

Ladislav Knazko-Wüst
Dr. med.

Endothelin als Biomarker für hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft und fetale Wachstumsretardierung.

Geboren am 08.01.1976 in Pressburg / Slowakei
Staatsexamen am 16.11.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Christof Sohn

Eine immer wieder auftretende Komplikation in der Schwangerschaft ist die Blutdruckerhöhung (HES). Zahlreiche Studien haben versucht Parameter zu finden, die als mögliche Indikatoren für die Entstehung von Gestosen verwendet werden können. Der Pathomechanismus der Erkrankung ist jedoch bis heute nicht eindeutig geklärt. Zweifelsfrei gibt es eine hohe Korrelation zwischen niedrigem Geburtsgewicht bzw. Mangelentwicklung von Neugeborenen und HES. Weil die Wachstumsretardierung aber nicht allein durch erhöhten Blutdruck während der Schwangerschaft erklärt werden kann, untersuchten wir eine Reihe von inneren und äußeren Faktoren bei den Müttern, um deren Tauglichkeit als Prognosewerte zu prüfen.

Zusätzlich zur klinischen Diagnose Hypertonus nahmen wir den Laborwert ET-1 im Serum der Frauen in unsere intensivere Beobachtung mit auf. Der direkte Endothelzellaktivator kann unserer Ansicht nach eine große Rolle bei der Entstehung von Wachstumsretardierungen spielen. Außerdem kann er bereits erhöht sein, noch bevor man die klinische Diagnose eines Blutdruckanstiegs stellen kann. Die Häufigkeit der HES in den westlichen Industrienationen beträgt etwa 10-20 % aller Schwangerschaften. Bei uns war der Anteil 15 %. Im Vergleich dazu hatten aber 23 % des Gesamtkollektivs unserer Studie einen erhöhten ET-1-Wert ($p < 0,05$), was unsere Vermutung bestätigt. ET-1 kann schon vor Entstehung der Hypertonie einen Hinweis auf Endothelzellschädigung und eine daraus resultierende plazentare Unterversorgung liefern. In der Kontrollgruppe waren lediglich in 5 % der Fälle erhöhte ET-1-Werte zu beobachten. In den IUGR- Gruppen waren es dagegen 92 % bei HES und 18 % bei Müttern ohne Hypertonie ($p = 0,005$). Die Kombination von HES und erhöhten ET-1-Werten führte bei unserer Studie in 100 % zu einer kindlichen Wachstumsretardierung.

Betrachtet man den Anteil der Retardierungen ohne HES, so stellt sich die Frage nach anderen Faktoren, welche auch ohne Blutdruckanstieg für ein negatives „fetal outcome“ verantwortlich gemacht werden können. Wir untersuchten weiterhin die Entzündungsparameter CRP im mütterlichen Serum und IL-6 bei den Kindern. Die CRP-Werte zeigten aber keinen signifikanten Unterschied zwischen IUGR und Kontrolle ($p = 0,09$). Auch die IL-6-Werte bei den Neugeborenen zeigten keinen signifikanten Unterschied. Ein relevanter Einfluss von Entzündungen auf die Entwicklung des Kindes im letzten SS-Drittel konnte somit ausgeschlossen werden. Die Relevanz im 1. oder 2. SS-Drittel müsste aber noch durch weitere Untersuchungen im entsprechenden SS-Abschnitt geklärt werden.

Ein Zusammenhang zwischen mütterlichem Alter und fetalem Wachstumsdefizit konnte bei Schwangerschaften ohne Hypertonie nicht festgestellt werden, wohl aber im HES- Kollektiv. Hier konnten wir zwei Häufigkeitsgipfel feststellen. Eine Ansammlung bei ≤ 25 J. und eine bei ≥ 35 J. Dies ist jedoch nur als Tendenz zu sehen, da ein Signifikanzniveau, wohl aufgrund der niedrigen Fallzahl, nicht ganz erreicht wurde ($p < 0,1$).

Bei Betrachtung der Parität konnten wir ein signifikant häufigeres ($p < 0,05$) Auftreten von Erstpara beim HES- Kollektiv (83 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (53 %). Bei

den Müttern ohne HES gab es ebenfalls tendenziell mehr Primipara (68 %), der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,3$).

Die Beziehung des Gestationsalters zum Vorhandensein einer HES lässt erkennen, dass Frühgeburten signifikant häufiger bei Gestosen auftreten (83 %) und dann auch größtenteils zu einem zu niedrigen Gewicht führen. Der hohe Anteil der Frühgeburtlichkeit der Risikogruppen bei HES, könnte zum Teil durch eine „prophylaktische Geburtseinleitung“ bedingt sein, um einer drohenden Asphyxie des Kindes im weiteren Krankheitsverlauf vorzubeugen. Dies sehen wir aber nicht als Hauptgrund für das niedrigere Gestationsalter der Kinder von Müttern mit HES, sondern eher als eine Bestätigung der erkennbaren Tendenz der Mangelentwicklung bei Hypertonie in der SS. Ähnlich verhält es sich bei Betrachtung der Geburtsmodi, wo es bei der IUGR-Gruppe signifikant häufiger zur Schnittentbindung kommt als in der Kontrollgruppe ($p<0,05$). Die erhöhte Sectiorate des Gesamtkollektivs, lässt sich damit erklären, dass es sich um Patientinnen einer Universitätsklinik handelt, die schon im Voraus einer signifikanten Vorselektion unterzogen wurden.

Ein schlechter Dopplerbefund korrelierte mit sehr hoher Signifikanz mit einem schlechteren fetalen Outcome ($p=0,005$). In der Gruppe mit HES hatten 83 % aller Kinder pathologische Doppler-Werte. Bei der Kontrolle dagegen nur 5 %. Weiter können wir aussagen, dass es eine Aufsummierung von Risikofaktoren gibt. IUGR allein, ergibt 50 % pathologischer Doppler. Gekoppelt an HES sind aber schon 83 % der Befunde pathologisch.

Eine ebenfalls hohe Treffsicherheit zeigte das Prüfkriterium Fruchtwassermenge. In der Gruppe wachstumsretardierter Kinder gab es in 60 % der Fälle ein Oligohydramnion. In der Kontrollgruppe kam es signifikant seltener (33 %) zu dezimierten Fruchtwassermengen ($p=0,01$). Die Kombination beider Untersuchungen führt demnach zu einer sehr hohen Voraussageeffektivität im Hinblick auf das fetale Outcome und gibt somit die Möglichkeit zu einer frühzeitigen Intervention bei pathologischer Entwicklung noch bevor erste klinische Symptome bei der Mutter erkennbar werden. So bleibt weiterhin ein generelles Screening der Mütter zu fordern, insbesondere auch deshalb, weil sich einerseits einige Prüfkriterien als nicht sehr treffsicher erwiesen haben und andererseits nicht alle gefährdeten Frauen Risikofaktoren aufweisen.