

# SPECULUM

**Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen**

Tempfer C

## **Genetische Aspekte der Präeklampsie**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2004; 22 (3)  
(Ausgabe für Schweiz), 16-16*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2004; 22 (3)  
(Ausgabe für Österreich), 16-18*

**Homepage:**

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**



**Bayer HealthCare**

## 2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

**Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.**

**Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.**

**Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.**

**Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.**

**Bestellung kostenloses e-Journal Abo**





## Genetische Aspekte der Präeklampsie

C. Tempfer

**D**ie Präeklampsie tritt familiär gehäuft auf. Diese Tatsache ist seit langem bekannt und findet bereits in Lehrbüchern des 19. und frühen 20. Jahrhunderts Erwähnung (Elliot 1873, Scanzoni 1867, Hinselmann 1924). Die ersten systematischen Analysen zu diesem Thema wurden von dem Australier Desmond Cooper und dem US-Amerikaner Leon Chesley in den 60er Jahren durchgeführt. Diese umfangreichen Studien an betroffenen Familien belegen eine deutliche Häufung der Präeklampsie bei Schwestern (37 %) und Töchtern (25 %) betroffener Frauen, während die Rate an Präeklampsien bei Schwiegertöchtern betroffener Frauen bei 6 % liegt [1]. In der Folge konnte die familiäre Häufung der Präeklampsie in einer Reihe von Studien an unterschiedlichen Populationen bestätigt werden [2, 3]. Die gemeinsame genetische Prädisposition scheint allerdings nicht auf die Präeklampsie beschränkt zu sein, sondern betrifft ganz allgemein kardiovaskuläre Erkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren. So konnten etwa Ness et al. nachweisen, daß das Vorkommen kardiovaskulärer Erkrankungen in der Familie das Risiko für die Entwicklung einer Präeklampsie oder schwangerschaftsinduzierten Hypertonie verdoppelt (Odds Ratio [OR] 1,9; 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,1–3,2) [4].

Eine neuere epidemiologische Untersuchung aus Utah konnte nachweisen, daß auch von der väterlichen Seite ein um das doppelte erhöhtes Risiko (OR 2,1, 95 % KI 1,0–4,3) für die Entwicklung einer Präeklampsie an die Tochter weitergegeben wird, wenn der Vater selbst einer Schwanger-

erschaft entstammt, in der eine Präeklampsie aufgetreten ist [5].

Neben den mütterlichen und väterlichen Genen scheinen auch die fetalen Gene in der Entstehung und Modulation der Präeklampsie eine Rolle zu spielen. Dies ist eigentlich nicht überraschend und läßt sich aus der Tatsache ableiten, daß die Feten aufgrund ihrer teilweisen genetischen Übereinstimmung mit dem väterlichen und mütterlichen Erbgut mit hoher Wahrscheinlichkeit auch präeklampsierrelevante väterliche oder mütterliche Gene erben. Populationsbasierte Daten aus Norwegen haben einen etwa gleich großen Beitrag mütterlicher und fetaler genetischer Komponenten zum Präeklampsierisiko errechnet [6].

Eine weitere Ebene der Komplexität in der Vererbung der Präeklampsie wurde durch den Nachweis mitochondrialer Risikofaktoren beschrieben. Eine chinesische Arbeitsgruppe hat eine Verminderung der Aktivität der mitochondrialen Zytochrom C-Oxidase und damit eine verminderte Energieproduktion bei Frauen mit Präeklampsie nachweisen können [7]. Daher kann man auch erwarten, daß mitochondriale genetische Marker mit der Präeklampsie assoziiert sind. Tatsächlich konnten Folgero et al. einen derartigen Nachweis für Veränderungen in mitochondrialen Transfer-RNA-Genen erbringen [8]. Mitochondriale Gene werden nur über die Mutter vererbt und sind von der DNA des Zellkerns unabhängig. Durch diese Arbeiten wurde klar, daß bei der Suche nach dem korrekten Vererbungsmodus der Präeklampsie neben klassischen Vererbungsmustern auch nicht-mendelsche Muster beachtet werden müssen.

### Experimentelle Daten

Unsere Arbeitsgruppe konnte am Mausmodell nachweisen, daß die funktionelle Inaktivierung des endothelialen Stickoxidsynthase- (NOS3-) Gens bei der Maus zu einem Zustandsbild führt, das durch progrediente Hypertonie in der Schwangerschaft, intrauterine Wachstumsretardierung und Ödembildung gekennzeichnet ist [9]. Neben dem NOS3-Gen moduliert auch das murine Angiotensinogen- (AGT-) Gen die Blutdruckveränderungen während der Schwangerschaft. Wir konnten zeigen, daß genetisch veränderte Mäuse mit AGT-Überexpression in Kombination mit NOS3-

Inaktivierung in der Schwangerschaft eine Kombinationssymptomatik von Hypertonie und Proteinurie aufweisen, die der Präeklampsie analog ist [10]. Ein fetaler Beitrag zur Ätiologie der Präeklampsie konnte auch im Tiermodell nachgewiesen werden, wobei für humanes Angiotensinogen transgene Mäuse nur dann eine Hypertonie mit Proteinurie und Konvulsionen entwickelten, wenn ihre Feten humanes Renin erzeugten und in den mütterlichen Kreislauf abgaben [11]. Diese tierexperimentellen Daten deuten darauf hin, daß vasoaktive Gene wie NOS3 und AGT eine entscheidende Rolle in der Entstehung und klinischen Ausprägung der Präeklampsie spielen.

### Assoziationsstudien

Genetische Analysen an betroffenen Frauen und deren Verwandten haben eine Vielzahl an möglichen Genloci beim Menschen identifiziert, darunter 1q42-43, 2p12, 4q und 7q36 [12–14]. Diese Untersuchungen deuten darauf hin, daß auch beim Menschen vasoaktive Gene wie Angiotensinogen (AGT) und endotheliale Stickoxidsynthase (NOS3) in der Ätiologie der Präeklampsie in Analogie zum Tiermodell eine wichtige Rolle spielen. Bisher wurde allerdings keine genetische Veränderung identifiziert, die mit hoher Penetranz zum klinischen Bild der Präeklampsie führt.

Mittlerweile wurde eine Vielzahl an Assoziationsstudien publiziert, die die Frequenz bestimmter genetischer Veränderungen wie Mutationen und Polymorphismen bei Frauen mit Präeklampsie im Vergleich zu Kontrollpopulationen untersucht. Unsere Arbeitsgruppe zum Beispiel konnte eine signifikante Häufung eines Polymorphismus des NOS3-Gens in einer US-hispanischen Population nachweisen [15]. In dieser Population unterlagen auch die Veränderungen des Blutdrucks und der Leberfunktionsparameter einer relativen genetischen Kontrolle im Bereich des Interleukin-1-(IL-1-) Gen-Clusters [16]. An einem österreichischen Patientengut haben wir darüber hinaus nachweisen können, daß die kombinierte Trägerschaft bestimmter Mutationen (Faktor V-Leiden, NOS3 T768C, NOS3 Glu298Asp und Östrogenrezeptor-alpha [ER-alpha] Pvu II) bei Frauen mit schwerer Präeklampsie signifikant gehäuft auftreten [17]. Andere Arbeitsgruppen haben eine Reihe weiterer genetischer Veränderungen mit einem erhöhten Risiko für

Präeklampsie bzw. schwere Präeklampsie assoziiert, darunter Mutationen des Glutathion S-Transferase P1- (GST-P1-) Gens [18], des Faktor V- (FV-) Gens, des Methylentetrahydrofolsäure-Reduktase- (MTHFR-) Gens [19], des AGT-Gens [20], des Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF-alpha-) Gens [21] oder des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1- (PAI-1-) Gens [22].

Aufgrund dieser Ergebnisse sowie aufgrund der tierexperimentellen Daten kann man insgesamt davon ausgehen, daß es kein einzelnes Präeklampsie-Gen gibt, dessen Funktion, bzw. Funktionsbeeinträchtigung zum klinischen Bild der Erkrankung führt. Die hohe Anzahl an Kandidatengen sowie die multifaktorielle Ursache dieser Erkrankung legen nahe, daß eine Reihe von genetischen Veränderungen durch die Interaktionen untereinander sowie durch Interaktionen mit Umweltfaktoren zum Vollbild der Erkrankung führen.

### LITERATUR:

1. Chesley LC, Cosgrove RA, Anntito JE. Pregnancy in the sisters and daughters of eclamptic women. *Pathol Microbiol (Basel)* 1961; 24: 662–6.
2. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper MJ, Young D, Marsden PA. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1901–6.
3. Mogren I, Hogberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10: 518–22.
4. Ness RB, Markovic N, Bass D, Harger G, Roberts JM. Family history of hypertension, heart disease, and stroke among women who develop hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1366–71.
5. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med* 2001; 344: 867–72.
6. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *BMJ* 1998; 316: 1343–7.
7. Wang Z, Zhang G, Lin M. Mitochondrial tRNA(leu) (UUR) gene mutation and the decreased activity of cytochrome c oxidase in preeclampsia. *J Tongji Med Univ* 1999; 19: 209–11.
8. Folgero T, Storbakk N, Torbergsen T, Oian P. Mutations in mitochondrial transfer ribonucleic acid genes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1626–30.
9. Gregg AR, Tempfer C, Moreno R, Liu Z, Leibman B, O'Brien WE. Gravid Mice Deficient for eNOS have Features Consistent with a Preeclampsia Phenotype. *J Soc Gynecol Investig* 1999; 6: 81.
10. Hefler LA, Tempfer CB, Moreno RM, O'Brien WE, Gregg AR. Endothelial-derived nitric oxide and angiotensinogen: blood pressure and metabolism during mouse pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R174–82.
11. Takimoto E, Ishida J, Sugiyama F, Horiguchi H, Murakami K, Fukamizu A. Hypertension induced in pregnant mice by placental renin and maternal angiotensinogen. *Science* 1996; 274: 995–8.

12. Moses EK, Lade JA, Guo G, Wilton AN, Grehan M, Freed K, Borg A, Terwilliger JD, North R, Cooper DW, Brennecke SP. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1581-5.
13. Harrison GA, Humphrey KE, Jones N, Badenhop R, Guo G, Elakis G, Kaye JA, Turner RJ, Grehan M, Wilton AN, Brennecke SP, Cooper DW. A genomewide linkage study of preeclampsia/eclampsia reveals evidence for a candidate region on 4q. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1158-67.
14. Guo G, Lade JA, Wilton AN, Moses EK, Grehan M, Fu Y, Qiu H, Cooper DW, Brennecke SP. Genetic susceptibility to pre-eclampsia and chromosome 7q36. *Hum Genet* 1999; 105: 641-7.
15. Tempfer CB, Dorman K, Deter RL, O'Brien WE, Gregg AR. An endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 107-18.
16. Hefler LA, Tempfer CB, Gregg AR. Polymorphisms within the interleukin-1 beta gene cluster and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 664-8.
17. Tempfer C, Jirecek S, Riener EK, Zeisler H, Denschlag D, Hefler L, Husslein PW. Polymorphisms of thrombophilic and vasoactive genes and severe preeclampsia – a pilot study. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 227-31.
18. Zusterzeel PL, Visser W, Peters WH, Merkus HW, Nelen WL, Steegers EA. Polymorphism in the glutathione S-transferase P1 gene and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 50-4.
19. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, Montanaro S, Pavone G, Di Minno G. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1052-4.
20. Levesque S, Moutquin JM, Lindsay C, Roy MC, Rousseau F. Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 71-8.
21. Heiskanen J, Romppanen EL, Hiltunen M, Iivonen S, Mannermaa A, Punnonen K, Heinonen S. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene in women with preeclampsia. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 220-3.
22. Yamada N, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Watanabe H, Sohda S, Hamada H, Kubo T, Hamaguchi H. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia. *J Hum Genet* 2000; 45: 138-41.



#### Prof. Dr. med. C. Tempfer

Geboren 1968 in Wien. Von 1988 bis 1994 Medizinstudium an der Universität Wien. 1994 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für funkt. Pathologie, Abt. Immunologie, der Universität Wien. Von 1994 bis 1995 Ausbildung an der Abteilung für Allgem. und Orthopäd. Chirurgie am Evang. Krankenhaus Wien-Währing. Von 1995 bis 1997 Assistent an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Univ.-Frauenklinik Wien. 1998 Rotation an die Univ.-Klinik für Innere Medizin, Abt. f. Onkologie. Von 1998 bis 1999 Fellow, Dept. of Obstetrics and Gynecology, Div. of Maternal-Fetal Medicine and Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas. 2000 Habilitation im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe. Seit 2004 an der Universitätsfrauenklinik Freiburg. Mitglied nationaler und internationaler Fachgesellschaften, Träger zahlreicher Auszeichnungen, als Reviewer von nationalen und internationalen Fachzeitschriften tätig.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. C. Tempfer  
 Universitätsfrauenklinik Freiburg  
 D-79106 Freiburg i. Brsg., Hugstetter Straße 55  
 E-mail: tempfer@frk.ukl.uni-freiburg.de

# ABONNEMENTBESTELLUNG

# SPECULUM

**Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!**

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich  
ein Jahresabonnement  
(mindestens 4 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von  
€ 36,-\*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF  
erhalte ich per Download zum  
Preis von € 36,-)
- als Printversion und e-Journal  
zum Preis von € 36,-\*

Zutreffendes bitte ankreuzen

\* im Ausland zzgl. Versandkosten  
Stand 1.1.2012

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Anschritt

\_\_\_\_\_  
E-Mail

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift

**Einsenden oder per Fax an:**

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft  
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10  
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

---

**Bücher & CDs**  
**Homepage: [www.kup.at/buch\\_cd.htm](http://www.kup.at/buch_cd.htm)**

---