

Katharina Goldammer

Dr. med.

## **Die Bedeutung des Gerinnungssystems bei rezidivierenden Spontanaborten: retrospektive Datenanalyse und klinisch-experimentelle Untersuchungen**

Fach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. med. Bettina Toth

Thrombophile Diathesen werden als eine der Ursachen für das Auftreten von rezidivierenden Spontanaborten (RSA) angesehen. In der vorliegenden Arbeit wurden einerseits bereits bekannte Polymorphismen für das Auftreten von RSA untersucht, andererseits auch der mögliche Zusammenhang und Nutzen der Aufnahme der Thrombelastometrie- und Vollblutaggregometrie-Diagnostik in das routinemäßige Screening.

Es wurden im ersten Teil der Studie retrospektiv die Daten von 282 Patientinnen mit einer Vorgeschichte von RSA hinsichtlich thrombophiler Diathesen ausgewertet. Im zweiten Teil der Arbeit wurden diese Parameter ebenfalls bei 47 Patientinnen der Fehlgeburtensprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg erhoben, sowie deren Vollblutprobe und die Proben von zwanzig schwangeren Frauen und 24 gesunden Kontrollen mittels ROTEM®- und Multiplate®-Analyse untersucht.

Hinsichtlich des FVL sind die Aussagen verschiedener Studien als kontrovers anzusehen. Auch wenn sich in dieser Studie keine hohen Prozentzahlen hinsichtlich des FVL und RSA finden lassen, so ist ein Screening der Patientinnen als empfehlenswert anzusehen.

Ebenfalls kontrovers diskutiert wird die Verbindung einer MTHFR-Mutation mit RSA: Nach unseren Ergebnissen lässt sich diese Verbindung nicht nachweisen. Allerdings wurde sowohl in dieser Studie als auch in anderen Studien keine Betrachtung der Homocysteinlevel vorgenommen, die sich durch eine MTHFR-Mutation verändern können. Dahingehend wäre es lohnenswert in weitere Untersuchungen zu investieren.

Kontroverse Aussagen von Studien lassen sich auch bei Untersuchung der PT-Mutation feststellen. In der Normalbevölkerung tritt eine heterozygote Mutation bei bis zu vier Prozent der Menschen auf, in unserem Kollektiv wurde eine Prävalenz von 4,4% erfasst, homozygote

Trägerinnen gab es keine. Es lässt sich kein Zusammenhang der PT-Mutation mit habituellen Aborten feststellen.

Ein Protein C, Protein S und ATIII-Mangel konnte bei den Patientinnen deutlich häufiger beobachtet werden als in der Normalbevölkerung, mit Prävalenzen von bis zu 12,3%, 57,4% und 82,9%. Daher wird ein routinemäßiges Screening dieser Mängel als sinnvoll und wichtig angesehen.

Erniedrigte FVIII-Level ließen sich im Rahmen dieser Arbeit bei bis zu 15,6% der Patientinnen feststellen. Bei bis zu 23,1% der Frauen zeigten sich ebenfalls erniedrigte Faktor XII-Level. Diese beiden Werte scheinen ebenfalls bei gewissen Patientinnen einen Einfluss auf das erneute Auftreten einer Fehlgeburt zu haben.

Dies trifft auch auf Veränderungen immunologischer Faktoren wie ANA, LA und aCL zu, daher ist ein Screening von Patientinnen mit RSA daraufhin gehend zu empfehlen.

Im Rahmen der Thrombelastometrie wurden die Gerinnungseigenschaften des Vollblutes mittels EXTEM-Test, INTEM-Test, FIBTEM-Test und APTEM-Test untersucht. Die Ergebnisse wurden mit dem Quick-Wert, der Fibrinogenkonzentration und den Thrombozytenzahlen verglichen. Zur Untersuchung der Thrombozytenfunktion wurde die Vollblutaggregometrie hinzugezogen.

Bei der Untersuchung der Thrombozytenfunktion mittels Vollblutaggregometrie ließen sich keine Auffälligkeiten bei den unterschiedlichen Studiengruppen finden. Eine Thrombozytenfehlfunktion scheint daher nicht in Zusammenhang mit dem Auftreten von RSA zu stehen. In Analogie hierzu befanden sich auch die Thrombozytenzahlen bei allen Patientinnen im Normbereich.

Mittels Thrombelastometrie konnte anhand verkürzter CT- und CFT-Werte, einer erhöhten MCF, einem steileren  $\alpha$ -Winkel sowie einer höheren Gerinnselfestigkeit nach 10, 20 und 30 Minuten die schwangerschaftsbedingte Hyperkoagulabilität bestätigt werden.

Im Gegensatz hierzu wiesen Frauen mit RSA im Vergleich zu gesunden Probanden eine eher hämophile Gesamtkonstellation auf, indem sie bei der Thrombelastometrie im EXTEM-Test eine verlängerte CFT, einen flacheren  $\alpha$ -Winkel sowie erniedrigte A10, A20-, und MCF-Werte aufwiesen. Blutungskomplikationen in der Schwangerschaft können durch einem verfrühten Abfall von Fibrinogenlevel auftreten. Die Thrombelastometrie kann eine

Subgruppe von Patientinnen mit RSA identifizieren, welche eine erniedrigte Fibrinogenaktivität besitzen; die Analyse Standardblutgerinnungsparameter dieser Patientinnen zeigen jedoch keine Auffälligkeiten.

Da aus der bisher vorliegenden Literatur und dieser vorgelegten Arbeit keine Empfehlungen in Hinblick auf Einsatz und Nutzen der Thrombelastometrie bei Patientinnen mit RSA gegeben werden können, ist abschließend festzustellen, dass hierzu weitere einschlägige Untersuchungen durchgeführt werden sollten.