

Sandra Scholz

Dr. med.

Die klinische Relevanz der Komplementbestimmung insbesondere des Mannose bindenden Lektins (MBL) unter Berücksichtigung potentieller Marker persistierender Genitalinfektionen bei Frauen mit rezidivierenden Fehlgeburten

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. W. Eggert-Kruse

Komplementmangel und subklinische Genitalinfektionen werden in der Literatur als Ursache rezidivierender Fehlgeburten kontrovers diskutiert. In dieser Arbeit wurden Patientinnen mit mindestens zwei Aborten im Hinblick auf einen Mangel verschiedener Komplementparameter hin untersucht. Die Ergebnisse wurden in Beziehung zu anamnestischen und klinischen Charakteristika, zu mikrobiologischen und infekt-serologischen Befunden, zu Laborparametern (u.a. Thrombophiliediagnostik) und zu Autoantikörpern gesetzt. Überdies wurden die Komplementparameter in einer Kontrollgruppe mit unauffälliger gynäkologisch/geburtshilflicher Anamnese ohne vorausgegangene Aborte ermittelt.

Die Komplementdiagnostik wurde sowohl anhand des klassischen Komplementweges mithilfe der Messung der hämolytischen Aktivität (CH50 Test) als auch mittels quantitativer und funktioneller MBL Bestimmung (Lektinweg) durchgeführt. Als potentieller Marker zum Nachweis chronisch/persistierender Genitalinfektionen wurden IgG Antikörper (Ak) gegen humanes 60 kDa Heat Shock Protein (hHSP60) analysiert. Zur Untersuchung der am häufigsten sexuell übertragenen Erreger von Genitalinfektionen wurden IgG und IgA Ak gegen *Chlamydia trachomatis* (chlam Ak) sowie IgG Ak gegen chlamydiales 60 kDa Heat Shock Protein (chlamHSP60 Ak) untersucht. Die verschiedenen Parameter wurden anhand von Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) ermittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests, des zweiseitigen Fisher's Exact-Tests, des Wilcoxon-Tests sowie des Spearman-Rank-Correlation Tests.

Im Kollektiv der Frauen mit habituellen Aborten (n=120) lag die gemessene quantitative MBL Konzentration (MBLq) im Median bei 908,2 ng/ml (Range 14,8-4169,0 ng/ml). Ein MBLq Mangel (< 50 ng/ml) wurde bei 5,8% der Patientinnen festgestellt. Dieses Ergebnis unterschied sich nicht signifikant von der untersuchten Kontrollgruppe (n=136), in welcher 4,4% der Frauen einen MBL Mangel aufwiesen, bei einem Gesamtmedian der MBL Konzentration in der Kontrollgruppe von 790,5 ng/ml (Range 8,1-20640,1 ng/ml). Sowohl die Anzahl und der Zeitpunkt der Aborte als auch die anamnestischen und klinischen Parameter standen in keinem signifikanten Zusammenhang (n.s.) zu einem MBLq Mangel. Für die meisten Laborparameter und Autoantikörper (Auto AK) fand sich ebenfalls kein Zusammenhang mit der MBLq Konzentration, jedoch fiel auf, dass eine niedrige MBLq Konzentration häufig mit Protein S Mangel assoziiert war (n.s.).

Neben der quantitativen MBL Bestimmung wurde die Funktionsweise dieses Parameters (funktionelles MBL, MBLf) analysiert (Median 403,7 U/ml, Range 5,9-4936,0 U/ml). Eine starke Korrelation bestand zwischen der MBLq Konzentration und den funktionellen MBL Werten ($r_s=0,78$, $p<0,001$). Kein Hinweis wurde gefunden, dass MBLf mit der Anzahl und dem Zeitpunkt der Aborte sowie mit anamnestischen und klinischen Parametern in Zusammenhang stand. Es bestand zudem kein Zusammenhang zwischen MBLf Werten und den meisten Laborparametern und Auto Ak. Ein Faktor XII Mangel stand häufig mit niedrigen MBLf Werten in Zusammenhang ($p=0,03$), zudem wurde bei Frauen mit niedrigen MBLf Werten signifikant häufiger eine Autoimmunthyreoditis mit erhöhten Thyreoperoxidase Antikörpern diagnostiziert ($p=0,02$). Der Median von MBLf war in der Kontrollgruppe (Median 255,4 U/ml, Range 7,3-1390,0 U/ml) signifikant höher als im untersuchten Abortkollektiv ($p<0,0001$).

Die CH50 Aktivität (Median 32,9%, Range 3,1-92,9%) korrelierte nicht mit den gemessenen MBLq und MBLf Werten im Serum der Frauen mit rezidivierenden Fehlgeburten. Es ließ sich mit der CH50 Aktivität weder ein Zusammenhang mit der Anzahl und dem Zeitpunkt der Aborte erkennen, noch stand die CH50 Aktivität mit den anamnestischen und klinischen Parametern sowie den erhobenen mikrobiologischen und infekt-serologischen Befunden, Laborparametern und Auto Ak im Zusammenhang. Es fiel jedoch auf, dass eine hohe CH50 Aktivität mit Faktor XII Mangel einherging ($p=0,01$). Im CH50 Test zeigte sich in der Abortgruppe eine signifikant niedrigere CH50 Aktivität als in der Kontrollgruppe (Median 67,7%, Range 2,8-154,9%) ($p<0,0001$).

15,8% (19/120) der Patientinnen hatten IgG Ak gegen hHSP60. Die Ergebnisse standen weder in einem signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl und dem Zeitpunkt der Aborte noch mit anamnestischen, klinischen, mikrobiologischen und infekt-serologischen Variablen sowie den erhobenen Laborparametern und Autoantikörpern.

ChlamIgG Ak wurden bei 11,7% (14/120) der Abortpatientinnen nachgewiesen, chlamIgA Ak bei 5,8% sowie chlamHSP60 IgG Ak bei 20,0% (24/120) der Frauen. Hierbei konnte ein deutlicher Zusammenhang sowohl zwischen chlamIgG Ak und chlamIgA Ak ($p<0,0001$) als auch zwischen chlamIgG Ak und chlamHSP60 IgG Ak ($p=0,0002$) gefunden werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte sich weder zwischen chlamAk und Komplementparametern (CH50, MBLq, MBLf), noch zwischen chlamAk und dem Zeitpunkt der Aborte, der Anzahl der Aborte, den mikrobiellen und infekt-serologischen Befunden sowie den Laborparametern und den Autoantikörpern. Die Kontrollgruppe unterschied sich im Hinblick auf die Chlamydienserologie nicht von der Abortgruppe.

Aufgrund der in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse kann derzeit von keinem wesentlichen diagnostischen Gewinn durch eine routinemäßige Bestimmung der getesteten Komplementparameter bei Frauen mit rezidivierenden Fehlgeburten ausgegangen werden.