

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Vergleich der Genotyphäufigkeiten

Der Genotyp von 238 an der Studie teilnehmenden Frauen wurde bestimmt. Dafür wurde DNA aus dem venösen EDTA-Blut der Frauen extrahiert. Mittels PCR und spezifischen Primern wurde das Intron 4 des eNOS-Gens amplifiziert und durch die Gelelektrophorese dargestellt. Dabei konnten durch verschiedene Bandenmuster vier schon beschriebene Genotypen unterschieden werden.

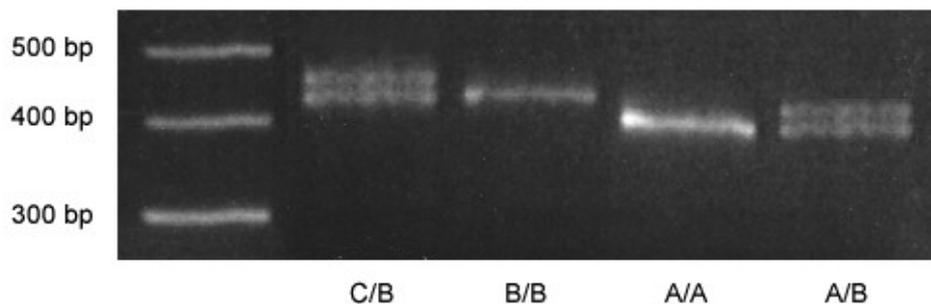


Abbildung 2: Darstellung der Bandenmuster auf 2%-Agarosegel

Von den 238 Frauen erfüllten 106 Patientinnen die Einschlußkriterien für Präeklampsie und 44 für schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. 88 Frauen wurden der Kontrollgruppe zugeordnet.

In der Präeklampsie-Gruppe hatten 69 Patientinnen (65 %) den homozygoten B/B-Genotyp.

Der heterozygote Genotyp, bestehend aus einem A-Allel und einem B-Allel, trat bei 34 Patientinnen (32 %) auf. Der homozygote A/A-Genotyp wurde zweimal, bei 2 % der Patientinnen beobachtet. Bei einer Patientin (1 %) konnte ein B/C-Genotyp, bestehend aus einem 420-bp-Allel und einem 447-bp-Allel, entdeckt werden.

In der Gruppe der Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie hatten 31 der Patientinnen (71%) einen B/B-Genotyp. 12 Patientinnen (27 %) wiesen den heterozygoten A/B-Genotyp auf. Bei einer Patientin (2 %) wurde der Genotyp aus den zwei kürzeren A-Allelen nachgewiesen.

In der Kontrollgruppe hatten 63 (72 %) der Frauen einen B/B-Genotyp und 23 (26 %) einen A/B-Genotyp. 2 (2 %) der Frauen wiesen den homozygoten kurzen Genotyp (A/A) auf.

Der Unterschied in diesen Verteilungen ist nicht signifikant (exakter Test nach Fisher,  $p=0,935$ ) und kann deshalb nur als Tendenz gewertet werden. Auch bei Betrachtung von Präeklamptikerinnen versus Kontrollpatientinnen allein bleibt der Unterschied in der Genotypenverteilung nicht signifikant ( $p=0,71$ ).

Insgesamt wurden 238 Proben untersucht, von denen 163 (69 %) homozygot für das längere B-Allel waren, 69 (29 %) heterozygot für A/B, 5 (2 %) homozygot für das kürzere Allel. Einmal (0,4 %) wurde ein B/C-Genotyp festgestellt. Die insgesamt 476 Allele verteilen sich auf 396 (73 %) B-Allele, 79 (17 %) A-Allele und ein C-Allel (0,2 %).

Es zeigt sich insgesamt eine größere, nicht signifikante, Häufigkeit des heterozygoten A/B-Genotyps bei Frauen mit Präeklampsie im Vergleich zur Kontroll- und zur Bluthochdruckgruppe ( $p=0,949$ ). Auch die Unterschiede in den Genotyphäufigkeiten von gesunden Frauen im Vergleich zu kranken Frauen (PE und SIH zusammen) erreichen keine Signifikanz, auch bei Betrachtung nur der beiden häufigsten Genotypen (B/B, A/B).

Tabelle 5: Angabe der absoluten und prozentualen Genotyphäufigkeiten in den drei beobachteten Gruppen

|                       | eNOS-Genotypen |              |              |              | Total<br>n |
|-----------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|------------|
|                       | B/B<br>n (%)   | A/B<br>n (%) | A/A<br>n (%) | B/C<br>n (%) |            |
| <b>Kontrollgruppe</b> | 63 (72)        | 23 (26)      | 2 (2)        | 0 (0)        | 88         |
| <b>SIH</b>            | 31 (72)        | 12 (27)      | 1 (2)        | 0 (0)        | 44         |
| <b>PE</b>             | 69 (65)        | 34 (32)      | 2 (2)        | 1 (1)        | 106        |
| <b>Gesamt</b>         | 163 (69)       | 69 (29)      | 5 (2)        | 1 (0,4)      | 238        |

SIH=schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, PE=Präeklampsie

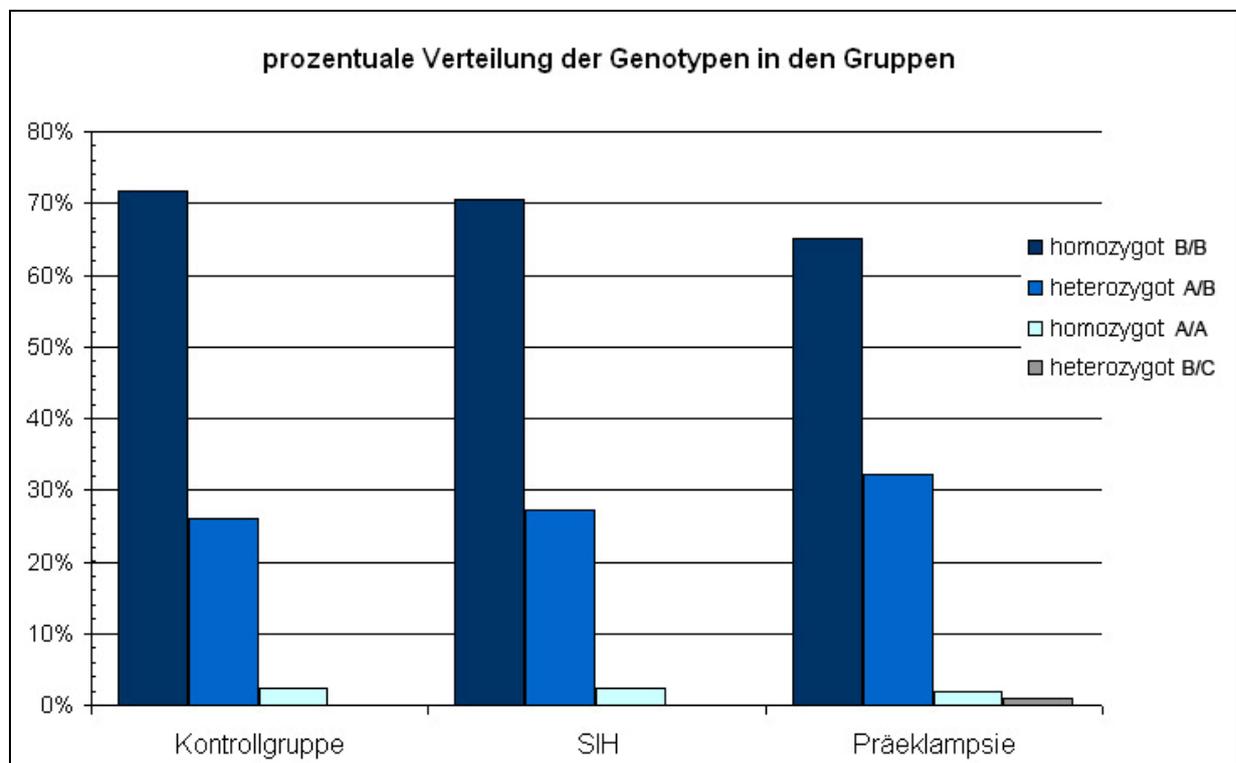


Abbildung 3: Balkendiagramm der Genotypenverteilung

Betrachtet man die Nationalitäten einzeln, fällt auf, dass bei den türkischen Frauen der homozygote B/B-Genotyp insgesamt häufiger vorkommt als bei den deutschen Frauen (77 % versus 68 %).

Dabei haben 80 % der türkischen Frauen der Präeklampsiegruppe diesen Genotyp, während nur 66 % der deutschen Frauen in der Präeklampsiegruppe diesen Genotyp besitzen. Bei 21 % der türkischen und 30 % der deutschen Frauen wurde ein heterozygoter A/B-Genotyp entdeckt, wobei in der türkischen Gruppe 31 % der Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie diesen Genotyp haben, in der deutschen SIH-Gruppe nur 26 %, hier aber deutlich mehr in der Präeklampsie-Gruppe (33 %). Keiner dieser Unterschiede erreicht Signifikanz.

Tabelle 6: Angabe der absoluten und prozentualen Genotyphäufigkeiten in den drei beobachteten Gruppen der deutschen Frauen

|                       | <b>eNOS-Genotypen,<br/>nur deutsche Frauen</b> |                      |                      |                      | Total<br>n |
|-----------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|------------|
|                       | <b>B/B<br/>n (%)</b>                           | <b>A/B<br/>n (%)</b> | <b>A/A<br/>n (%)</b> | <b>B/C<br/>n (%)</b> |            |
| <b>Kontrollgruppe</b> | 38 (72)  | 14 (26)              | 1 (2)                | 0 (0)                | 53         |
| <b>SIH</b>            | 20 (69)  | 8 (26)               | 1 (3)                | 0 (0)                | 29         |
| <b>PE</b>             | 48 (66)  | 24 (33)              | 1 (1)                | 0 (0)                | 73         |
| <b>Gesamt</b>         | 106 (68)                                       | 46 (30)              | 3 (2)                | 0 (0)                | 155        |

SIH=schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, PE=Präeklampsie

Tabelle 7: Angabe der absoluten und prozentualen Genotyphäufigkeiten in den drei beobachteten Gruppen der türkischen Frauen

|                       | <b>eNOS-Genotypen,<br/>nur türkische Frauen</b> |                      |                      |                      | Total<br>n |
|-----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|------------|
|                       | <b>B/B<br/>n (%)</b>                            | <b>A/B<br/>n (%)</b> | <b>A/A<br/>n (%)</b> | <b>B/C<br/>n (%)</b> |            |
| <b>Kontrollgruppe</b> | 16 (80)   | 4 (20)               | 0 (0)                | 0 (0)                | 20         |
| <b>SIH</b>            | 9 (69)  | 4 (33)               | 0 (0)                | 0 (0)                | 13         |
| <b>PE</b>             | 12 (80)   | 2 (13)               | 1 (7)                | 0 (0)                | 15         |
| <b>Gesamt</b>         | 37 (77)   | 10 (21)              | 1 (2)                | 0 (0)                | 48         |

SIH=schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, PE=Präeklampsie



### 4.3 Vergleich der klinischen Daten zwischen den Gruppen

Tabelle 9: klinische Daten im Vergleich Patientinnen/Kontrollgruppe

| Variable   | Fälle<br>n=150    |                  | Kontrollen<br>n=88 (%) | p-<br>Wert |
|--|-------------------|------------------|------------------------|------------|
|  | PE<br>n=106 (%)   | SIH<br>n=44 (%)  |                        |            |
| Raucherinnen                                       | 16/97<br>(17)     | 10/43<br>(23)    | 17/84<br>(20)          | 0,614      |
| Schwangerschaftswochen bei Entbindung <sup>2</sup> | 36,5<br>(6)       | 38<br>(3)        | 39<br>(2)              | <0,001     |
| Alter bei Entbindung <sup>1</sup>                  | 29,2<br>(±6,531)  | 30,8<br>(±5,481) | 30<br>(±5,677)         | 0,303      |
| BMI <sup>1</sup>                                   | 25,48<br>(±5,96)  | 29,05<br>(±8,43) | 23,28<br>(±4,07)       | <0,001     |
| Sectio   | 71/105<br>(68)    | 13/44<br>(22)    | 18/85<br>(21)          | <0,001     |
| Erstpara   | 83/106<br>(78)    | 25/44<br>(57)    | 38/88<br>(43)          | <0,001     |
| Anzahl Geburten <sup>2</sup>                       | 1 (1)             | 1 (1)            | 2 (2)                  | <0,001     |
| Mehrlingsschwangerschaften                         | 6/100 (6)         | 4/40 (9)         | 3/85 (3)               | 0,329      |
| Pathologischer Doppler                             | 33/59 (56)        | 8/26 (31)        | 3/50 (6)               | <0,001     |
| Gewicht des Neugeborenen <sup>1</sup>              | 2361<br>(±1008,1) | 3079<br>(±629,6) | 3327<br>(±597,6)       | <0,001     |
| Nabelarterien-pH <sup>2</sup>                      | 7,27 (0,10)       | 7,25 (0,07)      | 7,26 (0,09)            | 0,875      |
| Nabelarterien-pH< 7,15 <sup>1</sup>                | 10/89 (11)        | 3/43 (7)         | 5/86 (6)               | 0,404      |
| APGAR in der 1.Minute <sup>2</sup>                 | 8 (4)             | 9 (1)            | 9 (0)                  | <0,001     |
| APGAR ≤ 7 in der 1.Minute                          | 42/89 (47)        | 9/43 (21)        | 6/87 (7)               | <0,001     |
| Ethnischer Hintergrund                             |                   |                  |                        |            |
| Deutsch  | 73/106 (69)       | 29/44 (66)       | 53/87 (61)             | 0,082      |
| Türkisch   | 15/106 (14)       | 13/44 (29)       | 20/87 (23)             |            |
| Andere   | 18/106 (17)       | 2/44 (5)         | 14/87 (16)             |            |

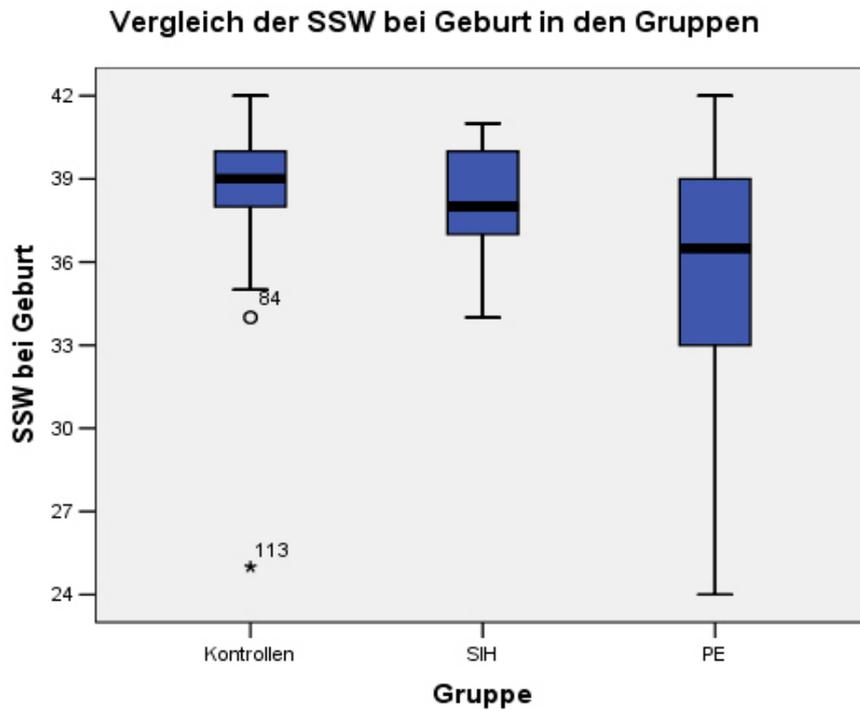
PE=Präeklampsie, SIH=schwangerschaftsinduzierte Hypertension, n=Fallzahl,

<sup>1</sup>= Mittelwertangabe, in Klammern Standardabweichung

<sup>2</sup>= Werte nicht ungefähr normalverteilt, Angabe des Medians, in Klammern Interquartilsbereich

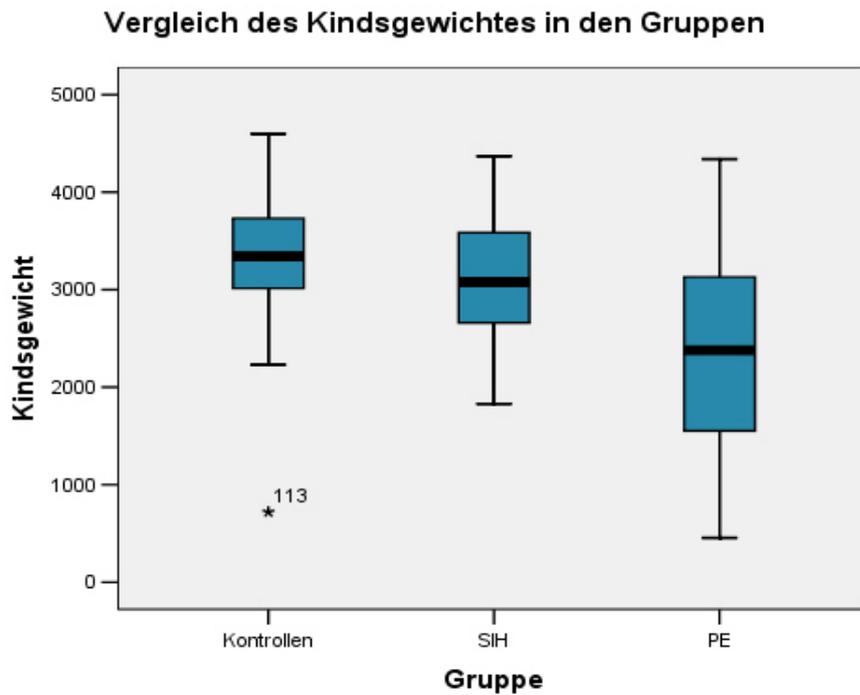
Der Vergleich klinischer Daten (siehe Tabelle 9) zeigt, dass es deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen gibt.

So ist die Schwangerschaftsdauer signifikant kürzer in der Präeklampsiegruppe (36,5 Wochen versus 39 Wochen in der Kontrollgruppe), ( $p < 0,001$ ). Die früheste Geburt erfolgte in der Präeklampsie-Gruppe in der 24. Woche, in der Kontrollgruppe in der 25. Woche.



**Abbildung 5: Vergleich der SSW bei Geburt**

Das Geburtsgewicht der Kinder in der Präeklampsiegruppe ist signifikant geringer, wobei der Unterschied zwischen Präeklampsiegruppe und Kontrollgruppe hier fast 1000g beträgt.



**Abbildung 6: Vergleich des Kindsgewichtes**

Der Nabelarterien-pH unterscheidet sich nicht signifikant ( $p=0,875$ ), wohl aber der APGAR-Wert ( $p<0,001$ ). Während in der Kontrollgruppe von 87 Neugeborenen nur fünf einen APGAR-Wert von 7 und kleiner in der ersten Minute zeigen, sind es in der Präeklampsie-Gruppe 42 von 89, wobei 14 Kinder sogar einen APGAR von drei und kleiner haben, also deutlich asphyktisch sind.

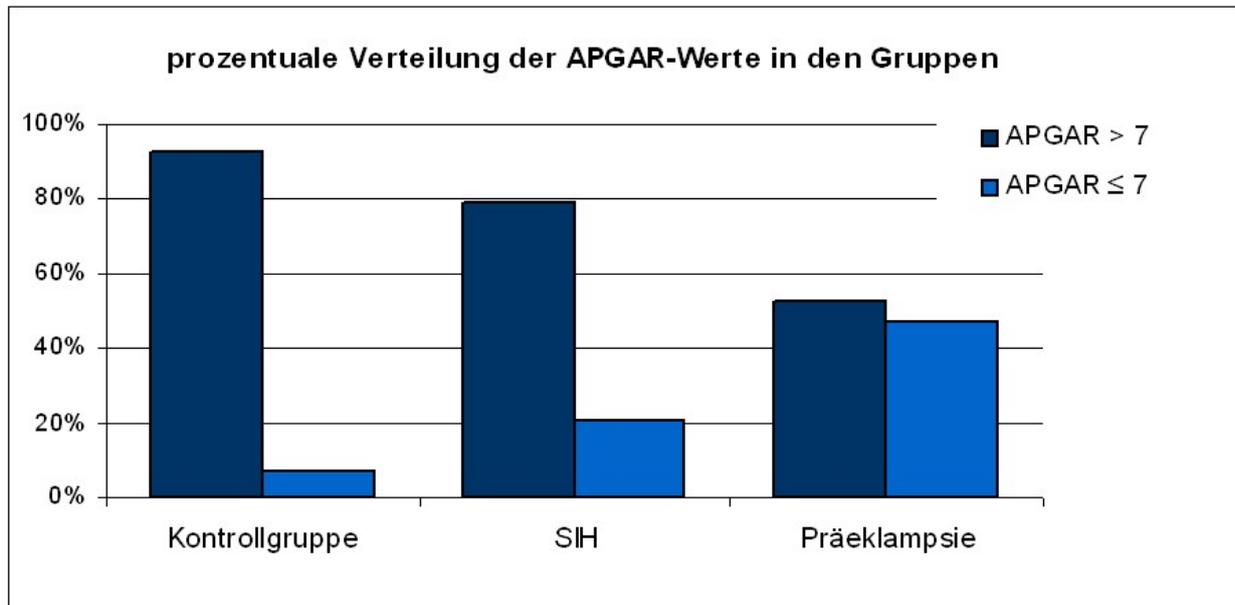
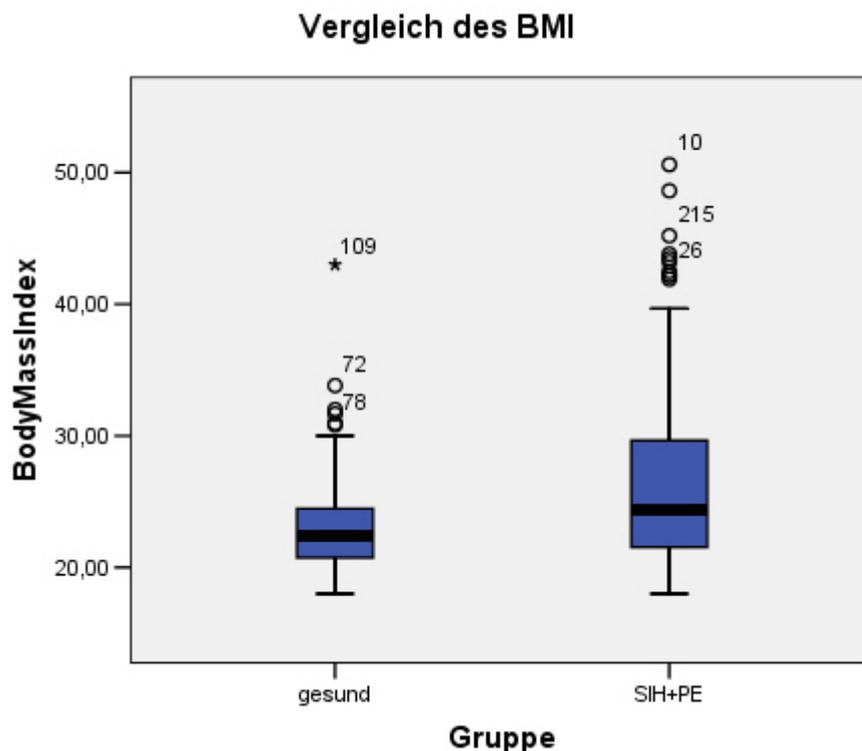


Abbildung 7: Balkendiagramm zur APGAR-Verteilung

Die Sektiohäufigkeit bei den erkrankten Frauen ist signifikant grösser als in der Kontrollgruppe ( $p<0,001$ ). Die meisten Sektionen in der Präeklampsiegruppe wurden wegen eines pathologischen CTG durchgeführt. Die zweithäufigste Indikation war der hohe maternale Blutdruck. In der Kontrollgruppe war eine Sektio am häufigsten indiziert bei mangelndem Progress im Geburtsverlauf, gefolgt von Re-Sektio und Sektio bei Mehrlingsschwangerschaft.

Der pränatale Doppler (fetal und maternal) ist in der Gruppe der Kranken (SIH und PE) signifikant häufiger pathologisch. Während in der Kontrollgruppe nur 6% der Frauen einen pathologischen Doppler aufwiesen, sind es in der Gruppe der erkrankten Frauen 48% ( $p<0,001$ ), wobei am häufigsten der maternale Doppler, also der Doppler der Aa. uterinae, pathologische Indizes aufwies.

Auch der durchschnittliche prägravid BMI ist in beiden erkrankten Gruppen signifikant höher. Hier zeigen sich deutlich höhere Werte bei den Frauen mit schwangerschaftsinduzierter Hypertonie.



**Abbildung 8: Vergleich des BMI zwischen erkrankten und gesunden Frauen**

Vergleicht man die durchschnittliche Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, so nahmen die Frauen in den beiden kranken Gruppen 18 kg ( $\pm 5,53$ ) zu, während das Gewicht der gesunden Frauen nur um 15 kg ( $\pm 8,05$ ) anstieg ( $p < 0,05$ ).

Der nachweisbare Beginn des Bluthochdrucks in beiden erkrankten Gruppen unterscheidet sich nicht signifikant ( $p = 0,359$ ). In der SIH-Gruppe beginnt er nach 34 Wochen ( $34,16 [\pm 5,645]$ ), in der Präeklampsiegruppe nach 33 Wochen ( $33,28 [\pm 4,397]$ ).

Es gab keine signifikanten Unterschiede im Alter der Frauen und in den Rauchgewohnheiten.

Die Präeklampptikerinnen sind signifikant häufiger Erstpara als die gesunden Frauen.

Dies stimmt mit der bekannten Tendenz überein, dass Präeklampsie häufiger in der ersten Schwangerschaft auftritt. Die Genotypenverteilung unter den Erstpara der Präeklampptikerinnen ist nahezu identisch mit der Gesamtgruppe der Präeklampptikerinnen.

Beim Vergleich des Kindsgewichtes zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen ergeben sich Unterschiede. So wiegt das Neugeborene der Raucherinnen im Durchschnitt 2724 g

(±961,4), das der Nichtraucherinnen im Durchschnitt 2940 g (±901,7) (p=0,302). Die Dauer der Schwangerschaft beträgt bei Raucherinnen 37,2 (±3,74) Wochen, bei Nichtraucherinnen 37,6 (±3,48) Wochen (p=0,711). Eine Signifikanz wurde aufgrund der geringen Fallzahl nicht erreicht.

#### 4.4 Vergleich klinischer Daten zwischen den Genotypgruppen

Tabelle 10: Vergleich der 3 Genotypen mit ausgewählten klinischen Daten, C/B-Genotyp nicht beachtet

| Variable   | B/B<br>n=163 (%)   | A/B<br>n=69 (%)    | A/A<br>n=5 (%)   | p-Wert |
|--|--------------------|--------------------|------------------|--------|
| Raucherinnen                                       | 28/153<br>(18)     | 14/66<br>(21)      | 1/5<br>(20)      | 0,971  |
| Schwangerschaftswochen bei Entbindung <sup>2</sup> | 38 (4)             | 38 (4)             | 38 (6)           | 0,971  |
| BMI <sup>2</sup>                                   | 23<br>(6,95)       | 24<br>(7,12)       | 24,5<br>(10)     | 0,678  |
| Sectio   | 71/159<br>(44,7)   | 30/69<br>(43,5)    | 1/5<br>(20)      | 0,748  |
| Gewicht des Neugeborenen in g <sup>1</sup>         | 2824,6<br>(±915,1) | 2931,6<br>(±952,9) | 2884<br>(±783,4) | 0,722  |
| Nabelarterien-pH <sup>1</sup>                      | 7,26<br>(±0,1)     | 7,24<br>(±0,7)     | 7,28<br>(±0,7)   | 0,494  |
| Nabelarterien-pH < 7,15                            | 10/148 (7)         | 8/65 (12)          | 0/5 (0)          | 0,300  |
| Apgar nach der 1. Minute <sup>1</sup>              | 7,8<br>(±2,1)      | 7,97<br>(±2)       | 8,6<br>(±0,9)    | 0,621  |
| Apgar ≤ 7 nach der 1. Minute                       | 44/148<br>(29,7)   | 12/65<br>(18,5)    | 1/5<br>(20)      | 0,198  |
| Beginn des Hypertonus <sup>2</sup>                 | 34,5<br>(8)        | 35<br>(6)          | 36<br>( )        | 0,666  |
| Ethnischer Hintergrund                             |                    |                    |                  |        |
| Deutsch  | 106/163 (65)       | 46/68 (68)         | 3/5(60)          | 0,230  |
| Türkisch   | 37/163 (23)        | 10/68 (14)         | 1/5(20)          |        |
| Andere   | 20/163 (12)        | 12/68 (18)         | 1/5(20)          |        |

<sup>1</sup> = Mittelwertangabe, in Klammern Standardabweichung,

<sup>2</sup> = Werte nicht ungefähr normalverteilt, Angabe des Medians, in Klammern Interquartilsbereich

Beim Vergleich ausgewählter klinischer Daten in den drei Genotypgruppen ohne Berücksichtigung der Zuordnung zu Schwangerschaftspathologien ergeben sich teilweise Unterschiede, welche aber keine Signifikanz erreichen.

So haben von den 48 Türkinen wie schon erwähnt 37 Frauen (77 %) einen B/B-Genotyp und 10 Frauen (21 %) einen heterozygoten A/B-Genotyp, von den 155 deutschen Frauen haben 106 (68 %) einen homozygoten B/B-Genotyp und 46 (29 %) einen heterozygoten A/B-Genotyp.