalzium Konzentration von doppelt destilliertem Wasser wurde durch eine Behandlung mit einem Austauscherharz zur Entfernung zweiwertiger Ionen (Chelex; Sigma, Deisenhofen, Deutschland) weiter reduziert. Das Sediment der Erythrozytenmembranen wurde in 1 ml derartig behandeltem destilierten Wasser aufgelöst.

Anschließend wurde der Ca^{2+} -Gehalt mit Hilfe des Atom-Absorptions-Spektrometers direkt bestimmt. Als Bezugsgröße für den membranösen Ca^{2+} -Gehalt wurde das membranöse Protein gewählt, das photometrisch nach der Methode von Bradford bestimmt wurde [Bradford 1976].

Hierdurch wird eine Konzentrationsangabe des Ca^{2+} -Gehaltes in Bezug auf den membranösen Proteingehalt erreicht, die eine Unabhängigkeit vom Volumen oder der Masse der Erythrozyten und eine Vergleichbarkeit schafft [Elin 1987].

Proteinbestimmung nach der Methode von Bradford:

Zur Messung des Proteingehalts wurde Coomassie Blau (Serva, Deisenhofen, Germany) in Übereinstimmung zu der Methode nach Bradford benutzt.

Die Bindung des Farbstoffs an Proteine erzeugt eine Verschiebung des Absorptionsmaximums des Farbstoffs von 465 auf 578 nm. Anschließend kann die Absorptionzunahme bei 578 nm photometrisch gemessen werden. Der Bindungsprozess des Farbstoffes ist in etwa zwei Minuten abgeschlossen und ca. eine Stunde stabil.

Aus der Proteinstammlösung, bestehend aus Rinderserumalbumin und Puffer, wurden mittels entsprechender Verdünnung acht Lösungen mit unterschiedlichen Proteinkonzentrationen (10,0 mg/dl, 7,5 mg/dl, 6,0 mg/dl, 5,0 mg/dl, 2,5 mg/dl, 2,0

mg/dl, 1,0 mg/dl und 0,5 mg/dl) hergestellt, die nach Mischung mit der Farbstofflösung und anschließender Absorptionsmessung bei 578 nm in einem Eppendorf-Photometer acht Werte ergaben. Das Gewicht der Proteine wurde gegen die korrespondierenden Absorptionen aufgezeichnet. Mit Hilfe der acht gemessenen Werte konnte eine Standardkurve erstellt werden, die für die Proteinbestimmung der Proben benutzt werden konnte.

Nach tausendfacher Verdünnung der oben erhaltenen, konzentrierten Erythrozytenmembransuspension mit dem von Bradford benutzten Puffer wurden die Absorptionen der Proben bei der Wellenlänge von 578 nm photometrisch im Eppendorf-Photometer gemessen. Mit Hilfe der vorher durch die Verdünnungsreihe der Stammlösung erstellten Eichkurve und anschließender Rückrechnung der Verdünnung war es nun möglich, die Proteingehalte der Erythrozytenmembranen zu bestimmen. Schließlich wurde der Ca^{2+} -Gehalt auf den Membran Protein Gehalt bezogen.

Statistik:

Die Ergebnisse der Messreihe wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels ANOVA.

5. Ergebnisse

Plasma Ca^{2+} :

Die Untersuchung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Plasma Ca^{2+} -Konzentration der gesunden Kontrollgruppe ($2,43 \pm 0,14$ mmol/l) und der gesunden Schwangeren ($2,22 \pm 0,11$ mmol/l). Die Plasma Ca^{2+} -Konzentration von $1,98 \pm 0,16$ mmol/l in der Gruppe der an Präeklampsie erkrankten Schwangeren war signifikant erniedrigt im Vergleich zur Kontrollgruppe, ebenso wie zur Gruppe der gesunden Schwangeren.

Membranöses Ca^{2+} :

In Darstellung 1 sind die Ca^{2+} -Konzentrationen in den untersuchten Erythrozytenmembranen der Gruppe der gesunden Frauen, der gesunden, schwangeren Frauen und der an Präeklampsie erkrankten Frauen abgebildet. In der Gruppe der an Präeklampsie erkrankten Frauen (Membranproteine: $1,21 \pm 0,35$ $\mu\text{mol/g}$) war der Ca^{2+} -Gehalt signifikant erhöht, sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe (Membranproteine: $0,83 \pm 0,16$ $\mu\text{mol/g}$), als auch zur Gruppe der gesunden Schwangeren (Membranproteine: $0,73 \pm 0,11$ $\mu\text{mol/g}$, $p < 0,001$).

Zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe der gesunden, schwangeren Frauen (III. Trimenon) gab es keinen signifikanten Unterschied in der Konzentration des membranösen Kalziums zu beobachten.

Sowohl in der Gruppe der normotensiven Frauen als auch in der Gruppe der an Präeklampsie erkrankten Patientinnen wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem Blutdruck und der Plasma Ca^{2+} -Konzentration ($r = -0,19$) oder dem membranösen Gehalt an Ca^{2+} ($r = -0,22$) beobachtet.

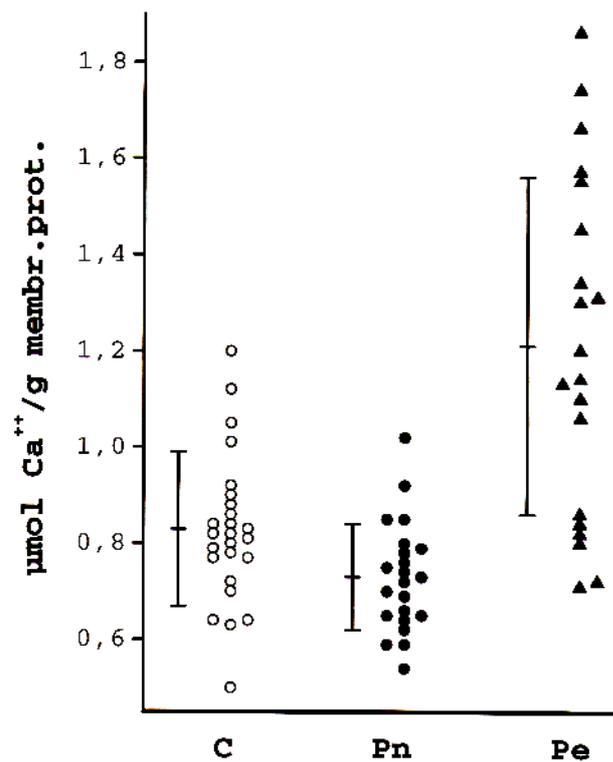
Die Werte sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit ANOVA mit Bonferoni Post-Test.

$p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

Tabelle 2: Ca^{2+} -Konzentration erythrozytärer Zellmembranen bei gesunden Frauen, gesunden, schwangeren Frauen und an Präeklampsie erkrankten Frauen

Gesunde Schwangere	Präeklampsie	Kontrollgruppe
0,59	1,31	0,82
0,59	1,57	0,80
1,02	1,74	0,84
0,78	1,86	0,82
0,65	0,84	0,92
0,73	0,71	0,64
0,80	0,86	0,72
0,66	0,72	0,70
0,74	1,20	0,83
0,72	1,10	0,81
0,85	1,30	0,78
0,69	1,66	0,86
0,65	0,80	0,90
0,79	1,14	0,79
0,85	1,55	0,77
0,70	1,45	1,05
0,62	0,82	1,20
0,64	1,13	1,12
0,76	1,06	0,50
0,75	1,34	0,63
0,92		0,88
0,54		1,01
		0,64
		0,77
		0,84
$0,73 \pm 0,11$	$1,21 \pm 0,35$	$0,83 \pm 0,16$

Darstellung 1: Ca^{2+} -Konzentration erythrozytärer Zellmembranen bei gesunden Frauen (C), gesunden, schwangeren Frauen (Ph) und an Präeklampsie erkrankten Frauen (Pe; $p < 0,001$ im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur Gruppe der gesunden, schwangeren Frauen).



Konzentrationen sind angegeben als Mittelwerte \pm SD

6. Diskussion

Einleitung:

Präeklampsie ist eine relativ häufige Erkrankung in der Schwangerschaft und einer der Hauptgründe für mütterliche, fetale und neonatale Morbidität und Mortalität. Daher würde die Früherkennung und Prävention dieser Erkrankung einen signifikanten Einfluss auf das mütterliche und perinatale Outcome haben. Bluthochdruck in der Schwangerschaft kann sowohl mütterliche, als auch fetale Komplikationen verursachen, besonders, wenn der Bluthochdruck eine Manifestation von Präeklampsie ist. Es wird zurzeit geschätzt, dass ungefähr 10% aller Schwangerschaften durch Bluthochdruck kompliziert sind, wobei Präeklampsie die Hälfte dieser Fälle ausmacht [Saftlas et al. 1990].

Die empfohlene Behandlung von schwerer Präeklampsie zu einem Zeitpunkt in der Nähe des Geburtstermins beinhaltet gewöhnlich die Einweisung ins Krankenhaus und die Entbindung [Pritchard 1978, Sibai et al. 1994]. Patientinnen mit schwerer Präeklampsie vor Termin werden normalerweise nach einer Zeit der Überwachung im Krankenhaus entbunden. Die Behandlung der milden Präeklampsie, vom Geburtstermin entfernt, bringt gewöhnlich Hospitalisation, Bettruhe und eine enge Überwachung über die Dauer der restlichen Schwangerschaft mit sich; manchmal ist eine frühzeitige Entbindung vor dem eigentlichen Termin notwendig, wenn sich die mütterlichen oder fetalen Bedingungen verschlechtern [Sibai et al. 1987].

In Betracht der Schwere des Problems ist es irgendwie überraschend, dass die Ursache des schwersten Hochdruckproblems in der Schwangerschaft, der Präeklampsie, unbekannt ist, und dass sich die Behandlungsstrategie in den letzten 50 Jahren wenig geändert hat. Wie auch immer, es ist ermutigend, dass neuste Forschungen im Bereich der Pathogenese, Prävention und Behandlung neue

Einblicke von möglichem klinischem Wert hervorgebracht haben. Ein solches viel versprechendes Gebiet betrifft den Kalzium-Metabolismus. Um genauer zu sein, gibt es erhebliche Beweise für eine Abweichung in der Ca^{2+} -Regulation während der Erkrankung Präeklampsie.

Obwohl die Ursachen und die Pathogenese wenig verstanden sind, werden eine Reihe von primären Abnormalitäten genannt, einschließlich der Änderungen in der systemischen Hämodynamik, dem zellulären Kationenmetabolismus, endokriner Funktionen und des utero-plazentären Blutflusses [Lindheimer et al. 1985, Sowers et al. 1989, Groenedijk et al. 1984, Myatt 1992].

Während die normale Schwangerschaft durch ein erhöhtes Blutvolumen und durch eine erniedrigte Empfindlichkeit gegenüber zirkulierenden „Druck-Vermittlern“ charakterisiert ist, wurde gezeigt, dass in Schwangerschaften mit Bluthochdruck diese Veränderungen fehlen, hervorgerufen durch eine gesteigerte vaskuläre Reaktivität und einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand [Groenedijk et al. 1984]. Der Muskeltonus in den glatten Muskelzellen der Gefäße und dadurch auch der periphere Gefäßwiderstand werden zum größten Teil durch die Menge an freiem intrazellulärem Kalzium bestimmt. Neben der direkten Rolle in der Erregung, Kontraktion und Verbindung der glatten Muskelzelle, ist das intrazelluläre freie Kalzium ein wichtiger second messenger, der eine Reihe von gefäßerweiternden und –verengenden Vorgänge kontrolliert, wie z. B. das Angiotensin II, Prostazyclin und zyklisches AMP [Gant et al. 1973, Rasmussen 1986].

Obwohl eine Verbindung zwischen den Veränderungen der Serum-Kalzium-Konzentration und der Entstehung eines erhöhten Gefäßmuskeltonus noch zum größten Teil ungeklärt ist, führt die wahrscheinliche Beteiligung des von intrazellulärem Kalzium abhängigen Mechanismus in den Gefäßabnormalitäten bei Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft zu der Hypothese, dass diese Komplikationen auch mit einer Abweichung im Metabolismus des extrazellulären Kalziums in Verbindung stehen. In diesem Zusammenhang sind auch die

transmembranösen Transportmechanismen und die intramembranösen Bindungen des Kalziums von großer Wichtigkeit und Interesse.

Kalzium Homöostase in normalen Schwangerschaften:

Während einer normalen Schwangerschaft stellt der sich entwickelnde Fötus hohe Forderungen an die mütterliche Ca^{2+} -Homöostase, speziell in der späten Schwangerschaft. Ca. 200 mg Kalzium pro Tag werden während des 3. Trimesters im fetalen Skelett eingebaut [Pitkin 1985]. Zusätzlich kommt es zu einem erhöhten Verlust von Kalzium über den Urin vor allem in der späten Schwangerschaft, der im Durchschnitt das Doppelte der normalen Ca^{2+} -Ausscheidung über den Urin bei nicht schwangeren Frauen beträgt [Howarth et al. 1977, Gertner et al. 1986]. Die Hypercalciurie in der Schwangerschaft ist höchst wahrscheinlich eine Folge der Kombination von erhöhter gastrointestinaler Ca^{2+} -Absorption und erhöhter glomerulärer Filtrationsrate [Gertner et al. 1986, Heaney et al. 1971]. Trotz dem erhöhten Transfer zum fetalen Skelett und erhöhter renaler Ca^{2+} -Ausscheidung gibt es überraschenderweise keine Anzeichen, dass schwangere Frauen unter Skelettdemineralisierung leiden.

Die mütterliche Anpassung im Ca^{2+} -Metabolismus, die während der Schwangerschaft vorkommt, kompensiert zumindest teilweise die fetalen Ca^{2+} -Forderungen und die renalen Verluste. Die wichtigsten Regulationshormone für Kalzium sind das Parathormon (PTH), das 1,25 Dihydroxyvitamin D ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$), das Kalzitonin und das Kalzitonin-Gen-regulierende Peptid (CGRP). Es wurde auch schon die Theorie aufgestellt, dass während der Schwangerschaft ein physiologischer Hyperparathyroidismus existiert, als Anpassung an ein erhöhtes extrazelluläres Volumen, an eine erhöhte Ca^{2+} -Ausscheidung und an den Transfer von Kalzium von der Plazenta zum Fötus [Pipkin 1985]. Wie auch immer, in verschiedenen Studien ist der PTH-Gehalt in der Schwangerschaft erhöht, unverändert oder erniedrigt. Die Differenzen bezüglich des Serum-PTH's können

teilweise aber nicht vollständig durch die unterschiedlichen Versuchsanordnungen, die verwendet wurden, erklärt werden. Ob PTH-abhängige Substanzen, wie das PTH-related peptid, das einen PTH ähnlichen Einfluss auf Knochen und Niere hat, einen Effekt auf den Kalzium-Metabolismus während der Schwangerschaft ausübt ist unbekannt [Elzen et al. 1995].

Der 1,25 Dihydroxyvitamin D-Gehalt beträgt das 2-3-fache des Wertes von nicht schwangeren Frauen und resultiert in einem Anstieg der intestinalen Ca^{2+} -Absorption, wie es von verschiedenen Forschern dokumentiert wurde [Heaney et al. 1971, Kumar et al. 1979]. Zudem steigt zwar das Vitamin D-bindende Protein in der Schwangerschaft an, es wurde aber auch gezeigt, dass der Gehalt an freiem 1,25 Dihydroxyvitamin D ebenfalls ansteigt [Bickle et al. 1984]. Der Grund des 1,25 Dihydroxyvitamin D-Anstiegs in der normalen Schwangerschaft wird noch nicht richtig verstanden. Frühere Berichte über einen PTH-Anstieg während der Schwangerschaft lassen darauf spekulieren, dass der Anstieg des 1,25 Dihydroxyvitamins D über die renale Stimulation der 1α -Hydroxylase des PTH erklärbar wäre [Drake et al. 1979]. Wie auch immer, neuere Studien, die in ihren Versuchen intakte PTH-Moleküle benutzen, haben gezeigt, dass PTH in der Schwangerschaft wahrscheinlich erniedrigt ist [Davies et al. 1988]. Es ist wahrscheinlicher, dass die erhöhten 1,25 Dihydroxyvitamin D-Werte ihre Ursache in einer extrarenalen Quelle haben. Es wurde gezeigt, dass die fetoplazentäre Einheit 1,25 Dihydroxyvitamin D produziert, und Studien mit nephrektomierten, schwangeren Tieren lassen vermuten, dass das plazentäre 1,25 Dihydroxyvitamin D im mütterlichen Kreislauf anwesend ist [Gray et al. 1988, Weismann et al. 1978]. Es besteht die Möglichkeit, dass die renale 1α -Hydroxylase ebenfalls während der Schwangerschaft erhöht ist, eventuell durch plazentäre Hormone, obwohl das bisher nicht gut dokumentiert wurde.

Trotz erhöhter gastrointestinaler Ca^{2+} -Absorption ist der gesamt Ca^{2+} -Gehalt während der Schwangerschaft erniedrigt, als Folge der Erniedrigung des Serum-Albumins. Der Serum-Gehalt des ionisierten Ca^{2+} bleibt jedoch unverändert [Pitkin

1985]. Es gibt beträchtliche Gegensätze in Bezug auf den PTH-Gehalt während der Schwangerschaft mit Berichten von erhöhten, unveränderten oder erniedrigten Werten [Pitkin 1985, Drake et al. 1979, Davies et al. 1988]. Die großen Unterschiede in den Ergebnissen sind wahrscheinlich eine Konsequenz der früheren Studien, die weniger präzise PTH-Versuche benutzt haben, und der großen Unterschiede im oral über die Nahrung zugeführten Kalzium in den unterschiedlichen Studiengruppen. Wie vorher erwähnt, wurde neuerdings herausgefunden, dass die intakten PTH-Gehalte etwas niedriger sind als die, die bei nicht schwangeren Frauen gemessen wurden [Davies et al. 1988]. Es ist gesichert, dass 1,25-dihydroxyvitamin D die PTH Synthese auf dem Niveau der Gentranskription hemmt, also kann der erniedrigte PTH-Gehalt in der Schwangerschaft eine Folge des erhöhten Vitamin D sein [Russel et al. 1986].

Ein ungelöstes Problem betreffend der Kalzium Homöostase während der Schwangerschaft ist, ob die erhöhten Anforderungen an das mütterliche Kalzium Lager aus signifikanten kurzzeitigen oder langfristigen Konsequenzen in Bezug auf den Knochen Metabolismus bestehen. Auch die Frage, ob die Veränderungen der mütterlichen Ca^{2+} -regulierenden Hormone adäquat sind, um die fetalen Ca^{2+} -Forderungen unterzubringen, muss noch gelöst werden [Prentice 1994]. Diese Ungewissheiten haben zu einer Konfusion und Kontroverse in Bezug auf den Nutzen von Ca^{2+} -Zufuhr während der Schwangerschaft geführt. Der Beweis für Knochenveränderungen während oder nach der Schwangerschaft ist fragwürdig und, wenn bisher über Veränderungen berichtet wurde, wurden sie nicht mit der Ca^{2+} -Aufnahme in Verbindung gebracht [Raman et al. 1978, Drinkwater et al. 1991].

Kalzium Metabolismus in Schwangerschaften mit Bluthochdruck:

Studien, die normale Schwangerschaften mit Schwangerschaften, die durch Bluthochdruckerkrankungen kompliziert werden, vergleichen, beschränken sich meistens auf das letzte Trimester der Schwangerschaft. Im Allgemeinen können 3 Formen von Hochdruckerkrankungen unterschieden werden. Erhöhung des Blutdrucks nach der 20. SSW wird schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck (PIH) genannt, oder Präeklampsie (PE), wenn der Hochdruck zusammen mit Proteinurie auftritt. Wenn der Bluthochdruck schon vor der Schwangerschaft besteht, oder zuerst in den ersten 20 SSW festgestellt wird, lautet die Diagnose: Chronischer Bluthochdruck. Obwohl sich die letztere Form des Bluthochdrucks fundamental von PIH/PE unterscheidet, prädisponiert die chronische Hypertonie für die Entstehung von Präeklampsie im Sinne einer Propfpräeklampsie.

Weil es schwierig sein kann, die nicht stark ausgeprägte Präeklampsie von transienter oder chronischer Hypertonie zu unterscheiden, sind zuverlässige biochemische oder hormonelle Parameter gesucht worden, um diese Krankheit vorherzusagen und zu diagnostizieren. Die Veränderungen im Ca^{2+} -Metabolismus wurden aus dieser Perspektive erforscht, ebenso wie in dem Versuch, die Pathophysiologie dieser Erkrankung zu verstehen.

Die genauen Faktoren der Pathogenese der Präeklampsie bleiben verborgen, aber neuste Studien lassen eine Verbindung mit einem gestörten Ca^{2+} -Metabolismus vermuten. Diese metabolischen Abnormitäten beinhalten eine deutliche Reduktion der täglichen Kalzium-Ausscheidung durch den Urin [Taufield et al. 1987, Sanchez-Ramos et al. 1991 B], erhöhter intrazellulärer Ca^{2+} -Gehalt in Erythrozyten [Sowers et al. 1989] und niedriger Serum Gehalt von 1,25 Dihydroxyvitamin D [Cruikshank et al. 1993, Frolich et al. 1991].

In Anbetracht der epidemiologischen Beweise, die für eine Verbindung zwischen der reduzierten Ca^{2+} -Aufnahme über die Nahrung und Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft sprechen, genauso wie die Beobachtung, dass Ca^{2+} -Mangel eine

Rolle in den Untergruppen der essentiellen Hypertonie spielen könnte, erforschen viele Forscher den Ca^{2+} -Metabolismus bei Bluthochdruck in der Schwangerschaft. Ursprünglich wurden die Serum Kalzium Konzentrationen und die renale Ca^{2+} -Ausscheidung bei Frauen mit Präeklampsie und anderen Formen der Schwangerschaftshypertonie erforscht und beobachtet.

Serumkalzium

Ergebnisse von Studien, die sich mit der Serum-Kalzium-Konzentration beschäftigen, zeigen keine Unterschiede zwischen Frauen mit schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck (PIH), Präeklampsie (PE) oder chronischem Bluthochdruck und Frauen mit normalem Blutdruck, in Bezug auf die Serum-Gesamt-Kalzium-Stände. Die Konzentrationen von ionisiertem Serum-Kalzium jedoch waren entweder verringert bei Frauen mit schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck [Van Overloop et al. 1992], bei Frauen mit Präeklampsie [Resnick et al. 1983] und Frauen mit chronischer Hypertonie [Varner et al. 1983] oder nicht verschieden von den Konzentrationen bei normotensiven Frauen [Sowers et al. 1989, Roelofsen et al. 1983, Taufield et al. 1987, Frenkel et al. 1991, August et al. 1992]. Eine ähnliche Diskrepanz kann man bei PTH und 1,25-Dihydroxyvitamin D feststellen.

Einige der Unterschiede können sehr gut von den unterschiedlichen Kriterien für Bluthochdruck und Proteinurie in der Definition von schwangerschafts-induziertem Bluthochdruck und Präeklampsie herkommen. Neben den international vorgeschlagenen Richtlinien, schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck (PIH) mit einem diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg bei zwei unabhängigen Messungen und Präeklampsie als PIH mit gleichzeitiger Proteinurie von $> 0,5$ g/24h zu definieren, wurde auch ein Anstieg im systolischen Blutdruck von ≥ 30 mmHg und im diastolischen Blutdruck von ≥ 15 mmHg zur Definition von PIH in einigen

Studien eingeschlossen [Taufield et al. 1987, Sanchez-Ramos et al. 1991 A+ B, Seeley et al. 1992, August et al. 1992].

Kalziumausscheidung

Obwohl die Mechanismen, die zu einem abnormalen Ca^{2+} -Metabolismus bei Präeklampsie führen, zurzeit noch nicht verstanden sind, könnte die erniedrigte Ca^{2+} -Ausscheidung über den Urin eine wichtige Rolle spielen.

Einige Studien berichten über einen Abfall in der Kalzium-Urinausscheidung bei Präeklampsie verglichen mit normalen Schwangerschaften [Pederson et al. 1984, Resnick et al. 1983 B, Taufield et al. 1987, Huikeshoven et al. 1990, Hutchesson et al. 1990, Frenkel et al. 1991, Sanchez-Ramos et al. 1991 A + B, Seeley et al. 1992], andere Studien konnten das nicht bestätigen [August et al. 1992]. Ähnlich wird schwangerschaftsinduzierte Hypertonie mit einem Abfall der Kalzium-Urinausscheidung in Verbindung gebracht [Huikeshoven et al. 1990]. Wenn man die Kalzium-Urinausscheidung von Frauen mit Präeklampsie mit denen von Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie vergleicht, beobachtet man einen signifikanten Abfall bei der ersten Gruppe [Taufield et al. 1987, Hutchesson et al. 1990, Sanchez-Ramos et al. 1991 B].

Die Kalzium-Urinausscheidung wird durch ein Gleichgewicht zwischen der glomerulären Filtrationsrate und der tubulären Rückresorption reguliert. Verschiedene Studien zeigen im Zusammenhang mit einer erniedrigten Kalzium-Urinausscheidung eine Erniedrigung der fraktionellen Ca^{2+} -Ausscheidung [Pederson et al. 1984, Taufield et al. 1987, Sanchez-Ramos et al. 1991 B, Seeley et al. 1992] und eine unveränderte Na^+ -Ausscheidung [Resnick et al. 1983 B, Taufield et al. 1987, Frenkel et al. 1991, Seeley et al. 1992], was eine erhöhte tubuläre Rückresorption von Kalzium bei Frauen mit Präeklampsie vermuten lässt. Obwohl Covi et al. 1990 eine verminderte Na^+ -Ausscheidung bei Frauen mit PIH und PE beobachtet, war die $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Ausscheidungsrate mehr als verdoppelt, was anzeigt, dass die verminderte Na^+ -Ausscheidung nicht vollständig für die Reduktion in der Ca^{2+} -Ausscheidung verantwortlich ist. Die tubuläre Rückresorption wird durch die

Ca^{2+} -regulierenden Hormone PTH und 1,25 Dihydroxyvitamin D beeinflusst. Es wurden jedoch unveränderte Konzentrationen beider Hormone und sogar reduzierte PTH Werte in Zusammenhang mit verminderter Ca^{2+} -Urinausscheidung gefunden [Pederson et al. 1984, Taufield et al. 1987, Frenkel et al. 1991]. Sanchez-Ramos et al. beobachteten 1991 ein relatives Risiko von >9 an Präeklampsie zu erkranken bei Frauen mit einer Ca^{2+} -Urinausscheidung von unter 195 mg/24h in der 17. SSW verglichen mit denen, deren Ca^{2+} -Ausscheidung über diesen Wert lag [Sanchez-Ramos et al. 1991]. Es ist immer noch unbekannt, ob die relative Hypocalciurie bei Präeklampsie einen der kausalen Mechanismen widerspiegelt, oder ob es eher als eine physiologische Antwort auf andere metabolische Zusammenhänge betrachtet werden sollte.

Kalzium-Aufnahme und –zufuhr

Schon früher hat eine große Anzahl von Bevölkerungsstudien und Versuchen in nicht-schwangeren Gruppen den Beweis erbracht, dass eine Verbindung zwischen dem über die Nahrung zugeführten Kalzium und Bluthochdruck besteht, obwohl nicht alle Daten gleich sind [Mc Carron et al. 1986, Wittmann et al. 1991]. Eine epidemiologische Verbindung zwischen diätischer Ca^{2+} -Aufnahme und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie wurde zuerst im Jahre 1989 von Wittman aufgestellt, der über eine niedrige Inzidenz von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie in der Bevölkerung mit einer erhöhten Ca^{2+} -Aufnahme über die Ernährung berichtet [Wittmann et al. 1989]. Diese Hypothese wird durch zwei randomisierte Kontrollstudien gestützt, in denen gezeigt wurde, dass eine erhöhte Ca^{2+} -Zufuhr signifikant den Blutdruck senkt [Belizan et al. 1983, Villar et al. 1987]. Zusätzlich beobachtete Marcoux et al. 1991, dass das Risiko von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, aber nicht das von Präeklampsie durch erhöhte Aufnahme von Kalzium über die Nahrung reduziert werden kann. Bisher wurden 7 schwangerschaftsabhängige Versuche mit Ca^{2+} -Zufuhr veröffentlicht [Kawasaki et al. 1985, Marya et al. 1987, Lopez-Jaramillo et al. 1989 und 1990,

Villar et al. 1990, Belizan et al. 1991, Kesteloot et al. 1988], die den Effekt von Ca^{2+} -Zufuhr in Bezug auf die Inzidenz von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie erforschen. Obwohl alle Versuche behandelte und unbehandelte Frauen verglichen, sind nur 5 der Studien doppelblind, mit Placebo kontrolliert [Villar et al. 1987, Lopez-Jaramillo et al. 1989 und 1990, Villar et al. 1990, Belizan et al. 1991]. Die Versuchsgröße der Gruppe der Frauen, die Kalzium zugeführt bekommen hat, variiert beträchtlich zwischen 22 und 579. Außerdem waren die Auswahlkriterien der Probanden, die an der Studie teilgenommen haben, ebenso wie die Charakteristika der Probanden unterschiedlich. 5 Studien haben nur gesunde Frauen angeworben, in 2 dieser Studien war das Ergebnis eines spezifischen Tests (rollover test) für die Auswahl ausschlaggebend [Villar et al. 1987, Lopez-Jaramillo et al. 1989]. In 3 Studien wurden Mehrgebärende ausgeschlossen und in den restlichen Studien schwankte der Anteil der mehrgebärenden Frauen. Diese Unterschiede könnten nicht nur die Rate der schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und der Präeklampsie beeinflussen, sondern auch die Antworten auf die Ca^{2+} -Zufuhr, die zwischen den Studien von 300 bis 1200 mg/d variiert, könnten dadurch beeinflusst sein. Es kann erwartet werden, dass bei Frauen mit einer niedrigen Ca^{2+} -Aufnahme über die Nahrung die Effekte der Ca^{2+} -Zufuhr höher sind.

Ein anderes Hauptproblem im Vergleich der Studien ist die Definition von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und der Präeklampsie. Eine Studie [Villar et al. 1987] hatte keine Definition, in 3 Studien wurde schwangerschaftsinduzierte Hypertonie durch einen Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg definiert, während in den restlichen 3 Studien ein Anstieg im systolischen Blutdruck von ≥ 30 mmHg und im diastolischen Blutdruck von ≥ 15 mmHg in der Definition von schwangerschaftsinduzierter Hypertonie eingeschlossen wurde. Ähnliche Unterschiede können in der Art, in der die Proteinurie definiert wird, beobachtet werden. Zusätzlich zu den oben genannten Unterschieden im Studienaufbau, ist in 2 Studien unklar, ob die Daten der schwangerschaftsinduzierter Hypertonie sich auf die schwangerschaftsinduzierter Hypertonie alleine beziehen oder auch die Präeklampsie einschließen [Villar et al. 1987, Kawasaki et al. 1985]. Die Inzidenz von

schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie wurde in 3 Studien signifikant reduziert [Lopez-Jaramillo et al. 1989 und 1990, Belizan et al. 1991]. Wenn Präeklampsie alleine in Betracht gezogen wurde, waren die odds-ratios alle $<1,0$, aber keine der Studien erreichte eine statistische Signifikanz.

Intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration

Schwangerschaften mit der Komplikation Präeklampsie sind durch eine generelle Vasokonstriktion charakterisiert [Groenedijk et al. 1984], was zu einem erhöhten peripheren Widerstand führt. Das intrazelluläre Kalzium spielt eine wichtige Rolle bei der Einleitung und Aufrechterhaltung der Kontraktion von glatten Muskelzellen und daher auch beim Gefäßwiderstand. Eine Anzahl von Studien erforschte das basale intrazelluläre Kalzium in Thrombozyten [Haller et al. 1989, Barr et al. 1989, Zemel et al. 1990, Baker et al. 1992, Kilby et al. 1990] und Erythrozyten [Sowers et al. 1989] als Ersatz für glatte Gefäßmuskelzellen. Der basale intrazelluläre Kalzium-Gehalt der Thrombozyten bei normalen Schwangerschaften unterschied sich nicht von dem der nicht schwangeren Kontrollgruppe im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft [Zemel et al. 1990, Kilby et al. 1990]. Ähnlich dazu wurden im 3. Trimenon auch keine Unterschiede beobachtet [Haller et al. 1989, Barr et al. 1989, Zemel et al. 1990], außer bei Kilby et al. 1990, der von einer signifikanten Erhöhung des basalen, intrazellulären Kalziums in Thrombozyten berichtet. In dieser Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Blutdruck während der Schwangerschaft und dem intrazellulären Kalzium-Gehalt gefunden.

Bei Schwangerschaften, die durch schwangerschaftsinduzierter Hypertonie kompliziert sind, wurde in der Regel kein Unterschied des intrazellulären Kalziums zu Frauen mit normalem Blutdruck gefunden [Barr et al. 1989, Baker et al. 1992, Kilby et al. 1990], obwohl Sowers et al. 1989 einen Anstieg des Kalzium-Gehalts in Erythrozyten bei 13 Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie im Vergleich zu 34 normotensiven Frauen gefunden hat.

Bei Präeklampsie wurde beobachtet, dass der intrazelluläre Kalzium-Gehalt in Thrombozyten im 1., 2. [Zemel et al. 1990] und 3. Trimenon [Barr et al. 1989, Zemel et al. 1990, Baker et al. 1992] im Vergleich zu normotensiven Schwangeren keinen Unterschied zeigte oder im 3. Trimenon der Schwangerschaft erhöht war [Haller et al. 1989, Kilby et al. 1990]. Diese Unterschiede zwischen den Studien könnten teilweise auf Unterschiede in der Messung des Intrazellulären Ca^{2+} zurückzuführen sein. Wie auch immer, Veränderungen im Gefäßwiderstand stehen nicht in Verbindung mit vergleichbaren Veränderungen im intrazellulären Kalzium-Gehalt bei Thrombozyten [Haller et al. 1989, Barr et al. 1989, Zemel et al. 1990, Kilby et al. 1990], was heißen könnte, dass Veränderungen im basalen intrazellulären Ca^{2+} -Gehalt der Thrombozyten nicht den intrazellulären Ca^{2+} -Gehalt in glatten Gefäßmuskelzellen widerspiegeln könnte.

Trotzdem können zur Zeit Abweichungen im intrazellulären Kalzium im Zusammenhang mit Bluthochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden, aber die biochemischen Mechanismen, die einen Anstieg des intrazellulären Kalziums bei schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und Präeklampsie unterstreichen könnten, sind noch nicht geklärt.

Intramembranöse Ca^{2+} -Konzentration

Bislang wurden viele Studien bezüglich des Ca^{2+} -Metabolismus bei Präeklampsie veröffentlicht. Viele Teilbereiche sind untersucht worden mit zum Teil kontrovers diskutierten Ergebnissen. Die Rolle der Ca^{2+} -Konzentration und des Ca^{2+} -Flusses und des möglichen Mg^{2+} -Antagonismus in Zellmembranen jedoch wurde bisher noch nicht genau untersucht.

In der vorliegenden Studie wurden Ca^{2+} -Messungen in Erythrozytenmembranen durchgeführt, weil dadurch die Ca^{2+} -Konzentration direkt beurteilt werden kann. Zusätzlich untersuchten wir die Ca^{2+} -Konzentration im Plasma in derselben Studiengruppe, auch um die Ergebnisse in Verbindung setzen zu können.

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem membranösen Ca^{2+} -Gehalt und dem Blutdruck konnte nicht gefunden werden, was für die Komplexität der Veränderungen in der Kalziumhomöostase bei Frauen, die an Präeklampsie erkrankt sind, spricht.

Durch unsere Ergebnisse können weitere Informationen über die Ca^{2+} -Homöostase und die Membran-Transport-Systeme oder Störungen in Schwangerschaft induzierter Hypertonie gewonnen werden.

Es fällt auf, dass der Ca^{2+} -Gehalt bei Frauen mit Präeklampsie im Vergleich zu den Kontrollgruppen der gesunden Schwangeren und der gesunden Frauen im Plasma signifikant erniedrigt und in den Erythrozytenmembranen signifikant erhöht ist. Wie kommt es aber zu der Verschiebung im Kalziumhaushalt? Und wie wirkt sich diese auf den Blutdruck aus?

Eine pathogenetische Rolle eines Mg^{2+} -Mangels kann angenommen werden [Kisters et al. 1997, Seelig 1980]. Levine et al. postulierten, dass Änderungen der intra- oder extrazellulären Magnesiumkonzentration bestimmte Zellfunktionen über verschiedene Effekte auf den Kalziumhaushalt beeinflussen könnten [Levine et al. 1984]. Verschiedene Wege, auf denen dieser Einfluss möglich wäre, sind denkbar: Magnesium könnte kompetitiv dieselben Bindungsstellen des Kalziums besetzen und eine entsprechende physiologische Antwort produzieren; es könnte jedoch auch mit Kalzium um Bindungsstellen konkurrieren, ohne eine Antwort hervorzurufen. Des weitern könnte Magnesium in die Verteilung von Kalzium eingreifen, indem der Strom von Kalzium durch die Zellmembran geändert wird oder indem Kalzium von seinen intrazellulären Bindungsstellen verdrängt würde mit dem Ergebnis eines intrazellulären Kalziumkonzentrationsanstiegs [Levine et al. 1984].

Hinweise sprechen für eine Beeinflussung des Einstroms von Ca^{2+} durch die nichtselektiven und kompetitiven Inhibitoren des rezeptorvermittelten Ca^{2+} -Einstroms und der spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle durch Konzentrationserhöhungen von extrazellulärem Magnesium [Altura et al. 1984 und 1987].

Erstens kann die Mg^{2+} -Konzentration, die in Schwangerschaft und Präeklampsie erniedrigt ist, den Ca^{2+} -Metabolismus der glatten Gefäßmuskelzellen durch Veränderungen des Ca^{2+} -Einstoms über die Plasmamembran beeinflussen. In einzelnen Myozyten vom Frosch-Ventrikel konnte der Ort der Interaktion zwischen Mg^{2+} und Ca^{2+} identifiziert werden als der Ca^{2+} -Einwärtsstrom, der von der Phosphorylierung durch zyklisches Adenosin-Monophosphat abhängt [Palaty 1971, White et al. 1988]. Zweitens rufen die Änderungen der extrazellulären Mg^{2+} -Konzentration eine gegensätzliche Veränderung des Ca^{2+} -Gehaltes in glatten Gefäßmuskelzellen und im austauschbaren Kalzium hervor [Goldstein et al. 1978, Goodford 1967]. Diese Untersuchungen lassen einen Zusammenhang vermuten zwischen Magnesium und Kalzium in Bezug auf intrazelluläre Bindungsstellen und andere Mechanismen Mg^{2+} -induzierter Vasodilatation. Drittens ist die Erhöhung der intrazellulären freien Magnesiumkonzentration das Ergebnis einer verringerten membranösen Na^+ , K^+ Adenosintriphosphat und Ca^{2+} Adenosintriphosphatase Aktivität und eines erhöhten Na^+ / Ca^{2+} -Austauschs und einer erhöhten intrazellulären Natrium- und Kalzium- Konzentration. [White et al. 1988, Resnick et al. 1984, Touyz et al. 1999, Resnick et al. 1997]

Die erhöhte Ca^{2+} -Membran-Konzentration bei Frauen mit Präeklampsie (Grafik 1) lässt vermuten, dass ein Ca^{2+}/Mg^{2+} -Antagonismus in der Entstehung von Bluthochdruck in der Schwangerschaft mit involviert sein kann, ähnlich zu den Beobachtungen, die bei essentieller Hypertonie gemacht wurden [Kisters et al. 1995 A].

Literaturverzeichnis:

- Altura B. M., Altura B. T.
Interactions of magnesium and potassium on blood vessels. Aspects in view of hypertension.
Magnesium 1984; 3: 175 – 194
- Altura B. M., Altura B. T., Carella A., Gebrewold A., Murakawa T., Nishio A.
Mg²⁺ - Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist - induced responsiveness of blood vessels.
Can J Physiol Pharmacol 1987; 65: 729 - 745
- Arbeitsgemeinschaft Schwangerschaftshochdruck/Gestose
Bluthochdruck in der Schwangerschaft: Empfehlungen zur Diagnose und Therapie.
Der Frauenarzt 1993; 34: 845 – 848
- August P., Marcaccio B., Gertner J. M., Druzin M., Resnick L. M., Laragh J. H.
Abnormal 1,25 dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1295 – 1299
- Baker P. N., Kilby M. D., Broughton-Pipkin F.
The effect of angiotensin II on platelet intracellular free calcium concentrations in human pregnancy.
J Hypertension 1992; 10: 55 – 60
- Barr S. M., Lees K. R., Butters L., O'Donnell A., Rubin P. C.
Platelet intracellular free calcium concentration in normotensive and hypertensive pregnancies in the human.
Clin Sci 1989 ; 76:67 – 71
- Battle D. C., Godinich M., LaPointe M. S., Munoz E., Carone F., Mehring N.
Extracellular Na⁺ dependency of free cytosolic Ca⁺⁺ regulation in aortic vascular smooth muscle cells.
Am J Physiol 1991; 261 (Cell Physiol 30): C845 - C856

- Belizan J. M., Villar J., Gonzalez L., Campodonico L., Bergel E.
Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy.
N Engl J Med 1991; 325:1399 – 1405
- Belizan J. M., Villar J., Zalazar A., Rojas L., Chan D., Bryce G. F.
Preliminary evidence of the effect of calcium supplementation on blood pressure in normal pregnant women.
Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 175 – 180
- Bikle D. D., Gee E., Holloran B., Haddad J. G.
Free 1,25 dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects and subjects with liver disease.
J Clin Invest 1984; 74: 1966 – 1971
- Blaustein M. P.
Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis.
Am J Physiol 1977; 232: C165 - C173
- Blaustein M. P.
The interrelationship between sodium and calcium fluxes across cell membrane.
Rev Physiol Biochem Pharmacol 1974; 70: 33 – 82
- Bradford M. A.
Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram-quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.
Anal biochem 1976; 72: 248 - 254
- Bruschi G., Bruschi M. E., Caroppo M., Orlandini G., Spaggiari M., Cavatorta A.
Cytoplasmic free $[Ca^{++}]$ is increased in the platelets of spontaneously hypertensive rats and essential hypertensive patients.
Clin Sci 1985; 68: 179 - 184
- Bushinsky D. A., Krieger N. S.
Role of the skeleton in calcium homeostasis.
In: Seldin D.W., Giebisch G. (eds) The kidney.
Raven Press, New York, 1992; 2395-2430

- Carcia-Palmieri M. R., Costas R. Jr., Cruz-Vidal M., Sorlie P. D., Tillotson J., Havlik R. J.
Milk consumption, calcium intake and decreased hypertension in Puerto Rico: Puerto Rico Heart Health Program Study.
Hypertens 1984; 6: 322 - 328
- Carroli G., Duley L., Belizian J. M., Villar J.
Calcium supplementation during pregnancy: a systematic review of randomized controlled trials.
Brit J Obstet Gynecol 1994; 101: 753 - 758
- Cirillo M., Stazzullo P., Galletti F., Siani A., Nunziata V.
The effect of an intravenous calcium load on serum total and ionized calcium in normotensive and hypertensive subjects.
J Clin Hypertens 1985; 1: 30 - 34
- Constanzo L. S., Windhager E. E.:
Renal regulation of calcium balance.
In: Seldin D.W., Giebisch G. (eds) The kidney.
Raven Press, New York, 1992; 2375-2393
- Cooper R. S., Shamsi N., Katz S.
Intracellular calcium and sodium in hypertensive patients.
Hypertens 1987; 9: 224 - 229
- Crass M. F., Moore P. L., Strickland M. L., Pang P. K., Citak M. S..
Cardiovascular responses to parathyroid hormone.
Am J Physiol 1985; 249: E187 - E1194
- Cruikshank D. P., Chan G. M., Doerrfeld D.
Alterations in vitamin D and calcium metabolism with magnesium sulfate treatment of preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1170 – 1177
- Davis O. K., Hawkins D. S., Rubin L. p., Posilico J. T., Brown E. M., Schiff I.
Serum parathyroid hormone(PTH) in pregnant women determined by an immunoradiometric assay for intact PTH.
J Clin Endocrinol Metab 1988; 67: 850 – 852

- Devynck M.-A., Pernollet M.-G., Nunez A.-M., Meyer P.
Analysis of calcium handling in erythrocyte membranes of genetically hypertensive rats.
Hypertension 1981; 3: 397 - 403
- DiPette D. J., Christenson W., Nickols M. A., Nickols G. A.
Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein in genetic hypertension.
Endocrinology 1992; 130: 2045 - 2051
- Dominiczak A. F., Lyall F., Morton J. J., Dargie H. J., Boyle I. T., Tune T. T., Murray G., Semple P. F.
Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary Hyperparathyroidism.
Clin Sci 1990; 78: 127 - 132
- Douglas K. A., Redman C. W.
Eclampsia in the United Kingdom.
B Med J 1994; 309: 1395-1400
- Drake T. S., Kaplan R. A., Lewis T. A.
The physiologic hyperparathyroidism of pregnancy.
Obstet Gynecol 1979; 53:746 – 749
- Drinkwater B. L., Chestnut C. H.
Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: A longitudinal study.
Bone Miner 1991; 14: 153 – 160
- Elin R. J.
Status of the mononuclear blood cell magnesium assay.
J Am Coll Nutr 1987; 6: 105 - 107
- Elzen H. J. van den, Wladimiroff J. W., Overbeek C. T. E., Morris C. D., Grobbee D. E.
Calcium metabolism, calcium supplementation and hypertensive disorders of pregnancy.
Euro J Gynecol Rep Biol 1995; 59: 5 - 16

- Erne P., Bolli P., Bürgisser E., Bühler F. R.
Correlation of platelet calcium with blood pressure: Effect of antihypertensive therapy.
N Engl J Med 1984; 310: 1084 - 1088
- Exton J. H.
Mechanisms involved in alpha-adrenergic effects of catecholamines.
In: Kunos G, ed. Adrenoreceptors and catecholamine action.
New York: John Wiley. 1981: 117 - 129
- Folsom A. R., Smith C. L., Prineas R. J., Grimm R. H.
Serum calcium fractions in essential hypertension and matched normotensive controls.
Hypertens 1986; 8: 11 - 15
- Forder F., Sciabine A., Rasmussen H.
Plasma membrane calcium flux, protein kinase C activation, and smooth muscle concentration.
J Pharmacol Exp Ther 1985; 35: 267 - 273
- Frenkel Y., Barkai G., Maschiach S., Dolev E., Zimlichman R., Weiss M.
Hypocalcemia of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level.
Obstet Gynecol 1991; 77: 689 - 691
- Friedman S. M.
Cellular ionic perturbations in hypertension.
J Hypertens 1983; 1: 109 - 114
- Frolich A., Rudnicki M., Fischer-Rasmussen W., Olofsson K.
Serum concentrations of intact parathyroid hormone during late human Pregnancy.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 42: 85 - 87
- Gaber L. W., Spargo B. H., Lindheimer M. D.
renal pathology in pre-eclampsia.
Clin Obstet Gynaecol 1994, 8 (2): 443 - 468

- Gant N. F., Daley G. L., Chand S., Whalley P. J., Mac Donald P. C.
A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy.
J Clin Invest 1973; 52: 2682 – 2689
- Gennari C., Nami R., Bianchini C., Pavese G., Lucani B., Perrone A. F.
Renal excretion of calcium in human hypertension.
Am J Nephrol 1986; 6: 124 - 127
- Gertner J. M., Coustan D. R., Kliger A. S., Mallette L. E., Ravin N., Broodus A. E.
Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria.
Am J Med 1986; 81: 451 - 456
- Goldstein S., Zsoter T. T.
The effect of magnesium on the response of smooth muscle to 5-hydroxytryptamine.
Br J Pharmacol 1978; 62: 507 – 514
- Goodford P. J.
The calcium content of the smooth muscle of guinea pig Taenia coli.
J Physiol (Lond) 1967; 141: 145 – 157
- Gray T. K., Lester G. E., Lorenc R. S.
Evidence for extrarenal 1 α -hydroxylation of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in pregnancy.
Science 1988; 204: 1311 – 1313
- Grobbée D. E., Hackeng W. H. L., Birkenhäger J. C., Hofman A.
Raised plasma intact parathyroid hormone concentration in young people with mildly raised blood pressure.
Br Med J 1988; 296: 814 - 816
- Groenedijk R., Trimpos J. B. M. J., Walenburg H. C. S.
Hemodynamic measurements in preeclampsia: preliminary observation.
Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 232 – 236
- Haller H., Oeney T., Hauck U., Distler A., Philipp T.
Increased intracellular free calcium and sensitivity to angiotensin 2 in platelets of preeclamptic woman.
Am J Hypertens 1989; 2: 238 - 243

- Heaney R. P., Skillman T. G.
Calcium metabolism in normal human pregnancy.
J Clin Endocrinol 1971; 33: 661 – 670
- Hojo M., August P.
Calcium metabolism in normal and hypertensive pregnancy.
Sem Nephrol 1995; 15 (6) : 504 - 511
- Howarth A. T., Morgan D. B., Payne R. B.
Urinary excretion of calcium in late pregnancy and its relation to creatine clearance.
Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 499 - 502
- Huikeshoven F., Zuijderhoudt F. M.
hypercalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990, 36 (1-2): 81 – 85
- Hvarfner A., Ljunghall S., Morlin C., Wide L.
Calcium metabolism and arterial blood pressure in healthy population sample and in hypertensive men.
Am J Nephrol 1986; 6: 14 - 15
- Kawasaki N., Matsui K., Ito M., Nakamura T., Yoshimura T., Ushijima H., Maeyama M.
Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women.
Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 576 – 582
- Kesteloot H.
Epidemiological studies on the relationship between sodium, potassium, calcium and magnesium and arterial blood pressure.
J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6 (supple 1) : S192 - 196
- Kesteloot H., Geboers J.
Calcium and blood pressure.
Lancet 1982; 1: 813 - 815

- Kesteloot H., Joossens J. V.
Relationship of dietary sodium, potassium, calcium, and magnesium with blood pressure: Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health.
Hypertens 1988; 12: 594 - 599
- Kilby M. D., Pipkin F., Cockbill S., Heptinstall S., Symonds E. M.
A cross-sectional study of basal platelet intracellular free calcium concentration in normotensive and hypertensive primigravid pregnancies.
Clinical Science 1990; 78 (1): 75 - 80
- Kisters K., Spieker C., Tepel M., Zidek W.
Determination of plasma and intracellular Ca^{++} in normotension, essential and renal hypertension: a lymphocytic cell model in hypertension.
Trace Elem Electrolyts 1997; 14 (1) : 27 - 29
- Kisters K., Spieker C., Tepel M., Zidek W.
Plasma and membrane calcium and magnesium content in hypertensive patients and controls.
Trace Elem Electrolytes 1995 a; 4: 169 – 172
- Kisters K., Spieker C., Tepel M., Wenerski F., Zidek W.
Plasma cytosolic and membrane magnesium content in renal insufficiency.
Magnes Res 1995 b; 8: 169 – 174
- Kok F. J. , Vandenbroucke J. P. , van der Heide-Wessel C. , van der Heide R. M.
Dietary sodium, calcium, potassium and blood pressure.
Am J Epidemiol 1986; 123: 1299 - 1304
- Kumar R., Cohen W. R., Selva P., Epstein F. H.
Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal pregnancy and lactation.
J Clin Invest 1979; 63: 342 – 344
- Kwan C.-Y., Belbeck L., Daniel E. E.
Abnormal biochemistry of vascular smooth muscle plasma membrane isolated from hypertensive rats.
Mol Pharmacol 1980; 17: 137 - 140

- Levine B. S., Coburn J. W.
Magnesium, the mimic antagonist of calcium.
 N Engl J Med 1984; 310: 1253 - 1255
- Levine R. J.
Preeclampsia prevention with calcium supplementation.
 Clin Appl Nutr 1992; 1: 30 - 38
- Lindheimer M. D., Katz A. J.
Current concepts: Hypertension in pregnancy.
 N Engl J Med 1985; 313: 675 - 680
- Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Felix C., Lopez A.
Dietary calcium supplementation and prevention of pregnancy hypertension.
 Lancet 1990; 335: 293
- Lopez-Jaramillo P., Narvaez M., Weigel R. M., Yopez R.
Calcium supplementation reduces the risk of pregnancy-induced hypertension in an Andes Population.
 Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 648 - 655
- Marcoux S., Brisson J., Fabia J.
calcium intake from dairy products and supplements and the risk of preeclampsia and gestational hypertension.
 Am J Epidemiol 1991; 133: 1266 - 1272
- Marya R. K., Rathee S., Manrow M.
Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy.
 Gynecol Obstet Invest 1987; 24: 38 - 42
- Matlib M. A., Schwartz A., Yamori Y.
Na⁺-Ca⁺⁺ exchange process in isolated sarcolemmal membranes of mesenteric arteries from WYK and SHR rats.
 Am J Physiol 1985; 249 (Cell Physiol 18): C166 - C172

- McCarron D. A.
Calcium metabolism and hypertension.
Kidney Int 1989; 35: 717 - 736
- McCarron D. A.
Low serum concentration of ionized calcium in patients with essential hypertension.
N Engl J Med 1982; 307: 226 - 228
- McCarron D. A., Morris C. D., Henry H. j., Stanton J. L.
Blood pressure and nutrient intake in the United States.
Science 1984; 224: 1392 - 1398
- McCarron D. A., Morris C. D.:
Epidemiological evidence associating dietary calcium and calcium metabolism with blood pressure.
Am J Nephrol 1986; 6: S3 – S9
- McCarron D. A., Pingree P. A., Rubin R. J.
Enhanced parathyroid function in essential hypertension: A homeostatic response to urinary calcium leak.
Hypertens 1980; 2: 162 - 168
- Mutschler, E.
Arzneimittelwirkungen.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 4. Auflage, S. 475, 1991
- Myatt L.
Vaso-active factors in pregnancy.
Fetal Matern Med Rev 1992; 4: 14 – 36
- National High Blood Pressure Education Program Working Group
report on high blood pressure in pregnancy.
Am J Obstst Gynecol 1990, 163: 1691 – 1712
- Oberleithner H.R., Greger R., Lang F.:
The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration: in vivo and in vitro experiments in man and rat.
Europ J Clin Invst 1982 ; 12: 451 - 455

- Oshima T., Matsuura H., Kido K., Matsumoto K., Fujii H., Masaoka S.
Intralymphocytic sodium and free calcium and plasma renin in essential hypertension.
Hypertens 1988; 12: 26 – 31
- Oshima T., Young E. W., Bukoski R. D., McCarron D. A.
Abnormal calcium handling in platelets of spontaneously hypertensive rat.
Hypertens 1990; 16: 606 - 611
- Oshima T., Young E. W., McCarron D. A.
Abnormal platelet and lymphocyte calcium handling in prehypertensive rats.
Hypertens 1991; 18: 111 - 115
- Palaty V.
Distribution of magnesium in the arterial wall.
J Physiol (London) 1971; 218: 353 – 368
- Papagalanis N., Kourti A., Tolis A., Skopelitis P., Karabatsos A., Kostogianni G.
Effect of intravenous calcium infusion on indices of activity of the parathyroid glands and on urinary calcium and sodium excretion in normotensive and hypertensive subjects.
Am J Hypertens 1993; 6: 59 - 65
- Papagalanis N. D., Skopelitis P., Kourti A., Kostogianni G., Karabatsos A.
Urine calcium excretion, nephrogenous cyclic-adenosine monophosphate and serum parathyroid hormone levels in patients with essential hypertension.
Nephron 1991; 59: 226 - 231
- Pederson E. B., Johannesen P., Kristensen S., Rasmussen A. B., Emmertsen K., Moller J., Lauritsen J. G., Wohlert M.
Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia.
Gynecol Obstet Invest 1984; 18:156 - 164
- Pipkin R. M.
Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: A review.
Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 99 - 109

- Postnov Y., Orlov S., Gulak P., Shevchenko A.
Altered permeability of the erythrocyte membrane for sodium and potassium ions in spontaneously hypertensive rats.
Pflügers Arch 1976; 365: 257 - 263
- Prentice A.
Maternal calcium requirements during pregnancy.
Am J Clin Nutr 1994; 59 (suppl): 477s – 483s
- Prichard J. A.
Management of severe preeclampsia and eclampsia.
Semin Perinatol 1978; 2: 83 – 97
- Quamme G. A.
Magnesium. Cellular and renal exchangers.
In: Seldin D.W., Giebisch G. (eds) The kidney.
Raven Press, New York, pp 2339-2355, 1992
- Raman L., Rajalakshmi K., Krishnamacharri K. A., Sastry J. G.
Effect of calcium supplementation to undernourished mothers during pregnancy on the bone density of the neonates.
Am J Clin Nutr 1978; 21: 466 – 469
- Rasmussen H.
The calcium messenger system.
N Engl J Med 1986; 314: 1094 – 1100
- Rath W.
Die Behandlung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen - allgemeine Maßnahmen und orale Langzeittherapie.
Z Geburtsh Neonatol 1997; 201: 240 - 246
- Reichel H., Liebenthal R., Hense H. W., Schmidt-Gayk H., Ritz E.
Disturbed calcium metabolism in subjects with elevated diastolic blood pressure.
Clin Invest 1992; 70: 631 - 641
- Rembold C. M., Richard H., Chen X.
Na⁺-Ca⁺⁺ exchange, myoplasmic Ca⁺⁺ concentration and concentration of arterial smooth muscle.
Hypertens 1992; 19: 308 - 313

- Resnick L. M., Bardicef O., Altura B. T., Alderman M. H., Altura B. M.
Serum ionized magnesium: relation to blood pressure and racial factors.
Am J Hypertens 1997; 10: 1420 – 1424
- Resnick L. M., Gupta R. K., Laragh J. H.
Intracellular free magnesium in erythrocytes of essential hypertensives: relation to blood pressure and serum divalent cations.
Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81: 6511 – 6515
- Resnick L. M., Gupta R. K., Bhargava K. K., Gruenspan H., Aldermann M. H.,
Laragh J. H.
Cellular ions in hypertension, diabetes, and obesity.
Hypertens 1991; 17: 951 - 957
- Resnick L. M., Laragh J. H., Sealey J. E., Alderman M. H.
Divalent cations in essential hypertension: relations between serum ionized calcium, magnesium, and plasma renin activity.
N Engl J Med 1983 a; 309: 888 - 891
- Resnick L. M., Muller F. B., Laragh J. H.
Calcium-regulating hormones in essential hypertension: Relation to plasma renin activity and sodium metabolism.
Ann Intern Med 1986; 105: 649 - 654
- Resnick L. M., Taufield P. A., Ales K., Druzin M., Sealey J. E., Laragh J. H.
Abnormalities of calcium metabolism in preeclampsia.
Clin Res 1983 b; 31
- Reuter H.
Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs.
Nature 1983; 301: 569 - 574
- Roberts J. M., Redman C. W. G.
Pre-eclampsia: more than pregnancy induced hypertension.
Lancet 1993; 341: 1447 - 1451

- Rusch N., Hermsmeyer K.
Calcium currents are altered in the vascular muscle cell membranes of spontaneously hypertensive rats.
Circ Res 1988; 63: 997 - 1002
- Russel J., Lettieri D., Sherwood L. M.
Suppression of 1,25 (OH)₂D₃ of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene.
Endocrinology 1986; 119: 2864 - 2866
- Saftlas A. F., Olson D. R., Franks A. L., et al.
Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979 – 1986.
Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 460 – 465
- Sanchez-Ramos L., Adair C. D., Kaunitz A. M., Briones D. K., Del Valle G. O., Delke I.
Calcium supplementation in mild preeclampsia remote from term: A randomized double-blind clinical trial.
Obstet Gynecol 1995; 85: 915 - 918
- Sanchez-Ramos L., Jones D. C., Cullen M. T.
Urinary calcium as an early marker for preeclampsia.
Obstet Gynecol 1991 A; 77: 685 – 688
- Sanchez-Ramos L., Sandroni S., Andres F. J., Kaunitz A. M..
Calcium excretion in preeclampsia.
Obstet Gynecol 1991 B; 77: 510 - 513
- Seelig M. S.
Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease.
New York: Plenum Press 1980
- Seely E. W., Wood R. J., Brown E. M., Graves S. W.
Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia.
J Clin Endocrin Metabol 1992; 74 (6) : 1436 - 1440
- Sibai B. M.
Treatment of hypertension in pregnant women.
Drug Therapy 1996; 335, 4: 257 - 265

- Sibai B. M., Gonzalez A. R., Mabie W. C., Moretti M.
A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term.
Obstet Gynecol 1987; 70: 323 – 327
- Sibai B. M., Mercer B.M., Schiff E., Friedman S. A.
Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks gestation.
Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 818 – 822
- Sowers J. R., Zemel M. B., Bronsteen R. A., Zemel P. C., Walsh M. F., Standley P. R., Sokol R. J.
Erythrocyte cation metabolism in preeclampsia.
Am J Obstet Gynecol 1989;161: 441 - 445
- Spieker C., Kisters K., Rahn K. H., Zidek W.
Plasma membrane calcium content in essential hypertension.
J Hypertens 1991; 9 (suppl. 6) : S292 - S293
- Sprenger K. G. B.,
Alteration of cellular calcium metabolism as primary cause of hypertension.
Clin Physiol Biochem 1985; 3: 208 - 220
- St John A., Dick I., Hoad K., Retallack R., Welborn T., Prince R.
Relationship between calcitrophic hormones and blood pressure in elderly subjects.
Eur J Endocrinol 1994; 130: 446 - 450
- Strazullo P., Gallenti F., Cirillo M., Siani A., Nunziata ., Giannattasio R., Mancini M.
Altered extracellular calcium homeostasis in essential hypertension: A consequence of abnormal cell calcium handling.
Clin Sci 1986; 71: 239 - 244
- Strazzullo P., Nunziata V., Cirillo M., Giannattasio R., Ferrera L. A., Mattioli P. L., Mancini M.
Abnormalities of calcium metabolism in essential hypertension.
Clin Sci 1983; 65: 137 - 141

- Swales J. D.
Ion transport in hypertension
Bio Sci Rep 1982; 2: 967 - 990
- Taufield P. A., Ales K., Resnick L. M., Druzin M., Gertner J. M., Laragh J. H.
Hypocalcuria in preeclampsia.
N Engl J Med 1987; 316: 715 – 718
- Tillman D. M., Semple P. F.
Calcium and magnesium in essential hypertension.
Clin Sci 1988; 75: 395 - 402
- Touyz R. M., Milne F. J.
Magnesium supplementation attenuates, but does not prevent, development of hypertension in spontaneously hypertensive rats.
Am J Hypertens 1999; 12: 757 – 765
- Van Overloop B., Treisser A., Coumaros G., Schleiffer R., Gairard A.
Decreased ionized calcium and increased parathyroid hormone in the serum of mild gestational hypertensive patients at the third trimester: a link between calcium metabolism and hypertension in pregnancy.
Clin Exp Hypertens (B) 1992; B11: 233 – 247
- Varner M. W., Cruikshank D. P., Pitkin R. M.
Calcium metabolism in the hypertensive mother, fetus and new-born.
Am J Obstet Gynecol 1983; 143: 762 – 765
- Villar J., Repke J.
Calcium supplementation during pregnancy reduce preterm delivery in high-risk populations.
Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1124 – 1131
- Villar J., Repke J., Belizan J. M., Pareja G.
Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial.
Obstet Gynecol 1987; 70: 317 – 322
- Wardener H. E. de
Natriuretic hormone.
Clin Sci Mol Med 1977; 53: 1 - 8

- Wehling M., Vetter W., Neyses L., Groth H., Boerlin H. J., Locher R., Siegenthaler W., Kuhlmann U.
Altered calcium and sodium metabolism in red blood cells of hypertensive man: assessment by ion-selective electrodes.
J Hypertens 1983; 1: 171 - 176
- Weisman Y., Vargas A., Duckett G., Reiter E., Root A. W.
Synthesis 1,25 dihydroxyvitamin D in the nephrectomized pregnant rat.
Endocrinology 1978; 103: 1992 – 1996
- Welsch H., Krone A.
Mütterliche Mortalität bei HELLP-Syndrom in Bayern 1983 – 1992.
Zentralbl. Gynäkol. 1994; 116: 202-206
- White R. E., Hartzell H. C.
Effects of intracellular free magnesium on calcium current in isolated cardiac myocytes.
Science 1988; 239: 778 - 780
- Witteman J. C. M., Grobbee D. E.
Calcium and magnesium in hypertension: current evidence.
In Laserre B., Durlach J. eds. Magnesium – a relevant ion?
London: John Libby 1991: 79 – 96
- Witteman J. C. M., Willett W. C., Stampfer M. J., Colditz G. A., Sacks F. M., Speizer F. E., Rosner B., Hennekens C. H.
A prospective study of nutritional factors and hypertension among US women.
Circulation 1989; 80: 1320 - 1327
- Young E. W., Bukoski R. D., McCarron D. A.
Calcium metabolism in experimental hypertension.
Proc Soc Exp Biol Med 1988; 187: 123 - 141
- Young E. W., McCarron D. A., Morris C. D.
Calcium regulating hormones in essential hypertension: Importance of gender
Am J Hypertens 1990; 3: 161s - 166s

- Young E. W., Morris C. D., Holcomb S., McMillan G., McCarron D. A.
Regulation of parathyroid hormone and vitamin D in essential hypertension.
Am J Hypertens 1995; 8: 957-964
- Young E. W., Morris C. D., McCarron D. A.
Urinary calcium excretion in essential hypertension.
J Lab Clin Med 1992; 120: 624 - 632
- Zemel M. B., Kraniak J., Standley P. R., Sowers J. R.
Erythrocyte cation metabolism in salt-sensitive hypertensive blacks as affected by dietary sodium and calcium.
Am J Hypertens 1988; 1: 386 - 392
- Zemel M. B., Zemel P. C., Norman G., Kowalczyk C., Sokol R. J., Standley P. R., Walsh M. F., Sowers J. R.
Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women.
N Engl J Med 1990; 323: 434 - 438
- Zidek W., Knorr M., Losse H., Baumgart P., Vetter H.
Sodium and calcium in lymphocytes and erythrocytes in essential hypertension.
J Hypertens 1983; 1 (suppl.2): 3 - 5
- Zidek W., Vetter H., Dorst K.-G., Zumkley H., Losse H.
Intracellular Na⁺ and Ca⁺⁺ activities in essential hypertension.
Clin Sci 1982; 63: 41s - 43s

Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Kisters für die freundliche Unterstützung und Betreuung während der Anfertigung der Arbeit bedanken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Stephanie Ott
Adresse	Petzelsberg 44 45259 Essen 0201/5456650 0174/8205349 e-mail: steph.ott@gmx.de
Eltern	Dieter Ott Brigitte Ott, geb. Steiß
Geburtsdatum	13. September 1972
Geburtsort	Freiburg im Breisgau
Familienstand	ledig
Konfession	evangelisch
Nationalität	deutsch

Schulbildung

1979-1983	Turnseeschule, Freiburg
1983-1992	St. Ursula Gymnasium, Freiburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

1993-1995	Studium der Humanmedizin, an der Albert Ludwigs Universität Freiburg, vorklinischer Abschnitt
1995	Ärztliche Vorprüfung, Albert Ludwigs Universität Freiburg
1995-1997	Studium der Humanmedizin, an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster, klinischer Abschnitt

1997	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Westfälische Wilhelms Universität Münster
1997-1998	Auslandsstudienjahr im Rahmen des ERASMUS - Programms an der Medizinischen Fakultät der Universität Córdoba, Spanien
1998-2000	Weiterführung des Studiums der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster
1999	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Westfälische Wilhelms Universität Münster
1999-2000	Praktisches Jahr: Erstes Tertial des Praktischen Jahres in Chirurgie an der Universitätsklinik Córdoba, Spanien; Prof. S. Rufian Zweites Tertial des Praktischen Jahres in Innere Medizin am Regionalspital Laufenburg, Schweiz; CA Dr. J. Frei Drittes Tertial des Praktischen Jahres in Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie an der Universitätsklinik Münster; Prof. U. Joos
2000	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Westfälische Wilhelms Universität Münster
2001-2002	Klinische Tätigkeit als Ärztin im Praktikum in der Klinik für Handchirurgie im St. Josefs-Krankenhaus Essen-Kupferdreh
2002-2003	Klinische Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Handchirurgie im St. Josefs-Krankenhaus Essen-Kupferdreh
seit 2003	Klinische Tätigkeit als Assistenzärztin in der Klinik für Chirurgie und Unfallchirurgie im Knappschaftskrankenhaus Dortmund