

Thrombophilie und

- ▶ **Fehlgeburten**
- ▶ **Unerfüllter Kinderwunsch**

Marie Metzsig und Frank Austrup

Zusammenfassung

Thrombophile Mutationen der Gerinnungsfaktoren -V und -II sowie der MTHFR können an rezidivierenden Fehlgeburten ursächlich beteiligt sein und werden bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch überdurchschnittlich häufig beobachtet.

- Thrombophile Mutationen der Gerinnungsfaktoren-V und -II (Prothrombin) finden sich gehäuft bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten in der Eigenanamnese. Gleiches gilt für Mutationen im Gen der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR).
- Die Anzahl der Patientinnen mit diesen Mutationen steigt mit der Häufigkeit der Aborte signifikant an.
- Bei Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch ohne nachweisbare Schwangerschaften werden hochsignifikant häufiger thromboserelevante Mutationen der Gene für Faktor-V sowie Faktor-II (Prothrombin) nachgewiesen.

Es ist vorstellbar, dass diese Mutationen eine erhöhte Neigung zur Mikrothrombosierung hervorrufen und damit eine ungünstige Versorgung des Endometriums bedingen und somit zu Implantationsstörungen des Embryos führen. Weitere Mutationen in Genen für Gerinnungsfaktoren sowie in den Genen für thrombolytische Komponenten könnten an der ungewollten Kinderlosigkeit beteiligt sein.

Einleitung

Der *Abort* oder die Fehlgeburt ist definiert als der Verlust einer Schwangerschaft vor der 20. Schwangerschaftswoche, wobei die Frucht mit einem maximalen Gewicht von 500g noch nicht lebensfähig ist. Jede schwangere Frau hat ein statistisches Hintergrundrisiko, eine Fehlgeburt zu erleiden. Dieses Risiko ist stark abhängig vom Alter der Frau und steigt mit zunehmendem Alter deutlich an:

Alter der Frau	Statistisches Abortrisiko
20-24 Jahre	10%
30-34 Jahre	15%
35-39 Jahre	25%
40-44 Jahre	50%

Vor allem *habituelle Aborte* (drei oder mehr Fehlgeburten in Folge) können die Frau oder ein Paar mit Kinderwunsch emotional stark belasten. Etwa 1% aller Frauen sind davon betroffen.

Spontane Aborte können viele verschiedene natürliche Ursachen haben. Vor einer gezielten Ursachenabklärung muss jedoch das Wiederholungsrisiko einer erneuten Fehlgeburt berücksichtigt werden, damit die Ratsuchenden von der Diagnostik profitieren. Denn nur etwa bei 50% der Betroffenen ist eine erfolgreiche Ursachenergründung möglich. In der Hälfte aller Fälle bleibt die Ursache für die wiederholten Aborte also unbekannt. Daher wird eine gezielte Ursachenabklärung in der Regel erst nach drei klinischen Frühaborten vor der 12. Schwangerschaftswoche empfohlen, denn das Wiederholungsrisiko für eine weitere Fehlgeburt beträgt hier bereits ca. 33%. Jedoch auch nach zwei Fehlgeburten und insbesondere, wenn noch keine Schwangerschaft bis zur Geburt andauerte, kann eine umfassende Abklärung sinnvoll sein, da das Wiederholungsrisiko mit ca. 30% unwesentlich geringer ist. Auch im Falle eines Spätabortes (Fehlgeburt in der 12.-24. Schwangerschaftswoche) ist bereits eine frühere Abklärung indiziert; hier hat man es nämlich mit einem anderen Ursachenspektrum als bei den Frühaborten zu tun.

Besonders im ersten Trimenon (1.-12. Schwangerschaftswoche) haben Fehlgeburten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine *spontane genetische, nicht erbliche Ursache*- zu 50-60% sind sie hier durch genetische Anomalien bedingt. Chromosomenstörungen wie Trisomien sind häufig und korrelieren eng mit dem mütterlichen Alter. Nach einer stattgefundenen Fehlgeburt kann außerdem eine Chromosomenuntersuchung der Eltern und des Abortgewebes erfolgen,

um das zytogenetische Wiederholungsrisiko für eine Fehlgeburt abschätzen zu können.

Die Ursache für wiederholte Fehlgeburten kann auch in den *anatomischen* Gegebenheiten der Gebärmutter gesucht werden. Bei 9-27% der Patientinnen werden uterine Anomalien gefunden. Da das Abortrisiko durch operative Maßnahmen, wie der Entfernung von Myomen, nachweislich gesenkt werden kann, ist postabortal eine eingehende gynäkologische Untersuchung mit Hysteroskopie indiziert.

Auch bei einer unerkannten *endokrinen Erkrankung*, wie z.B. die Schilddrüsenunterfunktion, bei der die Hormonregulation der Frau aus dem Gleichgewicht geraten kann, besteht ein erhöhtes Risiko für spontane Aborte. Daher ist die Bestimmung des TSH-Serumwertes, dem Screening-Parameter zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion, bei habituellem Abort anzuraten.

Viele weitere Faktoren wie *immunologische Erkrankungen* oder *psychische Belastungen* können zudem eine ursächliche Rolle bei wiederholten Fehlgeburten spielen.

In den letzten Jahren ist man außerdem auf eine weitere Patientengruppe aufmerksam geworden, nämlich auf werdende Mütter, die an einer Gerinnungsstörung, der *Thrombophilie*, leiden.

Thrombose

Die Blutstillung oder *Hämostase* ist ein lebenswichtiger Vorgang, der den Blutfluss nach einer Verletzung stoppt.

An der *Blutgerinnung* sind neben den Blutplättchen (Thrombozyten) auch zahlreiche sogenannte Gerinnungsfaktoren beteiligt, die die Hämostase regulieren. Prokoagulatorische, also gerinnungsfördernde Faktoren müssen bei Verletzung im Zuge einer komplizierten Kaskade der Reihe nach aktiviert werden. Am Ende dieser Gerinnungskaskade steht die Bildung von Fibrin, das zusammen mit den Thrombozyten einen festen Pfropfen bildet, um die Verletzung endgültig zu verschließen und den Austritt von weiterem Blut zu verhindern. Andere antikoagulatorische, gerinnungshemmende Bestandteile des Blutes sind dafür verantwortlich, die Blutgerinnung einzudämmen, indem sie Gerinnsel wieder auflösen (Fibrinolyse) und somit eine überschießende Hämostase verhindern.

Wird dieses feinregulierte Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse gestört, können sich innerhalb der Blutgefäße Blutgerinnsel (Thromben) bilden, die das Gefäß verengen oder verstopfen können. Diesen Vorgang bezeichnet man als Thrombose.

Eine Komplikation der Thrombose stellt die Embolie dar: ein Thrombus, der sich von seinem Entstehungsort gelöst hat, kann als Embolus durch den Blutkreislauf geschwemmt werden und eine Engstelle im Gefäßsystem verstopfen. Die Versorgung des dahinter liegenden Gewebes ist nun nicht mehr gewährleistet und es kommt zum Infarkt. Besonders gefürchtet ist die Lungenembolie, bei der minderversorgtes Lungengewebe zu Grunde gehen kann und nicht mehr für den Gasaustausch zur Verfügung steht.

Die Entstehung einer Thrombose kann vielfältige Ursachen haben. Neben begünstigenden Faktoren wie Bettlägerigkeit, Schwangerschaft oder gleichzeitigen Erkrankungen wie Diabetes mellitus sind vor allem Gerinnungsstörungen wie *Thrombophilien* zu nennen.

Thrombophilie bezeichnet die erhöhte Bereitschaft des Blutes, innerhalb der Blutgefäße Thromben zu bilden. Diese Gerinnungsstörung kann entweder *erworben* oder *hereditär* (genetisch bedingt) sein. Während in der Normalbevölkerung etwa 3 von 1000 Frauen jährlich neu an einer Thrombose erkranken, ist dieses Risiko bei Frauen mit einer hereditären Thrombophilie deutlich erhöht.

Hereditäre Thrombophilien und Schwangerschaft

Wie bereits erwähnt besteht in jeder Schwangerschaft ein an sich schon gegenüber der Normalbevölkerung fünf- bis sechsfach erhöhtes Thromboserisiko, was durch die besondere Hormonsituation der Frau erklärt werden kann. Eine Thrombose kann während der Schwangerschaft direkt für das erwartete Kind gefährlich werden. In Folge einer Mikrothrombosierung in Uterusschleimhaut oder Plazenta kann es zur Minderversorgung des erwarteten Kindes kommen, was eine Fehlgeburt nach sich zieht. Besteht bei einer schwangeren Frau nun zusätzlich eine Thrombophilie, vervielfacht sich ihr ohnehin erhöhtes Risiko, an einer Thrombose zu erkranken und somit eine Fehlgeburt zu erleiden. Tatsächlich werden Thrombophilien bei Patientinnen sowohl mit Früh- als auch mit Spätaborten gegenüber der Normalbevölkerung gehäuft diagnostiziert. Vor allem die hereditären, also angeborenen Thrombophilien, nehmen in der Ursachenabklärung bei wiederholten Spontanaborten eine wichtige Rolle ein.

Dabei ist die erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes genetisch bedingt, d.h. durch Mutationen in der Erbinformation verschiedenen Gene, deren Produkte (Proteine) an der Blutgerinnung oder der Fibrinolyse beteiligt sind.

Mutationen in den Genen dieser Gerinnungsfaktoren können das fein regulierte Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse stören und damit ein gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöhtes Thrombose- und damit Abortrisiko bedingen. Die folgenden Mutationen stehen im Zusammenhang mit wiederholten Spontanaborten und Schwangerschaftskomplikationen:

Faktor-V-Mutation

Faktor V spielt eine zentrale Rolle in der Gerinnungskaskade, fördert die Bildung von aktiviertem Fibrin und begünstigt damit die Gerinnung.

Eine Punktmutation an Position 506 des Gens für Faktor V verstärkt seine Aktivität (durch Hemmung des gegenregulierenden Systems, APC-Resistenz) und führt somit zur der Gerinnungsstörung Faktor-V-Leiden (benannt nach der Stadt Leiden), von der ca. 5 % der Bevölkerung betroffen sind. Diese Mutation stellt damit die häufigste Ursache der hereditären Thrombophilien dar. Das Risiko, an einer Thrombose zu erkranken, ist für heterozygote Merkmalsträger (Patienten mit einem mutierten und einem intakten Allel, d.h. Genkopie) 5- bis 10-fach, für homozygote Merkmalsträger (Patienten, die zwei mutierte Allele aufweisen) sogar 50-100-fach erhöht. Das Abortrisiko einer Schwangeren mit Faktor-V-Leiden ist ca. 4-fach erhöht.

Faktor-II-Mutation

Eine weitere Ursache für vererbte Thrombophilien stellt eine Mutation von Faktor II (Prothrombin) dar. Faktor II hat ebenfalls eine zentrale Stellung im Gerinnungssystem und katalysiert auch die Bildung von aktivem Fibrin. Eine Mutation an Position 20210 führt zu einer erhöhten Konzentration von im Blut zirkulierendem Faktor II, was ein erhöhtes Thromboserisiko bedingt. Auch das Abortrisiko einer Faktor-II-Mutation-heterozygoten Schwangeren ist um das 3-fache erhöht.

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI-1)

Der wichtigste Regulator der Fibrinolyse ist der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1).

Die Fibrinolyse, also Wiederauflösung des Blutgerinnsels durch die Spaltung von Fibrin, wird gefördert vom Plasminogenaktivator. Wird dieser Faktor vom PAI-1 gehemmt, wird das Gerinnsel langsamer beseitigt. Mutationen im Promoterbereich des PAI-1-Gens können eine Erhöhung des PAI-1-Plasmaspiegels bedingen, was eine verminderte Fibrinolyse zur Folge hat. Im Falle einer Mutation an Position -675 erhöhen das Risiko für eine Thrombose während der Schwangerschaft und für Fehlgeburten. Dagegen verdoppelt eine Mutation an Position -844 das allgemeine Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Patientinnen mit zusätzlichem Faktor-V-Leiden.

Methylenetetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)

Dieses Enzym hat zwar keine direkte Funktion in der Gerinnungskaskade. Trotzdem konnte bei Patientinnen mit einer Mutation an Position C677T homozygot des MTHFR-Gens und gleichzeitigem Faktor-V-Leiden verstärkt Thrombosen und habituellem Abort festgestellt werden. Das Enzym ist an der Verstoffwechslung des Homocysteins beteiligt. Die beschriebene Mutation führt zu einem weniger aktiven Enzym (Temperaturempfindlichkeit) und damit zu erhöhten Homocystein-Plasmaspiegeln. Homocystein begünstigt seinerseits die lokale Thrombosebildung und wirkt außerdem nachweislich teratogen (fruchtschädigend). Daher wird die Mutation im MTHFR-Gen im ursächlichen Zusammenhang mit wiederholtem Spontanabort gesehen.

Die reduzierte Aktivität des Enzyms kann jedoch während der Schwangerschaft durch Folsäure-, Vitamin-B6- und Vitamin-B12-Gabe ausgeglichen werden.

Hereditäre Thrombophilien in Folge der beschriebenen Faktor-V-, Faktor-II-, PAI-1- und MTHFR-Mutationen, erhöhen das Risiko für eine Fehlgeburt. Wenn sie jedoch frühzeitig bei der Frau oder werdenden Mutter diagnostiziert werden, bestehen Therapiemöglichkeiten, die einen glücklichen Ausgang der Schwangerschaft begünstigen. Daher empfiehlt sich bei einer Frau mit wiederholten Spontanaborten und Schwangerschaftskomplikationen die Durchführung einer gezielten genetischen Untersuchung auf die genannten Mutationen.

Nachweismethode hereditärer Thrombophilie

Studie

Aufbau

Es ist bekannt, dass eine Korrelation zwischen dem Auftreten wiederholter klinischer Spontanaborte und dem Vorliegen hereditärer Thrombophilien besteht.

Jedoch auch bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch, bei denen sich erst gar keine Schwangerschaft einstellt, kann eine erhöhte Prävalenz an Gerinnungsstörungen gefunden werden. Es ist vorstellbar, dass ungünstige Versorgungsverhältnisse der Uterusschleimhaut bedingt durch Mikrothrombosierungen die Implantation (Einnistung) der befruchteten Eizelle im Endometrium erschweren. Weil die Eizelle dann vorzeitig verloren geht, bemerkt die Frau trotz Befruchtung keinen Eintritt der Schwangerschaft. Dieser Vorgang kann auch als präklinischer Abort bezeichnet werden und könnte gehäuft auftreten bei Frauen mit erhöhter Gerinnungsneigung des Blutes aufgrund einer hereditären Thrombophilie.

Um die Häufigkeit des Auftretens hereditärer Thrombophilien in den genannten Patientenkollektiven mit der Häufigkeit in der Normalbevölkerung zu vergleichen, arbeiteten wir mit folgenden Durchschnittsrisikowerten:

Mutation	Normalbevölkerung
Faktor V (homo- und heterozygot)	5-7 %
Faktor II (homo- und heterozygot)	1-2 %
MTHFR-Mutation (homozygot C677T)	11 %
Faktor V und/oder Faktor II (homo- und heterozygot)	7,75 %

Methode

Mit aus Vollblut isolierter DNA werden zunächst zwei Multiplex-Polymerasekettenreaktionen (PCR) durchgeführt. Die Charakterisierung der Gensegmente erfolgt in einer Hybridisierungsreaktion mit sequenzspezifischen Oligonukleotiden (Sonden) und nachgeschalteter Detektion der gebundenen Nachweissonden.

Um den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Fehlgeburten bzw. unerfülltem Kinderwunsch und dem Vorliegen einer hereditären Thrombophilie zu eruieren, haben wir verschiedene Patientenkollektive auf die maßgeblichen Mutationen untersucht.

Patientenkollektiv A enthielt 95 Patientinnen mit einem oder zwei Aborten, in der Patientengruppe B wurden 77 Patientinnen berücksichtigt, die drei oder mehr Fehlgeburten erlitten haben. In Patientenkollektiv C wurden 97 Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch zusammengefasst.

	Normale Bevölkerung	1 oder 2 Aborte	≥ 3 Aborte	Unerfüllter Kinderwunsch
Anzahl (N)		95	77	97
Faktor-V Leiden	5-7%	8 (8,4%)	8 (10,4%)	17 (17,5%)
Faktor-II	1-2%	1 (1,1%)	6 (7,8%)	6 (6,2%)
Faktor-V ± Faktor-II	5,1-7,2%	8 (8,4%)	13 (16,9%)	22 (22,7%)
MTHFR auffälliger Befund		18 (18,9%)	19 (24,7%)	18 (18,6%)
Faktor-V oder Faktor-II oder MTHFR auffällig		25 (26,3%)	31 (40,3%)	37 (38,1%)

Ergebnisse

Thrombophile Mutationen in den Genen der Gerinnungsfaktoren Faktor-V und Faktor-II (Prothrombin) sowie der MTHFR finden wir häufiger bei Patientinnen mit mehreren Aborten im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung. So findet sich die Faktor-V Leiden Mutation signifikant häufiger in 8,4%, 10,4% und 17,5% der Patientinnengruppen mit 1-2, ≥ 3 Aborten und unerfülltem Kinderwunsch ($p < 0,025$).

Eine vergleichbare Korrelation finden wir bei der Untersuchung der Faktor-II Mutation in den unterschiedlichen Gruppen.

Besonders auffällig ist die Betrachtung der Gruppen in Abhängigkeit von wenigstens einer der beiden Mutationen (Faktor-V und/oder Faktor-II).

Signifikant erhöht waren die Mutationen sowohl in der Gruppe der Patientinnen mit 1-2, als auch mit ≥ 3 Aborten in der Anamnese.

Überraschend häufig fanden wir Faktor-V und/oder Faktor-II Mutationen in der Gruppe der Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch. Nahezu jede 4. Patientin (22,7%) zeigte in dieser Gruppe eine klassische thrombophile Mutation, eine hoch signifikante Häufung im Vergleich mit der durchschnittlichen Bevölkerung ($p < 0,01$).

Mutationen im Gen der MTHFR finden sich in der Gruppe der Patientinnen mit mehreren Aborten ähnlich, zeigen hingegen eine nicht so starke Häufung in der Gruppe der Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch, wengleich auch in dieser Gruppe eine deutlich höhere Mutationsrate zu finden ist.

Quellenangaben

1. „Rezidivierende Spontanaborte (RSA) bei hereditärer Thrombophilie“, N. Rogenhofer, C.J. Thaler et al., Gynäkologische Endokrinologie 2005, Band 3, Heft 1, p. 32-38, Springer Medizin Verlag
2. „Habituelle Aborte- ein multifaktorielles Krankheitsbild“, M. von Wolff, T. Strowitzki, Gynäkologische Endokrinologie 2005 , Band 3, Heft 1, p. 32-38, Springer Medizin Verlag
3. „Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA)“, AWMF 015/050, Stand: September 2006
4. „Basiswissen Gerinnungslabor“, B. Luxembourg, E. Lindhoff-Last et al., Deutsches Ärzteblatt 2007, Jg. 104, Heft 21
5. Informationen zum Test-Kit „ThromboType^{Rn}“, Hain Lifescience 2007
6. „Frauengesundheit“, A. Riecher-Rösser, J. Bitzer, 1. Auflage, Elsevier Urban & Fischer 2005