

5. Diskussion

5.1 Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien

5.1.1 Vergleich der klinischen Daten

Tabelle 11: Vergleich ausgewählter klinischer Daten verschiedener Studien

Variable	Bashford et al. ⁷⁰		Hakli et al. ⁶⁹		Serrano et al. ⁵⁹		Tempfer et al. ⁵⁸		Eigenes Ergebnis ₁	
	Nordamerika		Finnland		Kolumbien		Nordamerika		Deutschland	
	PE n=87	K n=53	PE n=132	K n=113	PE n=322	K n=522	PE n=66	K n=50	PE n=106	K n=88
Alter bei Entbindung	25 (21-31)	26 (23-30)	28,8 (27,7, 29,9)	28,7 (27,7, 29,7)	19,2 (±2,9)	18,9 (±2,6)	26 (±6)	25 (±5)	29,2 (±6,5)	30 (±5,7)
Raucherinnen					8/317 (2,5)	21/522 (4,0)			16/97 (16)	17/84 (23)
SSW bei Entbindung	37,4 (35-39)	39,9 (39-41)	34,7 (34,1, 35,4)	39,8 (39,5, 40,0)	36,4 (±4,0)	39,1 (±1,3)	36,7 (34,9, 39,0)	39,9 (38,8, 40,4)	36,5 (6)	39 (3)
Prägravid BMI in kg/m ²			24,9 (24,0, 25,7)	22,3 (21,6, 23,0)					25,48 (±5,96)	23,28 (±4,07)
Sectio									71/105 (68)	18/85 (21)
Gewicht des Neugeborenen in g			2285 (2122, 2448)	3494 (3408, 3580)	2526 (±769)	3110 (±453)			2360 (±1008)	3327 (±598)
Apgar < 7 in der 1. Minute					49/321 (15,3)	45/510 (8,8)			29/89 (33)	4/86 (5)

₁ = Absolutwerte, in Klammern prozentuale Angaben oder Mittelwertangabe, in Klammern Standardabweichung

₂ = Häkli et al. untersuchten Exon 7, Angabe des Mittelwertes, in Klammern 95%-Konfidenzintervall

₃ = Altersangabe: Mittelwert mit 1 Standardabweichung, Gestationsalter: Median, in Klammern 25., 75. Perzentile

₄ = Angabe des Median, in Klammern Interquartilsbereich

Der Vergleich der klinischen Daten der verschiedenen Studien (siehe Tabelle 8) gestaltet sich schwierig, da die Autoren teilweise verschiedene klinische Parameter ihrer Studienpopulation und verschiedene Parameter der deskriptiven Statistik angeben.

Im Vergleich der klinischen Daten fällt auf, dass bei allen vergleichbaren Studien das Geburtsgewicht des Neugeborenen in der Präeklampsie-Gruppe signifikant geringer (zwischen 600 und 1200 g) und die Schwangerschaftsdauer der Präeklampstikerinnen signifikant kürzer ist

(2,5 bis 5,2 Wochen) als in den Kontrollgruppen. In den Präeklampsiegruppen ist der APGAR-Wert signifikant häufiger kleiner als 7 als in den Kontrollgruppen.

Das Alter der Frauen bei Entbindung ist in den Studien jeweils in Kontroll- und Präeklampsiegruppe ähnlich, unterscheidet sich aber stark zwischen den Studien. Hier sind die Unterschiede wohl vor allem regional begründbar. Die Frauen der kolumbianischen Studie sind zur Geburt durchschnittlich 19 Jahre alt, in Nordeuropa (Finnland und Deutschland) 29 Jahre alt. In der kolumbianischen Studie waren aber auch nur Frauen unter 26 Jahren eingeschlossen.

Die Anzahl der Raucherinnen ist in Deutschland viel höher als in Kolumbien, was vermutlich auch eher kulturelle Gründe hat.

Grandone et al. vergleichen 2003 die klinischen Parameter Alter, BMI und Rauchverhalten in den drei verschiedenen Genotypgruppen und stellen genau wie bei den hier vorgestellten Ergebnissen fest, dass es keinerlei Unterschiede gibt.

5.1.2 Vergleich der Genotypenhäufigkeiten

Bei unserem Patientinnenkollektiv lässt sich kein signifikanter Einfluß des untersuchten Polymorphismus auf das Präeklampsierisiko feststellen. Bei dem dargestellten Häufigkeitsunterschied von 32% versus 26% kann daher nur von einer Tendenz gesprochen werden. Dabei ist der Polymorphismus in der Präeklampsie-Gruppe häufiger zu beobachten als im Kontrollkollektiv. Dieser Genotyp könnte also einen wahrscheinlich nur leichten, additiven Effekt haben auf die Pathogenese der Präeklampsie haben. Dies kann auf Effekten wie verminderter NO-Produktion bei Alterationen in der Transkription durch den vorliegenden Polymorphismus beruhen.

Die Tendenz einer Assoziation des Polymorphismus mit dem Auftreten einer Präeklampsie erreicht bei Tempfer et al.⁵⁸ und Bashford et al.⁷⁰ Signifikanz. Beide Studien untersuchten mexikanisch-texanische Kollektive. Beide stellten ein signifikant häufigeres Vorkommen des heterozygoten A/B-Genotypes bei Frauen, die an Präeklampsie erkrankten, fest. Ihre Studien wurden mit geringeren Fallzahlen als in der vorliegenden Studie durchgeführt.

Tabelle 12: Vergleich der Genotyphäufigkeiten zwischen Patientinnen und Kontrollen in der Literatur

Autoren (Jahr)	Land/ Region	P-Wert	Fallzahl PE/K	Genotyphäufigkeit					
				B/B		A/B		A/A	
				PE n (%)	K	PE	K	PE	K
Tempfer et al. (2001)	Texas,USA	P<0,01	66/44	40 (61)	40 (90)	18(27)	4 (10)	8(12)	0 (0)
Serrano et al. (2004) *	Kolumbien	P=0,101	322/522	253 (79)	393 (75)	51(16)	103 (20)	13(4)	12(2)
Bashford et al. (2001)	Texas,USA	P=0,003	70/44	48 (69)	40 (91)	17(24)	4 (9)	5 (7)	0 (0)
Grandone et al. (2003)	Italien	P>0,1	77/188	54 (70)	123 (65)	22(29)	63 (34)	1 (1)	2 (1)

PE=Präeklampsie, K=Kontrollgruppe, * C/C und B/C-Genotyp nicht aufgelistet,

Serrano et al.⁵⁹ fanden 2004 keinen signifikanten Zusammenhang von Präeklampsie und dem Intron 4-Polymorphismus, wohl aber zwischen dem Polymorphismus im Exon 7 ($p<0,001$) und dem Präeklampsierisiko und zwischen dem Haplotyp Asp298-786C-4b und dem Präeklampsierisiko ($p=0,001$).

Im einzigen untersuchten europäischen Kollektiv von Grandone et al.⁷¹ fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Es fiel aber auf, dass der homozygote A/A-Genotyp signifikant häufiger im Kollektiv der SIH-Patientinnen als in dem der essentiellen Hypertonikerinnen auftrat ($p<0,05$).

Die mit unserem Kollektiv vergleichbaren kaukasischen Frauenkollektive untersuchten Tempfer et al.⁶⁵ in Bezug auf idiopathische Aborte und Grandone et al.⁷¹ in Bezug auf Präeklampsie, schwangerschaftsinduzierter Hypertonie und essentieller Hypertonie.

Tabelle 13: Genotyphäufigkeit in kaukasischen Frauenkollektiven

Autor (Jahr)	Region/Land	P-Wert	Fallzahl KR/K	Genotyphäufigkeit					
				B/B		A/B		A/A	
				KR n (%)	K	KR	K	KR	K
Tempfer et al. (2001)	Wien/Österreich	P<0,01	105/ 91	66 (63)	68 (75)	39 (37)	22 (24)	0 (0)	1 (1)
Grandone et al. (2003)	Italien	P>0,1	77/188	54 (70)	123 (65)	22 (29)	63 (34)	1 (1)	2 (1)
Eigene Daten (2006) *	Berlin/Deutschland	P=0,935	107/88	69 (65)	63 (72)	34 (32)	23 (26)	2 (2)	2 (2)

KR=Krank: bei Tempfer Frauen mit wiederholten idiopathischen Aborten, bei eigenen Daten und Grandone Präeklampsie, K=Kontrollen, * B/C-Genotyp nicht aufgelistet

Tempfer et al. fanden 2001 eine signifikante Assoziation des heterozygoten A/B-Genotypes mit einem erhöhten Risiko für idiopathische Aborte. Grandone et al. konnten 2003 wie schon erwähnt keinen Unterschied der Genotyphäufigkeiten in den untersuchten Gruppen feststellen.

Unsere Ergebnisse könnten aus unterschiedlichsten Gründen von den anderen vorgestellten differieren.

Die Ergebnisse der Studien zur Genetik der Präeklampsie sind insgesamt inkonstant und widersprüchlich. Sie haben oftmals sehr geringe Fallzahlen (siehe Tabelle 9).

Es existieren verschiedene Definitionen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Dies führt zu unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien.

Brown und Buddle zeigten diese Unterschiede, indem sie 1 183 Frauen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen nach drei verschiedenen internationalen Klassifikationen einordneten. Sie kamen jeweils auf andere Zuordnungshäufigkeiten unter Verwendung der Klassifikationen „Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ [ASSHP], “USA National High Blood Pressure Education Program Working Group” [NHBPEP] und “International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy” [ISSHP].

Die Autoren plädieren für eine einfach zu benutzende standardisierte Klassifikation, welche sicher die Niedrig- und Hochrisikogruppen unterscheidet, den multisystemischen Charakter der Präeklampsie respektiert und nicht die Existenz einer Proteinurie zur Bedingung der Diagnose macht ⁷⁴. Insgesamt ist die Frage der Diagnosestellung problematisch zu betrachten.

Auch die diagnostischen Methoden sind umstritten. Bashford et al. kritisieren, dass das Ergebnis eines Proteinsticks nicht immer mit dem Ergebnis eines 24-h-Sammelurin korreliert ⁷⁰.

In unserer Studie waren sowohl Primi- als auch Multipara eingeschlossen.

Multiparae aber neigen öfter dazu, Präeklampsie als ein Resultat einer zugrundeliegenden medizinischen Störung zu entwickeln. Diese können eine genetische Basis haben oder auch nicht, brechen aber durch die physischen Anforderungen an die Schwangerschaft aus ⁷⁵. Der sogenannten Präeklampsie in einer zweiten oder folgenden Schwangerschaft könnten also leicht ganz andere Pathomechanismen zugrunde liegen.

Werden in der vorliegenden Studie nur die Erstparae unter den Präeklampptikerinnen betrachtet, entspricht die Genotypenverteilung in dieser Gruppe der der Gesamtgruppe der Präeklampptikerinnen.

Bei manchen Patientinnen war der Blutdruck vor der Schwangerschaft nicht bekannt, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass in der Patientinnengruppe auch Frauen mit definitionsgemäß präexistentem Hypertonus eingeschlossen wurden.

Die wenigen retrospektiv eingeschlossenen Frauen mussten sich im Fragebogen an teils lange zurückliegende Ereignisse erinnern.

Als weiterer Einflussfaktor spielen ethnische Variationen in die Interpretation von Assoziationsstudien mit ein ⁷⁶.

Mehrere Studien zeigen relativ große interethnische Differenzen in der Genotyphäufigkeit des Intron 4 des eNOS-Gens ^{77,78}.

Ein ethnischer Mix verdünnt den genetischen Effekt. Dieser wäre leichter zu entdecken, wenn Familien anstatt der Gesamtpopulation betrachtet werden ⁷⁰.

Die ethnische Zuordnung in dieser Studie ist nicht immer eindeutig, da die Angabe der Staatsbürgerschaft und des Geburtslandes in den Krankenakten noch keine eindeutige ethnische Bestimmung zulassen. Bei den meisten Patientinnen wurde keine Angabe zur Herkunft von Mutter und Vater gefunden. Aber auch die Betrachtung der Genotypenverteilung getrennt nach Herkunft (Deutsche, Türkinnen und andere Nationalitäten) zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung, wobei sowohl Deutsche als auch Türkinnen als Kaukasierinnen betrachtet werden und somit die unterschiedliche Herkunft in dieser Studie vernachlässigt werden kann.

Da es keine veröffentlichten deutschen oder türkischen Studien zur Häufigkeit des beschriebenen Polymorphismus bei Präeklampsie oder schwangerschaftsinduzierter Hypertonie gibt, kann nur die Häufigkeitsverteilung der gesunden türkischen oder deutschen Frauen in dieser Studie mit denen anderer Studien verglichen werden, wobei in den meisten anderen Studien sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen waren und es keine Aufteilung der eventuell verschiedenen Ethnien gab.

Akar et al. ³⁴ beschreiben die Allelfrequenz des A-Allels bei 95 gesunden Türken und Türkinnen mit 0,1368. Die Allelfrequenz des A-Allels bei den 20 gesunden Türkinnen der hier vorgestellten Studie beträgt 0,1.

In einer großen Studie von Sigusch et al. ²⁷ in Ostdeutschland beträgt die Häufigkeit des heterozygoten A/B-Genotyps 27,8 % bei Gesunden, die des homozygoten A/A-Genotyps 2,7 %. Die Allelfrequenz des A-Allels beträgt 0,167.

In einer großen Studie von Gardemann et al.²⁵ beträgt die Häufigkeit des heterozygoten A/B-Genotyps unter 528 gesunden Deutschen 27,3 %, die des homozygoten A/A-Genotyps 2,5 %, die Allelfrequenz des A-Allels 0,16.

In der hier vorgestellten Studie beträgt die Häufigkeit des heterozygoten A/B-Genotyps bei gesunden deutschen Frauen 26%, die des homozygoten A/A-Genotyps 2%. Die Allelfrequenz des A-Allels beträgt 0,15.

Tempfer et al.⁶⁵ beschreiben bei gesunden österreichischen Frauen eine Häufigkeit des heterozygoten A/B-Genotyps von 24% und des homozygoten A/A-Genotyps von 1%. Die Allelfrequenz des A-Allels beträgt 0,13.

5.2 Problem der genetischen Pathogenese

Es ist schwierig, der Präeklampsie als multifaktorieller Krankheit eine Pathogenese zuzuordnen. Den Anteil der Genetik an der Pathogenese schätzen viele Forscher unterschiedlich ein.

Obwohl genetische Aspekte die Entwicklung der Präeklampsie beeinflussen, sind sich viele Forscher einig, dass sie nicht die Hauptantwort auf unsere Frage nach den Pathomechanismen der Krankheit zu sein scheinen.

Präeklampsie hat eine partiell genetische Basis, aber die Frage nach den involvierten Genen bleibt ungelöst⁵⁹. Das Wiederholungsrisikos bei Zwillingen ist sehr gering. So erklärt wohl eher ein Modell verschiedener Kandidatengene mit geringem bis moderatem Einfluss die genetische Suszeptibilität für Präeklampsie⁷⁹.

Cnatingius et al. (2004) wiederum bestätigten in einer zehnjährigen schwedischen Studie, dass genetische Faktoren mehr als die Hälfte der Verantwortung für die Ausbildung der Präeklampsie übernehmen, wobei maternale Gene mehr Einfluss haben als fetal-plazentare Gene⁸⁰.

Die Schwierigkeit aber bleibt es, diese Kandidatengene zu entdecken.

Nach Roberts ist eine komplette Genomstudie („whole-genome linkage study“) der beste Weg, um Gene zu identifizieren, welche eine Anfälligkeit b.z.w. Empfindlichkeit für eine bestimmte Krankheit bewirken⁸¹. Die vorliegenden Genomstudien für Präeklampsie sind aber inkonsistent.

So gibt es mehrere Genomstudien für Präeklampsie, wobei zwei den eNOS-Genlocus bei schottischen, irischen und australischen Familien positiv mit Präeklampsie assoziierten^{82,83}.

Zwei weitere Studien aus Australien und den Niederlanden konnten keine Verbindung herstellen^{84,85}. Andere Studien assoziierten das Chromosom 2 mit Präeklampsie^{86,8} in Island, Australien und Neuseeland, was in einer niederländischen Studie von 2001 nicht bestätigt werden konnte⁸⁷.

Harrison et al. postulierten in einer australischen Studie eine Kandidatenregion auf dem langen Arm des Chromosom 4 ⁸⁸.

Sandrim et al. (2005) halten zumindest Assoziationsstudien basierend auf Haplotypen für informationsreicher als Studien, welche nur auf einem Polymorphismus beruhen. Sie beobachteten keine Unterschiede der Häufigkeiten von Genotypen und Allelen bei drei häufigen eNOS-Polymorphismen (T-786C im Promotor, Glu298Asp im Exon 7 und VNTR im Intron 4) bei kaukasischstämmigen Hypertonikern oder Gesunden und beim Vergleich zwischen afro-amerikanischen Hypertonikern und Gesunden. Sie entdeckten aber zwei protektive Haplotypen in beiden Bevölkerungsgruppen und einen Haplotyp, welcher mit Bluthochdruck bei Kaukasischstämmigen in einem nordamerikanischen Kollektiv assoziiert ist ⁸⁹.

Metzger et al. fanden keine Assoziationen dieser einzelnen eNOS-Polymorphismen mit der NOx-Plasmakonzentration bei gesunden Männern, wohl aber einen spezifischen Haplotyp „C-4b-Glu“, welcher mit erniedrigten NOx-Konzentrationen verbunden war ⁶³.

In der „Genetics of Preeclampsia“ (GOPEC)-Studie ⁹⁰ wurden 675 Frauen mit Präeklampsie und ihre Familien genotypisiert. Dabei wurden 28 SNP in sieben Genen (AGT, AGTR1, AGTR2, F5, MTHFR, NOS3, TNF) näher betrachtet.

Im eNOS-Gen wurden SNP im Promotor, im Intron 2, im Exon 7, im Intron 11 und Intron 19 untersucht. Keiner dieser SNP, weder im eNOS-Gen noch in den anderen Genen, und auch keiner der Haplotypen war assoziiert mit einem erhöhten Präeklampsierisiko.

Die Frage ist jedoch, ob mit einer Assoziationsstudie jemals genetische Determinanten einer komplexen Krankheit erfasst werden.

Colhoun et al. behaupten, dass Gene im Allgemeinen nicht in einer einfachen additiven Art und Weise, sondern durch komplexe Netzwerke mit Gen-Gen-Interaktionen und Gen-Umwelt-Interaktionen wirken, so dass Assoziationsversuche immer hoffnungslos einfach und reduziert sein werden ⁷⁹. Wenn viele krankheitsverursachende Allele in einem Gen vorhanden sind (Allel-Heterogenität), werden Markerstudien wenig Kraft haben, Assoziationen mit Krankheiten zu erkennen ⁹¹. Außerdem bleibt bei jeder Assoziation immer noch die Frage nach den funktionellen Konsequenzen einer genetischen Variation ⁹².

Gerade weil es aber im Moment kaum eine kausale Therapie der Präeklampsie gibt, muss umso größeres Augenmerk auf die Prädiktion von Risikoschwangeren und die Prävention der Erkrankung gelegt werden.

5.3 Prädiktion von Präeklampsie

5.3.1 Doppler-Ultraschall

Der Doppler-Ultraschall ist eine nützliche Methode zur Beurteilung der Geschwindigkeit des arteriellen uterinen Blutflusses im zweiten Trimester der Schwangerschaft. Eine abnormale Flußkurve ist charakterisiert durch einen erhöhten Widerstand (hoher Resistance-Index RI und Pulsatility-Index PI) oder einen frühen diastolischen Notch (uni- oder bilateral) ⁹³.

Aktuelle Daten unterstützen die Anwendung des Ultraschall-Dopplers als Routine-Screening auf Präeklampsie bei schwangeren Frauen nicht ⁹⁴.

Laut Dekker et al. ⁹⁵ könnten Frauen einer definierten Hochrisikogruppe von der Anwendung des uterinen Dopplers profitieren, wenn eine effektive Behandlung vorhanden wäre.

Chien et al. schlossen 27 Studien (n=12 994) in ihre Übersichtsarbeit ein und schlussfolgerten, dass der Doppler der uterinen Arterien als Screening nur begrenzten Wert hat und in einer definierten Zeitspanne der Schwangerschaft (16.-24. SSW) untersucht werden muss ⁹³, da die physiologische Trophoblasteninvasion der uterinen Spiralarterien in der 14.-16. SSW stattfindet. Eine fehlerhafte Invasion könnte eine Präeklampsie auslösen.

Die Entdeckung eines Risikos für Präeklampsie erst in der Mitte der Schwangerschaft aber ist schon zu spät sein für eine prophylaktische Behandlung. Um den Beginn einer Präeklampsie zu verhüten oder zumindest zu verzögern, sollte eine Aspirinbehandlung vielleicht vor der Vollendung der Implantation und Trophoblasteninvasion begonnen werden. Es könnte also wichtig sein, mit der Behandlung vor der 12.-16. SSW zu beginnen ⁹⁶.

Da aber der Dopplerultraschall erst nach der 16. SSW angewandt werden kann, könnte ein prägravidem genetischer Test auf „Risikogene“ hier eine bessere Prävention der Präeklampsie bei schon frühzeitig möglicher Prädiktion gewährleisten.

5.3.2 Kombinationsteste

In einer WHO-Übersichtsarbeit über das Screening ⁹⁴ fand sich 2004 kein geeigneter klinischer Test um Präeklampsie vorherzusagen. Immer größeres Interesse besteht an Kombinationstesten, z.B. bestehend aus dem Plasminogen Aktivator Inhibitor (PAI-1/PAI-2)-Verhältnis, dem

Leptinwert und dem Plazentawachstumsfaktor⁹⁷. Die vorliegenden Daten sind insgesamt noch gering. Der ideale prädiktive Test für Präeklampsie sollte einfach sein, schnell, preisgünstig, reproduzierbar, nichtinvasiv und leicht auch in der Frühschwangerschaft anzuwenden sein, um therapeutische Interventionen, wenn sie vorhanden sind, zu erlauben⁹⁴.

Walther et al. veröffentlichten vor kurzem eine Studie über ein kombiniertes Testverfahren, welches wohl zur Zeit die effektivste und früheste Vorhersage der Präeklampsie ermöglicht. Sie kombinierten die Analyse von Herzfrequenz-, Blutdruckvariabilität und Baroreflexsensitivität mit der Doppleruntersuchung der uterinen Arterien und erreichten eine positive prädiktive Genauigkeit von 71,4 %⁹⁸.

5.3.3 Genetische Marker

Eignet sich ein genetischer Polymorphismus als Screeningmarker, als prädiktiver Marker?

Die Identifikation von Genen, welche verantwortlich sind für ein erhöhtes Präeklampsierisiko in der Schwangerschaft, sollte Möglichkeiten zur frühen Detektion und möglicher individuell optimierter Therapie eröffnen⁹⁹.

Ein großer Vorteil eines genetischen Markers besteht darin, dass dieser vor jeder Schwangerschaft zu diagnostizieren ist.

Somit könnte man Frauen, z.B. aus Hochrisikofamilien vor oder zu Beginn der Schwangerschaft identifizieren, überwachen und -soweit möglich- rechtzeitig präventiv behandeln.

5.4 Prävention

5.4.1 Aspirin

Die Hypothese, dass antithrombozytäre Substanzen wie gering dosiertes Aspirin die Präeklampsie verhüten könnten, wurde in vielen randomisierten Studien getestet.

Kontroverse Ergebnisse wurden beobachtet.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2005 werden 22 Studien mit insgesamt über 33 000 Frauen ausgewertet. Dabei hat gering dosiertes Aspirin (50-150 mg/d, ab dem ersten oder zweiten Trimester) keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Inzidenz der Präeklampsie in der Gruppe der Frauen mit einem geringen Risiko, aber einen geringen in der Hochrisikogruppe. Die wichtigsten Einschlusskriterien in diese Gruppe waren dabei: vorangegangene Präeklampsie, vorbestehende Erkrankungen, Mehrlingsschwangerschaften, abnormale Doppler-

Untersuchungen (z.B. PI>95.Perzentile oder bilateraler Notch oder RI>95%), ein positiver Rollover-Test oder ein positiver Angiotensin-II-Sensitivitätstest ¹⁰⁰.

Caritis et al. stellten in ihrer Studie mit insgesamt über 2 500 Schwangeren schon zuvor fest, dass Aspirin weder die Inzidenz der Präeklampsie signifikant reduziert noch die perinatale Prognose bei schwangeren Frauen der Hochrisikogruppe verbessert. Diese Aspirin-Prophylaxe war nicht assoziiert mit etwaigen unerwünschten, nachteiligen Konsequenzen, weder für die Mutter, noch für das Neugeborene ¹⁰¹.

Duley et al. fassten 51 Studien mit insgesamt 36 500 Frauen in einer Cochrane-Übersichtsarbeit zusammen. Sie schlussfolgerten, dass Thrombozytenaggregationshemmer, meist niedrig dosiertes Aspirin, einen geringen bis moderaten Nutzen bei der Prävention der Präeklampsie haben und fanden vielversprechende Hinweise, dass höhere Dosen von Aspirin noch effektiver sein könnten. Die Benutzung höherer Dosierungen müsste aber sorgfältig evaluiert werden, da höhere Dosierungen auch stärkere Nebenwirkungen hervorrufen könnten ⁹⁶.

5.4.2 Calcium

In einer multizentrischen, Plazebo-kontrollierten randomisierten Studie zeigt die Einnahme von 2 g Calcium täglich keinen Einfluss auf das Risiko für Präeklampsie oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie ¹⁰².

5.4.3 Antioxidantien

Auch Antioxidantien wie Vitamin E und C zeigten keine Risikoreduktion ¹⁰³. In einer Cochrane-Übersichtsarbeit mit 6 082 Frauen wiederum scheinen Antioxidantien das Risiko für Präeklampsie und auch das Risiko der Geburt eines Small-for-gestational-age-Babies (SGA) zu verringern. Die Frühgeburtswahrscheinlichkeit scheint sich zu erhöhen ¹⁰⁴. Die Ergebnisse einer 2006 veröffentlichten randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studie (VIP trial) zum Gebrauch von Vitamin C (1 000mg/d) und Vitamin E (400 IU/d) aber machen deutlich, dass es keine Risikoreduktion gibt, aber die Rate von Babies mit geringem Geburtsgewicht und schlechtem Nabelschnur-pH-Wert signifikant ansteigt ¹⁰⁵.

5.5 Therapie der Präeklampsie

Die einzige im Moment verfügbare kausale Therapie ist die Entbindung, welche in Abhängigkeit vom Zustand von Mutter und Kind vaginal oder per Sektio erfolgen sollte.

Ansonsten beschränkt sie sich auf die symptomatisch-antihypertensive Therapie, wobei die Mittel der Wahl lange Zeit alpha-Methyldopa und Dihydralazin waren. Heutzutage werden auch neuere Arzneimittel, insbesondere Betablocker, eingesetzt. Generell sind diese Medikamente, auch bei oraler Applikation, nicht ohne Nebenwirkungen auf Mutter und Kind. Vor allem bei einer abrupten Blutdrucksenkung kann es zu verminderter uteroplazentarer Perfusion mit negativen Auswirkungen auf den Fetus bis hin zu iatrogenen intrauterinen Sauerstoffmangelversorgungen kommen¹⁰⁶.

Magnesium wird zur Vermeidung von Krampfanfällen eingesetzt. In einer großen Übersichtsarbeit von 2002 halbierte die Magnesiumsulfat-Behandlung das Risiko für Eklampsie und reduzierte wahrscheinlich die mütterliche Mortalität, wobei es keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufwies¹⁰⁷.

Die Plasmavolumenexpansion (250ml 6% HES 2-mal/d+NaCl) während der Behandlung einer Präeklampsie verbessert nicht das fetale und maternale Outcome¹⁰⁸.

5.6 Langzeitprognose für Mütter und Kinder

Frauen, die an hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen leiden, haben ein signifikant höheres Risiko, in späteren Jahren an Bluthochdruck zu erkranken. Dieses Risiko ist für Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie größer als für Frauen mit Präeklampsie. Frauen mit Eklampsie haben kein erhöhtes Erkrankungsrisiko. Frauen mit normotensiven Schwangerschaften wiederum haben ein geringeres Risiko als die Normalbevölkerung, später an Bluthochdruck zu erkranken¹⁰⁹. Das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit^{110,111} und die Langzeitmortalität^{112,113} ist höher bei Frauen, die eine präeklampsische Schwangerschaft hatten. Ein erhöhtes Schlaganfallrisiko wird ebenfalls mit einer Präeklampsieanamnese assoziiert¹¹⁴. Bislang ist unklar, ob es kausale Zusammenhänge zwischen den Krankheiten gibt oder ob die Koinzidenz auf denselben Risikofaktoren beruht.

Eine frühzeitige suffiziente Überwachung und gegebenenfalls Therapie der betroffenen Frauen würde helfen, Spätfolgen der Gefäßerkrankungen zu verhindern oder zumindest zu reduzieren.

Auch Babys, die in einer präeklampsischen Schwangerschaft geboren werden, haben zum Teil mit schweren Folgen zu kämpfen. Sind diese Babys wachstumsretardiert (IUGR), so haben sie auch als Erwachsene ein höheres Risiko, zu klein und leicht zu sein. Sie haben ein erhöhtes Risiko an Diabetes, Hypertonie und kardiovaskulären Krankheiten zu leiden^{115, 116} und in ihrer neuropsychologischen Entwicklung eingeschränkt zu sein¹¹⁷.

Junge Männer, welche zu früh geboren wurden, haben ein erhöhtes Risiko für Bluthochdruck ¹¹⁸.

5.7 Ausblick

Die Inzidenz von hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft wird in der Zukunft nicht sinken. Frauen gebären später, vor allem immer später das erste Kind. In Deutschland gebären Frauen das erste Kind mit durchschnittlich 29,6 Jahren. Die meisten Kinder wurden im Jahr 2004 von 30 bis 34-jährigen Müttern geboren (31%). Die Zahl der 35 bis 39-jährigen Gebärenden stieg von 8% im Jahre 1991 auf 19% im Jahre 2004 ¹¹⁹.

Auch Frauen mit chronischen Krankheiten wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Autoimmunerkrankungen werden heutzutage schwanger bei immer besseren geburtshilflichen Betreuungsmöglichkeiten. Der durchschnittliche BMI (Frauen: 24,7 kg/m² im Jahr 2003) ist hoch und die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ist weltweit und in allen Altersgruppen ansteigend. In der Altersgruppe 30 bis 34 Jahre hatten 19,3% der Frauen in Deutschland Übergewicht (lt. WHO BMI>25 kg/m²), bei den 35 bis 39-jährigen sogar 20,4%. Jede fünfte Frau ist Raucherin ¹¹⁹. Die Häufigkeit von Mehrlingsgeburten steigt durch eine grössere Anzahl an In-vitro-Fertilisationen (IVF). So betrug der Anteil an Zwillingsgeburten bei den IVF-Geburten im Jahr 2003 in Deutschland 22,5 %, bei den intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen 20,9 % ¹²⁰. Durch all diese Entwicklungen erhöht sich die Anzahl der Frauen im gebärfähigen Alter mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie.

Dadurch wird die Bedeutung der Entwicklung einer suffizienten Prädiktion, Prävention und Therapie der Präeklampsie deutlich, welche nur möglich sein wird nach der Erforschung der komplexen pathogenetischen Vorgänge bei der Präeklampsie.

Erst in ein paar Jahren werden die therapeutischen Implikationen der genetischen Variationen des eNOS-Gens und die Bedeutung von NO bei Hypertonus und Präeklampsie vollständig entdeckt sein. Es besteht Potential in diesem Bereich und die Herstellung von endothelspezifischen Medikamenten könnte ein neuer Angriffspunkt sein.

Wenn durch in der Einleitung beschriebene Alterationen im eNOS-Gen der NO-Gehalt des Blutes zu gering ist, könnten einfache Dinge wie die Einnahme von Arginin oder eine NO-Donatoren-Therapie wie bei KHK bei Frauen mit spezifischen Genotypen auch bei Präeklampsie nützlich sein. Da NO eine extrem kurzlebige Substanz mit einer Halbwertszeit von 3 Sekunden ist, muss sie pharmakologisch in Form von NO-Donatoren zugefügt werden.

Die wichtigsten Substanzen hierbei sind Glyceroltrinitrat (GTN), Isosorbiddinitrat (ISDN), Isosorbidmononitrat (ISMN) und S-Nitrosoglutathion (GSNO).

Bis 1999 waren nach Beinder und Mohaupt¹²⁵ keine Untersuchungen beschrieben, die NO-Donatoren zur Therapie prospektiv randomisiert oder in kontrollierten Studien untersucht hatten. Die nachfolgenden Studien zur Behandlung von Präeklamptikerinnen mit L-Arginin, ISDN oder Glyceroltrinitrat transdermal, per os oder i.v. lieferten widersprüchliche Ergebnisse^{121,122,123,124}.

Auch zur Prophylaxe der Präeklampsie mit NO-Donatoren liegen bisher nur wenige, wenn auch vielversprechende Untersuchungen vor¹²⁵.

Nach Förstermann und Münzel könnte es aufgrund der Pathophysiologie zumindest bei Gefäßerkrankungen mehrere klinische Möglichkeiten geben, die eNOS-Funktion wiederherzustellen. Das beinhaltet die intraarterielle Infusion des eNOS-Kofaktors BH₄, die Gabe von Folsäure und die Infusion von hohen Dosen von Vitamin C¹²⁶.

Mehr Einblicke in den Krankheitsprozess wird auch die Untersuchung der Kombination der eNOS-Variationen mit anderen relevanten Genen bieten⁹².

Abschliessend lässt sich sagen, dass der sich andeutende Unterschied in unserem kaukasischen Kollektiv -sowohl im deutschen als auch im türkischen- zu gering ist für eine statistische Signifikanz. In einer erneuten Studie müsste eine deutlich größere Fallzahl eingeschlossen werden. Nur eine große multizentrische Studie würde die erforderliche Fallzahl an Patientinnen sichern, um die in dieser Studie festgestellte Tendenz bestätigen zu können. Ob die Beteiligung des eNOS-Gens an der Pathogenese weiter in Form von Assoziationsstudien untersucht werden sollte, ist fraglich, da immer klarer wird, dass ein Polymorphismus im eNOS-Gen allein nicht für die Entwicklung einer Präeklampsie verantwortlich ist. Unstrittig aber ist, dass die wahrscheinliche Beteiligung des eNOS-Gens, ob über genetische und/oder über biochemische Wege, hoffnungsvolle therapeutische Optionen eröffnet.