

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des
St. Joseph Krankenhauses Berlin
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Studie zum Zusammenhang zwischen Thrombophilien und
Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung der
Labordiagnostik**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Jockenhöfer

aus Herten

Gutachter/in:

1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Schäfer-Graf
2. Prof. Dr. med. M. Möllmann
3. Priv.-Doz. Dr. med. U. Friebe-Hoffmann

Datum der Promotion: 4. Februar 2011

Widmung

meinen Eltern und Großeltern

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	X
------------------------------------	----------

1 EINLEITUNG	1
---------------------------	----------

1.1	Thrombophilie	1
-----	----------------------------	----------

1.2	Hämostase und Fibrinolyse	1
-----	--	----------

1.2.1	plasmatische Gerinnung	1
-------	------------------------------	---

1.2.2	Fibrinolyse.....	3
-------	------------------	---

1.3	Schwangerschaft und Thrombophilie	3
-----	--	----------

1.4	Erworbene & hereditäre Thrombophilien	4
-----	--	----------

1.4.1	Erworbene Thrombophilien.....	5
-------	-------------------------------	---

1.4.2	Hereditäre Thrombophilien	6
-------	---------------------------------	---

1.5	Weitere thrombophile Risikofaktoren	9
-----	--	----------

1.6	Schwangerschaftskomplikationen und Thrombophilie	10
-----	---	-----------

1.6.1	Frühe Aborte.....	10
-------	-------------------	----

1.6.2	IUFT	11
-------	------------	----

1.6.3	Präeklampsie.....	11
-------	-------------------	----

1.6.4	IUGR	11
-------	------------	----

1.6.5	Vorzeitige Plazentalösung.....	11
-------	--------------------------------	----

1.7	Diagnostik von Thrombophilien	11
-----	--	-----------

1.7.1	Anlass zur Diagnostik.....	11
-------	----------------------------	----

1.7.2	Durchführung der Diagnostik	12
-------	-----------------------------------	----

1.8	Ziele & Fragestellungen der Studie	13
-----	---	-----------

2 DURCHFÜHRUNG UND METHODEN	15
--	-----------

2.1	Patientinnenkollektiv	15
-----	------------------------------------	-----------

2.2	Grundlagen der Datenerhebung	16
-----	---	-----------

2.3	Standardisierter Erhebungsbogen	16
-----	--	-----------

2.3.1	Daten zur Person.....	16
-------	-----------------------	----

2.3.2	Anlass zur Diagnostik.....	17
-------	----------------------------	----

2.3.3	Anamnese der Schwangerschaft	17
2.3.4	Risikofaktoren	17
2.3.5	plasmatisches Thrombophile-Labor	17
2.3.6	Molekulare Diagnostik	18
2.3.7	Fibrinolyse	18
2.3.8	Komplikationen während der Schwangerschaft	18
2.3.9	Standardlabor	19
3	ERGEBNISSE	20
3.1	Patientinnencharakteristika	20
3.2	Verteilung der Diagnosen	20
3.2.1	Diagnosen bei Vorstellung	20
3.2.2	Thrombosen	21
3.3	Schwangerschaftsausgang und kindliches Outcome	23
3.3.1	Schwangerschaftsausgang	23
3.3.2	kindliches Outcome	23
3.4	Verteilung der Risikofaktoren	23
3.4.1	Risikofaktor Rauchen	23
3.4.2	Risikofaktor Adipositas	24
3.4.3	positive Familienanamnese	25
3.4.4	Risikofaktor Alter über 35 Jahre	25
3.4.5	Risikofaktor Multiparität ≥ 4	26
3.4.6	Risikofaktor Entbindungsmodus	26
3.4.7	Risikofaktor hormonelle Kontrazeption	27
3.5	Schwangerschaftskomplikationen	28
3.5.1	Komplikation Lungenembolie	28
3.5.2	Komplikation vorzeitige Plazentalösung	28
3.5.3	Komplikation IUFT	29
3.5.4	Komplikation IUGR	29
3.5.5	Komplikation Präeklampsie	30
3.5.6	Komplikation HELLP-Syndrom	30
3.5.7	Komplikation des mindestens 2-fachen Aborts	31
3.6	Auswertung Thrombophilie-Labor	32
3.6.1	Protein C funktionell	32
3.6.2	Protein S funktionell	32
3.6.3	Protein S gesamt quantitativ	33

3.6.4	Protein S frei quantitativ.....	33
3.6.5	APC-Resistenz.....	34
3.6.6	RVVT-PLR Screening & RVVT-PNR Bestätigung	34
3.6.7	Lupus-aPPT Screening & Bestätigung	36
3.6.8	Caolin-Clotting-Time	37
3.6.9	Cardiolipin-Antikörper Screening	37
3.6.10	Homocystein.....	37
3.6.11	PAI-1.....	38
3.7	Auswertung Molekulargenetischer Diagnostik.....	40
3.7.1	MTHFR-Mutation C677.....	40
3.7.2	Faktor-V-Leiden-Mutation.....	41
3.7.3	Prothrombin-Mutation G620210	41
3.8	Auswertung Standard-Labor.....	42
3.8.1	Hämoglobin EDTA.....	42
3.8.2	Hämatokrit.....	43
3.8.3	Haptoglobin.....	43
3.8.4	Thrombozyten.....	44
3.8.5	Fibrinogen	44
3.8.6	PTT.....	45
3.8.7	D-Dimere.....	46
3.8.8	Thrombinzeit	46
3.8.9	Antithrombin III	47
3.8.10	Quick-Wert	47
3.9	Komplikationen bei bekanntem Risikofaktor	48
3.9.1	Komplikationen beim Risiko Rauchen	48
3.9.2	Komplikationen beim Risiko Adipositas	48
3.9.3	Komplikationen beim Risiko positiver Familienanamnese	49
3.9.4	Komplikationen beim Risiko „Alter über 35 Jahre“	50
3.9.5	Komplikationen beim Risiko „Multipara >4“	50
3.9.6	Komplikationen beim Risiko „Entbindungsmodus“	51
3.9.7	Komplikationen beim Risiko „hormonelle Kontrazeption“	53
3.10	Komplikationen bei bekanntem pathologischen Thrombophilieparameter.....	54
3.10.1	pathologisches Protein C funktionell.....	54
3.10.2	pathologisches Protein S funktionell	54
3.10.3	pathologisches Protein S gesamt	55
3.10.4	pathologisches Protein S frei	55
3.10.5	pathologische APC-Resistenz.....	56
3.10.6	pathologische RVVT-PLR Screening & RVVT-PNR Bestätigung	57

3.10.7	pathologisches Lupus-aPPT Screening & Lupus-aPPT Bestätigung.....	57
3.10.8	pathologische Caolin-Clotting-Time	58
3.10.9	pathologisches Cardiolipin-AK Screening & pathologisches Homozystein.....	58
3.10.10	pathologisches PAI-1	58
3.10.11	Kombinationen aus verschiedenen pathologischen Thrombophilieparametern.....	60
3.11	Pathologischer Thrombophilieparameter bei bekannter Komplikation.....	62
3.11.1	Diagnose Thrombose	62
3.11.2	Diagnose Lungenembolie	63
3.11.3	Diagnose VPL	63
3.11.4	Diagnose IUFT	64
3.11.5	Diagnose IUGR	65
3.11.6	Diagnose Präeklampsie.....	65
3.11.7	Diagnose HELLP-Syndrom.....	66
3.11.8	Diagnose des mindestens 2-fachen Aborts	67
3.11.9	Diagnose bekannte Faktor-V-Leiden-Mutation	68
3.11.10	Kombinationen verschiedener aufgetretener Komplikationen	69
3.11.11	Übersicht Einzelkomplikation versus Kombinationskomplikationen.....	70
3.12	Frühgeburt im Kontext der Thrombophilie.....	73
3.12.1	Thrombophilielabor und Geburt.....	73
3.12.2	Komplikation und Frühgeburt	76
4	DISKUSSION	78
4.1	Schwangerschaft und Thrombophilie.....	78
4.1.1	Schwangerschaft: physiologische & pathologische Veränderungen der Gerinnung.....	78
4.2	Plasmatische Thrombophiliediagnostik.....	81
4.2.1	Komplikationen bei pathologischen Laborwerten.....	82
4.2.2	pathologische Laborwerte bei bekannter Komplikation	84
4.2.3	Frühgeburt im Kontext der Thrombophilie.....	86
5	ZUSAMMENFASSUNG	89
	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	91
	LITERATURVERZEICHNIS	93
	DANKSAGUNGEN	101

ERKLÄRUNG	102
LEBENS LAUF	103

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
APC-Resistenz	aktivierte Protein-C-Resistenz
APLS	Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
AT	Antithrombin
bek.	bekannte(m)
BMI	Body-Maß-Index
B-Patientin	Patientin, die sich zur reinen Beratung vorgestellt hat, ohne bereits entbunden zu haben
G-Patientin	Patientin, die bereits entbunden hat
HELLP	HELLP-Syndrom
INS	insgesamt
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
LAE	Lungenarterienembolie
mind.	mindestens
MN	Mehrfachnennung
MTHFR	Methylen-Tetrahydrofolatreduktase
PAI	Plasminogen activator inhibitor
path.	pathologisch
Prot.	Protein
RVVT	Russell Viper Venom Time
Screen.	Screening
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
VPL	vorzeitige Plazentalösung
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Thrombophilie

Unter Thrombophilie versteht man die Bereitschaft des Körpers, infolge veränderter Eigenschaften des Blutes eher eine Thrombose zu entwickeln, als es unter physiologischen Bedingungen geschehen würde. Das Gleichgewicht zwischen prokoagulierenden Einflüssen und Gerinnungsinhibitoren ist zu Gunsten der Hyperkoagulabilität hin verschoben. Ursächlich dafür können auf der einen Seite eine erhöhte Konzentration bzw. Aktivität von prokoagulatorischen Gerinnungsfaktoren wie z. B. Fibrinogen oder Faktor VIII sein, andererseits in einer verminderten Aktivität von gerinnungshemmenden Komponenten wie z. B. Antithrombin, Protein C oder Protein S resultieren. Außerdem können Thrombophilien durch eine Störung innerhalb des fibrinolytischen Gerinnungssystems bedingt sein. Schon im Jahre 1856 postulierte Rudolf Virchow als Trias die pathogenetischen Faktoren Gefäßwandverletzung, Stase und Veränderung der Blutzusammensetzung als die Ursachen einer Thrombose. Heutzutage ist das Augenmerk vor allem auf den letzten Aspekt der Virchowschen Trias, die Hyperkoagulabilität, gerichtet.

Dem Begriff der Thrombophilie werden sowohl hereditäre, also genetisch bedingte Veränderungen der Hämostase, als auch verschiedene erworbene Formen zugeordnet. Letztere können reversibel sein und im Unterschied zu den genetisch bedingten das Risiko für eine Thrombose auch nur zeitweilig erhöhen. Bei 15% der weißen europäischen Normalbevölkerung wird davon ausgegangen, dass sie Träger hereditärer Risikofaktoren sind [1].

1.2 Hämostase und Fibrinolyse

1.2.1 plasmatische Gerinnung

Die plasmatische Gerinnungskaskade kann durch zwei verschiedenartige Mechanismen, den endogenen und exogenen Aktivierungsmechanismus, ausgelöst werden. Da in vivo beide Abläufe zeitgleich gestartet werden und es zahlreiche Querverbindungen zwischen ihnen gibt, können sie nur theoretisch voneinander getrennt betrachtet werden.

Beim endogenen Weg wird nach einer Gewebsverletzung durch Kontakt mit einer Fremdoberfläche die Kaskade durch sich innerhalb des Gefäßes befindliche Komponenten ausgelöst. Sie beginnt mit der Aktivierung von Faktor XII und mündet in der Fibrinbildung.

Der exogene Aktivierungsmechanismus nach einer Gewebsverletzung wird durch Stoffe bedingt, welche sich normalerweise außerhalb des Gefäßes befinden. Dieser Weg startet mit der Aktivierung von Faktor VII und endet ebenfalls in der Fibrinbildung.

Somit bilden die Faktoren X, V, II, und I eine gemeinsame Endstrecke in beiden Systemvarianten.

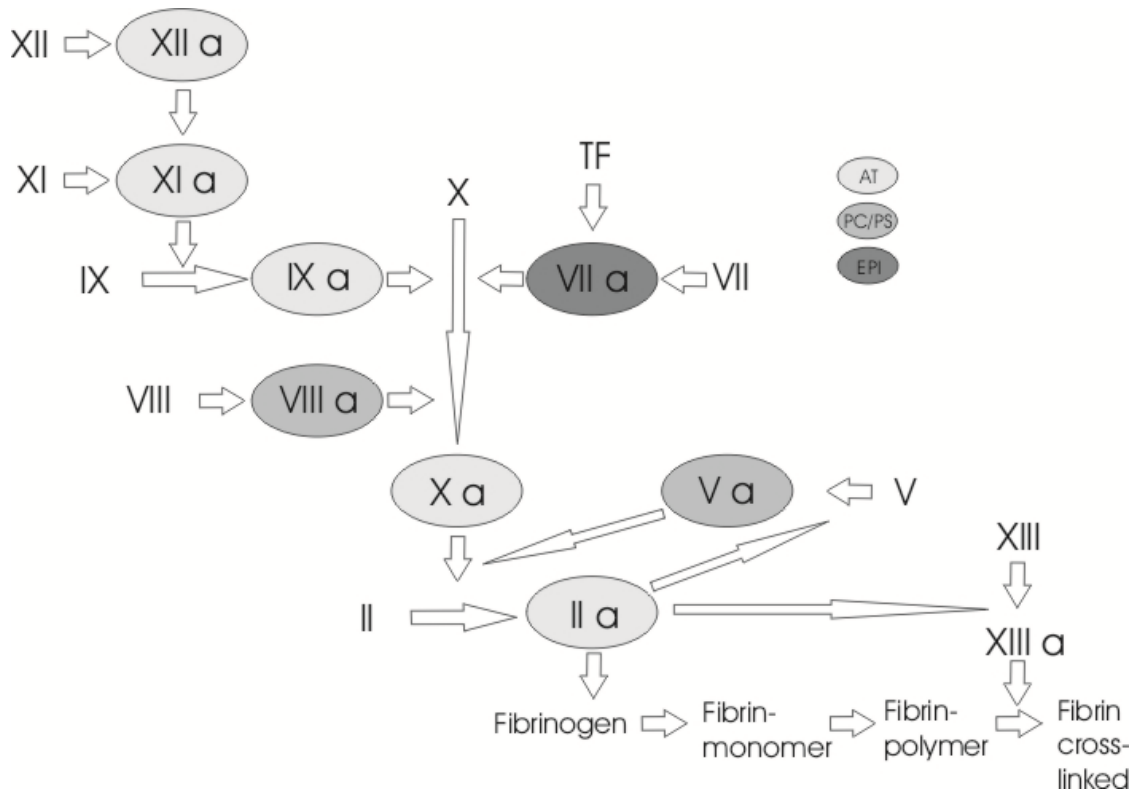


Abb. 1: Stark vereinfachtes Schema des Gerinnungssystems mit Ansatzpunkten der Inhibitoren nach [14 15]. An Inhibitoren sind Antithrombin (AT), Protein C/S (PC/PS) und extrinsic pathway inhibitor (EPI) gezeigt. TF entspricht tissue factor.

Wie aus der Abbildung ersichtlich wird, lässt sich der plasmatische Ablauf der Gerinnung grob in die folgenden Phasen unterteilen:

1. Bildung des Prothrombinaktivator-Komplexes
2. Bildung von Thrombin
3. Bildung von Fibrin

Neben den aktivierenden Gerinnungsfaktoren existieren auch physiologische Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung. Hierbei sind insbesondere das Protein C/ Protein S –System und das

Antithrombin zu nennen, die bei Mangel zu einem Überwiegen der Gerinnungsaktivität führen und schlimmstenfalls eine Thrombose bedingen können.

Das in der Leber produzierte Antithrombin hemmt hauptsächlich die aktivierten Faktoren IIa und Xa. In Anwesenheit von Heparin wird seine Aktivität bis um den Faktor 1000 erhöht.

Die beiden Vitamin K-abhängigen Proteine C und S werden ebenfalls in der Leber synthetisiert. Durch Thrombin aktiviert, inhibiert Protein C spezifisch die Faktoren Va und VIIIa. Protein S wirkt in den Reaktionen als Cofaktor und kann diese erheblich beschleunigen.

1.2.2 Fibrinolyse

Gleichzeitig mit der plasmatischen Gerinnung beginnt physiologisch auch die Fibrinolyse, deren Ziel die Wiederauflösung eines entstandenen Thrombus ist. Deshalb ist das Endprodukt der Gerinnung gleichzeitig die Startsubstanz des Plasmins in der Systemkaskade der Fibrinolyse. Ähnlich der Gerinnung lassen sich auch bei der Fibrinolyse aufeinander folgende Abschnitte feststellen:

1. Aktivierung der Fibrinolyse
2. Bildung von Plasmin
3. Spaltung von Fibrin

Analog zur Blutgerinnung finden sich auch im Lyse-System Faktoren, welche den Ablauf der Kaskade hemmen. Von besonderer Bedeutung sind hierbei das α 2-Antiplasmin und der sog. Plasminogen activator inhibitor (PAI-1)

1.3 Schwangerschaft und Thrombophilie

In der Schwangerschaft finden bei jeder Frau in Hinblick auf die plasmatische Gerinnung und die Fibrinolyse einige Veränderungen statt, wenn auch in mehr oder minder starker Ausprägung. Durch Umstellungen im Gerinnungssystem soll eine physiologische Anpassung an die veränderten Anforderungen an das hämostatische System während der Schwangerschaft und der Entbindung erfolgen, so sollen z. B. die Blutungen unter der Geburt verringert werden und z. B. durch Hämoglobin-Abfall die Durchblutung der Plazenta gewährleistet werden.

Die Veränderungen äußern sich in den Plasmakonzentrationen und Aktivitäten von verschiedenen Proteinen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse, welche eine Verstärkung der

Koagulation, eine Schwächung der Antikoagulation oder eine Hemmung der Fibrinolyse bewirken können [71]. So kommt es zu einem Anstieg der Gerinnungsfaktoren II, VII, VIII, X und XII, sowie von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen (Faktor I), während die Konzentrationen der Faktoren V und IX unverändert bleiben. Gleichzeitig entwickelt sich ein Abfall der Protein S-Aktivität. Die Menge an Antithrombin und Protein C bleibt relativ konstant. Zusätzlich wird die Fibrinolysekapazität durch eine starke Zunahme der Fibrinolyseinhibitoren PAI-1 und PAI-2 gesenkt [1]. Insgesamt ergibt sich somit eine Verlagerung im Gerinnungssystem hin zu einer Thrombose begünstigenden Konstellation im Rahmen der physiologischen Anpassung während der Schwangerschaft.

Neben diesen Parametern des Hämostasesystems tragen die dilatierten parauterinen Venen und eine Kompression vor allem der linken V. femoralis communis, verursacht durch eine Überkreuzung der rechten Iliakal- und Ovarialarterie, und die im Rahmen der vaginalen und abdominalen Geburt entstehenden Endotheldefekte zu einem zunehmenden Thromboserisiko bei [2, 3].

Die Schwangerschaft an sich stellt somit bereits einen erworbenen Risikofaktor für die Entwicklung eines thrombotischen Ereignisses dar [4, 5, 6]. Das Risiko an einer tiefen Venenthrombose zu erkranken, ist im Vergleich zu einer nichtschwangeren Frau bereits um das fünf bis sechsfache erhöht und die Komplikation einer Lungenembolie ist in Westeuropa und Nordamerika immer noch die häufigste Todesursache bei schwangeren Frauen [2].

Trotz des erhöhten relativen Risikos, während der Schwangerschaft eine Thrombose zu erleiden, bleibt das absolute Risiko von 0,7 – 1,2 / 1000 Schwangerschaften vergleichsweise gering [2].

Folglich kann allein vom Risikofaktor Schwangerschaft noch nicht zwangsläufig auf die Entwicklung eines thrombotischen Ereignisses geschlossen werden. Treten jedoch zusätzlich weitere situative, erworbene oder hereditäre Risiken hinzu, kann sich die Wahrscheinlichkeit deutlich erhöhen [7, 8, 76].

1.4 Erworbene & hereditäre Thrombophilien

Das Risiko einer Störung im Gerinnungssystem während einer Schwangerschaft kann durch andere situative Thrombophilien, wie z. B. Immobilisation, Ovulationshemmer oder Z. n. Operation oder Trauma verstärkt werden [9].

Als im Rahmen der Schwangerschaft auftretende Komplikationsverursacher haben sich in den letzten Jahren jedoch besonders die hereditären und erworbenen Thrombophilien herausgestellt [61].

Eine Übersicht über die verschiedenen Varianten der Thrombophilien bietet die folgende Tabelle.

Tab. 1: Varianten der Thrombophilien

Situative Thrombophilien	Erworbene Thrombophilien	Hereditäre Thrombophilien
Schwangerschaft	Antiphospholipid-Syndrom	Antithrombinmangel
Trauma	Hyperhomozysteinämie (bei Vitaminmangel)	Protein C Mangel
Orale Kontrazeption	Kollagenosen	Protein S Mangel
Immobilisation	Malignome	Faktor-V-Leiden-Mutation
hormonelle Ersatztherapie	Myeloproliferative Syndrome	Faktor-II-G20210A-Mutation
lange Auto- und Flugreisen	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	Hyperhomozysteinämie (bei C677T-Mutation der MTHFR)

1.4.1 Erworbene Thrombophilien

Bei den erworbenen Thrombophilien steht das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APLS) an erster Stelle. Hierbei handelt es sich um die weit zusammengefasste Gruppe der gegen Phospholipide gerichteten Antikörper, wie sie unter anderem bei systemischen Lupus erythematodes, bakteriellen Infektionen, nach Einnahme bestimmter Medikamente oder auch ohne eindeutige Ursache auftreten können [10]. Diese Lupuskoagulanzen wenden sich vor allem gegen am Gerinnungsvorgang beteiligte Phospholipid-Protein-Komplexe, wobei hierbei besonders das β 2-Glykoprotein I und Prothrombin betroffen sind. Die Diagnose des APLS kann nach zweimaligem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern vom Typ IgG/ IgM oder Lupus antikoagulans im Abstand von 6 Wochen und zusätzlicher Klinik von venösen oder arteriellen Thromboembolien gestellt werden [9, 11]. Das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern erhöht das Risiko einer venösen Thromboembolie um das 9fache gegenüber der Normalbevölkerung. Außerdem berichten Ginsberg et al. und Levine et al. über einen direkten Bezug zwischen wiederholten Fehlgeburten und dem Vorhandensein von Antiphospholipid-

Antikörpern [12, 69]. Innerhalb der allgemeinen Bevölkerung sind die Antikörper bei 1 bis 2 Prozent vertreten, bei Patienten mit bereits aufgetretener venöser Thrombose erhöht sich der Wert auf bis zu 15 Prozent [13].

Bei den weiter beschriebenen erworbenen Thrombophilien durch Hyperhomozysteinämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, sowie essentielle Thrombozythämie und Polyzythämia vera handelt es sich um relativ selten auftretende Erkrankungen, die eher eine nachrangige Rolle bei der Entstehung eines thrombophilen Ereignisses in der Schwangerschaft darstellen [9].

1.4.2 Hereditäre Thrombophilien

Als Vorbemerkung zu den folgenden Aussagen über das Risiko hereditärer Thrombophilien ist zu beachten, dass es sich bei bisherigen Untersuchungen und Studien hinsichtlich der Bedeutung von hereditären Thrombophilien meistens um Familienstudien handelt und nicht um populationsbasierte Fallkontrollstudien. Familiäre Thrombophilien werden durch einige bekannte und unbekannte hereditäre Kofaktoren unterstützt, so dass eine Aussage zum Einzelfaktor-Risiko erschwert wird. Bei bestimmten Gendefekten wie z. B. Protein-C- oder Protein-S-Mangel kann das Thromboserisiko deshalb möglicherweise überbewertet werden [7, 8, 16]. Außerdem werden in den durchgeführten Untersuchungen teilweise unterschiedliche Cut-Off-Werte für die Beurteilung zwischen pathologischen und physiologischen Laborwerten herangezogen.

50% der venösen Thromboembolien während der Schwangerschaft oder im Wochenbett sind mit einer hereditären Thrombophilie assoziiert [2]. Dabei werden hauptsächlich die Faktor-II-G20210A- oder die Faktor-V-Leiden-Mutation (20-40%) als verantwortlich beschrieben, während Mängel an Antithrombin, Protein-C oder Protein-S mit <10% deutlich geringer als Verursacher beteiligt sind [2, 7]. Ebenso scheint die MTHFR C677T-Mutation bzw. Hyperhomozysteinämie eine eher geringere Rolle bei der Entwicklung von thrombotischen Schwangerschaftsereignissen darzustellen [17].

1.4.2.1 Antithrombinmangel

Das höchste isolierte Thromboserisiko geht vom zwar seltenen (0,02% in der asymptotischen Bevölkerung) [18], aber gefährlichen Antithrombinmangel aus [7, 8, 17], der bereits im Jahre 1965 von Egeberg als erster thrombophiler Risikofaktor identifiziert wurde [19]. So treten bei fast 50% der heterozygoten Merkmalsträger bereits in jungen Jahren venöse Thrombosen auf [22].

Antithrombin ist als wichtigster physiologischer Gerinnungsinhibitor im Plasma hauptsächlich gegen Thrombin und Faktor Xa gerichtet, indem es eine irreversible Komplexbildung mit den Proteasen eingeht. Ein Mangel wird autosomal-dominant vererbt und klassischer Weise in zwei Typen unterteilt, wobei Typ I vor allem eine Reduktion des Antithrombins darstellt, Typ II dagegen eher durch eine Aktivitätsminderung charakterisiert ist. Zur Diagnose beider Störungen wird in Tests die funktionelle Aktivität bestimmt, da die alleinige Messung der Antigenkonzentration einen Typ II-Mangel nicht erfassen kann [20, 21].

1.4.2.2 Prothrombinmutation G20210A

Die G20210A-Mutation im Prothrombingen stellt mit ca. 2% Anteil an der Normalbevölkerung die zweithäufigste hereditäre Thrombophilieform dar und ist bei ca. 7% der Patienten mit venösen Thrombosen vorhanden [24, 25]. Ein Zusammenhang mit der Faktor-V-Mutation wird ebenfalls beobachtet und gleichzeitig scheint bei hormoneller Kontrazeption der Frau ein verstärktes Thromboserisiko vorzuliegen [26].

In Bezug auf Schwangerschaften wird für die Prothrombinmutation singularär betrachtet davon ausgegangen, dass das Risiko für eine Thromboembolie bei 1:200 bis 1:300 Schwangerschaften liegt [23].

Der Nachweis der durch einen Austausch von Guanin zu Adenin im Faktor-II-Gen verursachten Erhöhung der Prothrombinkonzentration wird gentechnisch erbracht [20].

1.4.2.3 APC-Resistenz & Faktor-V-Leiden-Mutation

Erst 1993 konnte durch Dahlbäck und Mitarbeiter [27] die mit ungefähr 5% Vorkommen in der Normalbevölkerung (heterozygote Form) bzw. bei 24-46% der Thrombosepatientinnen in Schwangerschaft und Wochenbett festgestellte häufigste angeborene Thrombophilie, die aktivierte Protein-C-Resistenz (APC-Resistenz), beschrieben werden [7]. Allerdings gelten die genannten Zahlen ausschließlich für die kaukasische Bevölkerung, da die Mutation epidemiologisch begründet in der asiatischen und schwarzen Bevölkerung so gut wie gar nicht auftritt.

Zu 95% wird diese Gerinnungsstörung durch eine Punktmutation im Faktor-V-Gen verursacht [28], weshalb sie auch unter dem Namen Faktor-V-Leiden-Mutation bekannt ist. Als Schlüsselenzym der Fibrinolyse hemmt Protein C in aktivierter Form die koagulabilitätsfördernden Faktoren V und VIII, so dass bei einer Resistenz eine gesteigerte Thrombinbildung resultiert. Bei der heterozygoten Form wird ein vier- bis 16fach erhöhtes

Thromboserisiko während der Schwangerschaft und Puerperium beschrieben, wohingegen bezüglich der homozygoten Merkmalsträger sogar eine Erhöhung auf das 80fache angeführt wird [7, 29]. Neben der hereditären Form dieser hämostatischen Störung kann eine APC-Resistenz auch durch Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern oder Einnahme von Ovulationshemmern erworben werden. Gerade in der Schwangerschaft kommt es zudem auch auf physiologische Weise zu einer gewissen APC-Resistenz. Die Messung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) mit und ohne Zugabe einer Standardmenge aktivierten Protein Cs, bzw. die Bestimmung des Quotienten beider Messungen lässt einen Nachweis der APC-Resistenz zu [20].

1.4.2.4 Protein C-Mangel

1981 erläutern Griffin et al. erstmalig den hereditären Protein C-Mangel im Zusammenhang mit thrombotischen Ereignissen [30]. Dem Antithrombin ähnlich kommt es bei Mangel zu einer 50%igen Aktivitätsminderung. Ebenfalls werden zwei Typen gefunden, Typ I geht mit einer Aktivitätsverminderung und Antigenverminderung einher, Typ II mit einer Aktivitätsverminderung bei normaler Antigenkonzentration.

In der Schwangerschaft beträgt das Thromboserisiko bei einem hereditären Protein C-Mangel 3-10%. Im Wochenbett kann die Gefahr auf bis zu 19% steigen [31, 32, 33, 34].

Die Bestimmung eines Protein C-Mangels erfolgt über die Bestimmung der Protein C-Aktivität.

1.4.2.5 Protein S-Mangel

Auch der im Jahr 1984 entdeckte Protein S-Mangel [35] stellt in der Schwangerschaft einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Thrombose von 0-6% dar, im Wochenbett sogar 7-22% [31, 32, 33, 34].

Als Kofaktor von Protein-C und mit eigenen gerinnungshemmenden Eigenschaften wirkt freies Protein S. Die hereditäre Form der Thrombophilie wird in drei Subtypen unterteilt, wobei jede einzelne Form auf einem unterschiedlichen Verhältnis zwischen Mangel am gesamten Protein S-Antigen, Mangel an freiem Protein S und der Protein S-Aktivitätsminderung beruht. Durch hormonelle Kontrazeption, Cumarinderivate und Schwangerschaft kann auch ein erworbener Mangel an Protein S vorliegen, so dass die übliche Aktivitätsmessung zum Defektnachweis in der Schwangerschaft als nicht sinnvoll anzusehen ist oder aber die Cut-off-Werte den Umständen angepasst werden müssen [20, 36].

1.4.2.6 Hyperhomozysteinämie & MTHFR-C677T-Mutation

Ein etablierter Risikofaktor für die Entstehung von arteriellen Thrombosen ist die Hyperhomozysteinämie. Ursächlich ist sie meistens durch eine Störung des Homozystein-Metabolismus durch Vitamin B12-, Vitamin B6- und Folsäuremangel, oder aber auch durch eine Genmutation (C677), die bei homozygoter Ausprägung die Methylen-Tetrahydrofolatreduktase (MTHFR) betrifft, bedingt. Innerhalb der weißen Normalbevölkerungen sind hiervon ca. 11% betroffen [40]. Hinsichtlich der Bildung venöser Thrombosen sind verschiedene Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen gekommen, so dass dieses Risiko bisher nicht abschließend geklärt werden konnte [37, 38, 39].

Durch die gängige Folsäuresubstitution während der Schwangerschaft und das physiologische Absinken um fast 50% scheinen die MTHFR-C677T-Mutation bzw. Hyperhomozysteinämie in der Schwangerschaft ein eher geringeres Risiko für eine Thrombose darzustellen [17]. Gleichzeitig gibt es jedoch Untersuchungen, die aufzeigen, dass Hyperhomozysteinämie in der Schwangerschaft im Zusammenhang mit schwerer Präeklampsie, Intrauterinem Fruchttod (IUFT) und schwerer Intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), sowie Vorzeitiger Plazentalösung (VPL) stehen kann. Eine Beziehung zwischen einer Erhöhung des Homozysteins und wiederkehrenden Spontanaborten wird noch kontrovers diskutiert [40, 41, 42, 43].

1.5 Weitere thrombophile Risikofaktoren

Neben den beschriebenen erworbenen und hereditären Thrombophilien können in der Schwangerschaft zusätzliche Risikofaktoren dazu beitragen, dass im Verlauf thrombotische Ereignisse auftreten, bzw. sich die Wahrscheinlichkeit für solche erhöht.

Das Gewicht der Mutter ist ebenso wie das Alter bei Geburt des Kindes als Risikofaktor beschrieben. So erhöht sich die Gefahr eines thrombotischen Ereignisses bei einem Gewicht von über 80 kg sowie bei einem Lebensalter der Mutter von über 35 Jahren [79].

Außerdem wird die bisherige persönliche und familiäre Anamnese hinsichtlich venöser Thrombembolisation als zusätzlicher Risikofaktor bewertet [76].

Als weiteres Risiko wird die Multiparität von über 4 Gravida genannt, ebenso wie das Auftreten einer uterinen Sepsis während der Schwangerschaft [2, 44, 45].

Die verschiedenen Geburtsarten weisen ebenfalls Zusammenhänge zur Thrombophilie auf. So sind die Sectio caesarea, hierbei insbesondere die notfallmäßige Sectio, auch bei

vorangegangener Schwangerschaft, sowie eine Zangengeburt mit der Möglichkeit eines Beckentraumas, als zusätzliche Faktoren beschrieben [46,47].

Daneben spielen wahrscheinlich auch Rauchen und Anwendung von hormoneller Kontrazeption vor der Schwangerschaft eine Rolle bei der Entstehung von thrombotischen Komplikationen.

Insbesondere bei multiplem Auftreten der Risikofaktoren oder in Kombination mit anderen erworbenen und hereditären Thrombophilien stellt sich ein höheres Gefahrenpotential für den Schwangerschaftsverlauf dar [9].

1.6 Schwangerschaftskomplikationen und Thrombophilie

In den letzten Jahren hat sich immer deutlicher herausgestellt, dass Thrombophilien in unterschiedlicher Art und Stärke für verschiedenste Komplikationen während der Schwangerschaft mitverantwortlich gemacht werden können und nur wenige Studien erkennen keine Verbindung [78]. Neben den bereits erwähnten Thrombosen und Lungenembolien stehen hierbei die mehrfachen Aborte, die IUGR, der IUFT, die vorzeitige Plazentalösung, sowie die Präeklampsie und das HELLP-Syndrom im Mittelpunkt der Diskussion [41, 49].

Die Ursachen für diese Komplikationen sind bis dato noch nicht signifikant geklärt worden, jedoch liegt die Vermutung nahe, dass thrombotische Ereignisse in den mütterlichen plazentaren Gefäßen als Verursacher auszumachen sind, da so eine intakte Zirkulation im mütterlich-fetalen Kreislauf nicht mehr gewährleistet ist [48, 62, 63, 64, 65]. Studien von Rodger et al. [84] weisen aber auch darauf hin, dass ein eindeutiger Zusammenhang bisher nicht erwiesen ist.

Robertson et al. haben eine Analyse von 79 Studien zu mit Thrombophilien assoziierten Schwangerschaftskomplikationen durchgeführt und versucht, einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand zu verschaffen und die hauptsächlichen Risikofaktoren herauszuarbeiten [50].

Die Ergebnisse der Einzelstudien der letzten Jahre können im Detail zu anderen Aussagen bezüglich eines Risikofaktors kommen oder weitere Risikofaktoren herausstellen. Für die Gesamtbetrachtung soll im Folgenden jedoch die umfassendste Metaanalyse von Robertson et al. als Grundlage dienen.

1.6.1 Frühe Aborte

In der Analyse der Studien für frühe Aborte (≤ 28 . SSW) ergibt sich das einheitliche Bild, dass homozygote und heterozygote Träger der Faktor-V-Leiden-Mutation, Vorhandensein einer erworbenen APC-Resistenz, von Antiphospholipid-Antikörpern und Lupusantikörpern, sowie

heterozygote Träger einer Prothrombin-Mutation einer erhöhten Risikorate ausgesetzt sind. Dies gilt auch für das Vorliegen einer Hyperhomozysteinämie [49].

1.6.2 IUFT

Eine Verbindung zwischen IUFT (> 28.SSW) und Thrombophilien erkennen ebenfalls die meisten Studien. Signifikant kann für folgende Trägerinnen ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden: Faktor-V-Leiden homozygot und heterozygot, Prothrombin-Mutation heterozygot, Protein S-Mangel, sowie Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern [66, 67, 68].

1.6.3 Präeklampsie

Die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer Präeklampsie und erworbenen & hereditären Thrombophilien stellen sich wie folgt dar. Für heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, heterozygote Prothrombin-Mutation, homozygote MTHFR-C677T-Mutation, Antiphospholipid-Antikörper und Hyperhomozysteinämie können ein signifikantes Ansteigen des Risikos für eine Präeklampsie konstatiert werden [55, 56, 57].

1.6.4 IUGR

Auch die IUGR wird in einigen Studien mit Thrombophilien in Verbindung gebracht. Hierbei ergibt sich als Analyseergebnis bei Robertson et al., dass Frauen, die homozygot für eine Faktor-V-Leiden-Mutation sind, am meisten gefährdet sind, gefolgt von heterozygoten Trägerinnen für die Prothrombin-Mutation. Ebenso scheinen ein verstärktes Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern und ein Protein S-Mangel das Risiko ansteigen zu lassen [41, 43, 49].

1.6.5 Vorzeitige Plazentalösung

Heterozygotie für eine Prothrombin-Mutation und Heterozygotie für eine Faktor-V-Leiden-Mutation stellen auch für die vorzeitige Plazentalösung die beiden Hauptrisikofaktoren unter den Thrombophilien dar. Hyperhomozysteinämie scheint die Gefahr dieser Komplikation ebenfalls zu erhöhen [58, 59, 60].

1.7 Diagnostik von Thrombophilien

1.7.1 Anlass zur Diagnostik

Aufgrund der bisher aufgezeigten engen Verbindungen zwischen Thrombophilien auf der einen Seite und Schwangerschaft sowie deren Komplikationen auf der anderen Seite, erscheint die frühzeitige Diagnostik eines thrombophilen Zustandes bei einer schwangeren Frau notwendig,

um ggf. rechtzeitig zu intervenieren bzw. eine Thromboseprophylaxe zu überdenken [72]. Insbesondere die zahlreichen Studien zum Thema der Antikoagulation zur Vermeidung von Thrombophiliekomplikationen im Laufe der Schwangerschaft zeigen, dass eine möglichst effiziente Diagnostik im Vorhinein maßgeblich ist [61, 70]. Gleichzeitig sollte ein Thrombophiliescreening aber unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffizienz auch nur die Parameter enthalten, deren Ergebnisse zur Abklärung einer Thrombophilie erwiesen beitragen.

Ein Thrombophiliescreening für alle Schwangeren ist unter dem Aspekt Kosten-Nutzen nicht zu empfehlen und wird auch fast einheitlich abgelehnt [2, 8, 21, 52].

Ist bei einer schwangeren Patientin in der Anamnese bereits eine stattgefundenen Thrombose oder Thromboembolie bekannt, ist eine Thrombophiliediagnostik anzuraten [72]. Plant eine Frau mit einer positiven Thromboseanamnese eine Schwangerschaft, sollte vor Konzeption ebenfalls ein Screening angeboten werden [1, 82].

Hinsichtlich einer positiven Familienanamnese gibt es unterschiedliche Meinungen, wobei die meisten Autoren wie Greer [2], Walker [21] oder Simioni [80] auch in diesen Fällen ein Screening vorschlagen.

Nachdem auch für IUFT, IUGR, Präeklampsie, sowie für mehrmalige frühe Aborte Zusammenhänge zu Thrombophilien hergestellt worden sind, wird auch für Patientinnen, bei denen in der Vorgeschichte bereits eine oder mehrere dieser Komplikationen auftraten, eine Abklärung durch ein Laborscreening empfohlen [1, 51, 83]. Bei den mehrmaligen frühen Aborten gibt es jedoch auch Autoren, die für diese Fälle kein Screening durchführen möchten, [54] bzw. nur eine Testung auf Antikörper gegen Antiphospholipide empfehlen [53].

1.7.2 Durchführung der Diagnostik

Ein möglichst umfassendes Screening muss sowohl Untersuchungen auf hereditäre, als auch erworbenen Thrombophilien umfassen.

Zu Beginn sollten Tests durchgeführt werden, die die gängigsten Störungen aufdecken können. Hier sind insbesondere die molekulare Genotypisierung für die Prothrombin-Mutation und die Faktor-V-Leiden-Mutation zu nennen, wobei eine erhöhte APC-Resistenz bei letzterer die erste Auffälligkeit darstellen kann.

Weiter besteht das Screening aus der Bestimmung der Werte für funktionelles Protein C, Protein S, sowie Antithrombin. Bei der Ermittlung des Protein S sollten aufgrund der physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft Cut-Off-Werte von $< 35\%$ angewendet werden. Ist ein

Protein S-Mangel festgestellt, können zur besseren Differenzierung des Defektes das freie Protein S, sowie das gesamte Protein S bestimmt werden [1].

Für erhöhte Homozysteinwerte während der Schwangerschaft gibt es keine einheitlichen Richtwerte, empfohlen wird die Diagnose einer Hyperhomozysteinämie ab Werten über 12 $\mu\text{mol/l}$ [36]. Zusätzlich kann eine molekulargenetische Abklärung der MTHFR-C677T-Mutation erfolgen.

Besonders sinnvoll, gerade bei mehrmaligen Aborten, erscheint die zusätzliche Testung auf Antiphospholipid-Antikörper, also vor allem auf Lupusantikoagulanzen und Anticardiolipin-Antikörper, zu sein.

1.8 Ziele & Fragestellungen der Studie

Thrombophilie in der Schwangerschaft ist innerhalb der letzten Jahre in vielen unterschiedlichen Studien untersucht worden. Bis dato gibt es jedoch in vielen Bereichen, wie z. B. bei den Beziehungen zwischen Schwangerschaftskomplikationen und Thrombophilieparametern, noch keine eindeutigen Ergebnisse. Ebenso gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, in welchem Umfang und mit Hilfe welcher Untersuchungen ein Thrombophiliescreening durchzuführen ist. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass sich die Studien sowohl in Art und Weise der Durchführung stark unterscheiden, zum anderen zeigt sich, dass die Ergebnisse sich regional stark unterscheiden können und so nicht verallgemeinernd auf jedes Patientinnenkollektiv übertragen werden können.

Die vorliegende Studie zum Zusammenhang zwischen Thrombophilien und Schwangerschaft soll einen möglichst präzisen Überblick über alle Facetten dieses Themas für die Aachener Region ermöglichen, um so festzustellen, ob sich die Ergebnisse anderer bereits durchgeführter Studien auch innerhalb des Aachener Kollektives wieder finden lassen oder ob abweichende Beobachtungen festzustellen sind. Eine möglichst genaue Beschreibung des untersuchten Kollektivs kann so von klinischem Wert sein für die praktische und ökonomische Durchführung weiterer zukünftiger Thrombophiliediagnostik und -behandlungen.

Möglicherweise können die Ergebnisse der Studie außerdem dazu beitragen, weitere Studien mit speziellerer Fragestellung durchzuführen bzw. aufgrund der besonderen Lage des Aachener Raumes im Dreiländereck zwischen Deutschland, Belgien und den Niederlanden zusätzliche Daten aus der westeuropäischen Bevölkerung für weltweite Studienvergleiche zu liefern.

Innerhalb der Studie werden 149 Frauen betrachtet, die im Zeitraum von ca. 5 Jahren in der Frauen- und Geburtsklinik des Universitätsklinikums der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen in Hinblick auf eine Thrombophilieabklärung untersucht bzw. behandelt wurden.

Durch retrospektive Datenanalyse sollen Aufschlüsse über die Verteilungshäufigkeit folgender im Rahmen der Thrombophiliediagnostik relevanten Aspekte geliefert werden:

- Verteilung der zum Untersuchungsanlass führenden Diagnosen
- Betrachtung des mütterlichen und kindlichen Schwangerschaftsausganges
- Verteilung der thrombophilen Risikofaktoren
- Auswertung der plasmatischen Laborparameter der Thrombophiliediagnostik
- Auswertung der molekulargenetischen Laborparameter der Thrombophiliediagnostik
- Verteilung der aufgetretenen Schwangerschaftskomplikationen
- Häufigkeit aufgetretener Schwangerschaftskomplikationen bei bekannten Risikofaktoren

Diese Thrombophiliestudie ist eine gemeinschaftlich durchgeführte Arbeit von Herrn Florian Voigt, Aachen und Herrn Daniel Jockenhöfer. Der vorliegende Teil der Studie widmet sich neben den oben aufgeführten allgemeinen Betrachtungen vor allem den plasmatischen Parametern der Thrombophiliediagnostik.

Unter der besonderen Berücksichtigung der plasmatischen Thrombophilieparameter sollen mit Hilfe der Studie Betrachtungen zu weiteren Fragestellungen erfasst werden:

- Welche Schwangerschaftskomplikationen treten auf, wenn konkrete Laborparameter pathologische Werte aufweisen?
- Welche Laborparameter sind auffällig pathologisch, wenn eine bestimmte Schwangerschaftskomplikation auftritt und gibt es möglicherweise Unterschiede zwischen dem Auftreten einer Komplikation versus einer Kombination von Komplikationen?

Weiterhin wird untersucht, ob sich möglicherweise Zusammenhänge zwischen der Frühgeburtlichkeit und thrombotischen Ereignissen bzw. zwischen Frühgeburtlichkeit und pathologischen plasmatischen Laborparametern erkennen lassen.

Mangels einer Kontrollgruppe beschränkt sich die vorliegende Studie auf reine Deskription, so dass keine vergleichenden statistischen Anwendungen durchgeführt werden.

2 Durchführung und Methoden

2.1 Patientinnenkollektiv

Als Patientinnenkollektiv wurden 149 Frauen betrachtet, bei denen im Zeitraum zwischen 2000 und 2005 in der Frauen- und Geburtsklinik des Universitätsklinikums der RWTH Aachen eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt wurde.

126 Patientinnen erhielten die Untersuchung auf plasmatische- und molekulare Thrombophilieparameter im Rahmen eines Aufenthaltes zu einer anstehenden Entbindung (im Folgenden als „G-Patientinnen“ bezeichnet) Die übrigen 23 Frauen stellten sich in der Sprechstunde zur Risikoschwangerschaft von Herrn Oberarzt Dr. med. C. Bartz vor, wobei 10 von ihnen zum Beratungszeitpunkt bereits schwanger waren, aber nicht in der Klinik entbunden wurden und somit keine Entbindungsdaten vorlagen. Die restlichen 13 waren nicht schwanger und suchten die Sprechstunde im Hinblick auf eine geplante kommende Schwangerschaft auf. Im weiteren Verlauf werden diese Patientinnen gemeinsam als „B-Patientinnen“ bezeichnet.

Der Anlass zur Diagnostik war dann gegeben, wenn mindestens eines der folgenden Ereignisse in der Vorgeschichte oder aktuellen Anamnese vorlag.

- einfacher oder mehrfacher Abort
- Thrombose
- Lungenembolie
- positive Familienanamnese
- bekanntes Faktor-V-Leiden
- Zustand nach oder bei Verdacht auf HELLP
- Zustand nach oder bei Verdacht auf Präeklampsie
- Entbindung per Notsektio
- IUFT
- IUGR
- Zustand nach oder bei Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung (VPL)
- Plazentainsuffizienz
- bekannter Protein-S-Mangel

2.2 Grundlagen der Datenerhebung

Um eine möglichst einheitliche Datengrundlage zu erhalten, wurde ein standardisierter Erhebungsbogen erstellt. Dieser sollte eine möglichst umfassende Datenmenge über die im Studiensinne relevanten Aspekte liefern.

Nach Überprüfung der ärztlichen Entlassbriefe der Patientinnen auf das Vorhandensein von gegebenem Diagnostikanlass bzw. Einschlusskriterien, konnten 149 Frauen in die Studie aufgenommen werden.

Retrospektiv wurde die Analyse der Patientinnendaten anhand der sich im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Aachen befindlichen Krankenakten durchgeführt. Dabei wurde versucht, möglichst vollständig alle im Auswertungsbogen gestellten Anforderungen zu erfüllen.

Da sich einige Patientinnendaten auch nach sorgfältiger Prüfung der Klinikumsakten nicht erfassen ließen, wurde zusätzlich Kontakt zu den einweisenden Krankenhäusern und zu den behandelnden Gynäkologen der Frauen hergestellt, um zusätzliche Informationen zur Vervollständigung der Daten zu erhalten.

Aufgrund der Tatsache, dass sich bei einer retrospektiven Analyse leider selten alle im Erhebungsbogen gewünschten Daten vollständig gewinnen lassen, konnten auch in dieser Studie in den einzelnen Auswertungen nur begrenzte Fallzahlen (im Folgenden immer konkret als Zahl N genannt) herangezogen werden. Des Weiteren soll darauf hingewiesen werden, dass das Patientinnenkollektiv bzw. dessen Daten auch in der Dissertation von Herrn Florian Voigt in Aachen, als Grundlage seiner Auswertungen dienen, da die Studie als Kooperation durchgeführt wurde.

2.3 Standardisierter Erhebungsbogen

Mit Hilfe eines selbst erstellten standardisierten Erhebungsbogens wurden Angaben zu folgenden Daten erfasst:

2.3.1 Daten zur Person

Im Rahmen der persönlichen Daten wurden Angaben zum Namen, zum Alter, zum behandelnden Gynäkologen, sowie zum Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes bzw. zum Zeitpunkt der Konsultation der Sprechstunde für Risikoschwangerschaften erfasst.

2.3.2 Anlass zur Diagnostik

Die Patientinnendaten zum Diagnostikanlass nannten die im ärztlichen Entlassbrief, Entbindungsbericht oder Ambulanzbericht aufgeführten Diagnosen, welche ggf. im möglichen Zusammenhang zu thrombophilen Ereignissen stehen. Hierbei wurden sowohl singuläre, als auch multiple Diagnosen erfasst.

2.3.3 Anamnese der Schwangerschaft

In der Schwangerschaftsanamnese erfolgte eine Rekonstruktion der eventuell vorangegangenen Schwangerschaften und der aktuellen Schwangerschaft. Dabei wurden Daten zum kindlichen und mütterlichen Ausgang der Geburt erhoben.

2.3.4 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit thrombophilen Ereignissen stehen können, wurden anhand des Erhebungsbogens Angaben zu folgenden Aspekten gewonnen:

- Rauchen
- Alkoholabusus
- Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$)
- Familienanamnese hinsichtlich thrombophiler Ereignisse
- Alter der Mutter bei Geburt (>35 Jahre)
- Multiparität >4
- Entbindungsmodus
- hormonelle Kontrazeption

2.3.5 plasmatisches Thrombophile-Labor

Im Bereich des plasmatischen Thrombophilie-Labors wurden die mit Hilfe des Zentrallabors des Universitätsklinikums Aachen bestimmten Werte zu nachfolgenden Parametern dokumentiert. Bei den meisten Größen wurde der absolute Wert in der parameterspezifischen Einheit erfasst, zusätzlich fand eine Einordnung dieser Werte auf der Grundlage der Normwertbereiche des Zentrallabors in die Begriffe „physiologisch“ und „pathologisch“ statt.

Bei den Laborparametern handelte es sich um:

- Bestimmung des funktionellen Protein C

- Bestimmung des funktionellen Protein S
- Bestimmung des gesamten als auch des freien Protein S quantitativ
- APC-Resistenz
- RVVT-PLR Screening und Bestätigung
- Lupus-aPPT Screening und Bestätigung
- Bestimmung der Caolin-Clotting-Time
- Screening auf Anticardiolipin-Antikörper
- Bestimmung von Homocystein

2.3.6 Molekulare Diagnostik

Ebenfalls durch das Zentrallabor bestimmt, wurden die molekularen Ausprägungen der im Komplex mit Thrombophilien genannten Mutationen in den Formen „Wildtyp“, „heterozygoter Typ“ und „homozygoter Typ“ dokumentiert:

- MTHFR-Mutation C677
- Faktor-V-Leiden-Mutation
- Prothrombin-Mutation G20210

2.3.7 Fibrinolyse

Unter dem Begriff der Fibrinolyse wurde anhand des Erhebungsbogens der absolute Wert des Parameters PAI-1, sowie dessen Einordnung in die Begriffe „physiologisch“ und „pathologisch“ erfasst. Berücksichtigt wurde hierbei, dass sich während des Untersuchungszeitraums das Bestimmungsverfahren sowie die Maßeinheit des Wertes geändert hatten, so dass für die absoluten Werte getrennte Aufstellungen gemacht wurden. Die Einordnung fand ebenfalls auf der Grundlage der Normbereiche des Zentrallabors statt.

2.3.8 Komplikationen während der Schwangerschaft

Als Komplikationen, die während der Schwangerschaft aufgetreten waren, wurden sowohl diejenigen der aktuellen Schwangerschaft, als auch die vorangegangener Schwangerschaften erhoben. Dabei wurde unterschieden zwischen den Möglichkeiten „nicht aufgetreten“, „nicht weiter bestätigter Verdacht“, sowie „definitiv aufgetreten“.

An möglichen Komplikationen wurden untersucht:

- Thrombosen jeglicher Art
- Lungenembolie
- vorzeitige Plazentalösung
- IUFT
- IUGR
- Präeklampsie
- HELLP-Syndrom
- 2-facher Abort

2.3.9 Standardlabor

Im Standardlabor wurden die Parameter des plasmatischen Labors erfasst, die explizit nicht im Rahmen des Thrombophilie-Labors bestimmt wurden oder routinemäßig bei Blutuntersuchungen erhoben wurden. Auch bei diesen Werten wurde der absolute Wert in der entsprechenden Maßeinheit dokumentiert, sowie hinsichtlich seiner Normbereiche eingeordnet.

Zum Standardlabor dieser Studie gehörten:

Bestimmung

- des Hämoglobins
- des Hämatokrits
- des Haptoglobins
- der Thrombozytenzahl
- des Fibrinogens
- der PTT
- der D-Dimere
- des Quick-Wertes
- der Thrombinzeit
- des AT III

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnencharakteristika

Tab. 2: Charakteristika der Patientinnen

	Min.	Max.	Mittelwert	Mittelwert- Abweichung	Median
Alter der Patientinnen (n=149)	17 Jahre	45 Jahre	30,7 Jahre	4,5 Jahre	31 Jahre
SSW bei Untersuchung „G“-Patientinnen (n=126)	9. SSW	42. SSW	34,03 SSW	5,07 SSW	34,5 SSW
SSW bei Beratung „B“-Patientinnen (n=23)	0. SSW	24. SSW	7,43 SSW	8,4 SSW	0 SSW
Gravida (n=149)	0	11	2,65	1,49	2
Para (n=149)	0	11	1,65	0,96	1

3.2 Verteilung der Diagnosen

3.2.1 Diagnosen bei Vorstellung

Bei Betrachtung der erhobenen Diagnosen der in die Studie aufgenommenen Patientinnen ließ sich eine weitgehend gemischte Verteilung erkennen. Die Aufstellung nach einzelnen möglichen Diagnosen zeigte eine Häufung von Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Thrombose und IUGR, welche als Einzeldiagnose gesehen in jeweils ca. 20% der Fälle anzutreffen waren. Auf den weiteren Plätzen folgten mit geringen Abständen die durchgeführte Notsektio, eine positive Familienanamnese, die VPL, sowie der doppelte Abort. Die restlichen Diagnosen traten insgesamt selten bei den untersuchten Patientinnen auf.

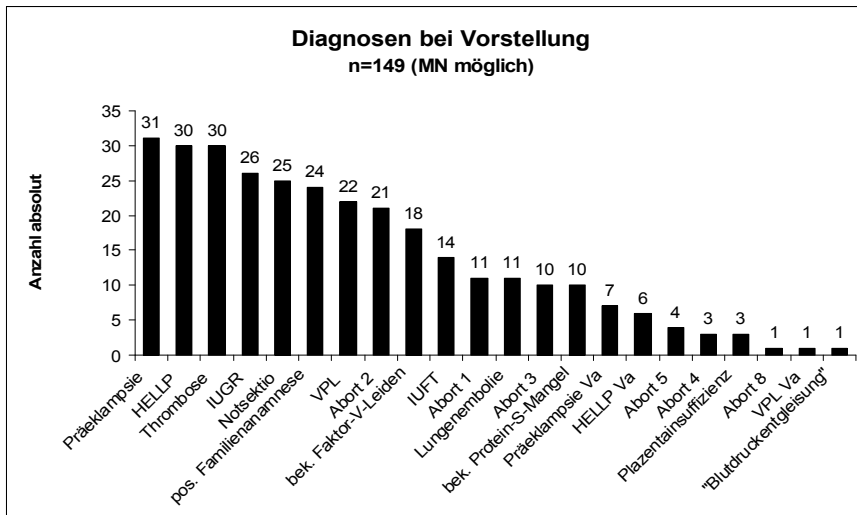


Abb. 2: Diagnosen bei Vorstellung

3.2.2 Thrombosen

Während einer der möglichen vorangegangenen oder der aktuellen Schwangerschaft aufgetretene Thrombosen lagen in 20% der gesamten erhobenen Diagnosen vor, wobei es einen Unterschied zwischen den Patientinnen mit Entbindung und denen zur Beratung gab. Bei den G-Patientinnen trat die Thrombose ähnlich dem Gesamtkollektiv in 18% auf, bei den B-Patientinnen lag dagegen eine etwas höhere Verteilung zu Gunsten der Thrombose mit 30% vor.

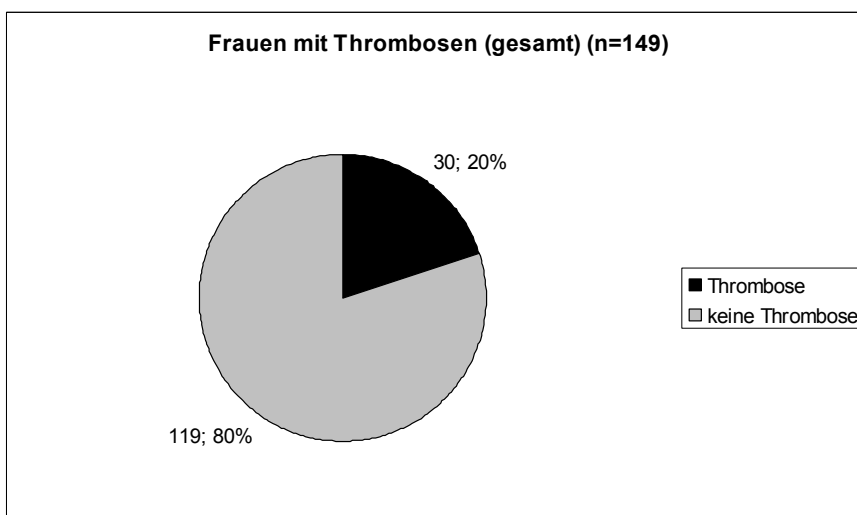


Abb. 3: Frauen mit Thrombosen

Hinsichtlich der Lokalisationen der einzelnen Thrombosen ergab sich aufgrund der aus den Arztbriefen entnommenen Diagnosen folgende Verteilung:

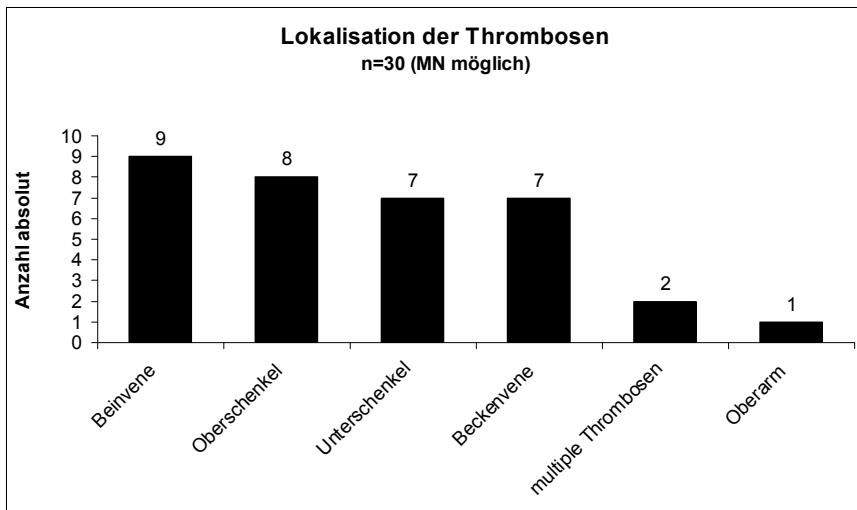


Abb. 4: Lokalisation der Thrombosen

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei Erstellung der Arztbriefe ggf. die Lokalisation nicht immer eindeutig zu eruieren war und deshalb auf den allgemeineren Begriff der „tiefen Beinvenenthrombose“ zurückgegriffen wurde.

3.3 Schwangerschaftsausgang und kindliches Outcome

3.3.1 Schwangerschaftsausgang

Der Schwangerschaftsausgang bei den untersuchten G-Patientinnen (n=126) verlief bei 114 (90%) der Frauen als Lebendgeburt, nur 9 (7%) hatten eine Totgeburt. Hinzu kamen noch 2 Schwangerschaftsunterbrechungen (2%) und eine nicht näher bezeichnete Fehlgeburt (1%).

3.3.2 kindliches Outcome

Das kindliche Outcome (n=120) wurde in der vorliegenden Studie in die Gruppen „komplikationslose Termingeburt“, „Frühgeburt“, „neonatale Morbidität“, „neonataler Tod“, und „perinatale Mortalität“ eingeordnet. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse, wobei auffällig war, dass immerhin fast 1/5 der Geburten eine Frühgeburt darstellten.

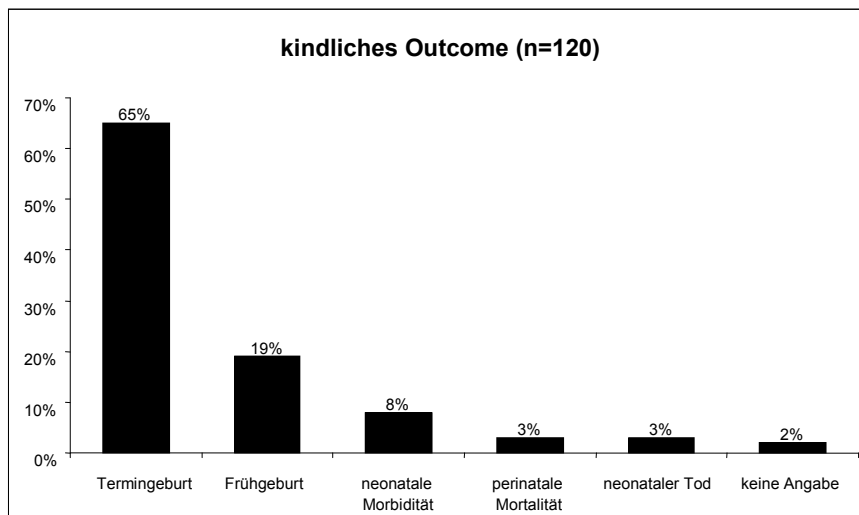


Abb. 5: kindliches Outcome

3.4 Verteilung der Risikofaktoren

In Hinblick auf zusätzliche Risikofaktoren, die thrombophile Ereignisse und Komplikationen negativ beeinflussen können, wurde das Vorliegen solcher Faktoren im Aachener Patientinnengut betrachtet um in weiteren Auswertungsschritten mögliche Zusammenhänge beschreiben zu können.

3.4.1 Risikofaktor Rauchen

Ein Viertel der untersuchten Patientinnen (n=96) gab an, Raucherin zu sein, wobei die tatsächliche Menge des Nikotinkonsums auf Grund der retrospektiven Datenlage nicht ermittelt

werden konnte. Zwischen den Gruppen der B- und G-Patientinnen ließ sich ein geringer Unterschied feststellen, da bei den B-Patientinnen immerhin 40% als Raucherin untersucht wurden.

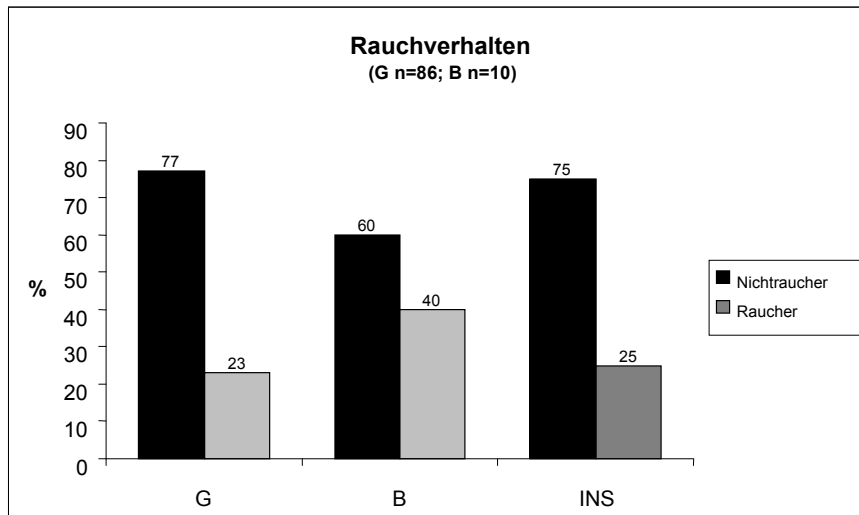


Abb. 6: Rauchverhalten

3.4.2 Risikofaktor Adipositas

Bei einem errechneten „Body-Maß-Index“ (BMI) -Wert von ≥ 30 wurden die Patientinnen in der Studie als adipös betrachtet. Immerhin 30% der erfassten Patientinnen wiesen demnach diesen Risikofaktor in ihrer Anamnese auf. Es gab keinen Unterschied zwischen G- und B-Patientinnen.

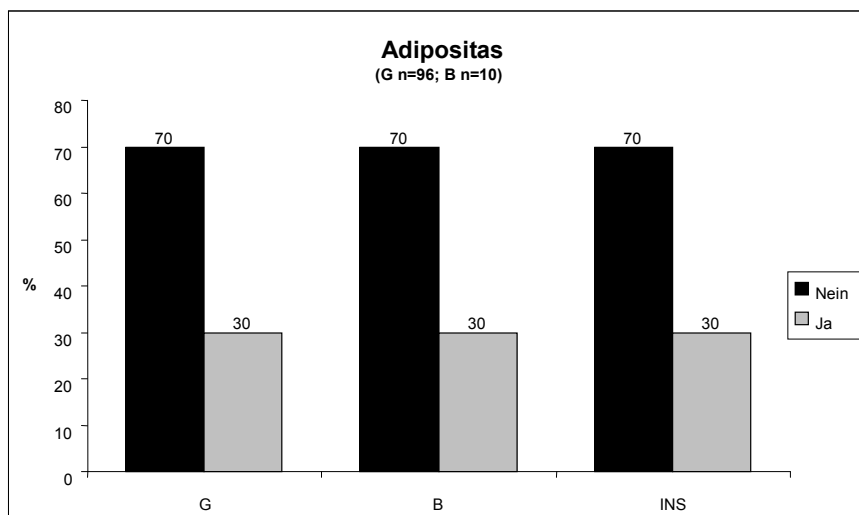


Abb. 7: Adipositas

3.4.3 positive Familienanamnese

Der Risikofaktor „positive Familienanamnese“ konnte auch in der Aachener Studie angetroffen werden. Bei den Patientinnen (n=100) konnte in 26% der Fälle ein in Zusammenhang mit Thrombophilien stehendes Ereignis in der Verwandtschaft ersten und zweiten Grades festgestellt werden. Bei den zur Beratung erschienenen Frauen war es sogar die Mehrheit von 53%.

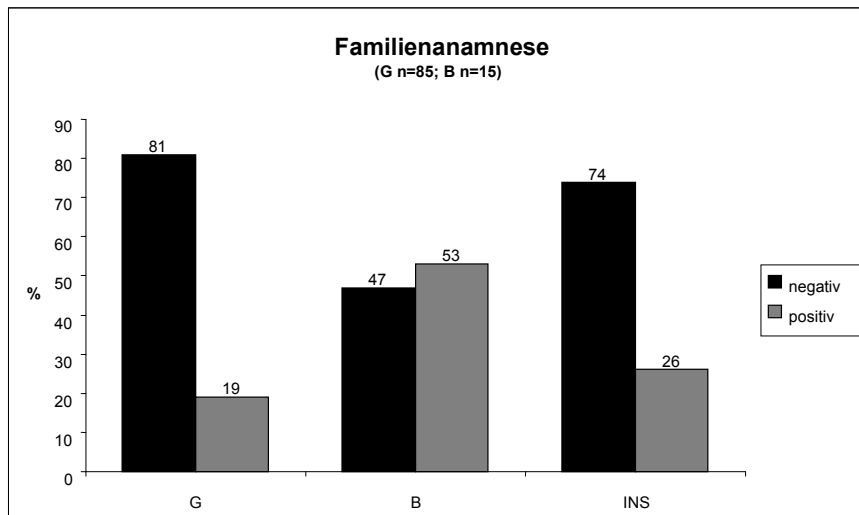


Abb. 8: positive Familienanamnese

3.4.4 Risikofaktor Alter über 35 Jahre

Aufgrund der möglichen Zusammenhänge zwischen Alter der Mutter bei Geburt und thrombophilen Ereignissen wurde der Anteil der Frauen mit einem Geburtsalter von über 35 Jahren ermittelt. Bei 29 von 149 Frauen traf dieses Kriterium zu, was auch fast 20% vom Gesamtkollektiv waren. Der Unterschied zwischen G- und B-Patientinnen war auch bei diesem Risikofaktor eher zu vernachlässigen.

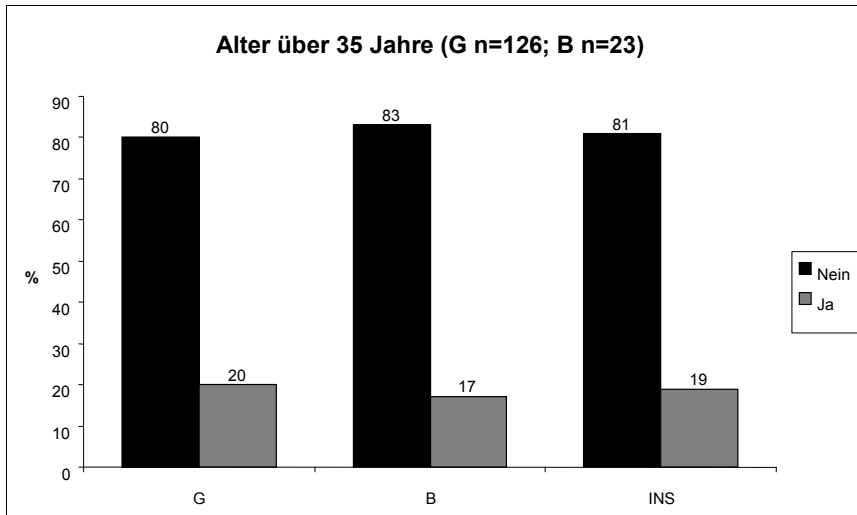


Abb. 9: Alter über 35 Jahre

3.4.5 Risikofaktor Multiparität ≥ 4

Die Untersuchung auf stattgefundene Multiparität ≥ 4 ergab für die Aachener Studie nur eine Zahl von 8 von 149. Dementsprechend waren nur 5% der Frauen insgesamt durch diesen Risikofaktor belastet und hinsichtlich der G- und B-Gruppe waren keine auffälligen Differenzen zu konstatieren.

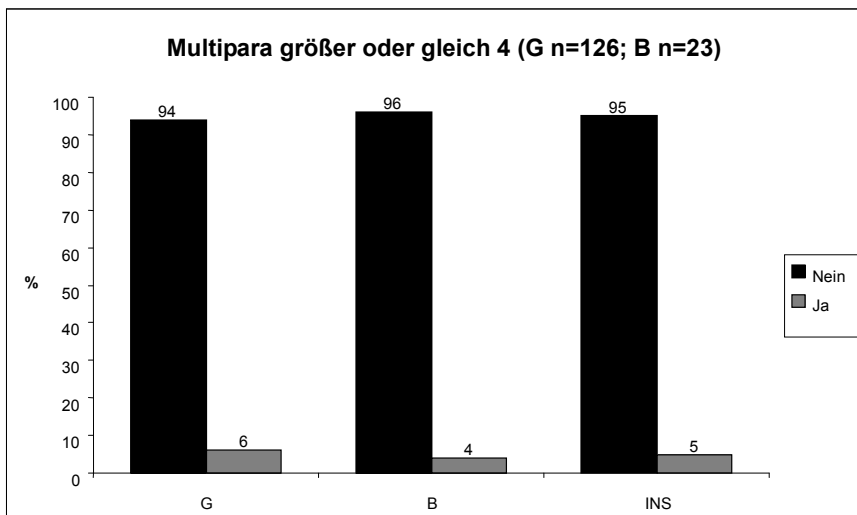


Abb. 10: Multiparität ≥ 4

3.4.6 Risikofaktor Entbindungsmodus

Unter Berücksichtigung verschiedener Arten der Entbindung nahmen wir in dieser Studie eine Einordnung in „vaginal“, „eingeleitet“, „Forceps“, „geplante Sektio“ und „Notsektio“ vor, um eine mögliche Komplikationshäufung im weiteren Verlauf der Auswertung darstellen zu können.

Insgesamt hat die Hälfte der betrachteten Frauen (n=136) per geplanter Sektio entbunden. Bei 18% musste eine Notsektio durchgeführt werden, nur 16% haben auf natürliche Art vaginal entbunden. Mit jeweils 4% spielten die eingeleitete Geburt und die Forceps-Geburt keine wichtige Rolle.

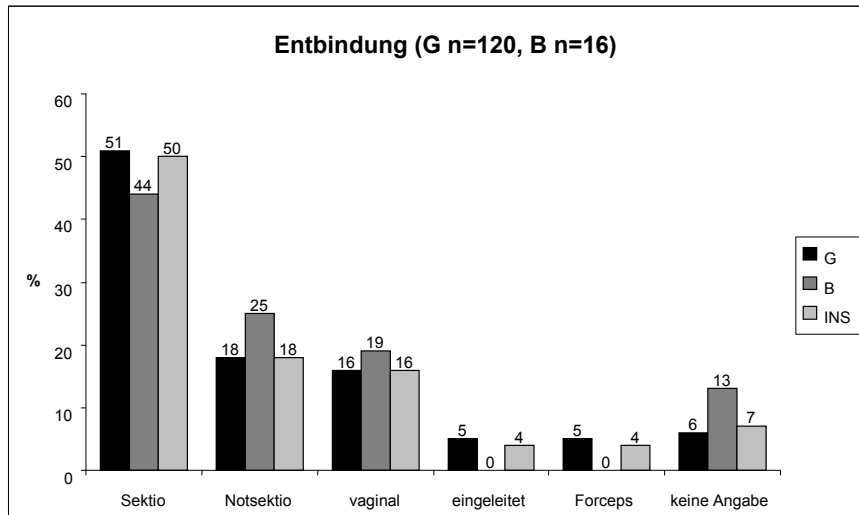


Abb. 11: Entbindungsmodus

3.4.7 Risikofaktor hormonelle Kontrazeption

Die Erfassung des Risikofaktors hormonelle Kontrazeption gestaltete sich dahingehend als schwierig, da sich nur bei insgesamt 26% der betrachteten 149 Patientinnen überhaupt eine Angabe gewinnen ließ. Unter der Berücksichtigung der geringen Zahl war zu beschreiben, dass 20% der Frauen definitiv keine hormonelle Kontrazeption angewandt hatten, 6% dagegen schon.

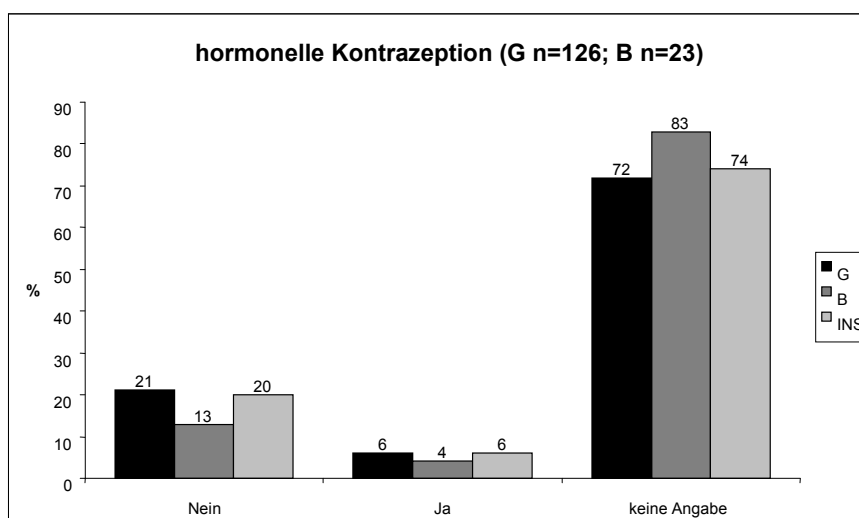


Abb. 12: hormonelle Kontrazeption

3.5 Schwangerschaftskomplikationen

Die Aachener Studie orientiert sich hinsichtlich der Auswertung verschiedener Schwangerschaftskomplikationen an den in zahlreichen anderen Studien zum selben Thema gemachten möglichen Komplikationen. Neben der bereits unter 3.2.2. dargestellten Betrachtung des Auftretens von Thrombosen, gelten die folgenden Beschreibungen den weiter in Zusammenhang mit thrombophilen Ereignissen genannten Komplikationen Lungenembolie (LAE), vorzeitige Plazentalösung (VPL), Intrauteriner Fruchttod (IUFT), Intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Präeklampsie, HELLP-Syndrom, sowie das Vorliegen eines mindestens 2-fachen Aborts. Als Datengrundlage dienten die Angaben der 126 G-Patientinnen und der 23 B-Patientinnen, insgesamt wurden dementsprechend 149 Frauen ausgewertet.

3.5.1 Komplikation Lungenembolie

Insgesamt traten beim untersuchten Kollektiv während der aktuellen oder einer der vorangegangenen Schwangerschaften 11 Lungenembolien auf, was 7% entspricht. Abgesehen von kleinen Schwankungen konnte kein relevanter Unterschied zwischen den Einzelgruppen G und B erkannt werden.

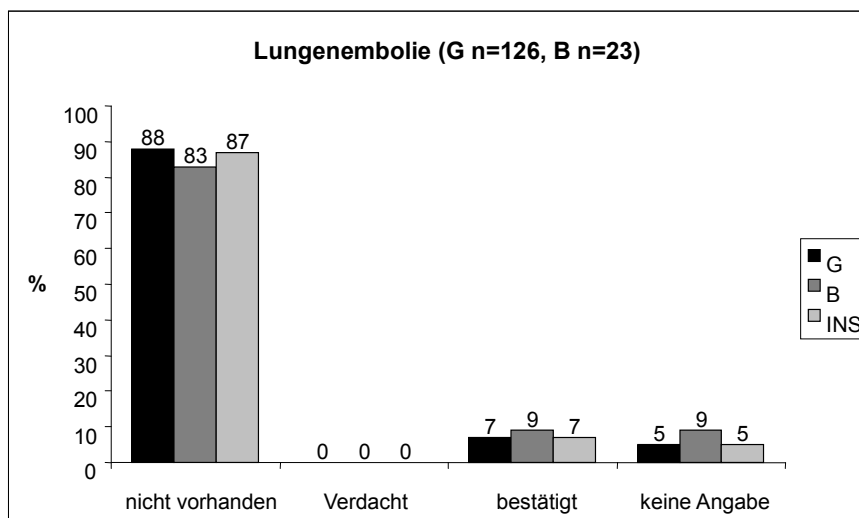


Abb. 13: Lungenembolie

3.5.2 Komplikation vorzeitige Plazentalösung

Eine vorzeitige Plazentalösung wurde aktuell oder anamnestisch bei 16% der G-Patientinnen und bei 9% der B-Patientinnen ausgemacht, so dass 15% der untersuchten Frauen diese Komplikation zugeordnet werden konnte.

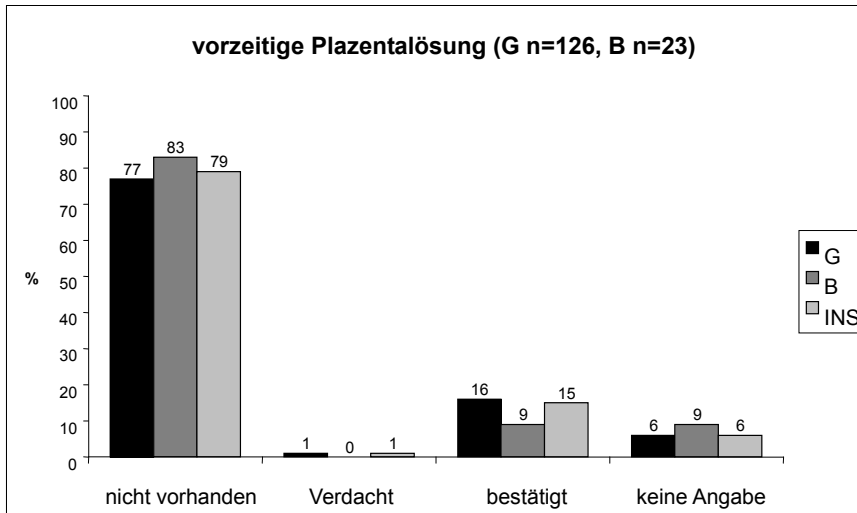


Abb. 14: vorzeitige Plazentalösung

3.5.3 Komplikation IUFT

Bei der Darstellung der aufgetretenen Intrauterinen Fruchttode ergab sich der relativ geringe Wert von 9% insgesamt (Gruppe G: 9%; Gruppe B: 13%), was in absoluten Zahlen 14 IUFT entsprach.

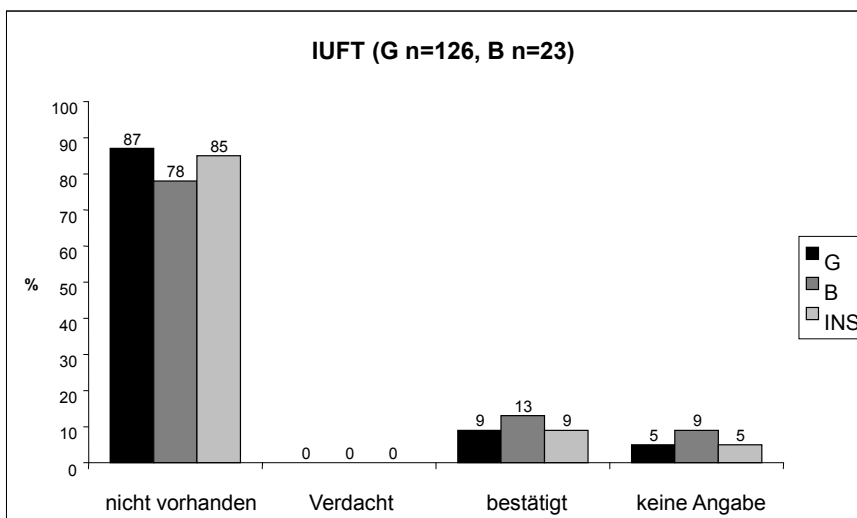


Abb. 15: IUFT

3.5.4 Komplikation IUGR

17% der 149 Patientinnen haben im Laufe einer Schwangerschaft bei ihrem Kind eine Intrauterine Wachstumsretardierung diagnostiziert bekommen. Jedoch trat diese Komplikation bei 21% der G-Patientinnen, allerdings bei keiner der B-Patientinnen auf. Bei 4% von diesen lag dennoch ein nicht weiter bestätigter Verdacht auf eine IUGR vor.

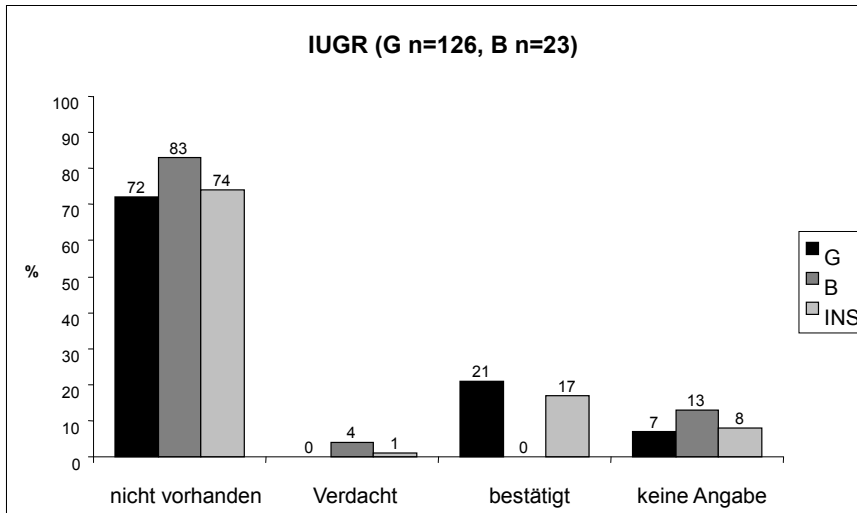


Abb. 16: IUGR

3.5.5 Komplikation Präeklampsie

Immerhin etwas mehr als 1/5 der ausgewerteten Patientinnen entwickelten im Laufe einer Schwangerschaft eine Präeklampsie, 5% wurden zusätzlich mit dem Verdacht auf eine Präeklampsie beurteilt. Dabei gab es fast keine Unterschiede zwischen G- und B-Gruppe.

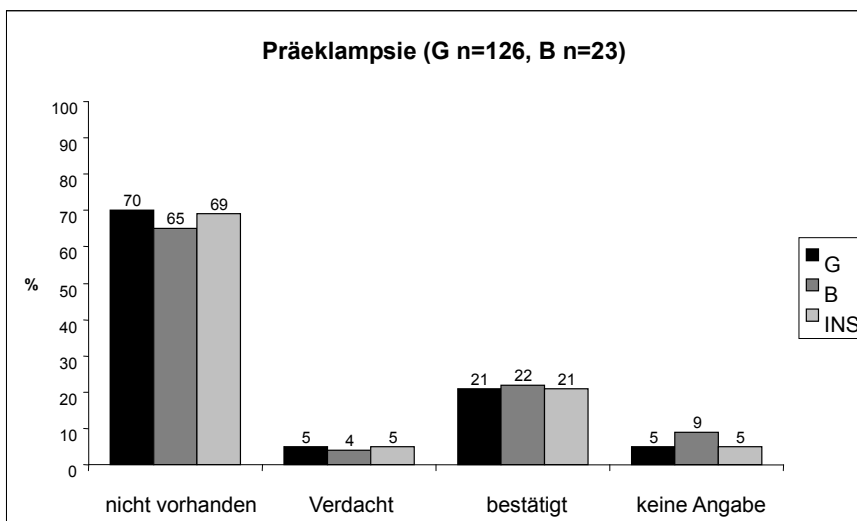


Abb. 17: Präeklampsie

3.5.6 Komplikation HELLP-Syndrom

Ähnlich der Präeklampsie war im Aachener Kollektiv bei 20% der Frauen (plus 4% Verdachtsdiagnose) im Rahmen einer Schwangerschaft ein HELLP-Syndrom aufgetreten. Auch hierbei ließ sich eine Diskrepanz zwischen den entbindenden und nur zur Beratung erscheinenden Frauen nicht ausmachen.

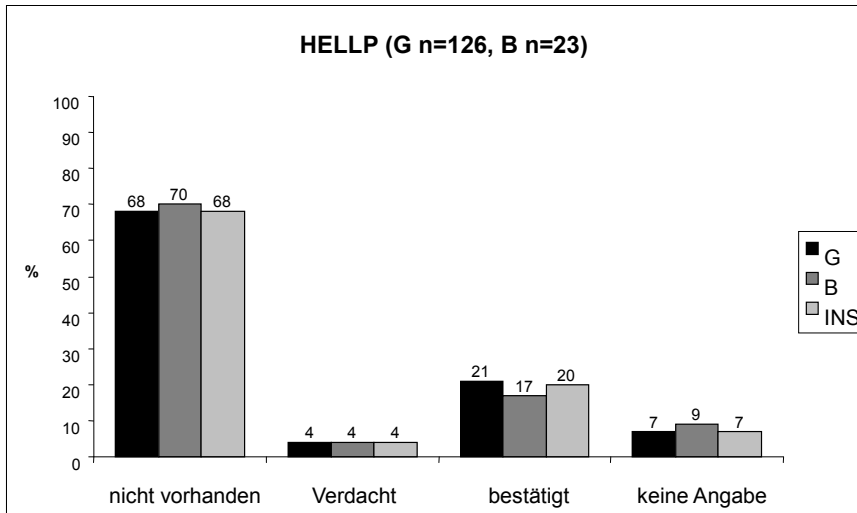


Abb. 18: HELLP-Syndrom

3.5.7 Komplikation des mindestens 2-fachen Aborts

Als eine der mit am häufigsten im Zusammenhang mit Thrombophilien genannten Komplikationen wurde auch der mindestens 2-fache Schwangerschaftsabbruch in der Aachener Studie ausgewertet. Bei einer Gesamtzahl von 39 Fällen insgesamt entsprach das 26% aller Patientinnen. In der Gruppe der B-Patientinnen waren mit 9 von 23 Frauen sogar fast 40% betroffen.

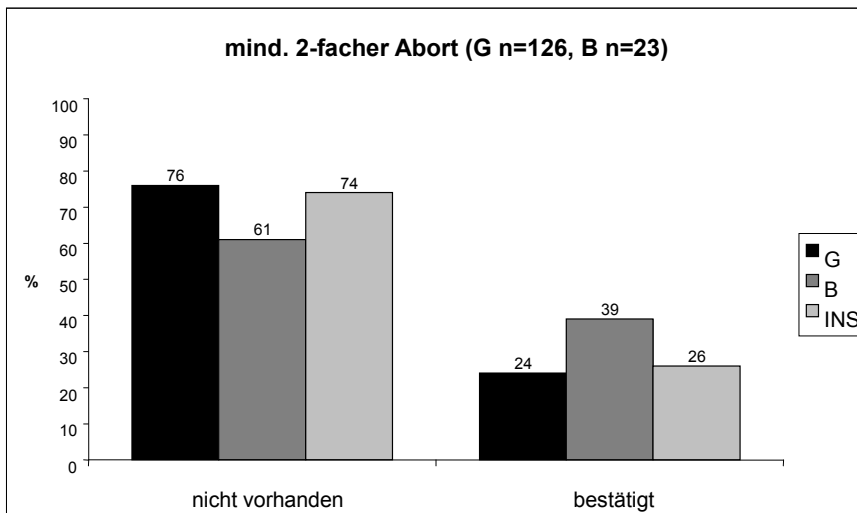


Abb. 19: Mindestens 2-facher Abort

3.6 Auswertung Thrombophilie-Labor

Bei allen Patientinnen, die aufgrund ihrer Diagnose den Verdacht auf das Vorliegen einer Thrombophilie vermuten ließen, wurde eine plasmatische Thrombophilie-Diagnostik durchgeführt. Die Ergebnisse der Einzelparameter werden im Folgenden dargestellt. Neben der Anzahl der Datensätze pro Parameter („N“) werden die absoluten Zahlenwerte in Form von Punktwolken veranschaulicht, die jeweiligen Minima, Maxima und Mittelwerte bestimmt, sowie eine Einordnung in die Gruppen „normwertig“ bzw. „pathologisch“ vorgenommen.

3.6.1 Protein C funktionell

Normbereich	70% - 130%
Minimum	44%
Maximum	140%
Mittelwert	107,64

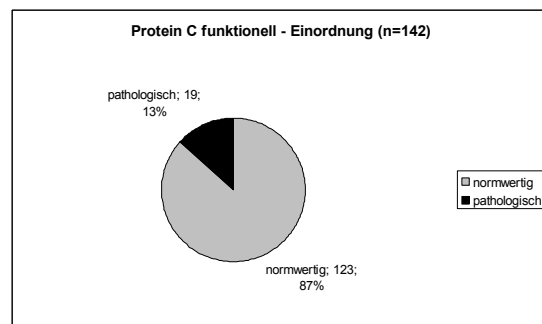
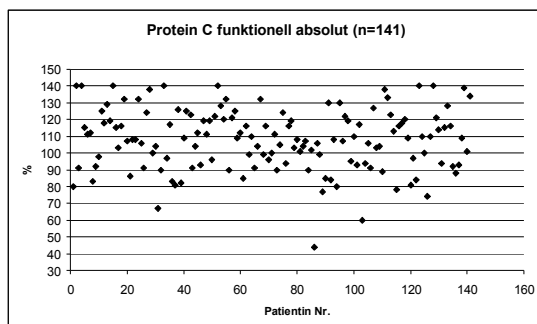


Abb. 20: Protein C funktionell

13% der untersuchten Frauen (n=142) wiesen einen pathologischen Protein C (funktionell)-Wert auf.

3.6.2 Protein S funktionell

Normbereich	70% - 130%
Minimum	20%
Maximum	130%
Mittelwert	57,98

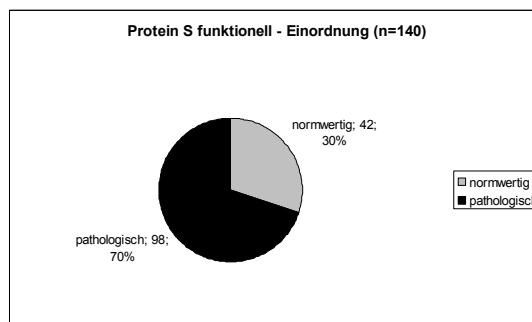
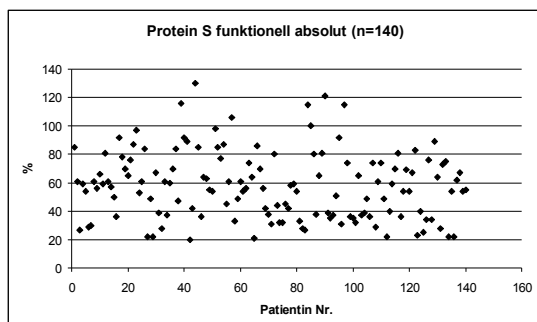


Abb. 21: Protein S funktionell

Bei 98 Patientinnen wurde ein nicht normwertiger Protein S funktionell – Wert bestimmt. Dies entsprach immerhin 70% aller Studienteilnehmerinnen, so dass auch der Mittelwert aller Frauen nicht mehr innerhalb des Normbereiches lag.

3.6.3 Protein S gesamt quantitativ

Normbereich	63% - 160%
Minimum	45%
Maximum	183%
Mittelwert	79,13

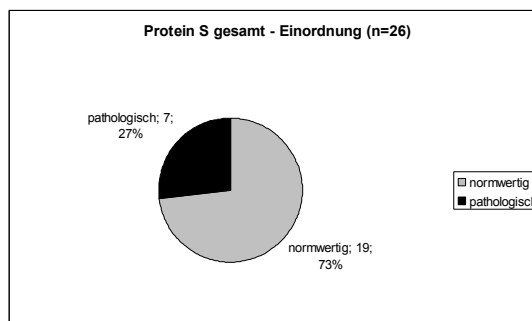
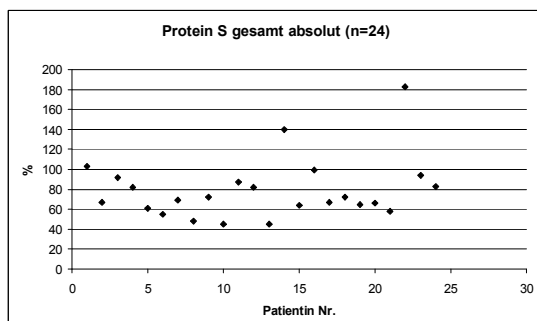


Abb. 22: Protein S gesamt

Der bei nur 26 Frauen bestimmte Protein S gesamt – Wert war in 27% der Fälle pathologisch, 73% wiesen entsprechend Normwerte vor.

3.6.4 Protein S frei quantitativ

Normbereich	63% - 160%
Minimum	22%
Maximum	81%
Mittelwert	45,38

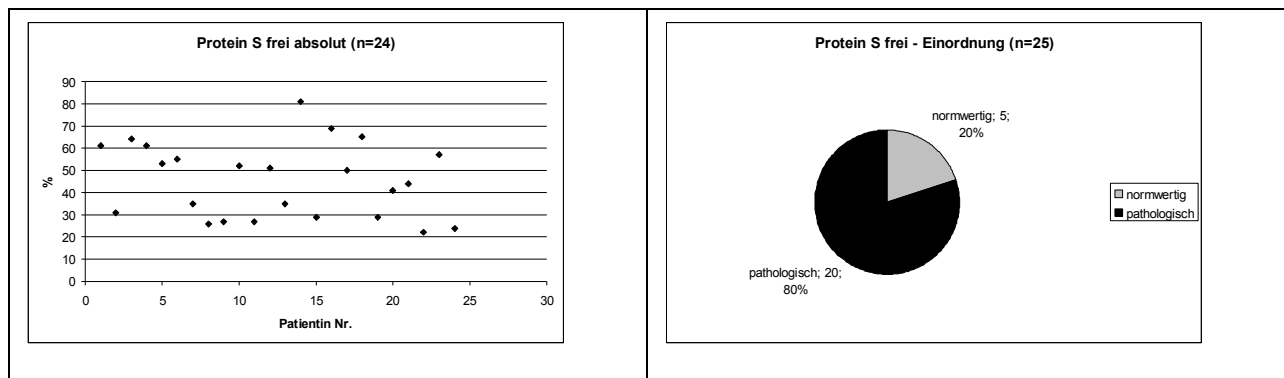


Abb. 23: Protein S frei

Auch der Wert für Protein S frei wurde nur bei 25 Frauen erhoben, davon zeigten dann jedoch 4/5 der Patientinnen ein pathologisches Ergebnis auf, so dass auch bei diesem Parameter der Mittelwert weit unterhalb der unteren Normbereichsgrenze errechnet wurde.

3.6.5 APC-Resistenz

Normbereich	bis Ratio >2,0
Minimum	0,6
Maximum	3,3
Mittelwert	2,19

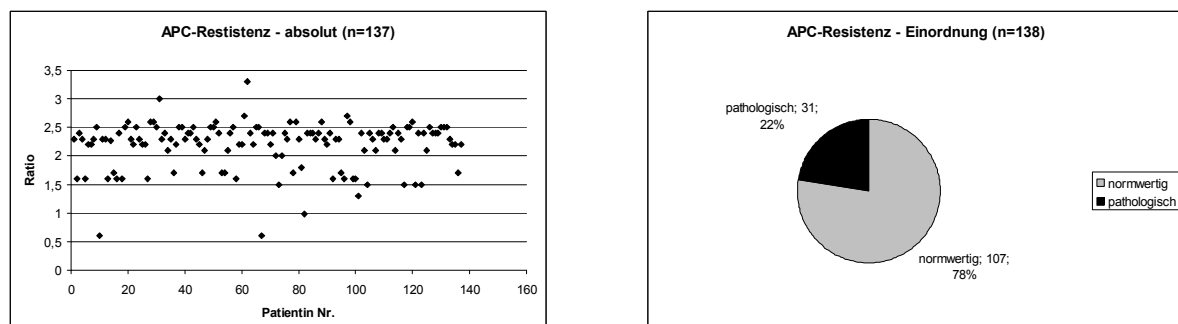


Abb. 24: APC-Resistenz

Für etwas mehr als 20% der 138 untersuchten Frauen ergab sich in der Aachener Studie eine pathologische APC-Resistenz.

3.6.6 RVVT-PLR Screening & RVVT-PNR Bestätigung

Das Screening auf den Wert für RVVT wurde bei 131 Patientinnen durchgeführt. Bei 31 erfolgte zusätzlich eine Bestätigung durch die RVVT-PNR. Im Screening wurden 27 Frauen als pathologisch identifiziert, in der Bestätigung traf dies dann für 24 zu.

RVVT-PLR Screening:

Normbereich	bis Ratio $\leq 1,10$
Minimum	0,77
Maximum	1,46
Mittelwert	1,02

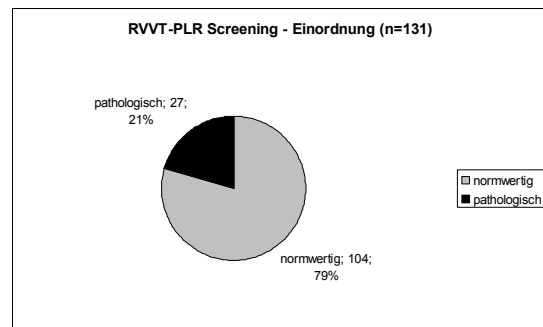
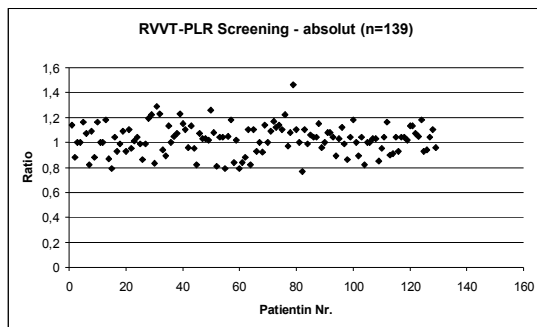


Abb. 25: RVVT-PLR Screening

RVVT-PNR Bestätigung

Normbereich	bis Ratio $> 1,10$
Minimum	0,9
Maximum	1,36
Mittelwert	1,05

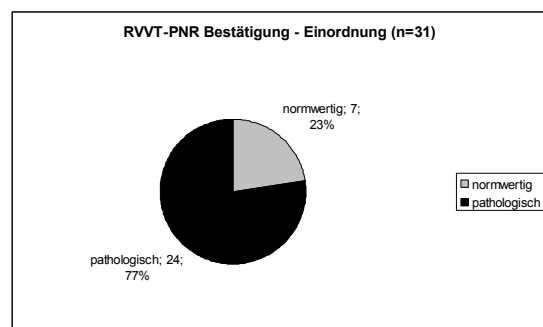
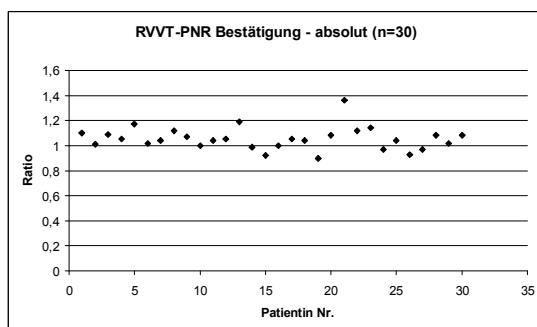


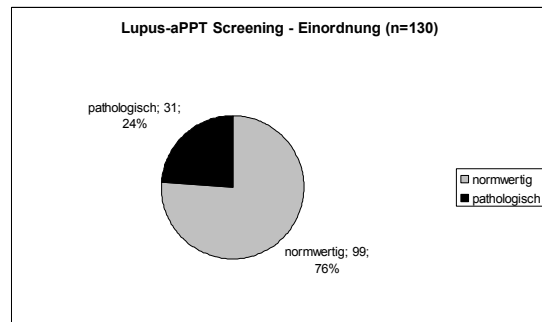
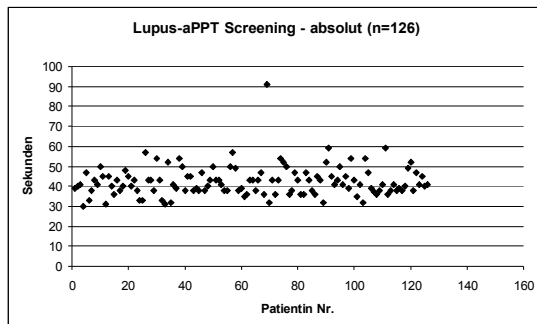
Abb. 26: RVVT-PNR Bestätigung

3.6.7 Lupus-aPPT Screening & Bestätigung

Ebenso wie bei der Bestimmung der RVVT gab es auch hinsichtlich der Bewertung der Lupus-aPPT ein Screening bei 130 Frauen. Hierdurch ergaben sich 31 pathologische Werte, die fast $\frac{1}{4}$ aller bestimmten ausmachen. Beim Bestätigungs-Test, der nur noch zwischen negativem und positivem Ergebnis unterscheidet, erwiesen sich jedoch von 27 untersuchten Frauen nur 7 als positiv.

Lupus-aPPT Screening:

Normbereich	28s – 46s
Minimum	30s
Maximum	91s
Mittelwert	42,40s



Lupus-aPPT Bestätigung:

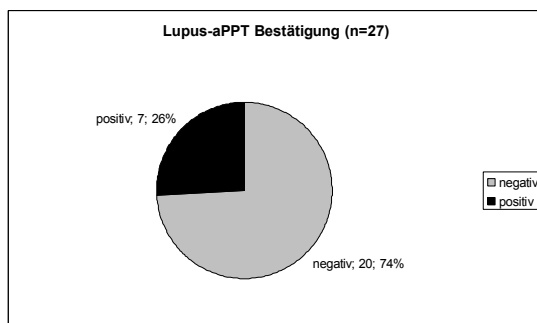


Abb. 27: Lupus-aPPT Screening & Bestätigung

3.6.8 Caolin-Clotting-Time

Normbereich	70s – 120s
Minimum	40s
Maximum	150s
Mittelwert	70,04s

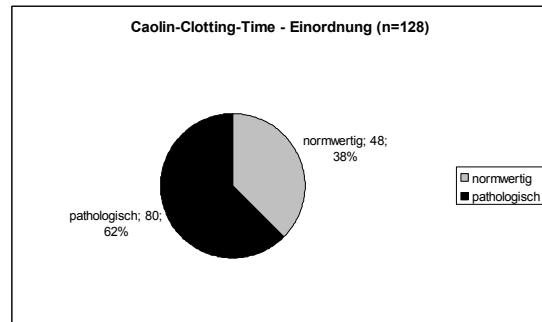
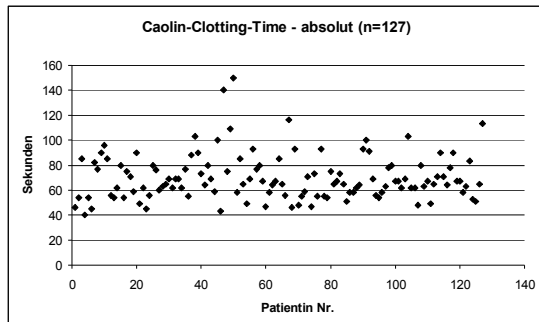


Abb. 28: Caolin-Clotting-Time

Über 60% von 128 untersuchten Patientinnen hatten ein pathologisches Ergebnis für die Caolin-Clotting-Time vorzuweisen.

3.6.9 Cardiolipin-Antikörper Screening

Beim Screening auf Cardiolipin-Antikörper ließ sich in der Studie bei nur 5 von 134 untersuchten Patientinnen (4%) der positive Nachweis erbringen.

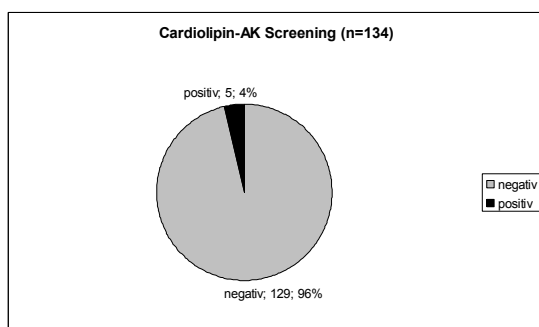


Abb. 29: Cardiolipin-Antikörper

3.6.10 Homocystein

Die Bestimmung des Parameters Homocystein fand bei der geringen Zahl von 14 Frauen statt. Bei immerhin 1/3 von ihnen ließ sich dann jedoch ein pathologisches Ergebnis finden.

Normbereich	6µmol/l – 17µmol/l
Minimum	5µmol/l
Maximum	22,6µmol/l
Mittelwert	9,07µmol/l

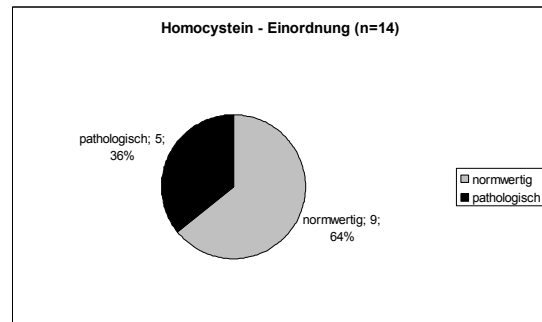
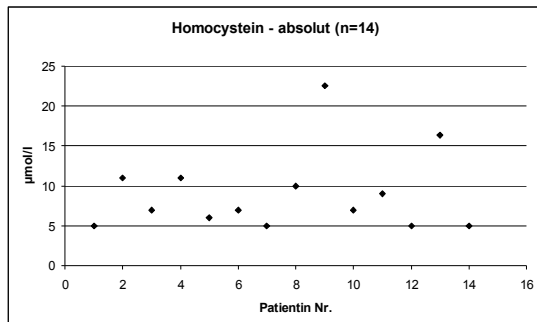


Abb. 30: Homocystein

3.6.11 PAI-1

Aufgrund eines sich über den Studienzeitraum ändernden Bestimmungsverfahrens für den Fibrinolyseparameter PAI-1 werden die absoluten Messwerte für jedes Einzelverfahren separat dargestellt. In die Einordnung fließen dann alle Patientinnen zusammen (=121).

PAI-1 (Elisa):

Normbereich	12µg/l – 78µg/l
Minimum	3,8µg/l
Maximum	100µg/l
Mittelwert	68,46µg/l

PAI-1 (altes Verfahren):

Normbereich	0,3kU/l – 3,5kU/l
Minimum	0,4kU/l
Maximum	6kU/l
Mittelwert	3,45kU/l

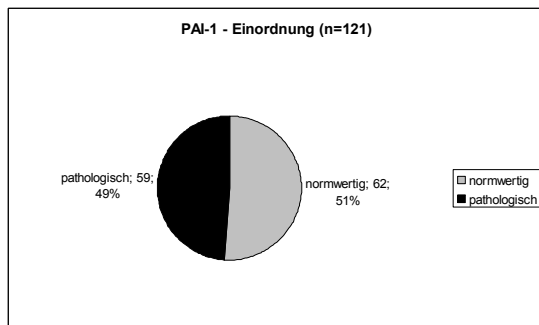
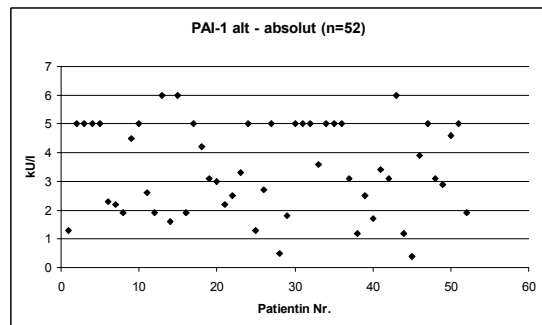
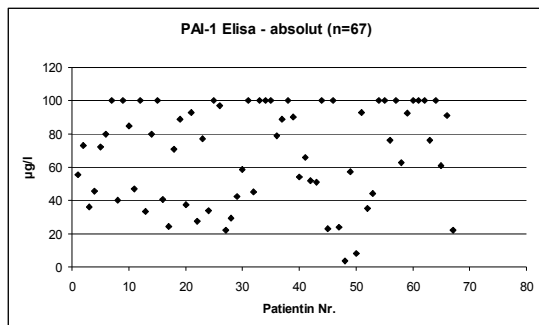


Abb. 31: PAI-1

Ungefähr die Hälfte aller Frauen des Kollektivs hatte einen pathologischen Wert für PAI-1. Die Betrachtung der Mittelwerte zeigte dagegen bei beiden Untersuchungsverfahren noch ein normwertiges Ergebnis.

3.7 Auswertung Molekulargenetischer Diagnostik

Neben der plasmatischen Thrombophiliediagnostik wurde mit Hilfe des Zentrallabors der Universitätsklinik der RWTH Aachen eine molekulargenetische Diagnostik im Rahmen der Untersuchungen durchgeführt. Bestimmt wurde der Patientinnenstatus für die MTHFR-Mutation C677 (n=139), die Faktor-V-Leiden-Mutation (n=42), sowie für die Prothrombin-Mutation 620210 (n=136). Im Rahmen dieser Dissertation wird lediglich die Verteilung in die gängigen Unterteilungsformen „heterozygot“, „homozygot“ und „Wildtyp“ dargestellt, da der spezifischere Auswertungsteil in der Kooperationsdissertation von Herrn Florian Voigt betrachtet wird.

3.7.1 MTHFR-Mutation C677

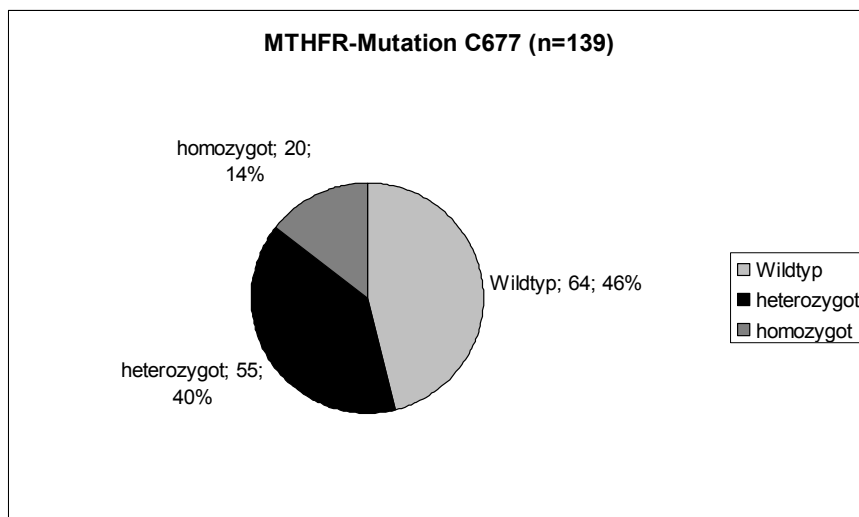


Abb. 32: MTHFR-Mutation C677

Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen konnte eine MTHFR-Mutation C677 festgestellt werden. 40% wiesen eine heterozygote Form auf, 14% die reine homozygote Ausprägung.

3.7.2 Faktor-V-Leiden-Mutation

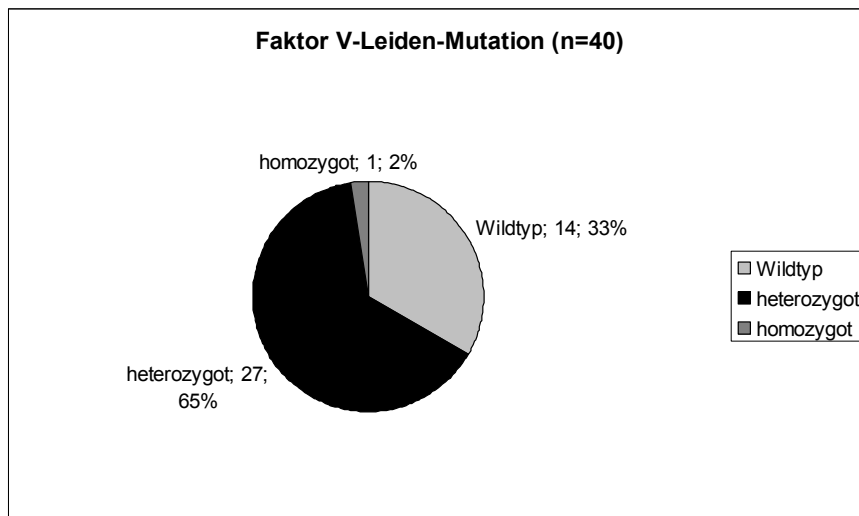


Abb. 33: Faktor-V-Leiden-Mutation

Hinsichtlich der Faktor-V-Leiden-Mutation ergab sich in der Aachener Studie folgendes Bild: 65% der untersuchten Frauen waren hierfür heterozygot, 2% homozygot. Dies bedeutet, dass 2/3 des Kollektivs eine Genveränderung für dieses Merkmal besaßen.

3.7.3 Prothrombin-Mutation G620210

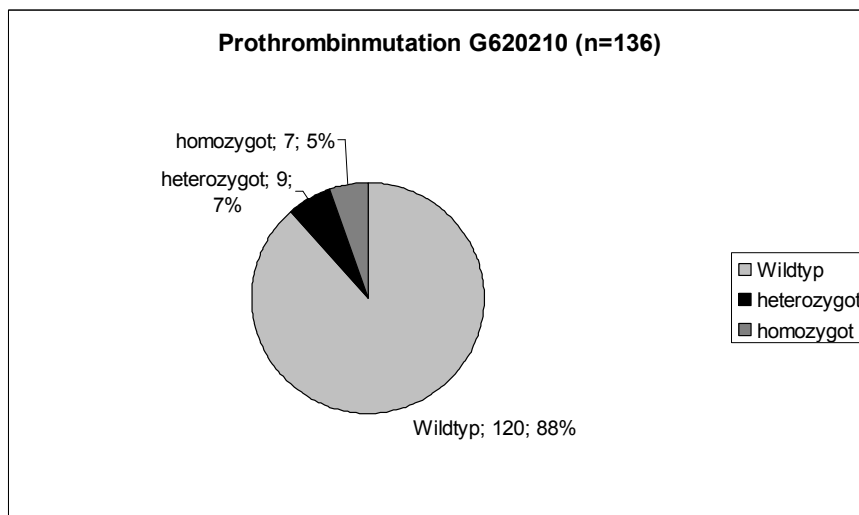


Abb. 34: Prothrombin-Mutation G620210

Die Betrachtung der Mutation für Prothrombin zeigte, dass 88% der Patientinnen der Form des Wildtyps entsprechen. Nur 7% waren hierfür heterozygot, bzw. 5% homozygot.

3.8 Auswertung Standard-Labor

Die im Folgenden erhobenen Parameter stellen einen Überblick über verschiedene Werte der Blutgerinnung bzw. der Bluteigenschaften des Aachener Studienkollektivs dar. Auch bei dieser Auswertung konnten retrospektiv zwangsläufig nicht für alle Patientinnen alle Einzelparameter ermittelt werden, so dass für jeden Wert die entsprechende Fallzahl zu berücksichtigen ist. Wie bei der Auswertung des Thrombophilie-Labors werden den Ergebnissen die Aachener Normbereiche vorangestellt, sowie Minimum, Maximum und Mittelwert ermittelt. Die absoluten Zahlenergebnisse der Patientinnen erscheinen in Form einer Punktwolke, die Einordnung in die Formen „normwertig“ und „pathologisch“ beruht auf den vom Zentrallabor vorgegebenen Normbereichen.

3.8.1 Hämoglobin EDTA

Normbereich	120 – 160g/l
Minimum	67g/l
Maximum	155g/l
Mittelwert	118,31g/l

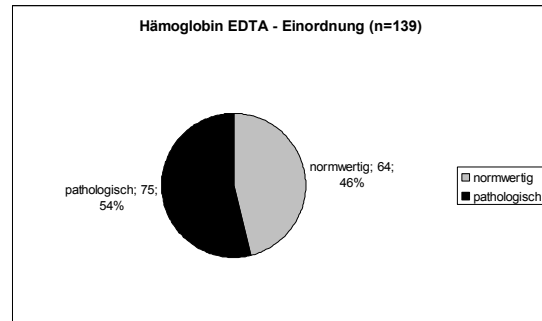
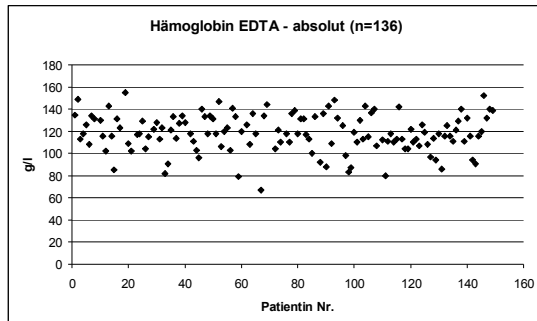


Abb. 35: Hämoglobin

Mehr als 50% der Frauen wiesen bei der Bestimmung des Hämoglobinwertes einen Wert außerhalb des Normbereiches auf, ebenso befand sich der Mittelwert unterhalb der Normgrenze. Keine der Frauen hat die obere Normbereichsgrenze für Hämoglobin überschritten.

3.8.2 Hämatokrit

Normbereich	0,37 – 0,47l/l
Minimum	0,20l/l
Maximum	0,47l/l
Mittelwert	0,35l/l

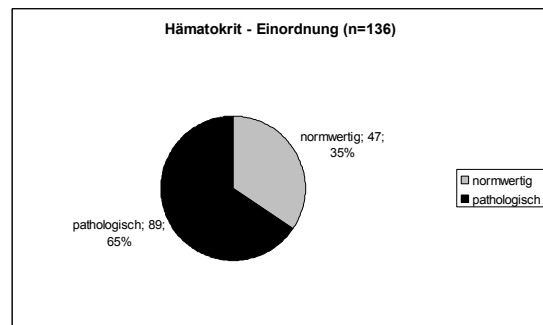
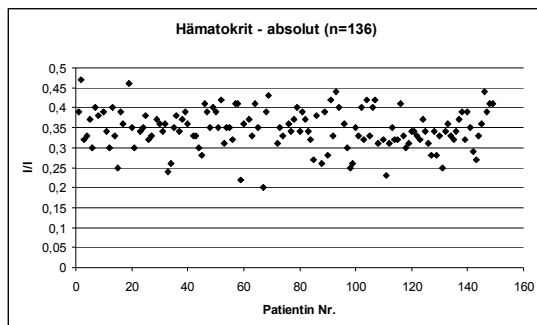


Abb. 36: Hämatokrit

Auch beim Parameter Hämatokrit fand sich für den überwiegenden Teil der Patientinnen ein Wert außerhalb des Normbereiches (65%). Wie beim Hämoglobin lag der Mittelwert ebenfalls im pathologischen Bereich und genauso war kein einziger Wert oberhalb der Normbereichsgrenze festzustellen.

3.8.3 Haptoglobin

Normbereich	0,3 – 2,0 g/l
Minimum	0,05g/l
Maximum	4,1g/l
Mittelwert	1,09g/l

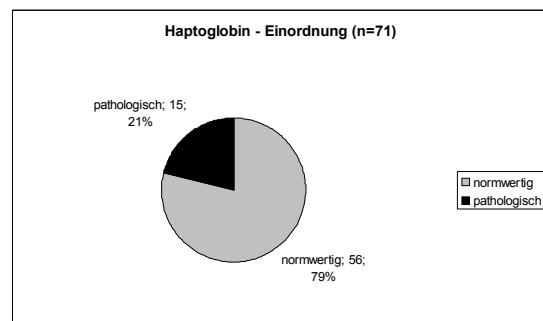
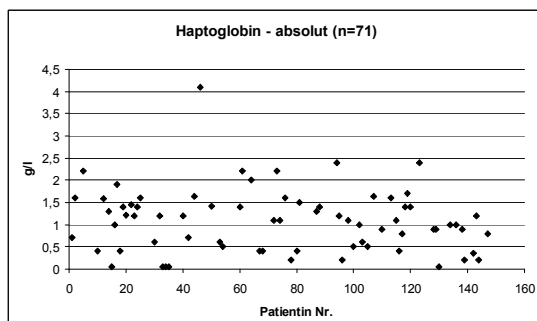


Abb. 37: Haptoglobin

Die Bestimmung des Wertes für Haptoglobin ergab für die Aachener Patientinnen, dass 21% pathologisch einzuordnen sind, wobei 9 Frauen unterhalb des Normbereiches lagen, 6 oberhalb.

3.8.4 Thrombozyten

Normbereich	150 – 350 G/l
Minimum	41 G/l
Maximum	518 G/l
Mittelwert	256 G/l

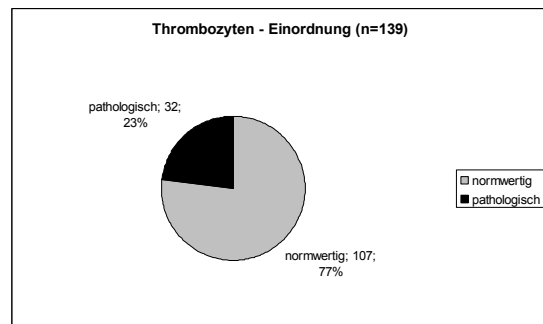
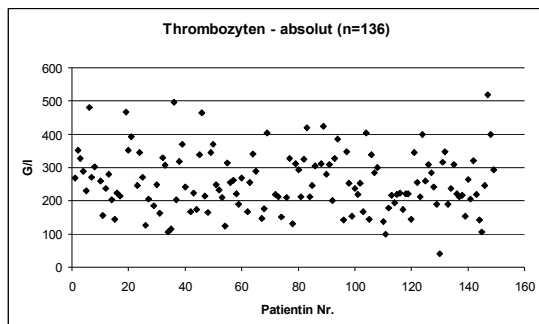


Abb. 38: Thrombozyten

Beim Parameter Thrombozytenzahl betrug die Verteilung zwischen pathologisch und normwertig 23% zu 77%, der Mittelwert lag im Normbereich.

3.8.5 Fibrinogen

Normbereich	2,0 – 4,5g/l
Minimum	1,1g/l
Maximum	8,5g/l
Mittelwert	4,39g/l

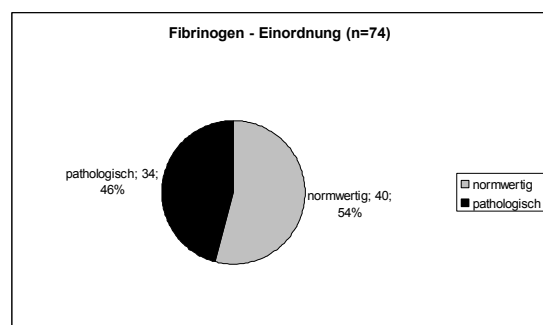
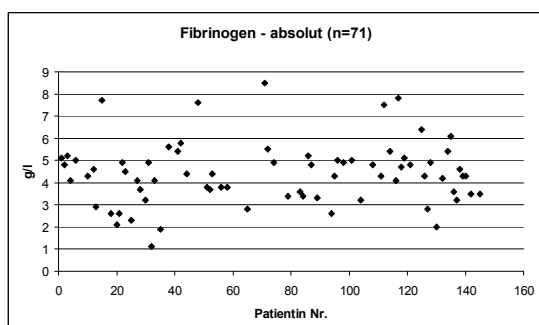


Abb. 39: Fibrinogen

Die Auswertung dieses Parameters ergab, dass fast die Hälfte der Frauen einen pathologischen Wert aufwies. Der Mittelwert befand sich dennoch innerhalb des Normbereichs.

3.8.6 PTT

Normbereich	28 – 38s
Minimum	23s
Maximum	46s
Mittelwert	29,04s

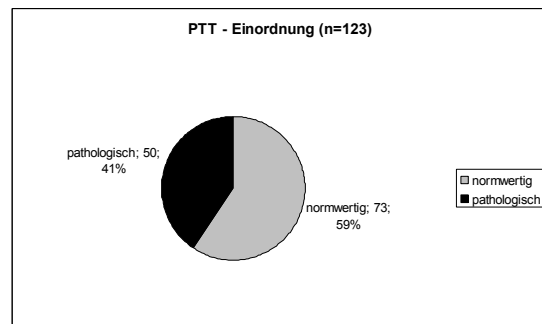
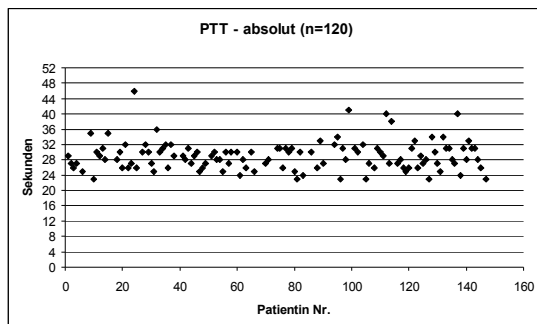


Abb. 40: PTT

Auch die Bestimmung der PTT innerhalb des Kollektivs zeigte einen recht großen Anteil an pathologischen Werten, 41%. Auch der Mittelwert, zwar noch innerhalb der Norm, befand sich im unteren Grenzwertbereich.

3.8.7 D-Dimere

Normbereich	<500µg/l
Minimum	255µg/l
Maximum	9000µg/l
Mittelwert	1880,14µg/l

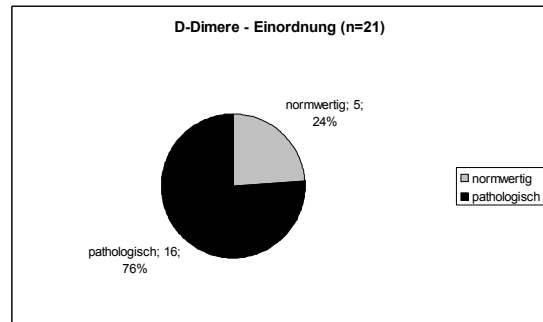
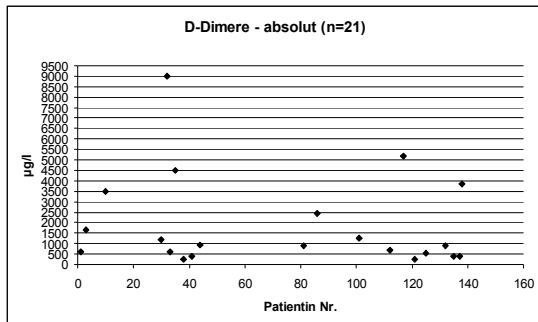


Abb. 41: D-Dimere

Die D-Dimere wurden bei einer kleineren Fallzahl von 21 bestimmt. Innerhalb dieses Patientinnenguts entsprach bei 76% das Ergebnis nicht der Norm und auch der Mittelwert lag deutlich über der physiologischen Wertobergrenze.

3.8.8 Thrombinzeit

Normbereich	14 – 21s
Minimum	13s
Maximum	114s
Mittelwert	20,22s

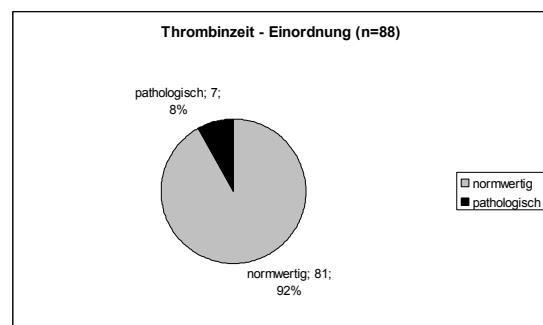
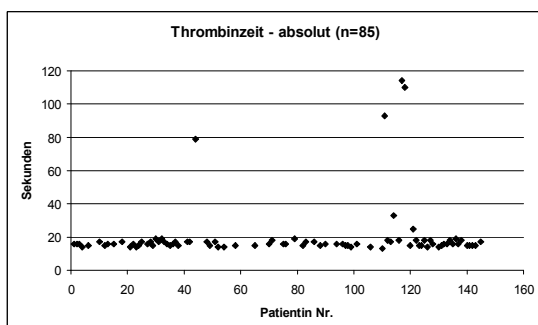


Abb. 42: Thrombinzeit

Nur 8% pathologische Fälle ließen sich bei Messung der Thrombinzeit bestimmen, wobei die nach oben in den pathologischen Bereich abweichenden Werte dies in einer ausgeprägten Form taten.

3.8.9 Antithrombin III

Normbereich	75 – 125%
Minimum	36%
Maximum	125%
Mittelwert	98,82%

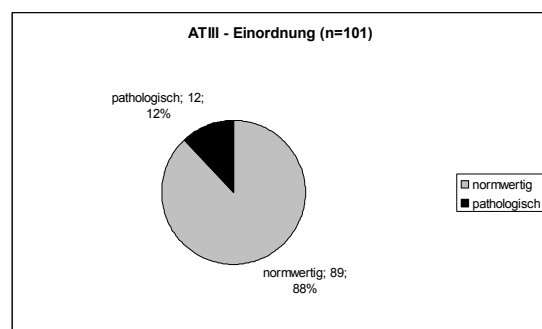
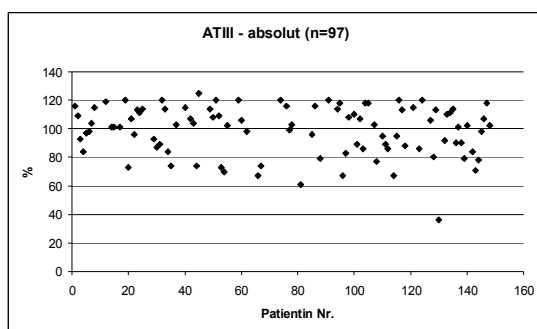


Abb. 43: Antithrombin III

Auch die Messergebnisse für die Bestimmung des Antithrombin III zeigten einige pathologische Werte (12%). Die Ermittlung des Mittelwertes lag jedoch eindeutig innerhalb des vordefinierten Normbereichs.

3.8.10 Quick-Wert

Der Vollständigkeit halber erfolgte auch eine Bestimmung des Quick-Wertes. Aufgrund der durchweg physiologischen Werte, bei n=136 lagen nur 4 Fälle unterhalb des Normbereiches von 70 – 130%, wurde auf eine zusätzliche detaillierte graphische Darstellung verzichtet.

3.9 Komplikationen bei bekanntem Risikofaktor

Die folgenden Untersuchungen sollen einen Überblick darüber geben, welche Komplikationen in welchem Maße bei Vorliegen eines bestimmten Risikofaktors auftreten.

Bei der Auswertung wurden zwei unterschiedliche Betrachtungsgrundlagen zu Grunde gelegt. Auf der einen Seite wurden alleine die Patientinnen betrachtet, die ausschließlich das Risiko für einen Faktor besaßen, sonst aber keinen der weiteren untersuchten Risikofaktoren aufwiesen. Die zweite Betrachtungsweise beinhaltete alle Patientinnen, die definitiv den untersuchten Risikofaktor vorliegen hatten, jedoch auch hinsichtlich eines weiteren Risikofaktors positiv sein konnten, wobei hierbei von der Annahme ausgegangen wurde, dass eine gleichmäßige bzw. zufällige Verteilung erfolgte.

3.9.1 Komplikationen beim Risiko Rauchen

In der Studie befanden sich 8 Frauen, die ausschließlich für das Risiko Rauchen positiv waren. Bei dieser geringen Fallzahl war hinsichtlich der aufgetretenen Komplikationen die IUGR mit einem Anteil von 40% besonders auffällig, während die restlichen Komplikationen weitgehend gleichmäßig auf geringem Niveau verteilt waren.

Betrachtete man die insgesamt 24 Patientinnen, die angaben, Raucher zu sein, aber auch weitere Risikofaktoren in der Anamnese vorliegen haben konnten, war ebenfalls die IUGR mit 33% die hauptsächlich aufgetretene Komplikation, dicht gefolgt vom Vorliegen von Thrombosen und mit etwas Abstand der Präeklampsie.

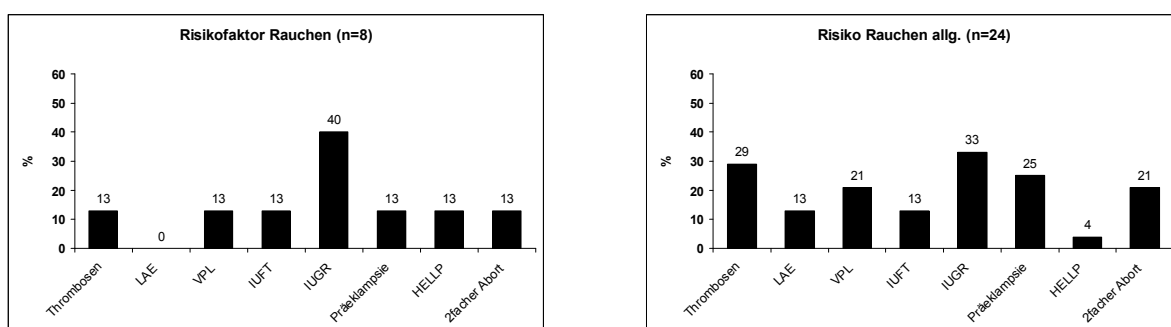


Abb. 44: Risiko Rauchen alleine /allgemein

3.9.2 Komplikationen beim Risiko Adipositas

Patientinnen, welche aufgrund ihres erhöhten BMI ≥ 30 als adipös eingestuft wurden, lagen im Aachener Kollektiv in 32 Fällen vor bzw. in 17, wenn die Adipositas den einzigen Risikofaktor darstellte.

Sowohl bei der Auswertung der größeren als auch bei Betrachtung der kleineren Fallzahl ergab sich folgendes Bild: Mit einer Häufigkeit von ca. 30 Prozent war die Präeklampsie in beiden Fallgruppen die meist gestellte Diagnose. In über 20% der Fälle lag das Auftreten eines mindestens 2-fachen Abortes vor, gefolgt von der VPL mit jeweils 16% bzw. 18%.

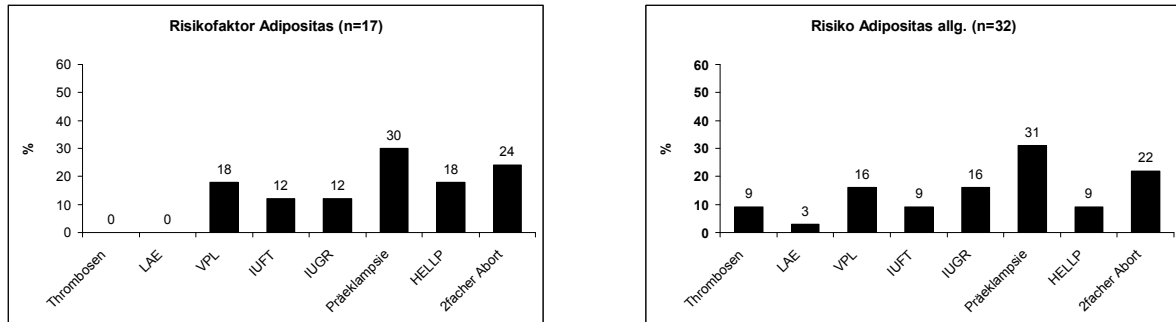


Abb. 45: Risiko Adipositas alleine /allgemein

3.9.3 Komplikationen beim Risiko positiver Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese thrombophile Ereignisse betreffend konnten in der Gesamtbetrachtung 24 Frauen aufweisen. Als Einzelrisiko gesehen waren es noch 12 Frauen.

Auch bei dieser Untersuchung ließen sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den beiden Betrachtungsweisen feststellen. Mit ungefähr 30 Prozent lag fast in 1/3 der Patientinnenanamnesen eine Thrombose vor. Immerhin noch fast 20 Prozent entwickelten eine Präeklampsie. Die übrigen Komplikationen wiesen eine Häufigkeit von 0 bis 13 Prozent auf, jedoch ließ sich keine einzelne Hervorhebung ausmachen.

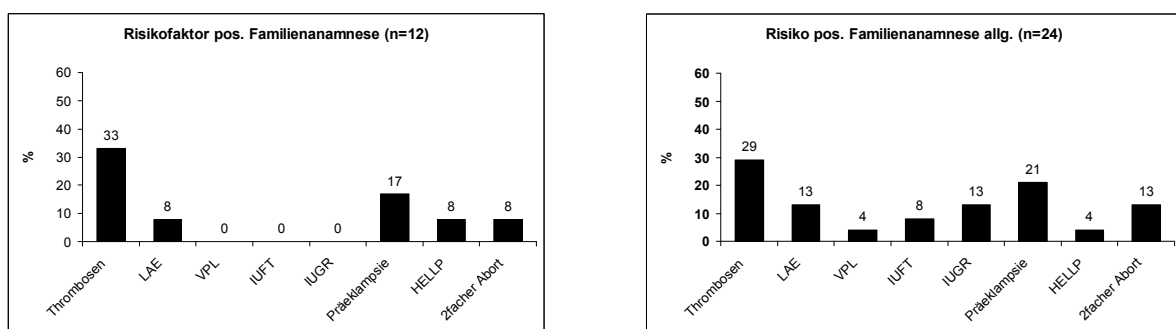


Abb. 46: Risiko positive Familienanamnese alleine /allgemein

3.9.4 Komplikationen beim Risiko „Alter über 35 Jahre“

29 Patientinnen waren bei der Geburt des Kindes über 35 Jahre alt, wobei dies in der Anamnese nicht unbedingt der einzige mögliche Risikofaktor war. Bei 14 von ihnen lagen keine weiteren untersuchten Risiken vor.

In der größeren Gruppe dominierte mit 45% die Diagnose des mindestens 2-fachen Abortes. Es folgten mit ca. 20 Prozent die IUGR, die Präeklampsie und das HELLP-Syndrom. Bei der geringeren Fallzahl war ebenfalls mit über 50% Häufigkeit der mindestens 2-fache Abort die Hauptkomplikation. 36% der Frauen erlitten ein HELLP-Syndrom, gefolgt von ca. 20% Vorliegen einer IUGR. Die Präeklampsie lag in dieser Gruppe mit 14 Prozentpunkten etwas weiter hinten.

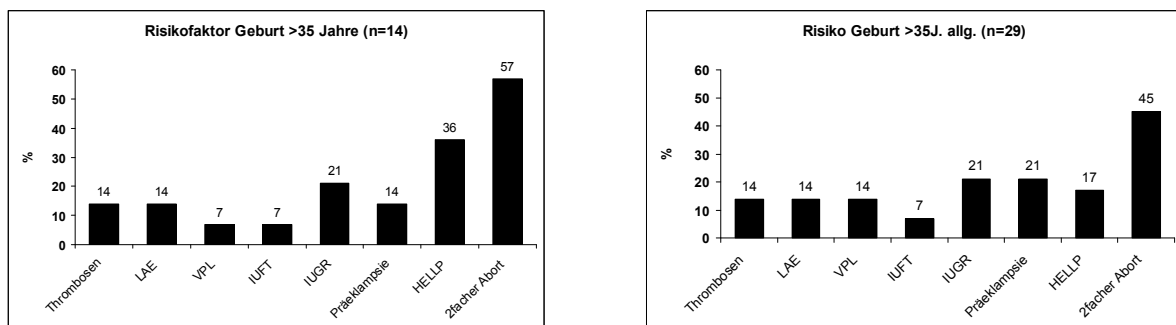


Abb. 47: Risiko Alter der Mutter alleine /allgemein

3.9.5 Komplikationen beim Risiko „Multipara >4“

Eine relativ kleine Patientinnenschar von 8 Fällen hatte mehr als 4 Kinder entbunden, keine von ihnen war frei an weiteren untersuchten Risikofaktoren. Deshalb wurde bei dieser Komplikation nur die Gesamtgruppe betrachtet.

In 5 von 8 Fällen lag anamnestisch die Diagnose VPL vor, was etwas mehr als 60 Prozent entsprach. Noch 3 der Patientinnen erlitten einen mindestens 2-fachen Abort. Jeweils 2 Frauen wiesen eine Thrombose auf, bzw. entwickelten eine Präeklampsie.

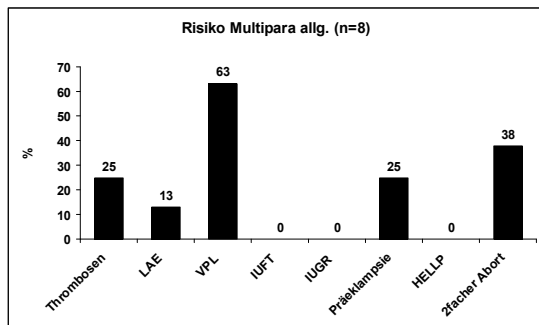


Abb. 48: Risiko Multiparität allgemein

3.9.6 Komplikationen beim Risiko „Entbindungsmodus“

Beim Risikofaktor „Entbindungsmodus“ unterscheidet die Studienauswertung zwischen vaginaler natürlicher Entbindung, der geplanten Sektio und der nichtgeplanten Notsektio. Aufgrund der geringen Fallzahlen bei Betrachtung des ausschließlichen Risikofaktors „Entbindungsmodus“ wird auch hierbei die größere Gruppe mit der Möglichkeit zu weiteren Risikofaktoren ergänzend angeführt.

natürliche vaginale Entbindung:

Auffällig viele Patientinnen hatten bei vaginaler Entbindung eine Thrombose in der Anamnese. Auch der mindestens 2-fache Abort trat mit 23-29% im Verhältnis zu den übrigen Komplikationen in den Vordergrund. Bei der kleineren Fallzahl traten bei 2 Frauen Lungenembolien auf, was sich prozentual aber in der großen Gruppe nicht wieder finden ließ.

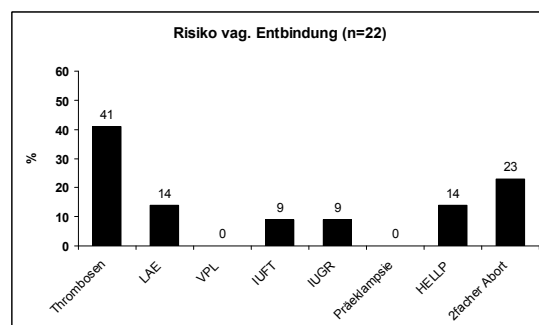
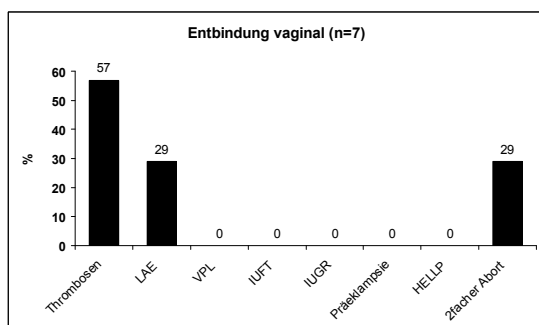


Abb. 49: Risiko vaginale Entbindung alleine /allgemein

geplante Sektio:

31 Frauen hatten als möglichen Risikofaktor allein die Entbindung per geplanter Sektio vorliegen. Bei 68 Patientinnen konnten weitere Faktoren hinzukommen.

In der Einzelrisikogruppe hob sich das HELLP-Syndrom mit 48 Prozent gegenüber der folgenden IUGR (32%) und der Präeklampsie (23%) ab. Auch in der Gesamtrisikogruppe belegten die Präeklampsie (32%), das HELLP-Syndrom (30%) und die IUGR (26%) die vorderen Plätze. Zu Bedenken gilt jedoch besonders bei diesem Risikofaktor, ob die Entbindung per Sektio nicht gerade wegen der betreffenden Komplikationen durchgeführt wurde. Gleiches gilt für die folgende Bewertung der Notsektio.

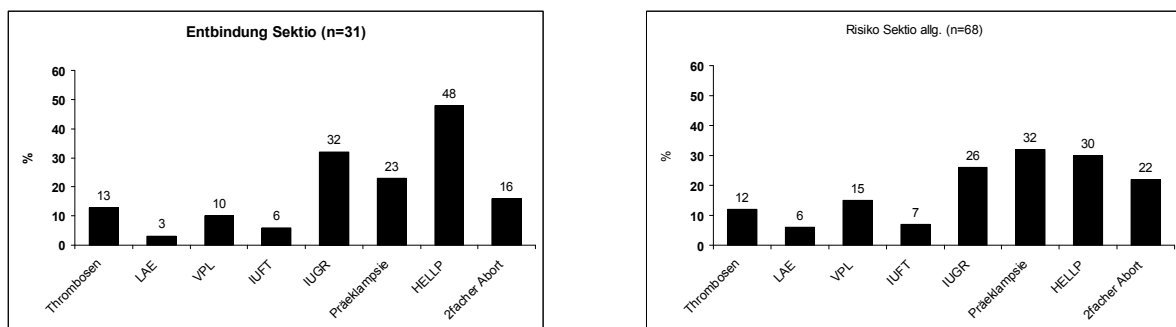


Abb. 50: Risiko Sektio alleine /allgemein

Notsektio:

Eine Entbindung per Notsektio fand sich anamnestisch bei 25 Frauen im Kollektiv. Bei 10 der Patientinnen konnte diese Art der Entbindung als einziger möglicher Risikofaktor eruiert werden.

7 der 10 Frauen (70%) hatten als Komplikation eine VPL, auch bei der Gesamtgruppe waren es noch mehr als 50%. Die restlichen Komplikationen traten in der kleinen Gruppe gleichmäßig verteilt in sehr geringer Anzahl auf, in der größeren Gruppe setzten sich die Präeklampsie und der mindestens 2-fache Abort mit jeweils 20 Prozent gegenüber den anderen Störungen noch etwas ab.

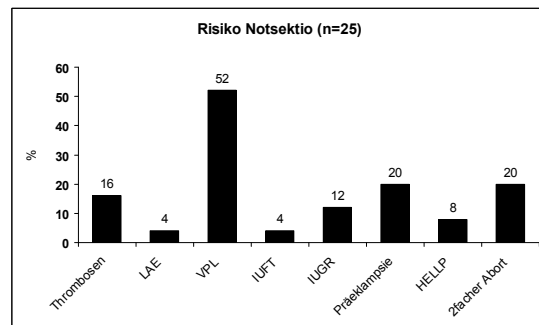
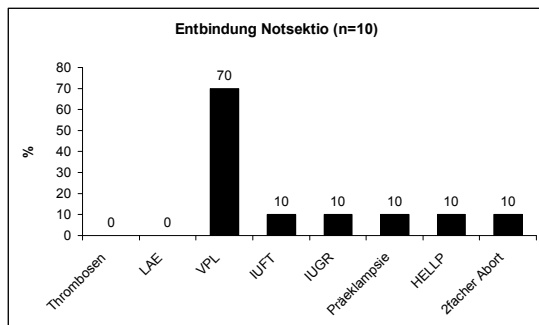


Abb. 51: Risiko Notsektio alleine /allgemein

3.9.7 Komplikationen beim Risiko „hormonelle Kontrazeption“

Der Vollständigkeit entsprechend folgt trotz sehr geringer Fallzahlen (Einzelrisiko n=4; weitere Risiken n=9) noch die Auswertung des Risikofaktors „hormonelle Kontrazeption“ hinsichtlich seiner möglichen Komplikationen.

Bei 2 von 4 Patientinnen lag in der Einzelrisikogruppe eine Präeklampsie vor, bei jeweils einer eine Thrombose, ein HELLP-Syndrom und ein mindestens 2-facher Abort. Die Gesamtgruppe wies 4 Thrombosefälle, 3 Präeklampsien und 2 HELLP-Syndrome auf. Jeweils eine Frau hatte eine Lungenembolie in der Anamnese oder einen mindestens 2-fachen Abort.

3.10 Komplikationen bei bekanntem pathologischen Thrombophilieparameter

Die folgenden Auswertungen stellen die Häufigkeit aufgetretener Komplikationen in Abhängigkeit zu einem pathologisch gemessenen Parameter der Thrombophiliediagnostik dar. Hintergrund der Untersuchung ist die Fragestellung, ob aufgrund eines bestimmten pathologischen Ergebnisses eines Parameters möglicherweise auf eine Komplikation hingewiesen wird.

In die Betrachtung werden alle Parameter, die im Rahmen der Thrombophiliediagnostik erhoben wurden, einbezogen (s. 4.5)

3.10.1 pathologisches Protein C funktionell

19 Patientinnen wiesen einen pathologischen Wert für Protein C funktionell auf. 7 von ihnen (37%) hatten anamnestisch eine Präeklampsie vorliegen, 6 (32%) ein HELLP-Syndrom. Bei den weiteren Diagnosen war keine bestimmte Häufung zu erkennen. Im Durchschnitt trat bei 17% der untersuchten Frauen mit pathologischem Wert eine der betrachteten Komplikationen auf.

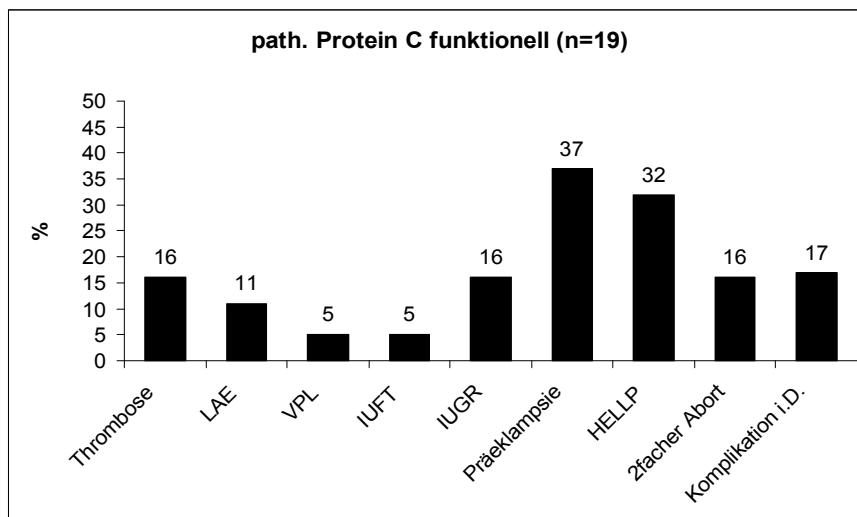


Abb. 52: path. Protein C funktionell

3.10.2 pathologisches Protein S funktionell

Die Auswertung des Parameters Protein S funktionell hinsichtlich möglicher Komplikationen zeigte eine zahlenmäßige Dominanz des mindestens 2-fachen Abortes (28%). Weitere Störungen

traten relativ gleichmäßig mit Werten zwischen ca. 10% bis ca. 20% verteilt auf. Auch beim Protein S funktionell betrug die durchschnittliche Komplikationshäufigkeit 17%.

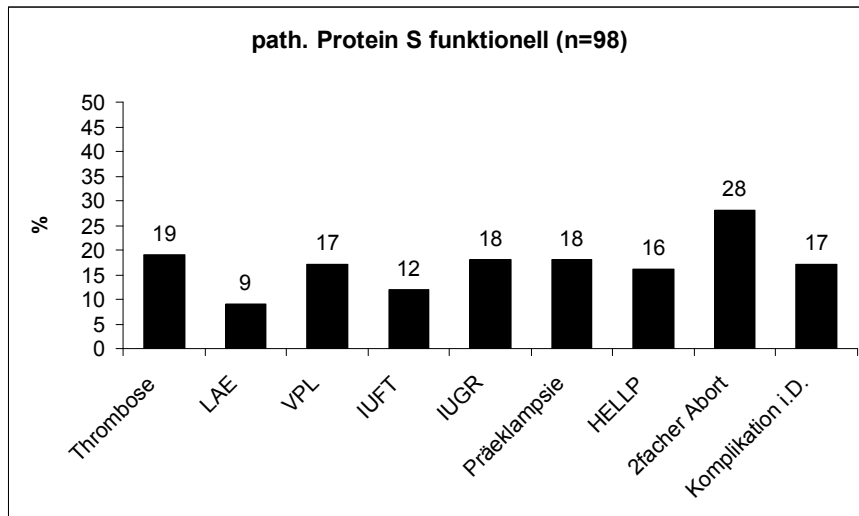


Abb. 53: path. Protein S funktionell

3.10.3 pathologisches Protein S gesamt

Bei der relativ kleinen Zahl von 7 pathologischen Fällen ist die Aussagekraft der ermittelten Prozentwerte wahrscheinlich etwas geschwächt, trotzdem kann festgestellt werden, dass bei jeweils 2 Frauen eine IUGR bzw. Präeklampsie vorlag, im Gegensatz zu den übrigen Komplikationen mit jeweils keinem oder einem Fall.

3.10.4 pathologisches Protein S frei

Mit 40 Prozentpunkten trat bei pathologischem Wert für Protein S frei der mindestens 2-fache Abort in den Vordergrund, gefolgt vom Vorliegen einer Thrombose mit 35 Prozent. Die Gesamtaussagekraft des Parameters für das Auftreten einer untersuchten Störung lag bei 22%.

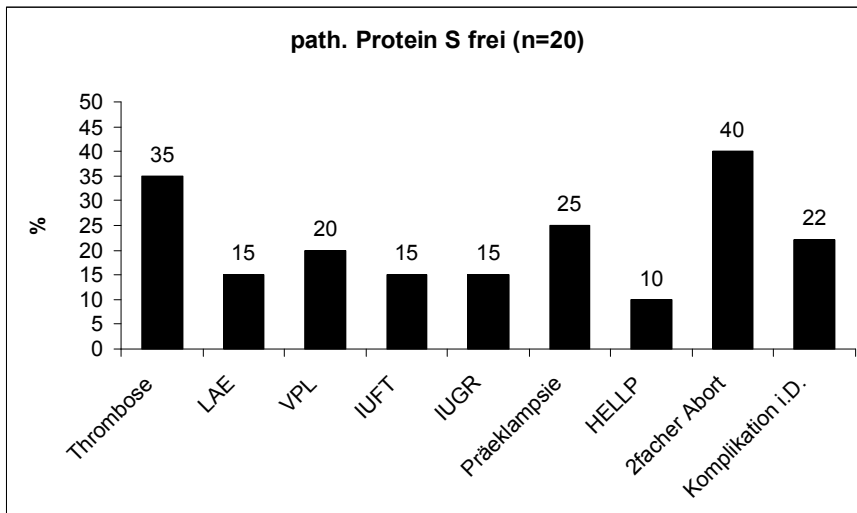


Abb. 54: path. Protein S frei

3.10.5 pathologische APC-Resistenz

31 untersuchte Frauen hatten einen nicht normwertigen Wert für die APC-Resistenz vorliegen. Auf aufgetretene Komplikationen hin untersucht, ergab sich die größte Fallzahl für den mindestens 2-fachen Abort mit 32%. Mit geringem Abstand folgten die Thrombosen (26%). Die übrigen Komplikationen traten nachrangig relativ gleichmäßig verteilt auf. Durchschnittlich lag bei 16 Prozent der Frauen mit pathologischer APC-Resistenz eine der betrachteten Störungen vor.

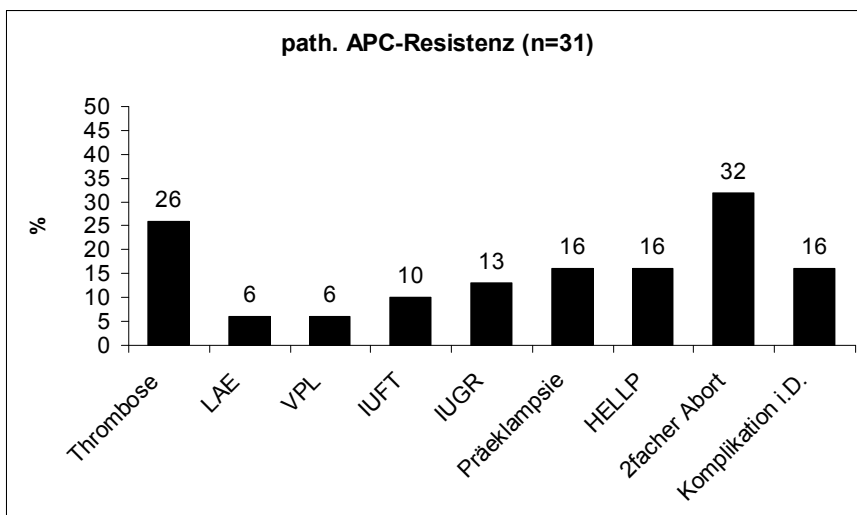


Abb. 55: path. APC-Resistenz

3.10.6 pathologische RVVT-PLR Screening & RVVT-PNR Bestätigung

Betrachtet man die Ergebnisse gemeinsam für die Fälle mit pathologischem Wert für RVVT-PLR Screening und für pathologische RVVT-PNR Bestätigung, ergibt sich kein einheitliches Bild. Dominierte im Screening mit 41 Prozent die Thrombose, war dies in der Bestätigung mit 33 Prozent die VPL, wohingegen dort die Thrombose mit lediglich 21% Häufigkeit erst nach Präeklampsie und HELLP-Syndrom angesiedelt war. Allerdings lag bei beiden Untersuchungen die durchschnittliche Aussagekraft für das Auftreten einer Komplikation bei 19%.

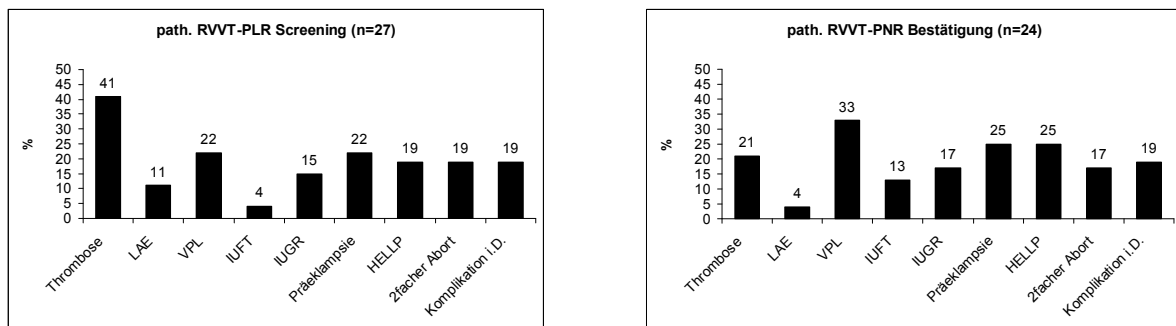


Abb. 56: path. RVVT

3.10.7 pathologisches Lupus-aPPT Screening & Lupus-aPPT Bestätigung

Auch für das Screening auf Lupus-aPPT und die Bestätigung gelten keine gemeinsamen Aussagen. Lag im Screening ein leichtes Übergewicht für das Auftreten von Thrombosen (32%) gegenüber der VPL (26%) vor, setzte sich diese in der Bestätigung mit 43 Prozent deutlich gegenüber dem HELLP-Syndrom mit 29 Prozent ab. Allerdings muss bei der Bestätigung wahrscheinlich die geringe Fallzahl von 7 berücksichtigt werden. Hatte das Screening hinsichtlich des Durchschnitts noch einen Wert von 19% aufzuweisen, lag dieser in der Bestätigung nur noch bei 13%.

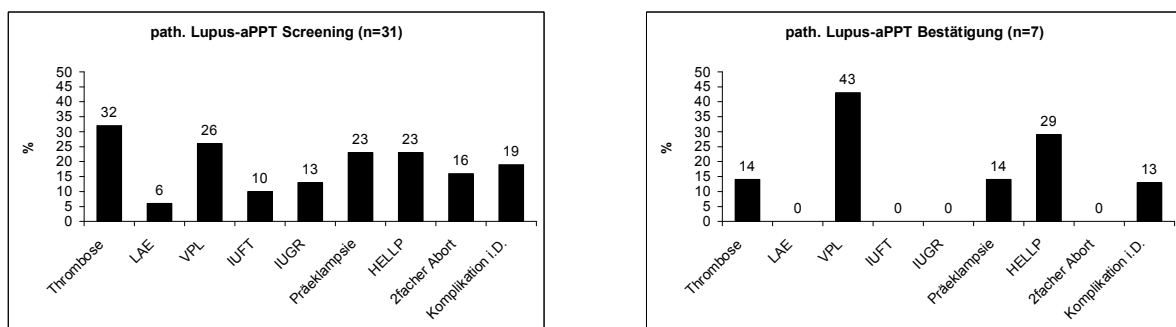


Abb. 57: path. Lupus-aPPT

3.10.8 pathologische Caolin-Clotting-Time

80 Patientinnen des Aachener Kollektivs hatten einen pathologischen Wert für diesen Parameter. In 28% der Fälle ging dies mit dem Vorliegen eines mindestens 2-fachen Abortes einher, auf den weiteren Rängen folgten die Präeklampsie mit 23% vor den Thrombosen mit 21% und der IUGR mit noch 20%. Im Durchschnitt betrachtet konnte bei 17% der Frauen mit pathologischer Caolin-Clotting-Time mindestens eine Störung entdeckt werden.

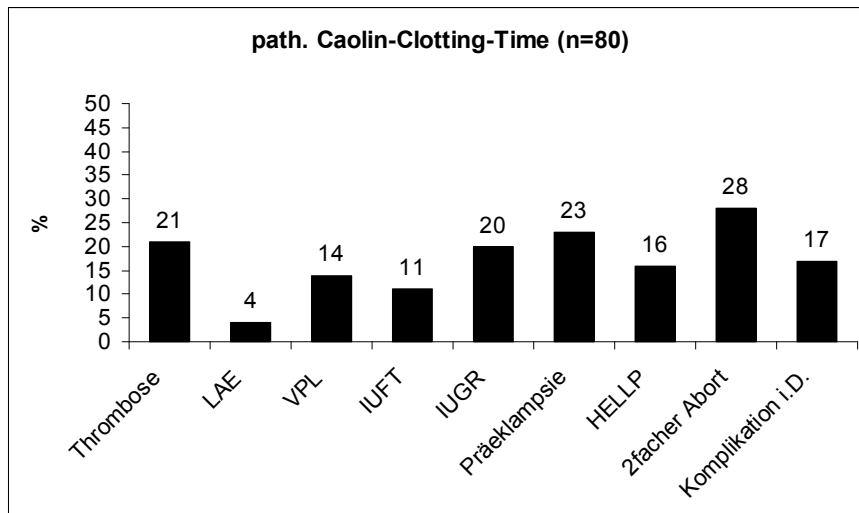


Abb. 58: path. Caolin-Clotting-Time

3.10.9 pathologisches Cardiolipin-AK Screening & pathologisches Homozystein

Aufgrund der bei beiden geringen Fallzahlen (n=5) wurden die Parameter für ein pathologisches Cardiolipin-AK Screening und für Homozystein zusammenfassend betrachtet.

2 Frauen mit pathologischem Cardiolipin-AK Screening entwickelten ein HELLP-Syndrom, im Gegensatz zu den übrigen Störungen, die entweder einfach oder gar nicht vorkamen.

Beim Homozystein verhielt es sich ähnlich, hier lag bei 2 von 5 Frauen eine Thrombose vor, dagegen waren auch bei diesem Wert die restlichen Komplikationen jeweils nur einfach oder ebenfalls gar nicht vorhanden.

3.10.10 pathologisches PAI-1

19 von 59 pathologischen Werten für PAI-1 standen im Zusammenhang mit dem Vorliegen eines mindestens 2-fachen Abortes (32%) Nachfolgend stellten sich mit geringem Abstand die IUGR mit 13 Fällen (22%), das HELLP-Syndrom mit 12 Fällen (20%) und die Präeklampsie mit einer

Zahl von 11 dar (19%). Den Durchschnitt betrachtend ergab sich, dass bei pathologischem Wert für PAI-1 bei 17% der Frauen eine Komplikation aus der betrachteten Auswahl anzutreffen war.

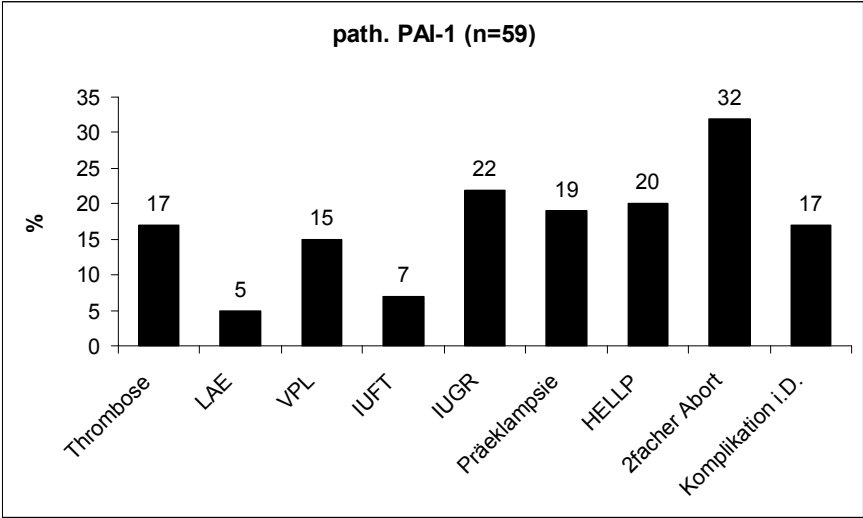


Abb. 59: path. PAI-1

3.10.11 Kombinationen aus verschiedenen pathologischen Thrombophilieparametern

Zusätzlich zu den Ergebnissen der einzelnen Parameter der Thrombophiliediagnostik soll des Weiteren ein Überblick über mögliche Kombinationen aus verschiedenen pathologisch gemessenen Parametern erfolgen, so dass ggf. Hinweise auf bestimmte gehäuft auftretende Kombinationen gegeben werden können. Aufgrund der im Verhältnis recht geringen Fallzahlen werden die Ergebnisse in absoluten Werten dargestellt.

Tab. 3: Kombinationen aus verschiedenen pathologischen Thrombophilieparameter

	Thrombose	LAE	VPL	IUFT	IUGR	Präeklampsie	HELLP	2facher Abort
Protein C funktionell & Prot. S funkt. (n=11)	2	2	1	1	2	4	3	0
Protein C funktionell & Prot. S frei (n=3)	1	1	1	0	0	1	1	0
Protein C funktionell & APC-Resistenz (n=3)	0	0	0	0	0	1	1	0
Protein C funktionell & RVVT-Screening (n=2)	2	1	0	0	0	0	0	0
Prot. C funkt. & Lupus-aPTT Screening (n=4)	2	1	0	0	0	0	2	0
Prot. C funkt. & PAI-1 (n=3)	1	1	0	0	1	1	1	1
Prot. S frei & Lupus-aPTT-Screening (n=2)	0	0	0	1	0	0	1	1
Prot. S frei & APC-Resistenz (n=7)	1	0	1	1	2	0	0	4
Prot. S frei & PAI-1 (n=11)	2	1	2	1	2	3	2	3
Lupus-aPTT-Screening & APC-Resistenz (n=4)	1	0	0	0	1	2	2	1
Lupus-aPTT-Screening & RVVT-Screen. (n=17)	7	2	4	1	3	5	4	3
Lupus-aPTT-Screening & PAI-1 (n=12)	2	0	4	1	1	2	4	1
APC-Resistenz & RVVT-Screening (n=5)	2	0	0	0	1	2	1	2
APC-Resistenz & Lupus-aPTT Screen. (n=4)	1	0	0	0	1	2	2	1
APC-Resistenz & PAI-1 (n=11)	3	0	2	1	2	0	1	5

Bei den absoluten Ergebnissen gab es kaum besonders auffällige Kombinationen aus verschiedenen pathologischen Laborparametern versus einer bestimmten Komplikation. Bei den Patientinnen mit einer aufgetretenen Präeklampsie war bei vieren sowohl ein pathologischer Wert für das funktionelle Protein C, als auch das funktionelle Protein S herauszuarbeiten. Das Gleiche galt für den mindestens doppelten Abort, wo bei ebenfalls vier von 11 Frauen pathologische Ergebnisse beim freien Protein S und der APC-Resistenz gemessen werden konnten. Die Kombination aus einem positiven Lupus-aPTT-Screening und einem positiven

RVVT-Screening ergab eine absolute Häufung hinsichtlich des Auftretens einer Thrombose, als auch dem Risiko einer Präeklampsie. Die Diagnose einer APC-Resistenz und eines pathologischen Wertes für PAI-1 ergab sich im Gegensatz zu den übrigen Komplikationen besonders oft beim Vorliegen des mindestens doppelten Abortes.

3.11 Pathologischer Thrombophilieparameter bei bekannter Komplikation

In Ergänzung zur Auswertung 3.10. steht in dieser Betrachtung die umgekehrte Fragestellung im Vordergrund, nämlich ob sich bei bekannter Komplikation ein bestimmter Thrombophilieparameter hervorhebt und so ggf. ein Zusammenhang hergestellt werden kann. Da nicht bei allen Patientinnen mit der bestimmten Komplikation alle entsprechenden Laborwerte gemessen wurden, sind die prozentualen Aussagen natürlich immer auf die jeweils tatsächlich erhobenen Befunde für den einzelnen Parameter bezogen.

Für die einzelnen Parameter der Thrombophiliediagnostik gelten in den Diagrammen die folgenden Beziehungen:

Tab. 4: Übersicht Parameter der Thrombophiliediagnostik

1	Protein C funktionell	8	Lupus-aPPT Screening
2	Protein S funktionell	9	Lupus-aPPT Bestätigung
3	Protein S gesamt	10	Caolin-Clotting-Time
4	Protein S frei	11	Cardiolipin-AK Screening
5	APC-Resistenz	12	Homozystein
6	RVVT-PLR Screening	13	PAI-1
7	RVVT-PNR Bestätigung		

3.11.1 Diagnose Thrombose

Bei den 30 untersuchten Frauen, die anamnestisch eine Form der Thrombose vorliegen hatten, ergab sich hinsichtlich der Ergebnisse aus dem pathologischen Thrombophilie-Labor folgendes: 88% wiesen einen pathologischen Wert für Protein S frei auf, 73% der Frauen hatten für den Parameter Protein S funktionell ein nicht normwertiges Ergebnis und für immerhin noch fast 2/3 aller Patientinnen mit Thrombose war die Caolin-Clotting-Time pathologisch. Mit über 40% folgten die Werte für RVVT-PNR Bestätigung und PAI-1.

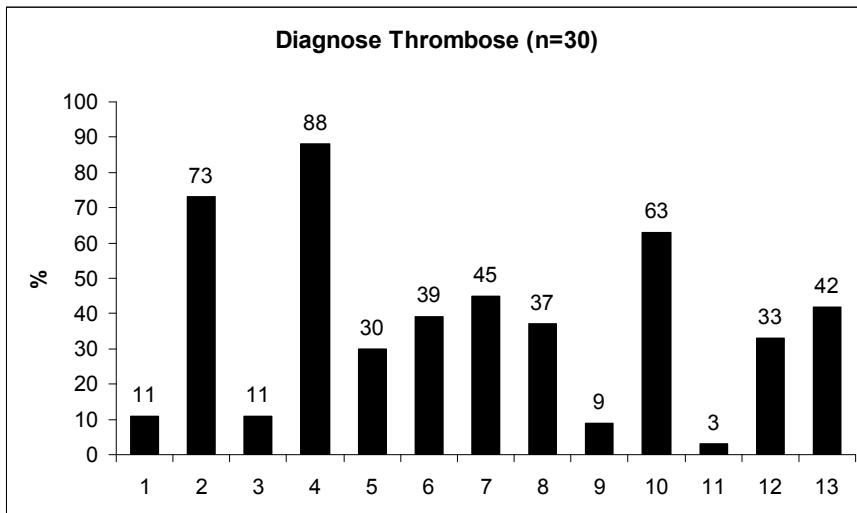


Abb. 60: Diagnose Thrombose

3.11.2 Diagnose Lungenembolie

Alle Lungenembolie-Patientinnen wiesen pathologische Ergebnisse für die Parameter Protein S funktionell und Protein S frei auf. Mit Abstand folgten mit Prozentwerten um die 40 die Werte für PAI-1 und Caolin-Clotting-Time.

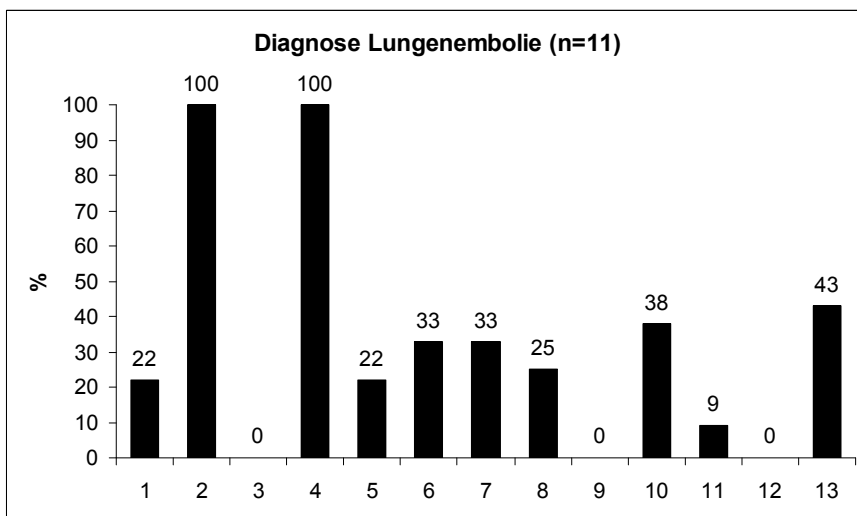


Abb. 61: Diagnose Lungenembolie

3.11.3 Diagnose VPL

Auch bei der Diagnose VPL konnte bei allen bestimmten Patientinnen ein pathologischer Wert für das Protein S frei ermittelt werden. Ebenso waren alle positiv bei der Bestätigung für RVVT-PNR. Mit 76% war das Protein S funktionell auch bei dieser Komplikation in einer großen

Anzahl der Fälle pathologisch. Hinzu kam mit 60% noch ein positives Ergebnis beim Parameter Lupus-aPPT Bestätigung.

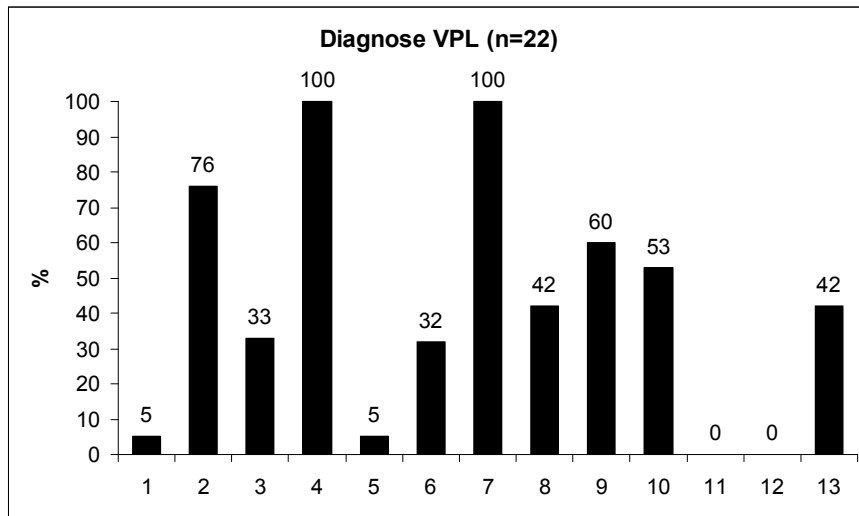


Abb. 62: Diagnose VPL

3.11.4 Diagnose IUFT

Bei den Frauen mit IUFT ergaben sich bei den jeweils gemessenen Parametern in den bestimmten Kollektiven für das Screening auf Lupus-aPPT (100%), das Protein S funktionell (86%), das Protein S frei (75%) und das Ergebnis der Caolin-Clotting-Time deutlich pathologische Werte.

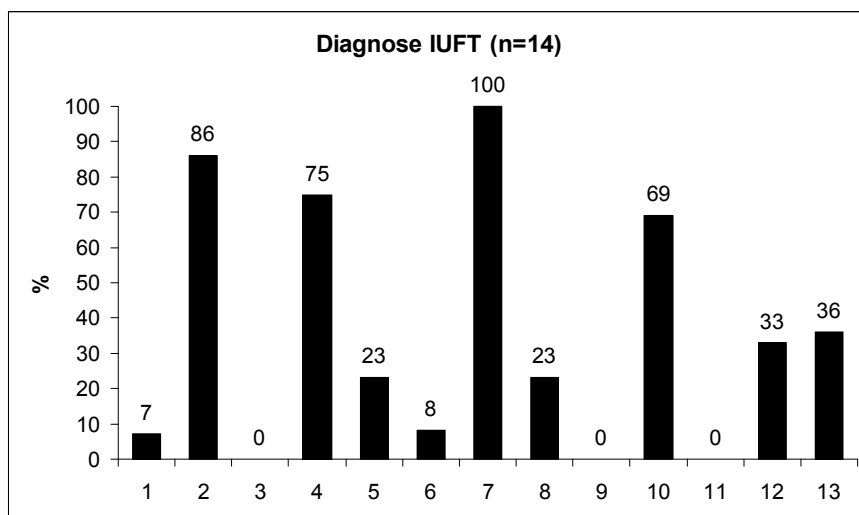


Abb. 63: Diagnose IUFT

3.11.5 Diagnose IUGR

Auch in Hinblick auf die IUGR waren die deutlichsten Zusammenhänge zwischen der Diagnose und dem Labor bei den Werten RVVT-PNR Bestätigung, Caolin-Clotting-Time, Protein S funktionell, Protein S frei und PAI-1 anzutreffen. Eine Erhöhung der Prozentzahl war zusätzlich noch für das Protein S gesamt auszumachen (40%).

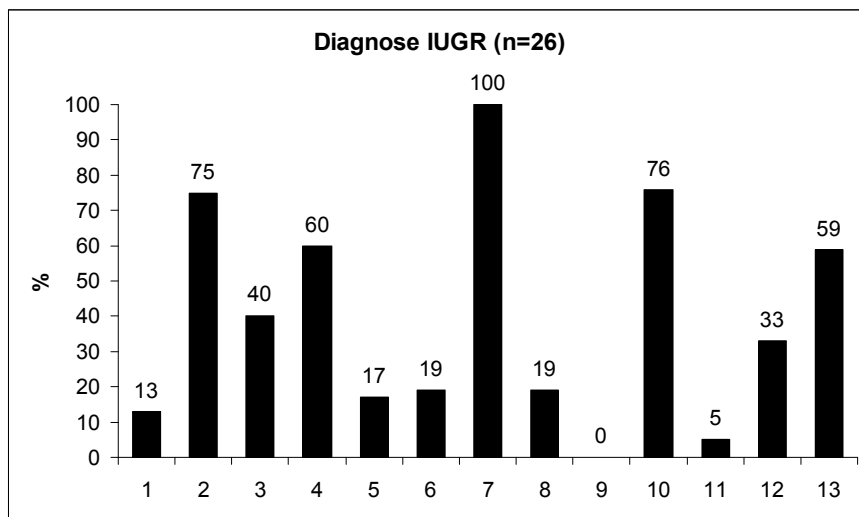


Abb. 64: Diagnose IUGR

3.11.6 Diagnose Präeklampsie

Das Verhältnis zwischen Diagnose Präeklampsie und pathologischen Thrombophilieparametern entsprach wieder weitestgehend den vorangegangenen Auswertungen. In der Reihenfolge der Werte für RVVT-PNR Bestätigung (86%), Protein S frei (83%) und Caolin-Clotting-Time (64%) lag ein ähnliches Ergebnis vor.

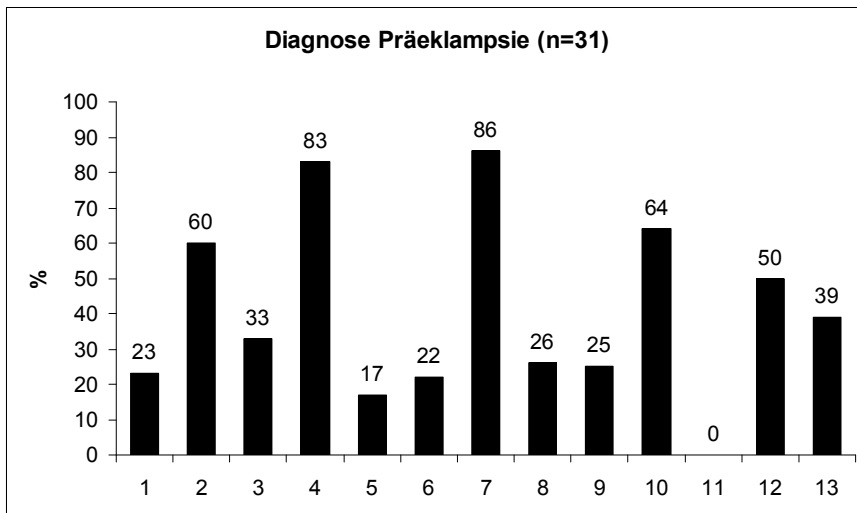


Abb. 65: Diagnose Präeklampsie

3.11.7 Diagnose HELLP-Syndrom

Ein fast deckungsgleiches Ergebnis lieferte die Auswertung der Diagnose HELLP-Syndrom mit der der Präeklampsie. Allein die Bestimmung des pathologischen Wertes für PAI-1 war im Gegensatz zur Präeklampsie zusätzlich noch etwas weiter erhöht.

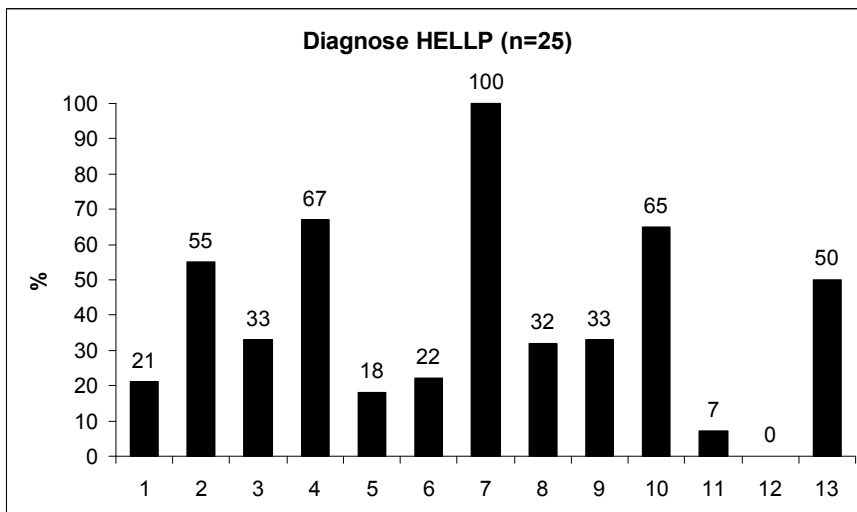


Abb. 66: Diagnose HELLP-Syndrom

3.11.8 Diagnose des mindestens 2-fachen Aborts

Konzentriert man sich, abgesehen von den auch bei dieser Diagnose am häufigsten pathologischen Ergebnissen für die bereits bei den vorangegangenen Komplikationen ermittelten Parameter, auf die in geringerer Anzahl aufgetretenen Werte, fiel beim mindestens 2-fachen Abort die APC-Resistenz auf, welche bisher bei dieser Diagnose mit 28% der Fälle ihre größte Ausprägung erlangte.

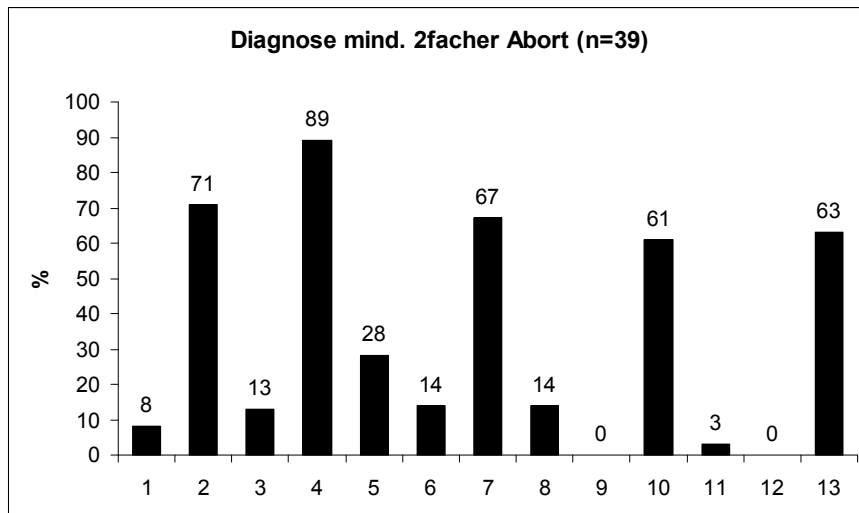


Abb. 67: Diagnose mind. 2-facher Abort

3.11.9 Diagnose bekannte Faktor-V-Leiden-Mutation

Erwartungsgemäß ergab sich für die Patientinnen mit der Diagnose einer bekannten Faktor-V-Leiden-Mutation in 94% der Fälle ein pathologischer Wert für die APC-Resistenz. Bei den weiteren Parametern verhielt sich die Situation ähnlich derer der anderen Diagnosen. Auch dieses Mal fielen die Werte für Protein S frei, Caolin-Clotting-Time, Protein S funktionell und PAI-1 am häufigsten mit pathologischen Ergebnissen auf.

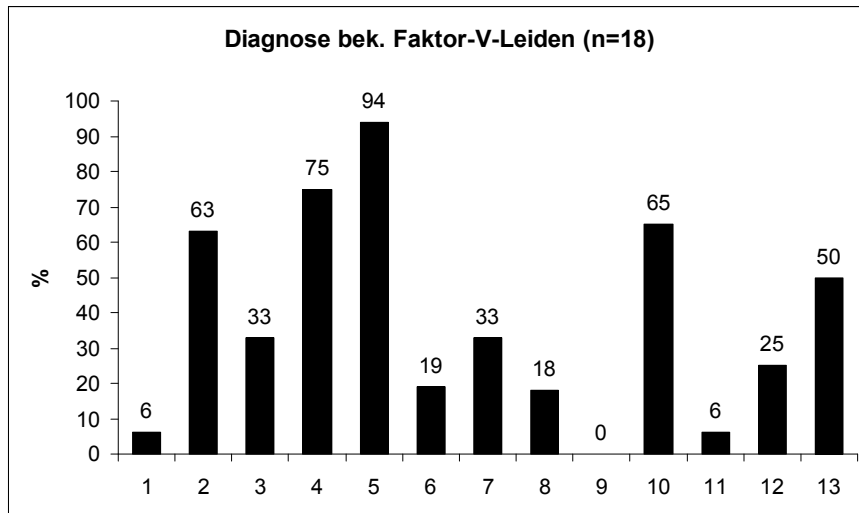


Abb. 68: Diagnose bek. Faktor-V-Leiden-Mutation

3.11.10 Kombinationen verschiedener aufgetretener Komplikationen

Analog zu den Auswertungen im vorangegangenen Kapitel sollte neben den Einzelergebnissen auch untersucht werden, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Kombination aus Komplikationen hinsichtlich eines bestimmten pathologischen Laborparameters gab. Auch hierbei wurden die geringen Fallzahlen berücksichtigend die absoluten Ergebnisse ausgewertet.

Tab. 5: Kombinationen verschiedener Komplikationen (Zahlenschlüssel s. Tab. 4, Kapitel 3.11.)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Thrombose & LAE (n=10)	2	8	0	3	2	3	1	2	0	3	1	0	2
Thrombose & VPL (n=2)	0	1	0	0	1	1	1	1	0	2	0	0	1
Thrombose & IUFT (n=1)	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Thrombose & IUGR (n=1)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Thrombose & Präeklampsie (n=2)	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1
Thrombose & 2facher Abort (n=7)	0	6	0	3	2	2	2	3	0	3	1	0	2
LAE & Präeklampsie (n=1)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
LAE & 2facher Abort (n=3)	0	3	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1
VPL & IUFT (n=3)	0	3	0	1	1	1	2	1	0	2	0	0	2
VPL & IUGR (n=4)	0	2	0	1	1	2	1	1	0	2	0	0	1
VPL & Präeklampsie (n=2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
VPL & HELLP (n=1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VPL & 2facher Abort (n=6)	0	4	0	1	2	1	2	1	0	4	0	0	4
IUFT & IUGR (n=2)	0	2	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	1
IUFT & Präeklampsie (n=2)	0	2	0	1	1	0	1	1	0	2	0	0	0
IUFT & 2facher Abort (n=6)	0	5	0	3	1	1	1	2	0	4	0	0	2
IUGR & Präeklampsie (n=8)	2	6	1	1	1	1	2	2	0	4	0	1	2
IUGR & HELLP (n=9)	0	6	0	0	0	1	1	1	0	4	0	0	5
IUGR & 2facher Abort (n=4)	1	3	0	1	1	0	0	0	0	4	0	0	4
Präeklampsie & HELLP (n=5)	1	2	1	1	1	1	1	1	0	3	0	0	2
Präeklampsie & 2facher Abort (n=3)	0	2	0	1	1	1	0	1	1	2	0	0	1
HELLP & 2facher Abort (n=5)	1	3	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	3

Die Auswertung der kombinierten Komplikationen zeigte relativ deutlich, dass vor allem die Ergebnisse für das funktionelle Protein S, sowie die Caolin-Clotting-Time bei zahlreichen Komplikationskombinationen pathologisch waren. Bei allen anderen bestimmten Laborparametern lag eine gleichmäßige Verteilung vor, wobei die Bestimmung des PAI-1 davon noch etwas abwich, indem es ebenfalls noch bei einigen Kombinationen verstärkt pathologisch

gemessen wurde. Bei keiner Kombination alleine konnte innerhalb dieser Auswertung eine bestimmte Zuordnung zu nur einem konkret pathologischen Parameter hergestellt werden.

3.11.11 Übersicht Einzelkomplikation versus Kombinationskomplika-tionen

Abschließend wird zusätzlich eine Übersicht über die Ausprägungsgrade einiger ausgewählter plasmatischer Thrombophilieparameter bei Auftreten einer Einzelkomplikation versus dem Auftreten von Kombinationskomplika-tionen gegeben (Minimum, Maximum, Median des Parameters). Sie soll gegebenenfalls Hinweise darauf geben, ob es möglicherweise Unterschiede gibt, die bereits bei der Bestimmung der Laborwerte Aufschluss über mögliche Kombinationskomplika-tionen liefern können. Aufgrund der eingeschränkten Patientinnenzahlen in den einzelnen Gruppen beschränken wir uns auch bei diesem Studienansatz auf die deskriptive Betrachtung und wollen Basisdaten für mögliche folgende statistische Auswertungen liefern.

Die rein deskriptive Auswertung der Ergebnisse ergab keine hervorstechenden Ausprägungsunterschiede zwischen den Werten der Parameter für einzeln aufgetretene Schwangerschaftskomplikationen und eine Kombination derer. Allein der Median beim funktionellen Protein C erreichte in der Kombination von 2fachem Abort & HELLP eine deutliche prozentuale Abweichung nach oben, was in fortführenden Untersuchungen mit größerem Patientenkollektiv auf Signifikanz geprüft werden sollte.

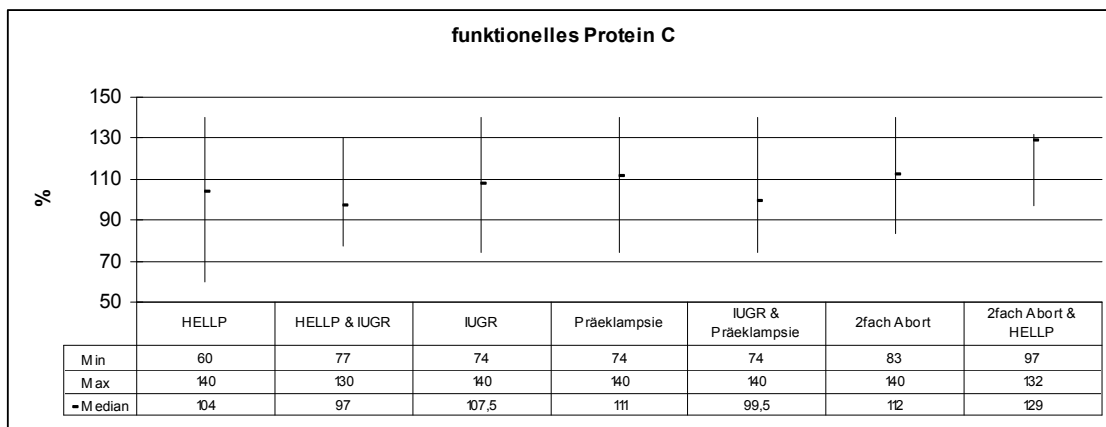


Abb. 69: funktionelles Protein C

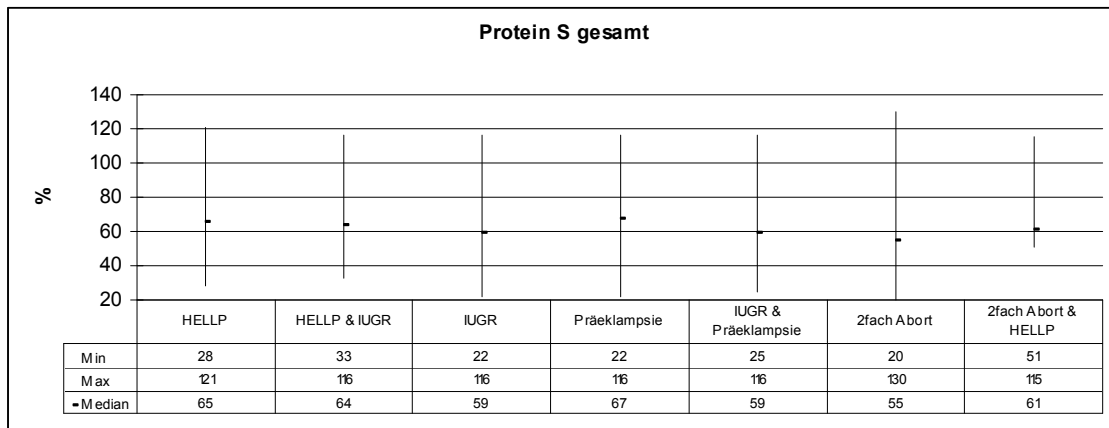


Abb. 70: Protein S gesamt

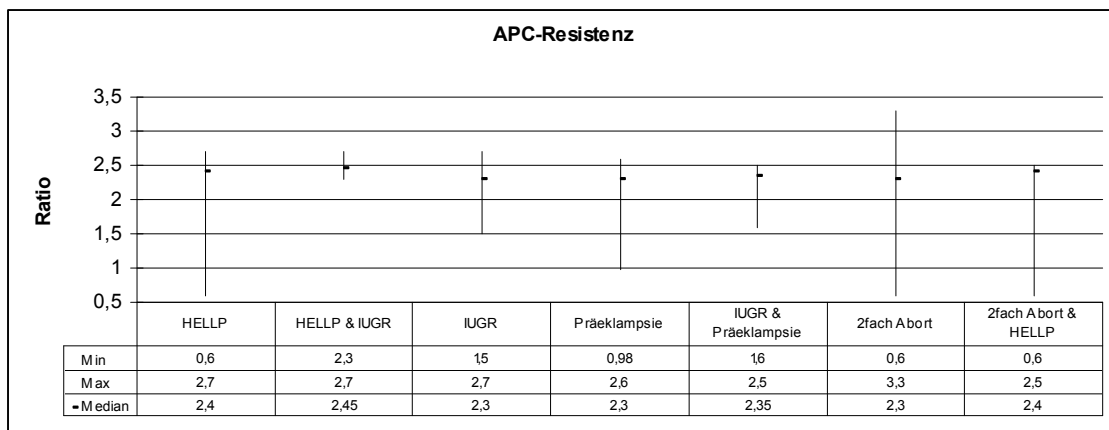


Abb. 71: APC-Resistenz

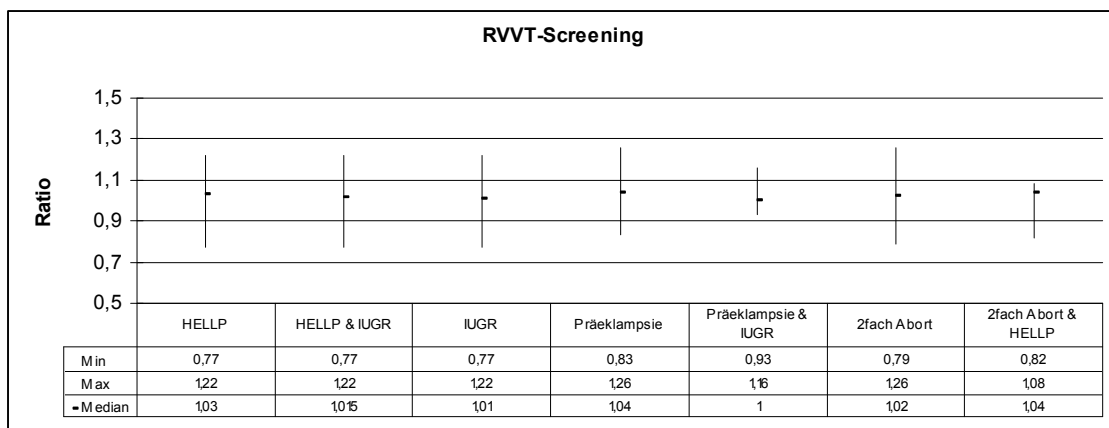


Abb. 72: RVVT-Screening

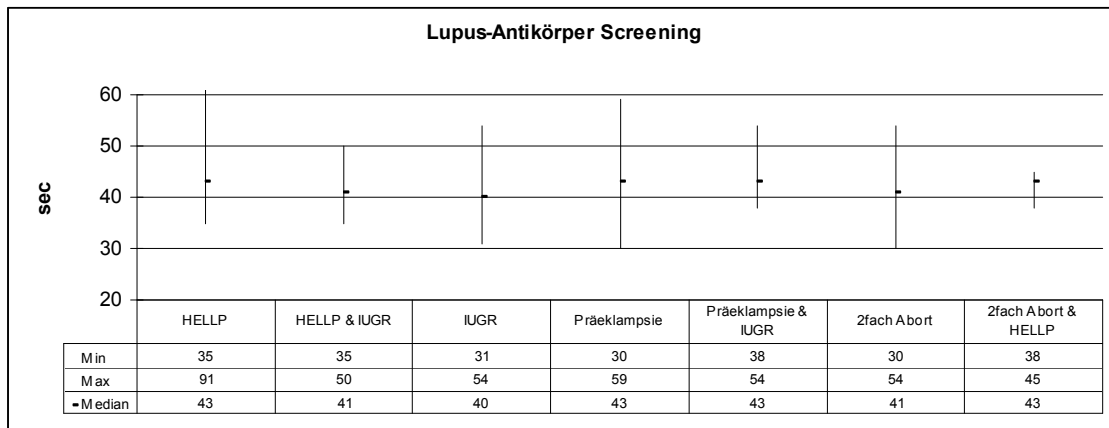


Abb. 73: Lupus-Antikörper Screening

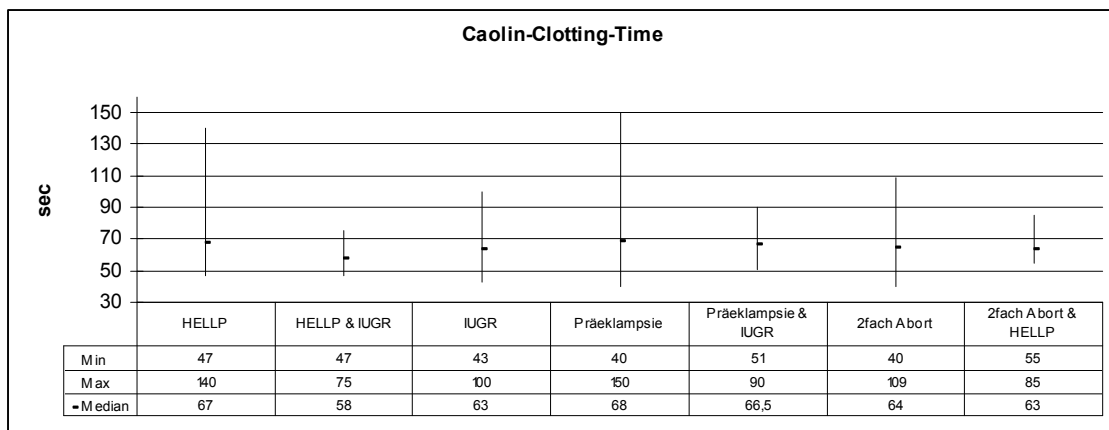


Abb. 74: Caolin-Clotting-Time

3.12 Frühgeburt im Kontext der Thrombophilie

Im Rahmen der Aachener Studie zur Thrombophilie traten 29 Frühgeburten auf. Die folgenden Auswertungen sollen Aufschluss darüber geben, ob es mit Hilfe der Parameter zur Thrombophiliediagnostik eine Möglichkeit gibt, Zusammenhänge zwischen der Frühgeburtlichkeit und thrombophilen Ereignissen herzustellen.

Der erste Auswertungsteil beschreibt die verschiedenen erhobenen Thrombophilieparameter in Hinblick auf den Ausgang der Geburt, wobei zwischen termingerechtem Outcome des Kindes und einer Frühgeburt unterschieden wird. Explizit wird der Frage nachgegangen, ob sich die Frühgeburtlichkeit im Thrombophilielabor wieder finden lässt.

Grundlage des zweiten Auswertungsabschnitts ist der mögliche Bezug zwischen einer im Zusammenhang mit Thrombophilien aufgetretenen Komplikation und dem kindlichen Outcome, also die Frage, ob eine bestimmte Komplikation eher eine Frühgeburt ermöglicht als vielleicht eine andere.

3.12.1 Thrombophilielabor und Geburt

Bei der Auswertung der Parameter im Rahmen der Thrombophiliediagnostik und Geburt gelten im Folgenden in den Abbildungen die gleichen Beziehungen wie in Tabelle 2 beschrieben und außerdem sei auch in dieser Auswertung darauf hingewiesen, dass nicht jeder Parameter bei jeder Patientin ermittelt wurde und sich die prozentualen Angaben auch dieses Mal immer nur auf die tatsächlich gemessenen Fallzahlen beziehen.

Die Betrachtung der einzelnen Parameter zeigte differenzierte Ergebnisse auf.

3.12.1.1 Protein C funktionell

Bei 21 Prozent aller Frühgeburten fand sich ein pathologischer Wert für Protein C funktionell, wohingegen dies nur auf 9 Prozent der Termingeburten zutraf.

3.12.1.2 Protein S funktionell

In Hinblick auf das Protein S funktionell war kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen erkennbar, da er jeweils im hohen 60 Prozentbereich (68% bzw. 69%) pathologische Werte lieferte.

3.12.1.3 Protein S gesamt

Auch die Bestimmung des Protein S gesamt zeigte keine relevante Differenz auf. Bei den Termingeburten fand sich bei 32 Prozent ein pathologischer Wert, bei den Frühgeburten bei 33 Prozent.

3.12.1.4 Protein S frei

In beiden Gruppen fand sich ein deutliches hohes Ergebnis für das Vorliegen eines pathologischen Wertes für das freie Protein S. Bei den Frühgeburten war es in den ermittelten Fällen bei allen Frauen pathologisch, bei den Termingeburten ließ sich ein Prozentwert von 82 konstatieren, was einer Differenz von 18 Prozentpunkten entsprach.

3.12.1.5 APC-Resistenz

Eine APC-Resistenz war bei 24% der Termingeburten und bei 21% der Frühgeburten festzustellen. Folglich schienen keine großen Unterschiede hinsichtlich dieses Parameters zwischen den Gruppen anzutreffen zu sein.

3.12.1.6 RVVT-PLR Screening & RVVT-PNR Bestätigung

Unterschiedliche Ergebnisse zeigten sich beim Screening und bei der Bestätigung der RVVT. Betrag der Prozentsatz für das Screening bei den Termingeburten 20 und bei den Frühgeburten 15, drehte sich das Verhältnis bei der Bestätigung um und nun hatten alle Frühgeburten einen pathologischen Wert, die Termingeburten in ca. 70%.

3.12.1.7 Lupus-aPPT Screening & Lupus-aPPT Bestätigung

In Hinblick auf die Verfahren zur Bestimmung der Lupus-aPPT zeigte sich im Screening wie auch in der Bestätigung ein leichtes Überwiegen der pathologischen Ergebnisse in der Gruppe der Frühgeburten.

3.12.1.8 Caolin-Clotting-Time

64% der Termingeburten standen im Zusammenhang mit einem pathologischen Wert für die Caolin-Clotting-Time, jedoch nur 50% der Frühgeburten.

3.12.1.9 Cardiolipin-AK Screening

Mit Rücksicht auf die geringen Fallzahlen des pathologischen Ergebnisses für diesen Parameter schien für diesen Wert kein gravierender Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorzuliegen.

5% der Termingeburten wiesen ein positives Ergebnis auf, bei den Frühgeburten waren alle negativ.

3.12.1.10 Homozystein

Auch der Parameter Homozystein war nur durch sehr kleine Fallzahl charakterisiert. Abgesehen davon ergab sich, dass in unserer Studie ein pathologischer Wert für Homozystein eher bei den Termingeburten denn bei den Frühgeburten anzutreffen war.

3.12.1.11 PAI-1

Den 47% mit pathologischem Ergebnis in der Gruppe der Termingeburten standen 46% in der Gruppe der Frühgeburten gegenüber, so dass auch bei diesem Parameter eher kein Unterschied festzustellen war.

Trotz einzelner Parameter, welche sowohl in der Gruppe Termingeburt als auch in der Gruppe Frühgeburt unterschiedliche Anteile aufwiesen, ergab sich bei Betrachtung des Durchschnittes für alle pathologischen Werte in beiden Gruppen, dass sowohl bei den termingerechten Outcomes in ca. 40% ein pathologischer Wert bei einem Parameter auszumachen war, als auch bei den Frühgeburten.

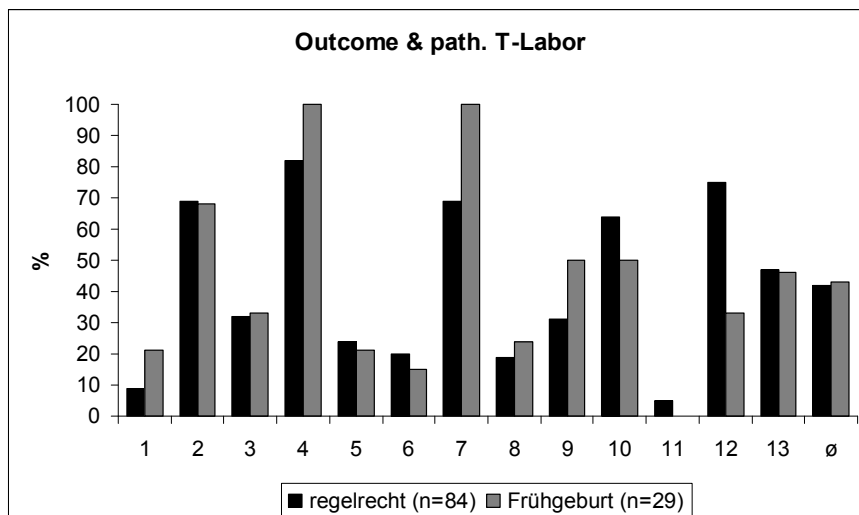


Abb. 75: Outcome & path. Thrombophilie-Labor (Legende für Parameter 1-13 s. Tab.4 in Kapitel 3.11.)

3.12.2 Komplikation und Frühgeburt

Bei sieben aufgetretenen Arten von stattgefundenen Komplikationen bzw. Diagnosen wurde der Ausgang der jeweils daraufhin folgenden Geburt betrachtet.

Während sich die Komplikationen Präeklampsie, IUGR und HELLP-Syndrom ziemlich gleichmäßig auf den Geburtstausgang verteilten, musste für die restlichen Komplikationen bzw. Diagnosen festgestellt werden, dass der Anteil der Frühgeburten gegenüber den termingerechten Geburten deutlich vermindert war, bei der Thrombose sogar ein über 90%iges Ergebnis hinsichtlich der Termingeburt vorlag.

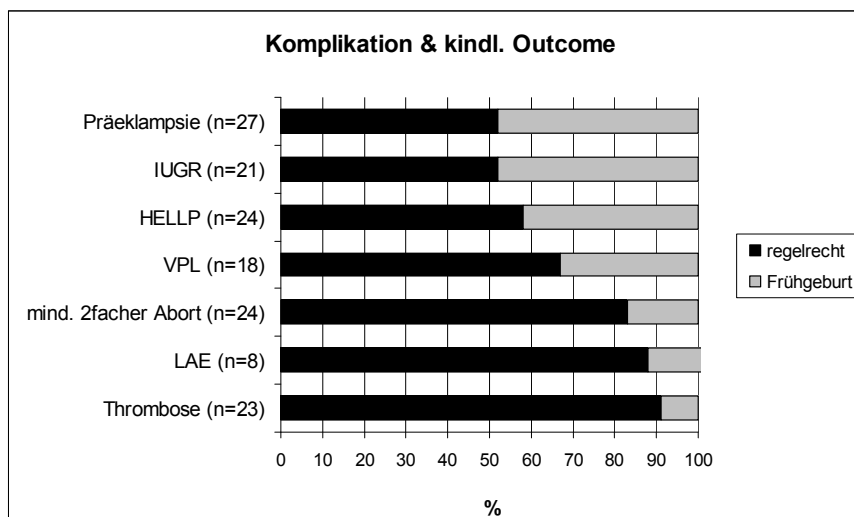


Abb. 76: Komplikation & kindliches Outcome

Eine andere Betrachtungsweise ist die Ermittlung der Anteile der einzelnen Komplikationen bzw. Diagnosen an der Gesamtheit aller Termingeburten (n=84) versus der entsprechenden Anteile aller Frühgeburten (n=29).

Hierfür ergab sich, dass besonders die Präeklampsie (45%), das HELLP-Syndrom (34%) und die IUGR (34%) den größten Anteil der Komplikationen aller Frühgeburten aufwiesen, sich im Gegensatz dazu insbesondere die Thrombosen mit 25% Anteil an den Termingeburten dort in den Vordergrund stellten.

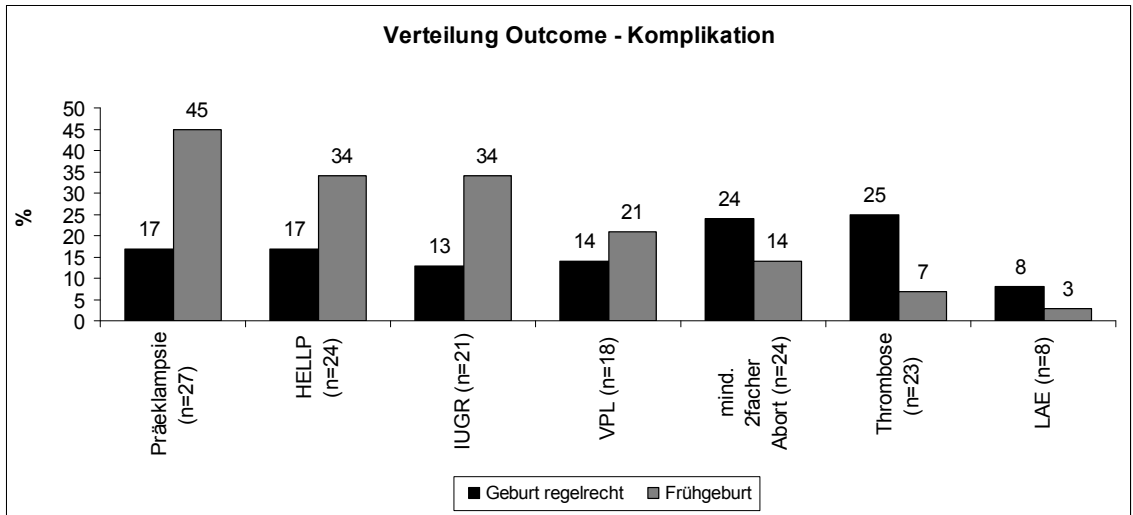


Abb. 77: Verteilung Outcome - Komplikation

4 Diskussion

4.1 Schwangerschaft und Thrombophilie

Die Studie zum Zusammenhang zwischen Thrombophilien und Schwangerschaft versucht, einen möglichst weitläufigen Überblick über die zahlreichen Aspekte dieser Thematik im Aachener Kollektiv darzustellen und damit die aktuelle wissenschaftliche Forschung zu ergänzen. Bisherige Studien erfassen oft nicht ein europäisches Kollektiv, so dass die durchgeführte Studie aufgrund ihrer geographischen Lage im Zentrum Europas vielleicht mit dazu beitragen kann, weitere mit quantitativ höheren Patientinnenzahlen durchgeführte Erhebungen zu unterstützen [77].

4.1.1 Schwangerschaft: physiologische & pathologische Veränderungen der Gerinnung

Dass Thrombophilie in der Schwangerschaft in ihrer Entstehung durch physiologische Veränderungen im Körper der Frau unterstützt wird, um eine möglichst gute Durchblutung insbesondere der Plazenta zu gewährleisten [1, 4, 5, 6], zeigt sich auch in der vorliegenden Studie.

So kann hinsichtlich der ermittelten Werte für die Protein-S-Aktivität bei über 70% der Frauen eine Verminderung konstatiert werden, bei 46% findet sich ein erhöhter Wert für das Fibrinogen und für ebenfalls fast die Hälfte der Patientinnen ergeben die Messungen eine gesteigerte Aktivität des PAI-1. Diese Erkenntnisse aus der eigenen und den bereits abgeschlossenen anderen Studien zeigen, dass eine routinemäßige Ermittlung dieser Werte mit Sicherheit nicht überflüssig ist, aber für die speziellere Thrombophiliediagnostik aufgrund der allgemeinen Veränderungen während der Schwangerschaft eher wenig beitragen kann [20, 36]. Dagegen bieten die Aktivität von Protein-C und das AT III schon einen Anhaltspunkt dafür, dass bei pathologischen Werten auch während einer sonst unauffälligen Schwangerschaft ein erhöhtes Thrombophilierisiko bestehen kann, da sie normalerweise auch während der Schwangerschaft keinen großen physiologischen Schwankungen unterliegen.

4.1.1.1 Thrombose und Lungenembolie

Das Risiko einer während der Schwangerschaft aufgetretenen Venenthrombose wird in der Literatur auf das 5- bis 6fache erhöht beschrieben, ebenso sei die Lungenembolie immer noch die häufigste Todesursache bei Schwangeren [2]. In unserer Studie konnte bei 1/5 der

Patientinnen ebenfalls eine stattgefundene Thrombose eruiert werden, allerdings kann die tatsächliche Erhöhung aus Mangel an gesunden Vergleichspatientinnen natürlich nur stark vermutet werden. Die Lungenembolie ist bei unseren Frauen bei immerhin 7% aufgetreten, ein tödlicher Ausgang konnte aber nicht festgestellt werden.

4.1.1.2 erworbene und hereditäre Thrombophilien

Für eine Zunahme von Komplikationen im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft und Störungen im Gerinnungssystem sind oft verschiedene erworbene und hereditäre Thrombophilien als Mitverursacher ausgemacht worden, die insbesondere durch zahlreiche weitere anamnestische Risikofaktoren ergänzt werden.

Bei den erworbenen Thrombophilien ergibt die aktuelle Studienlage vor allem für das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom eine bis zu 9fach erhöhte Thromboseneigung [10]. Ginsberg et al. vertreten zusätzlich die These, dass bei Vorhandensein eine deutlich ausgeprägte Tendenz zum mehrfachen Abort besteht [12]. Unsere Daten auf der Grundlage der ermittelten Ergebnisse für die RVVT-PNR, die Lupus-aPPT und die Cardiolipin-Antikörper ergeben kein so eindeutiges Bild. Zwar können ebenfalls Patientinnen mit einer aufgetretenen Thrombose oder einem mehrfachen Abort entdeckt werden, allerdings ist keine Häufung gegenüber anderen untersuchten Komplikationen festzustellen.

Hinsichtlich der hereditären Thrombophilien sei an dieser Stelle auf die Kooperationsarbeit zu diesem Thema von Herrn Florian Voigt (Aachen) verwiesen, der sich insbesondere mit den molekulargenetischen Aspekten der Studie befasst hat.

4.1.1.3 zusätzliche Risikofaktoren

In dieser Studie sind wir neben den erworbenen und hereditären Thrombophilien der Frage nachgegangen, in wie weit zusätzliche anamnestische Faktoren Einfluss auf die Entstehung einer Thrombose oder mit ggf. durch Gerinnungsstörungen im Zusammenhang stehenden Komplikationen haben können.

Bei der Betrachtung der üblichen bisher in der Literatur erwähnten möglichen Risikofaktoren [44, 45, 46, 45] zeigt sich auch in unserer Studie, dass alle genannten Faktoren wie Adipositas, Alter der Mutter über 35 Jahre, eine positive Familienanamnese, Multiparität >4, Sektio bzw. Notsektio, Rauchen und hormonelle Kontrazeption im Kollektiv vorhanden sind. Bis auf die geringe Fallzahl der Frauen mit eindeutig eruierbarer hormoneller Kontrazeption und die geringen 4% mit mehr als 4 stattgefundenen Geburten kann für die übrigen Faktoren jeweils ein

nicht als gering einzuschätzender Anteil von 20 bis 30% ausgemacht werden. Auffällig erscheinen die hohe Anzahl von über der Hälfte per Sektio beendeten Schwangerschaften und der geringe Satz von 16% per Vagina entbundenen.

4.1.1.4 Thrombophilie-assoziierte Komplikationen

Im Mittelpunkt der mit Thrombophilien assoziierten Komplikationen in der Schwangerschaft stehen seit einigen Jahren neben der Thrombose und der Lungenembolie die VPL, der IUFT, der IUGR, die Präeklampsie, das HELLP-Syndrom, sowie der mindestens 2fache Abort zur Diskussion [41, 49, 83]. Mit diesem Hintergrund haben wir auch in der Aachener Thrombophiliestudie diese Komplikationen untersucht und kommen zu dem Ergebnis, dass auch im recht kleinen Aachener Kollektiv diese Komplikationen in einer relativ konstanten Verteilung anzutreffen sind, wobei vor allem die Präeklampsie, das HELLP-Syndrom und der mindestens 2fache Abort zu nennen sind.

Im Folgenden stellt sich auch für uns die Frage, in wieweit neben den hereditären und erworbenen Thrombophilien tatsächlich ein Zusammenhang zwischen den erwähnten zusätzlichen Risikofaktoren und den genannten assoziierten Komplikationen besteht. Rauchen stellt in unserer Studie ein verstärktes Risiko für die IUGR und Thrombose dar, so dass wir die bisherigen Untersuchungen und Vermutungen zu diesem Bereich nur unterstützen können [9]. Hinsichtlich der Adipositas kommen wir zu dem Ergebnis, dass vor allem eine Häufung von Präeklampsie und des 2fachen Abortes, sowie der VPL im Kollektiv auffällt, was ebenfalls das zur Diskussion stehende erhöhte thrombotische Risiko untermauert. Gleiches gilt für das Vorhandensein einer positiven Familienanamnese, welches zu einer Zunahme der Entwicklung einer Thrombose geführt hat [2, 44, 45]. Bei der Betrachtung des mütterlichen Entbindungsalters kommt auch unsere Studie wie in der Literatur bereits vermutet zu dem Schluss, dass bei einem Alter von über 35 Jahren eine Zunahme des Abortrisikos, der IUGR, der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms gehäuft anzutreffen ist. Hinsichtlich der unterschiedlichen Arten des Geburtsweges im Rahmen thrombophiler Ereignisse finden wir in unserer Studie im Vergleich zu anderen Thesen es eher schwer nachzuweisen, dass ein direkter Bezug hergestellt werden kann [46, 47]. Zwar stellen auch wir fest, dass im Rahmen einer geplanten Sektio vermehrt ein HELLP-Syndrom, eine IUGR und Präeklampsie beobachtet werden können und die Notsektio einer VPL nahe zu stehen scheint, allerdings bleibt hier offen, ob nicht die jeweilige Sektio als Konsequenz der Komplikation angesehen werden kann statt umgekehrt. Die Durchführung einer hormonellen Kontrazeption als Faktor eines erhöhten thrombophilen Risikos kann mit unserer Studie nicht bestätigt werden, da die Fallzahl für diese Größe als zu gering eingestuft wird,

allerdings zeigen die absoluten Werte ebenfalls eine Tendenz in Richtung der bestehenden wissenschaftlichen Vermutungen [8, 9, 46].

4.1.1.5 Thrombophiliescreening & Diagnostik

Der offensichtlich bestehende Zusammenhang zwischen Thrombophilien und damit verbundenen Komplikationen zeigt, dass eine möglichst effektive und rechtzeitige Diagnostik helfen könnte, Schaden von Mutter und Kind abzuwenden. Gleichzeitig muss die Diagnostik aber auch dem Kosten-Nutzen-Aspekt standhalten, so dass ein Thrombophiliescreening im Idealfall auch nur die Parameter beinhaltet, die tatsächlich zur Diagnosefindung oder Therapieentwicklung beitragen [73, 74, 81, 82]. Deshalb sind wir wie die meisten anderen Autoren auch der Meinung, dass ein generalisiertes Thrombophiliescreening diesem Anspruch nicht gerecht wird, sondern nur bei bestehendem konkreten Verdacht aufgrund einer gewissen Eigenanamnese durchgeführt werden sollte [2, 8, 21, 52, 72]. So erscheint nach der durchgeführten Studie vor allem bei bereits stattgefundenen thrombotischen Ereignissen in der Vergangenheit vor einer Kontrazeption eine Thrombophiliediagnostik ratsam. Gleiches gilt aus unserer Sicht für die in der Literatur teilweise etwas kontrovers geführte Diskussion um ein Screening bei positiver Familienanamnese [1, 51, 53, 54, 72], da allein im untersuchten Kollektiv ein Drittel der mit diesem Risiko belasteten Patientinnen eine Thrombose entwickelt hat und 1/5 der Frauen eine Präeklampsie erlitten haben. Die gemachten Aussagen bezüglich der auch im Aachener Kollektiv aufgedeckten assoziierten Komplikationen lassen es sinnvoll erscheinen, die z. B. in Aachen bisher gängige Praxis fortzuführen, bei Patientinnen mit möglicherweise stattgehabten Thrombophilie bedingten Komplikationen wie IUFT, IUGR, Präeklampsie und mehrfachem Abort ein Screening durchzuführen, und wie auch von Scifres und Macones [85] empfohlen, eine Diagnostik mit Augenmaß zu betreiben.

4.2 Plasmatische Thrombophiliediagnostik

Hauptaugenmerk in dem vorliegenden Untersuchungsteil der Thrombophiliestudie bei Schwangerschaft liegt auf den plasmatischen Laborparametern innerhalb des Thrombophiliescreenings. Im Gegensatz zu anderen Studien haben wir jeden Parameter einzeln und zusätzlich in möglichen Kombinationen untereinander mit Hinblick auf eine mögliche Verbindung zu bestimmten Komplikationen untersucht. Aufgrund der im lokalen Rahmen immer eingeschränkten Patientinnenzahlen sollen die Untersuchungsergebnisse eine mögliche erste Forschungsrichtung vorgeben, deren weitere Bestätigung in Zukunft durch zahlenmäßig umfassendere Studien oder Metastudien fortgeführt werden sollte, da im Rahmen dieser Studie

auch keine abschließende Beurteilung getroffen werden kann, ob einzelne Laborwerte ggf. aufgrund seltener, nicht untersuchten, genetischen Veränderungen pathologische Ergebnisse liefern.

In unsere Studie haben wir alle Laborparameter einbezogen, die im Rahmen einer standardmäßigen Thrombophiliediagnostik in der Gynäkologischen Abteilung des Universitätsklinikums der RWTH Aachen bestimmt werden.

4.2.1 Komplikationen bei pathologischen Laborwerten

4.2.1.1 Analyse der Einzelparameter

Die Ergebnisse für die einzelnen Größen lassen unterschiedliche Komplikationen in den Vordergrund treten.

Beim funktionellen Protein C stellen wir eine deutliche Häufung der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms fest, so dass auf Grundlage unserer Daten anzunehmen ist, dass dieser Parameter einen wichtigen Bestandteil innerhalb des Screenings darstellt. Außerdem kann ein außerhalb des physiologischen Bereichs liegender Messwert erster Hinweis auf einen das Thromboserisiko während der Schwangerschaft erhöhenden hereditären Protein C-Mangel sein.

Die Ergebnisse für die Bestimmungen der verschiedenen Untergruppen des Protein S propagieren zwar eine Dominanz des mindestens 2fachen Abortes bei den Komplikationen, aber da diese Messwerte wie bereits ausgeführt auch in unserer Studie bei über 70% der Frauen pathologisch sind, scheinen sie aus unserer Sicht für eine spezifische Diagnostik innerhalb der Thrombophilie weniger geeignet. Abhilfe können hier ggf. die in der Literatur empfohlenen engeren Cut-Off-Bereiche liefern, über die dann ein möglicher Defektnachweis möglich werden kann [1], so dass dann vielleicht tatsächlich der auch von Robertson et al. an nachrangiger Stelle ermittelte Protein-S-Mangel als Mitverursacher an frühen Aborten erkennbar wird [50].

Die Bestimmung der APC-Resistenz in der Schwangerschaft ist hinsichtlich der Tatsache, dass immerhin 24-46% der Thrombosepatientinnen in der Schwangerschaft an dieser häufigsten Thrombophilieform leiden und ein pathologischer Wert Hinweis auf eine mögliche Faktor-V-Leiden-Mutation liefern kann, mit Sicherheit auch in Zukunft ein fester Bestandteil eines Thrombophiliescreenings. Die Aachener Studie zeigt zusätzlich, dass vor allem bei 1/3 der Patientinnen mit einem mehrfachen Abort ein pathologisches Ergebnis zu finden war, was die Metaanalyse von Robertson et al. bestätigt, die ebenfalls feststellt, dass frühe Aborte und IUFT

hauptsächlich mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation assoziiert sind und damit indirekt im Bezug zur APC-Resistenz stehen [50].

Die Aussagekraft der Parameter RVVT, Lupus-aPPT und Cardiolipin-Ak in unserer Studie ist nicht einheitlich in Bezug auf eine bestimmte assoziierte Komplikation. Obwohl es sich bei dem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom um die häufigste erworbene Thrombophilie handelt und bei 1% bis 2% der allgemeinen Bevölkerung anzutreffen ist [13], erlauben die in unserer Studie insbesondere für die Cardiolipin-Ak im Absoluten geringen Fallzahlen keine definitive Beurteilung. Im Gegensatz zu Ginsberg et al. können wir in der Aachener Studie kein erhöhtes Risiko für einen mehrfachen Abort feststellen [12]. Allerdings zeigt die Tatsache, dass bei immerhin fast 20% der untersuchten Frauen mit einer pathologischen Abweichung innerhalb dieser Parametergruppe allgemein eine thrombophilieassoziierte Komplikation aufgetreten ist, dass für eine Screening-Untersuchung, die einen möglichen Hinweis auf ein thrombophiles Geschehen liefern soll, die Bestimmung der genannten Parameter auch weiter empfehlenswert erscheint.

Der mehrfache Abort, die Präeklampsie und die Thrombose sind in der Aachener Studie die Hauptkomplikationen bei den Frauen, für die sich eine pathologische Caolin-Clotting-Time ermitteln lässt. So kann wahrscheinlich auch mit Hilfe dieses Parameters eine mögliche Verbindung zwischen reinen Laborwerten und aufgetretenen Komplikationen hergestellt werden, auch wenn eine zwangsläufig eindeutige Zuordnung erwartungsgemäß eher nicht zutreffend ist.

Beim Laborparameter PAI-1 verhält es sich ähnlich der routinemäßigen Bestimmung des Protein S. Fast die Hälfte unserer untersuchten Patientinnen weist eine pathologische Zunahme für diese Größe der Fibrinolyse auf, was eine physiologische Anpassung an eine Schwangerschaft bestätigen kann. Dementsprechend dient der Wert für PAI-1 eher nicht der speziellen Thrombophiliediagnostik, da auch hinsichtlich verstärkter Thromboseneigung unauffällige Frauen hierbei pathologische Werte erzielen. So kann zwar festgestellt werden, dass immerhin 32% der Frauen mit einer Erhöhung einen mehrfachen Abort aufweisen können und jeweils ca. 20% einen IUGR bzw. ein HELLP-Syndrom zeigen, aber unter Berücksichtigung der Einschränkungen kann dies nur als zusätzlicher Richtungsmarker bei anderen Auffälligkeiten hinzugezogen werden.

4.2.1.2 Analyse von Parameterkombinationen

Zusätzlich zu den Einzelparametern haben wir in unserer Studie Kombinationen aus den Parametern aufgestellt und versucht herauszufinden, ob sich vielleicht anhand dieser

Kombinationen neue Erkenntnisse über eine Assoziation mit bestimmten Schwangerschaftskomplikationen gewinnen lassen. Innerhalb der durchgeführten Literaturrecherche ließen sich bisher keine vergleichsweise durchgeführten Studien ausfindig machen. Aufgrund der durch die Kombinationen weiter eingeschränkten Fallzahlen betrachten wir nur die absoluten Werte. Leider können wir mit Hilfe dieser Studie trotzdem keine hervorstechenden Parameterkombinationen herausarbeiten, so dass zu diesem Zeitpunkt davon auszugehen ist, dass es wahrscheinlich keine aussagekräftigen Zusammenhänge hinsichtlich bestimmter Größenpaarungen gibt. Die Ergebnisse, die sich in unserer Auswertung gegenüber den anderen Werten absetzen, müssen wohl unter den bereits erwähnten Einschränkungen einer physiologischen Schwangerschaftsanpassung im Gerinnungssystem betrachtet werden. Wir würden allerdings empfehlen, eine im größeren Rahmen durchgeführte Studie zur Überprüfung unserer lokalen Ergebnisse abzuwarten.

4.2.2 pathologische Laborwerte bei bekannter Komplikation

4.2.2.1 *Analyse der Einzelkomplikation*

Als Ergänzung zum bereits diskutierten Zusammenhang zwischen einem bekannten Parameter im Thrombophilielabor und einer bestimmten assoziierten Schwangerschaftskomplikation stellt sich in der durchgeführten Studie auch die umgekehrte Frage, in wie weit sich eine Komplikation durch pathologische Messgrößen charakterisieren lässt.

Erwartungsgemäß lassen sich bei allen untersuchten Komplikationen insbesondere pathologische Messwerte für die in der Schwangerschaft zumeist auch physiologisch veränderten Größen finden. Die Bestimmungen der Protein-S-Werte, des PAI-1 sowie der Caolin-Clotting-Time sind in ihrer jeweiligen genauen Ermittlung zwar leicht unterschiedlich, allerdings immer die Parameter, die beim zahlenmäßig größten Teil der Patientinnen einen nicht physiologischen Wert aufweisen.

Im Einzelnen sind deshalb vor allem die Parameter interessant, die bei den einzelnen Komplikationen noch zusätzlich eine verstärkte Ausprägung erlangen.

Bei der Thrombose fällt hierbei die positive RVVT-PNR-Bestätigung auf, die in 40% der Fälle vorhanden ist. Eine eindeutige Erklärung dafür bietet die Datenlage nicht.

Die pathologischen Parameter der Patientinnen mit einer Lungenembolie unterscheiden sich nicht sonderlich von den auch bei den übrigen Komplikationen ermittelten Werten, so dass es hierbei wohl keine Kenngröße gibt.

Auffällig bei der Betrachtung des IUFT ist das hundertprozentig positive Ergebnis für das Lupus-aPPT-Screening, welches im Kontext der in der Literatur diskutierten übermäßig häufigen Verbindung zwischen Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und Aborten stehen könnte [50].

Vermeehrt positive Ergebnisse für die Lupus-aPPT-Bestätigung lassen sich auch bei der VPL neben den sonstigen erhöhten Werten für die Protein-S-Fraktion finden, so dass auch hier ggf. ein Indiz für eine Diagnoserichtung hinsichtlich VPL vorliegt.

Für die IUGR kann die Aachener Studie keine besonderen Auffälligkeiten herausarbeiten, so dass wir davon ausgehen, dass es eher keine richtungsweisende Thrombophiliediagnostik für diese Schwangerschaftskomplikation gibt.

Ein prozentualer Anteil von 86 aller untersuchten Präeklampsie-Patientinnen hat im Labor einen positiven Ausgang für die RVVT-PNR-Bestätigung, was sich doch von den übrigen Komplikationen absetzt und so möglicherweise in die Diagnostik einfließen kann, zumal sich für das HELLP-Syndrom ähnliche Ergebnisse erzielen lassen und somit ein Zusammenhang wahrscheinlicher wird.

Einen auffälligen Parameter bei der Analyse der Laborparameter bei den Frauen mit mehrfachen Aborten stellt die APC-Resistenz dar (28%). Auch dies sehen wir als Bestätigung der Ergebnisse von Robertson et al. bei der Auswertung seiner Metaanalyse, die zu dem Ergebnis kommt, dass eine pathologische APC-Resistenz in enger Verbindung zum Auftreten von multiplen Aborten steht [50].

Erwartungsgemäß stellt sich bei den Patientinnen mit einem bekannten Faktor-V-Leiden auch in der Aachener Studie in 94% der Fälle eine pathologische APC-Resistenz ein, wie es Dahlbäck und seine Mitarbeiter in ihren Untersuchungen im Jahre 1993 herausgearbeitet haben [27].

Die genauere Auswertung der absoluten Parameterwerte für funktionelles Protein C, Protein S gesamt, APC-Resistenz, RVVT-Screening, Caolin-Clotting-Time und Lupus-Antikörper-Screening hinsichtlich ihrer Ausprägungsgrade (Bestimmung Minimum, Maximum und Median der absoluten Werte) ergab rein deskriptiv keine deutlichen Hinweise darauf, dass sich anhand der absoluten Werte erkennen lässt, ob statt einer möglichen Einzelkomplikation womöglich sogar auf eine Kombination mehrerer Schwangerschaftskomplikationen zu schließen ist. Aufgrund fehlender Vergleichsstudien in der bisher erschienen Literatur empfehlen wir zur weiteren Abklärung eine größere Studie, die explizit die absoluten Parameterwerte hinsichtlich

aufgetretener Schwangerschaftskomplikationen vergleicht und eine Signifikanzprüfung ermöglicht.

4.2.2.2 Analyse von Komplikationskombinationen

Auch bei dieser Fragestellung hat die Aachener Studie versucht, mögliche Kombinationen an Komplikationen herauszustellen, die sich in einem gemeinsam vermehrt pathologischen Parameter der Thrombophiliediagnostik widerspiegeln. Die zahlreichen Kombinationen erhöhter Werte für die Parameter funktionelles Protein S und Caolin-Clotting-Time lassen sich wohl am besten ebenfalls mit der allgemeinen Tendenz zur pathologischen Ausprägung während einer Schwangerschaft erklären und können leider keinen Hinweis auf eine explizite Kombination geben, ebenso verhält es sich für die Kombinationen in denen auf den ersten Blick erhöhte Werte für PAI-1 auffallen. Somit kommen wir auch bei dieser Untersuchung zu dem Ergebnis, dass es anscheinend keine eindeutigen Zuordnungsmöglichkeiten gibt.

Allerdings sollte auch dieses Ergebnis in einer quantitativ größer angelegten Folgestudie weiter verifiziert werden. In der Literatur ließen sich bisher keine ähnlichen Studien finden, die sich explizit der reinen plasmatischen Labordiagnostik widmen und die einzelnen von uns untersuchten Laborparameter getrennt von einander in Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen pathologischen Werten und möglichen Einzel- bzw. Kombinationskomplikationen betrachten. Unserer Ergebnisse könnten dann ggf. zum Vergleich mit anderen Studiengruppen verwendet werden und so die Möglichkeit eröffnen, weitere Erkenntnisse zur plasmatischen Thrombophiliediagnostik zu gewinnen.

4.2.3 Frühgeburt im Kontext der Thrombophilie

Der im Vergleich zur normalen Bevölkerung erhöhte Anteil von Frühgeburten im Aachener Kollektiv stellt die Frage auf, ob möglicherweise eine Beziehung zwischen thrombophilen Reaktionen und dem Geburtsausgang gezeigt werden kann bzw. in wie weit sich schon über einen pathologischen Parameter in der Thrombophiliediagnostik eine Aussage über eine Frühgeburtslichkeit finden lässt. Ebenfalls haben wir analysiert, wie sich das Verhältnis zwischen Thrombophilie-assoziierten Komplikationen und dem Zeitpunkt des Schwangerschaftsendes darstellt. In der aktuellen Literatur konnten wir leider keine ähnlichen Ergebnisse ausfindig machen, so dass ein direkter Vergleich wohl erst zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden kann. Bei den folgenden Ausführungen sollte ebenfalls berücksichtigt werden, dass potentielle iatrogen verursachte Frühgeburten nicht explizit erfasst werden konnten und eine

Korrelation mit kindlichen Parametern aufgrund der Datenlage mit ausschließlich mütterlichen Daten nicht möglich war.

4.2.3.1 Thrombophilielabor bei Frühgeburt

Ein deutlicher Unterschied innerhalb des Thrombophilielabors findet sich beim Protein C funktionell. Gegenüber 9% der Patientinnen mit einer termingerechten Geburt, erscheint der pathologische Wert bei ca. 20% der Frauen mit einer Frühgeburt doch auffällig, so dass wir davon ausgehen, dass eine verminderte Protein C-Aktivität auch für eine geringere Schwangerschaftsdauer mitverantwortlich sein kann.

Bei der Bestimmung der Untergruppen des Protein S zeigt sich ebenfalls, dass beim freien Protein S eine größere Differenz zwischen den beiden Gruppen besteht. Auch hierbei vermuten wir, dass die hundertprozentige Pathologie dieses Parameters innerhalb der Frauen mit einer Frühgeburt in einem Zusammenhang steht, auch wenn das Protein S, wie bereits ausgeführt, auch allgemein während der Schwangerschaft vermindert ist.

Zu beachten ist noch der Bestätigungstest für RVVT-PNR, der immerhin auch bei allen ermittelten Frühgeburten pathologisch ist, was einen gewissen Zusammenhang nahe liegend erscheinen lässt.

Die Auswertung der restlichen ermittelten Parameter weist wenn überhaupt nur minimale Unterschiede zwischen den Gruppen auf, mit Ausnahme der Bestimmung der Lupus-Antikörper, deren verstärktes Auftreten in der Gruppe der Frühgeburten ggf. im Rahmen einer Thrombophiliediagnostik den Untersucher für diese Thematik etwas sensibilisieren sollte.

Betrachtet man im Gegensatz zu den Einzelparametern jedoch die Gesamtheit aller ermittelten Parameter innerhalb des durchgeführten Thrombophilielabors, bleibt zu diesem Studienzeitpunkt allerdings nur die Erkenntnis, dass grundsätzlich sich pathologische Werte sowohl in der Gruppe der Frauen mit termingerechter Geburt, als auch in der Gruppe der Frauen mit einer Frühgeburt finden lassen. Somit scheint das Thrombophilielabor wohl nur in Ansätzen Anhaltspunkte für den weiteren Schwangerschaftsverlauf bzw. dessen Ausgang zu liefern.

4.2.3.2 assoziierte Komplikationen und Frühgeburt

Einen möglichen Zusammenhang zwischen den mit Thrombophilien in Verbindung gebrachten Komplikationen und dem Schwangerschaftsausgang kann unsere Studie eher verneinen. Bei den Komplikationen Präeklampsie, IUGR und HELLP findet sich zwar keine deutliche Verschiebung von der Termingeburt hin zur Frühgeburt, allerdings scheinen die bekannten pathologischen

Mechanismen und Hintergründe dieser Komplikationen den Anteil der Frühgeburten immerhin auf fast die Hälfte zu erhöhen, wobei die Möglichkeit der iatrogenen Schwangerschaftsbeendigung nicht ausgeschlossen werden kann.

Im Gegensatz dazu führen die übrigen Komplikationen zu keiner deutlichen Zunahme der Frühgeburtslichkeit. Die Situation einer mütterlichen Thrombose, zumeist einer tiefen Beinvenenthrombose, führt ebenso wie die Lungenembolie anscheinend nicht zu einer mehr als kurzfristigen Veränderung im Mutter-Kind-Komplex, als dass es eine frühe Geburt prädestinieren würde.

Betrachtet man zusätzlich die Anteile der einzelnen Komplikationen innerhalb der Gruppe der Frühgeburten bestätigt sich ebenfalls das beschriebene Bild. Die Komplikationen, die nachweislich einen Einfluss auf den kindlichen Organismus ausüben können, haben mit der Präeklampsie, dem HELLP-Syndrom, der IUGR und der VPL einen im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Komplikationen verstärkten Anteil innerhalb der Frühgeburten, so dass sich abschließend feststellen lässt, dass die Ergebnisse in dieser Hinsicht im Aachener Kollektiv den vermuteten Erwartungen gerecht werden. Auch in diesem Studienkomplex erhoffen wir uns für die Zukunft weitere ähnlich strukturierte Folgestudien, um unsere deskriptiven Ergebnisse mit Hilfe einer Vergleichs- oder Kontrollgruppe statistisch überprüfen zu können.

5 Zusammenfassung

Eine erworbene oder hereditäre Thrombophilie in der Schwangerschaft, in Kombination mit weiteren Risikofaktoren, kann weit reichende Komplikationen für Mutter und Kind nach sich ziehen. Die Lungenembolie stellt in den westlichen Ländern noch immer die häufigste Todesursache bei schwangeren Frauen dar. In den letzten Jahren hat sich immer deutlicher herausgestellt, dass Thrombophilien in unterschiedlicher Art und Stärke für verschiedenste weitere Komplikationen während der Gravidität mitverantwortlich gemacht werden können. Neben Thrombosen und Lungenembolien stehen hierbei die multiplen Aborte, IUGR, IUFT, vorzeitige Plazentalösung sowie Präeklampsie und HELLP-Syndrom im Mittelpunkt der Diskussion. Aus diesen Gründen erscheint eine effiziente Diagnostik mit ggf. rechtzeitiger Therapie immens wichtig.

Innerhalb der vorliegenden Studie wurden retrospektiv 149 Frauen betrachtet, die innerhalb von 5 Jahre in der Frauen- und Geburtsklinik des Universitätsklinikums der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule (RWTH) Aachen in Hinblick auf eine Thrombophilieabklärung untersucht bzw. behandelt wurden. Ziel der Untersuchung war, einen möglichst breiten deskriptiven Überblick über die Zusammenhänge zwischen Schwangerschaft und Thrombophilie im Aachener Kollektiv zu geben und insbesondere die Bedeutung der einzelnen Parameter innerhalb des Thrombophiliescreenings herauszuarbeiten.

Bei 20% der untersuchten Frauen ergab sich anamnestisch bei einer ihrer Schwangerschaften eine Thrombose, 7% erlitten eine Lungenembolie. Die Prävalenz lag damit in unserem Kollektiv deutlich über der in der Literatur für Schwangerschaften ohne Risikofaktoren beschriebenen. Zusätzlich konnten alle anderen in der Literatur beschriebenen Komplikationen in einer relativ konstanten Verteilung angetroffen werden, wobei vor allem die Präeklampsie, das HELLP-Syndrom und der mindestens 2-fache Abort zu nennen sind.

Zusätzliche Risikofaktoren, wie Adipositas, Alter der Mutter über 35 Jahre, eine positive Familienanamnese, Multiparität >4, Sektio bzw. Notsektio, Rauchen und hormonelle Kontrazeption, waren in der Aachener Studie bei jeweils ca. $\frac{1}{4}$ der Patientinnen festzustellen. Auffällig erschien zudem die hohe Anzahl von über 50% per Sektio durchgeführter Entbindungen.

Der bekannte Zusammenhang zwischen den genannten Risikofaktoren und den damit assoziierten Schwangerschaftskomplikationen kann bis auf das Risiko „Entbindung per Sektio“ durch unsere Studie bestätigt werden.

Bei den untersuchten Parametern des Thrombophilielabors zeigen insbesondere pathologische Werte für die Aktivität von Protein-C und die APC-Resistenz ein erhöhtes Risiko für ein thrombophiles Ereignis an, wohingegen die Aktivität des Protein-S, sowie die Werte für Fibrinogen und PAI-1 für eine spezielle Thrombophiliediagnostik eher weniger geeignet erscheinen.

Unsere Arbeit konnte für Antiphospholipid-Antikörper das in anderen Studien deutlich erhöhte Auftreten bei wiederholten Aborten gegenüber anderen Komplikationen nicht bestätigen.

Die ebenfalls untersuchten Kombinationen verschiedener pathologischer Parameter der Thrombophiliediagnostik zeigten keinen Zusammenhang mit einer konkreten Schwangerschaftskomplikation.

Bei der umgekehrten Fragestellung, inwieweit sich eine bestimmte aufgetretene Komplikation durch einen Laborparameter bestätigen lässt, zeigt auch unsere Studie, dass eine APC-Resistenz wahrscheinlich in einer direkten Verbindung zum Risiko multipler Aborte steht.

Eine Kombination verschiedener Komplikationen in Bezug auf ein besonders häufiges Auftreten bei pathologischem Laborparameter ließ sich dagegen nicht herausarbeiten.

Aufgrund eines erhöhten Anteils von Frühgeburten im Kollektiv ist ebenfalls untersucht worden, ob Parameter des Thrombophilielabors mit dem Geburtszeitpunkt in Verbindung gebracht werden können. Für die Gesamtheit aller ermittelten Werte lässt sich kein Unterschied zwischen der Gruppe der Frauen mit Frühgeburten und denen mit einer Termingeburt ausmachen, allerdings ist bei 20% der Frauen mit einer verminderten Protein-C Aktivität eine Frühgeburt festzustellen, ebenso wie bei einer großen Anzahl der Patientinnen mit einer Verminderung des freien Protein S.

Hinsichtlich des Screenings auf Thrombophilien ergibt sich, dass eine generalisierte Thrombophiliediagnostik bei allen Schwangeren dem Kosten-Nutzen-Aspekt nicht gerecht wird, sondern die gängige Praxis fortgeführt werden sollte, bei Patientinnen mit möglicherweise stattgehabten durch Thrombophilie bedingten Komplikationen wie IUFT, IUGR, Präeklampsie und mehrfachem Abort etc. ein Screening durchzuführen, sowie alle Schwangeren mit einer positiven Familienanamnese für diesen Themenbereich einem Screening zu unterziehen.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1	Schema Gerinnung
Abb. 2	Diagnosen bei Vorstellung
Abb. 3	Frauen mit Thrombosen
Abb. 4	Lokalisation der Thrombosen
Abb. 5	Kindliches Outcome
Abb. 6	Rauchverhalten
Abb. 7	Adipositas
Abb. 8	positive Familienanamnese
Abb. 9	Alter über 35 Jahren
Abb. 10	Multiparität ≥ 4
Abb. 11	Entbindungsmodus
Abb. 12	hormonelle Kontrazeption
Abb. 13	Lungenembolie
Abb. 14	vorzeitige Plazentalösung
Abb. 15	IUFT
Abb. 16	IUGR
Abb. 17	Präeklampsie
Abb. 18	HELLP-Syndrom
Abb. 19	mindestens 2-facher-Abort
Abb. 20	Protein C funktionell
Abb. 21	Protein S funktionell
Abb. 22	Protein S gesamt
Abb. 23	Protein S frei
Abb. 24	APC-Resistenz
Abb. 25	RVVT-PLR Screening
Abb. 26	RVVT-PNR Bestätigung
Abb. 27	Lupus-aPPT Screening & Bestätigung
Abb. 28	Caolin-Clotting-Time
Abb. 29	Cardiolipin-Antikörper
Abb. 30	Homozystein
Abb. 31	PAI-1
Abb. 32	MTHFR-Mutation C677
Abb. 33	Faktor-V-Leiden-Mutation
Abb. 34	Prothrombin-Mutation G620210
Abb. 35	Hämoglobin
Abb. 36	Hämatokrit
Abb. 37	Haptoglobin
Abb. 38	Thrombozyten
Abb. 39	Fibrinogen
Abb. 40	PTT
Abb. 41	D-Dimere
Abb. 42	Thrombinzeit
Abb. 43	Antithrombin III

Abb. 44	Risiko Rauchen alleine /allgemein
Abb. 45	Risiko Adipositas alleine /allgemein
Abb. 46	Risiko positive Familienanamnese alleine /allgemein
Abb. 47	Risiko Alter der Mutter alleine /allgemein
Abb. 48	Risiko Multiparität
Abb. 49	Risiko vaginale Entbindung alleine /allgemein
Abb. 50	Risiko Sektio alleine /allgemein
Abb. 51	Risiko Notsektio alleine /allgemein
Abb. 52	path. Protein C funktionell
Abb. 53	path. Protein S funktionell
Abb. 54	path. Protein S frei
Abb. 55	path. APC-Resistenz
Abb. 56	path. RVVT
Abb. 57	path. Lupus-aPPT
Abb. 58	path. Caolin-Clotting-Time
Abb. 59	path. PAI-1
Abb. 60	Diagnose Thrombose
Abb. 61	Diagnose Lungenembolie
Abb. 62	Diagnose VPL
Abb. 63	Diagnose IUFT
Abb. 64	Diagnose IUGR
Abb. 65	Diagnose Präeklampsie
Abb. 66	Diagnose HELLP-Syndrom
Abb. 67	Diagnose mind. 2-facher-Abort
Abb. 68	Diagnose bek. Faktor-V-Leiden-Mutation
Abb. 69	funktionelles Protein C
Abb. 70	Protein S gesamt
Abb. 71	APC-Resistenz
Abb. 72	RVVT-Screening
Abb. 73	Lupus-Antikörper-Screening
Abb. 74	Caolin-Clotting-Time
Abb. 75	Outcome & path. Thrombophilie-Labor
Abb. 76	Komplikation & kindliches Outcome
Abb. 77	Verteilung Outcome - Komplikation
Tab. 1	Varianten der Thrombophilien
Tab. 2	Charakteristika der Patientinnen
Tab. 3	Kombinationen aus verschiedenen pathologischen Thrombophilieparameter
Tab. 4	Übersicht Parameter der Thrombophiliediagnostik
Tab. 5	Kombinationen verschiedener Komplikationen

Literaturverzeichnis

- 1 Lockwood CJ: Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol.* 2002, *99*, S.333-341,
- 2 Greer IA: Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet.* 1999, *353*, S.1258-1265,
- 3 Cockett FB, Thomas ML, Negus D: Iliac vein compression; its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *BMJ.* 1967, *2*, S.214-219,
- 4 National Institutes of Health Consensus Development Conference: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *JAMA.* 1986, *256*, S.744-749,
- 6 Rutherford S, Montoro M, Mc Gehee W, Strong T: Thromboembolic disease associated with pregnancy-an 11-year review. *Am J Obstet Gynecol.* 1991, *164*, S.186,
- 5 Kierkegaard A: Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 1983, *62*, S.239-243,
- 7 Gerhard A, Scharf RE, Beckmann MW et al.: Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med.* 2000, *342*, S.374-380,
- 8 Zotz RB, Gerhard A, Scharf RE: Prediction, Prevention, and treatment of venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2003, *29*, S.143-153,
- 9 Demarmels Biasiutti F: Thrombophilie und Schwangerschaft. *Gynäkologe.* 2003, *36*, S.974-79,
- 10 Love PE, Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematoses (SLE) and non SLE disorders. *Ann Intern Med.* 1990, *112*, S.682-698,
- 11 Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, et al.: The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematoses: a cross sectional study. *Thromb Haemost.* 1991, *66*, S.520-524,
- 12 Ginsberg JS, Brill-Edwards P, et al.: Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood.* 1995, *86*, S.3685-3691,

- 13 Simioni P, Prandoni P, Zanon E, et al.: Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1996, *76*, S.187-189,
- 14 Klemkes-Matthes B, Oehler G: *Blutgerinnung und Thrombose*. 3. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2001
- 15 Glaum R: *Gießener Thrombophilie-Studie: Eine retrospektive Analyse*. 1. Wettenberg, VVB Laufersweiler Verlag, 2004, S.5,
- 16 Rosendaal FR: Venous thrombosis, a multicausal disease. *Lancet*. 1999, *353*, S.1453-1457,
- 17 McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA: Prothrombin 20210G-A, MTHFR C667T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy and the puerperium. *BJOG*. 2000, *107*, S.565-569,
- 18 Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al.: Prevalence of antithrombin III deficiency subtypes in 4000 healthy donors. *Thromb Haemost.* 1991, *65*, S.839,
- 19 Egeberg O: Inherited antithrombin deficiency causes thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965, *13*, S.516-530,
- 20 Willeke A, Gerdtsen F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E: Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002, *31-32*, S.1790-1795,
- 21 Walker ID: Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol*. 2000, *53*, S.573-580,
- 22 Thaler E, Lechner K: Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol*. 1981, *10*, S.369-390,
- 23 McColl MD: *Venous thrombosis and women's health: identification of risk factors and long term effects*. MD Thesis, University of Glasgow, UK. 1999,
- 24 Rosendaal FR, Doggen CJM, Zivelin A, et al.: Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998, *79*, S.706-708,
- 25 Poort SW, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996, *88*, S.3698-3703,
- 26 Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM: High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1998, *338*, S.1793-1797,

- 27 Dahlbäck B, Carlson M, Svensson PJ: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 1993, *90*, S.1004-1008,
- 28 Bertina RM, Koelman BP, Koster T et al.: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994, *369*, S.64-67,
- 29 Rosendaal FR, Koster T, Vandenbrouke JP, Reitsma PH: High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995, *85*, S.1504-1508,
- 30 Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*. 1981, *68*, S.1370-1373,
- 31 Conrad J, Horellou MH, van Dreden P, le Compte T, Samama M: Thrombosis in pregnancy and congenital deficiencies in ATIII, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost*. 1990, *63*, S.319-320,
- 32 De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, et al.: Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin, protein C, protein S. *Thromb Haemost*. 1994, *71*, S.799-800,
- 33 Pabinger I, Schneider B and the Study Group on Natural Inhibitors: Thrombotic risk in hereditary antithrombin, protein C or protein S deficiency. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 1996, *16*, S.742-748,
- 34 Friedrich P, Sanson BJ, Simioni P, et al.: Frequency of pregnancy related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med*. 1996, *125*, S.955-960,
- 35 Comp PC, Esmon CT: Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med* 1984, *311*, S.1525-1528,
- 36 Lockwood CJ: Inherited Thrombophilias in Pregnant Patients: Detection and Treatment Paradigm. *Obstet and Gynecol*. 2002, *99*, S.333-341,
- 37 Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V et al.: Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes Venous

- thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost* 1999, *81*, S.506-510,
- 38 Ray JG: Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998, *158*, S.2101–2106,
- 39 Den Heijer M, Gerrits WBJ, Haak HL, et al.: Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis?. *Lancet*. 1995, *345*, S.882–885,
- 40 Lockwood CJ: Inherited thrombophilias in pregnant patients. *Prenat Neonat Med*. 2001, *6*, S.3-14,
- 41 Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al.: Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999, *340*, S.9-13,
- 42 Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, Karavida A, Agorastos T, et al: Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum Reprod*. 2000, *15*, S.458–462,
- 43 de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP: Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997, *104*, S.1248 –1254,
- 44 Greer IA: Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynaecology. *Clin Obstet Gynaecol*. 1997, *11*, S.403-430,
- 45 McColl M, Walker I, Greer IA: The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999, *106*, S.756-766,
- 46 Greer IA: Prevention of venous thromboembolism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003, *16*, S.261-278,
- 47 Macklon NS, Greer IA, Bowman AW: An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997, *104*, S.191-197,

- 48 Brenner B, Kupfermanc MJ: Inherited thrombophilia and poor pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaekol.* 2003, *17*, S.427-439,
- 49 Preston FR, Rosendaal FR, Walker ID et al.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996, *348*, S.913-916,
- 50 Robertson L. et al.: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2005, *132*, S.171–196,
- 51 Greer IA: Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res.* 2003, *109*, S.73-81,
- 52 McColl MD, Ramsy JE, Tait RC, et al.: Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997, *78*, S.1183–1188,
- 53 James AH, Brancazio LR, Ortel TL: Thrombosis, Thrombophilia, and Thromboprophylaxis in Pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005, *3*, S.187-197,
- 54 Roque H, Paidas M, Rebarber A, Khan S, Kuczynski E, Lockwood CJ.: There is no association between maternal thrombophilia and recurrent first-trimester loss. *Am J Obstet Gynecol.* 2001, *184*, S.15,
- 55 Dekker GA, de Vries J, Doelitzsch MS, Huijgens PC, von Blomberg B, Jakobs C, et al.: Underlying disorders with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, *104*, S.1248-54,
- 56 Rotmensch S, Liberati M, Mittlemann M, Ben-Rafael Z: Activated protein c resistance and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, *177*, S.170-173,
- 57 Kahn SR: Severe preeclampsia associated with coinheritance of factor v leiden mutation and protein s deficiency. *Obstet Gynecol.* 1998, *91*, S.812-814,
- 58 Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E: Resistance to activated protein C and the leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol.* 1998, *179*, S.1565-1567,
- 59 Goddijn-Wessel TA, Wooters MG, van de Molen EF, Spuijbroek MD, Steegers-Theunissen RP, Blom HJ, et al.: Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996, *66*, S.23-29,

- 60 Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K: The factor v leiden mutation may predispose women to severe preeclampsie. *Am J Obstet Gynecol.* 1996, *175*, S.902-905,
- 61 Walker MC, Ferguson SE, Allen VM: Heparin for pregnant women with acquired or inherited thombophilias. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003, *2*,
- 62 Rushton Di: Placental pathology in spontaneous miscarriage. Hrsg.: Beard RW: Early pregnancy loss: mechanisms and treatment. London, RCOG, 1988 S.149-158,
- 63 Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M, Ward K: Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997, *177*, S.402-405,
- 64 Rai RS, Regan L, Chitoline A, Donald JG, Cohen H: Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance. *Br J Obstet Gynecol.* 1996, *103*, S.842-844,
- 65 Mousa HA, Alfirevic Z: Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome?. *Hum Reprod.* 2000, *15*, S.1830-1833,
- 66 Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N: Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost.* 1999, *82*, S.6-9,
- 67 Finan RR, Tamin H, Ameen G, Sharida HE, Raschid M, Almawl WY: Prevalence of factor VG1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am J Hematol.* 2002, *71*, S.300-305,
- 68 Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MMW, van Pampus ECM, Hamulyak K, et al.: Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden. *Ann Intern Med.* 1999, *130*, S.736, 739.
- 69 Levine JS, Branch W, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002, *346*, S.752-763,
- 70 Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S: Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systemic Reviews.* 2005, *2*,

- 71 Cerneca F, Ricci G, Simeone R, et al.: Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis.. *Eur J Obstet Gynecol.* 1997, *73*, S.31-36,
- 72 Miller CH: Laboratory Tests for the Diagnosis of Thrombotic Disorders. *Clin Obstet Gynecol.* 2006, *49*, S.844-849,
- 73 Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al.: Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and costeffectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technol Assess.* 2006, *10*, S.1-110,
- 74 Gynecologist ACOG: Thromboembolism in Pregnancy. *Practice Bulletin Gynecologist ACOG.* 2000, *19*,
- 75 Silver RM, Warren JE: Preconception Counseling for Women With Thrombophilia. *Clin Obstet Gynecol.* 2006, *49*, S.906-919,
- 76 Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al.: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006, *132*, S.171-196,
- 77 Stella CL, Sibai BM: Thrombophilia and adverse maternal-perinatal outcome. *Clin Obstet Gynecol.* 2006, *49*, S.850-860,
- 78 Zahed LF, Rayes RF et al.: Prevalence of factor V Leiden, prothrombin and methylene tetrahydrofolate reductase mutations in women with adverse pregnancy outcome in Lebanon. *Am J of Obstet and Gynecol.* 2006, *195*, S.1114-1118,
- 79 James AH, Jamison MG and al.: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J of Obstet and Gynecol.* 2006, *194*, S.1311-1315,
- 80 Simioni P: Who should be tested for thrombophilia?. *Curr Opin Hematol.* 2006, *13*, S.337-343,
- 81 Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quéré I, Dauzat M, Marès P: Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol.* 2006, *13*, S.376-381

- 82 Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A: Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients?. *Br J Haematol.* 2008, *143(3)*, S.321-335
- 83 Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, et al.: Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008, *199*, Epub ahead of print
- 84 Rodger MA, Paidas M, Claire M, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I, Hague W, Rosene Montella K, Greer I: Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol.* 2008, *112*, S.320-324
- 85 Scifres CM, Macones GA: The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction?. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, *199*, S.344.e1-7

Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn *Dr. med. Clemens Bartz* für die Überlassung des Themas, die Unterstützung und Anmerkungen bei der Erstellung der Arbeit, sowie die mehrfache Durchsicht des Manuskriptes.

Frau *Priv.-Doz. Dr. med. Ute Schäfer-Graf* danke ich für ihre Bereitschaft, mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation zu unterstützen und für die konstruktiven Verbesserungsvorschläge.

Herrn *Professor Dr. med. Werner Rath*, ehem. Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, danke ich, dass ich diese Studie an seiner Klinik durchführen durfte.

Ganz besonderer Dank gebührt *meinen Eltern* für die immerwährende Unterstützung während meiner Ausbildung und der Erstellung der Dissertation, sowie meiner Freundin *Sara* für ihre Geduld und ihre aufbauenden Worte in der nicht immer einfachen Fertigstellungszeit der Arbeit.

Erklärung

„Ich, Daniel Jockenhöfer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *„Studie zum Zusammenhang zwischen Thrombophilien und Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung der Labordiagnostik“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen
in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.