

## ***Kurzfassung der Promotion***

Michael Schulz  
Dr.med.

### **Jahreszeitliche Abhängigkeit und antioxidative Systeme der Präeklampsie an einem Referenzkrankenhaus in Zimbabwe**

Geboren am 14. November 1969 in Heidelberg  
Abitur am 25. April 1989 in Walldorf  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1991 bis SS 1998  
Physikum am 26. März 1993 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 13. Mai 1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Dr.med. Jürgen Wacker

Trotz intensiver Nachforschungen ist es bisher nicht gelungen, den genauen Pathomechanismus und die Entstehung der Präeklampsie zu klären. Neben Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron System steht auch die Belastung durch oxidativen Streß und die Frage nach dem Zusammenhang zur Ernährung der Schwangeren im Vordergrund.

Eine Jahreszeitliche Abhängigkeit der Inzidenz, die in Zusammenhang mit der Ernährungslage der Frauen liegen kann wurde gehäuft beobachtet. Wir untersuchten deshalb die Häufigkeit der Präeklampsie über einen Zeitraum von vier Jahren im südlichen Zimbabwe an zwei district hospitals. Die Ergebnisse bestätigten unsere Vermutungen. Vornehmlich am Ende der Trockenzeit und in den ersten Monaten der Regenzeit kam es zu einem signifikanten Anstieg der Inzidenz. Auch liegt in dieser Zeit der Wechsel vom kühleren Winter zum deutlich wärmeren Sommer.

Inwieweit die klimatischen Faktoren wie Niederschlag bzw. Luftfeuchtigkeit und Temperatur einen direkten Einfluß auf die Entstehung der Erkrankung haben bleibt fraglich. Ein möglicher Zusammenhang über die Ernährungslage der Frauen ist wahrscheinlich, berücksichtigt man die Lebensumstände in dieser Zeit. Die Mehrzahl der Menschen in diesem Gebiet leben von Subsistenzwirtschaft. Am Ende der Trockenzeit kommt es in diesen niederschlagsarmen Gegenden zu einer Einschränkung der Ernährungsversorgung. Ein Defizit verschiedener Vitamine und anderer Nahrungsbestandteile ist wahrscheinlich, die das Entstehen der Erkrankung begünstigen oder beschleunigen können. Außerdem bedeutet die näherrückende Regenzeit eine erhöhte Arbeitsbelastung für die Frauen, da jetzt die Felder für die neue Anbauperiode vorbereitet werden müssen.

Diese Aspekte können selbstverständlich nicht alleinig für die Entstehung dieser Erkrankung verantwortlich sein, doch sie könnten eine vorbestehende Neigung für diese Erkrankung unterstützen und die Manifestation fördern.

Um einen genaueren Einblick in das System der oxidativ- und antioxidativ wirksamen Stoffe zu bekommen, wurden parallel zwei Protokolle durchgeführt. Das Erste bestand aus einer prospektiven Untersuchung, bei der noch unauffälligen, gesunden schwangeren Frauen Blut entnommen wurde. Vierzehn dieser Frauen entwickelten im weiteren Verlauf ihrer Schwangerschaft eine Präeklampsie, und ihr bereits gewonnenes Blut wurde nach Beendigung der Schwangerschaft zur Analyse herangezogen. Um Vergleichswerte zu besitzen, wurde von einer gematchten, gesunden Kontrollgruppe Schwangerer ebenfalls Blut gewonnen.

Das zweite Protokoll sah vor, bei Schwangeren, die bereits eine manifeste Präeklampsie besaßen Blut zu gewinnen und zu analysieren. Auch zu dieser Gruppe, die aus zwölf Patientinnen bestand, wurde nach den gleichen Kriterien eine Kontrollgruppe gesucht.

In der prospektiven Studie wurden die Parameter Gesamtglutathion im Vollblut und in den Erythrocyten, Glutathionperoxidase in den Erythrocyten und der totale antioxidative Status bestimmt. Für das zweite Protokoll war nur eine Bestimmung des totalen, antioxidativen Status vorgesehen.

Die Ergebnisse der prospektiven Studie weisen darauf hin, daß bereits vor klinischer Manifestation der Erkrankung Veränderungen im antioxidativen Stoffwechsel ablaufen. Wir konnten nachweisen, daß sowohl die Gesamtglutathionkonzentration im Vollblut als auch in den Erythrocyten in der Patientengruppe signifikant niedriger ist, als in der Kontrollgruppe. Diese Beobachtung legt den Verdacht nahe, daß es zu einem Verbrauch dieses wichtigen, intrazellulären Antioxidans vor Symptomentwicklung kommt. Die Glutathionkonzentration in den Erythrocyten war weniger deutlich, aber immer noch signifikant reduziert. Die Plasmareserven des Glutathion werden also zuerst aufgebraucht, bevor erythrocytäres Glutathion oxidiert wird.

Bei der Glutathionperoxidaseaktivität und dem totalen, antioxidativen Status ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Offensichtlich handelt es sich bei Glutathion um einen sensiblen Parameter, der frühzeitig auf die Einwirkung von oxidativem Streß reagiert.

Im zweiten Protokoll fanden wir eine deutlich signifikante Erhöhung des totalen, antioxidativen Status in der präeklampsischen Gruppe. Dies wurde auch bereits von anderen Autoren berichtet und deutet darauf hin, daß bei manifester Erkrankung sich der Körper in einem Zustand befindet, in dem die antioxidativ wirksamen Plasmabestandteile im Sinne einer kompensatorischen Reaktion erhöht sind. Eine solche Reaktion des Stoffwechsels wurde auch bereits bei anderen Erkrankungen beschrieben. Es muß aber berücksichtigt werden, daß der antioxidative Status oft durch erhöhte Harnsäurewerte und andere Plasmabestandteile bestimmt wird, und unklar ist, inwieweit diese Stoffe in vivo bei der Lipidperoxidation, die in der fettlösliche Phase abläuft, in der Lage sind diese Oxidierung zu verhindern.