

Thrombophilie als mögliche Ursache für vorzeitige Plazentalösung

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Julia von Bassewitz

aus

Marburg / Lahn

Berichter: Herr Universitätsprofessor
Dr.med. Werner Rath

Herr Professor
Dr.med. Jochen Riehl

Tag der mündlichen Prüfung: 21. März 2006

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
TABELLENVERZEICHNIS	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Vorzeitige Plazentalösung.....	1
1.1.1 Allgemein	1
1.1.2 Speziell	6
1.2 Blutgerinnung und Thrombophilie	8
1.2.1 Blutgerinnung in Schwangerschaft und Wochenbett.....	8
1.2.2 Thrombophilie im eigentlichen Sinne	10
1.2.3 Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen	19
1.2.4 Thrombophilie und vorzeitige Plazentalösung	23
1.2.5 Hyperhomocysteinämie und Schwangerschaftskomplikationen.....	25
1.2.6 PAI 4G/4G-Mutation und Schwangerschaftskomplikationen.....	26
1.3 Fragestellung.....	27
2 MATERIAL UND METHODEN	28
2.1 Allgemein.....	28
2.2 Einschluß-/Ausschlußkriterien	28
2.3 Patientenkollektiv.....	29
2.4 Stichprobe	29
2.5 Kontrollgruppe	30
2.6 Datenerhebung.....	30
2.7 Untersuchung der Blutproben (Thrombophiliediagnostik)	31
2.7.1 Citratblut	31
2.7.2 Genanalysen.....	32
2.8 Statistische Auswertung	33

3	ERGEBNISSE	34
3.1	Schwangerschaftsverlauf	35
3.2	Risikofaktoren	35
3.3	Symptomatik	36
3.4	Geburt	38
3.5	Plazenta	39
3.6	Wochenbett	39
3.7	Die Kinder	39
3.8	Schwangerschaftsverlauf in anderen Schwangerschaften	46
3.9	Familie	47
3.10	Diagnostik	47
3.10.1	Routine – Blutgerinnung	48
3.10.2	Spezielle Thrombophiliediagnostik	49
3.10.2.1	Plasmatische Thrombophiliediagnostik	49
3.10.2.2	Genetische Untersuchungen	55
4	DISKUSSION	62
4.1	Beschreibung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien	62
4.2	Grenzen der Studie	69
4.3	Prophylaxe für das Eintreten einer vorzeitigen Plazentalösung	70
4.4	Thrombophiliescreening: Für wen, was und wann?	71
4.5	Antikoagulation in der Schwangerschaft	71
5	ZUSAMMENFASSUNG	75
6	ANHANG	76
6.1	Erfassungsbogen	76
6.2	Inzidenzen der Genmutationen bei Fehlgeburt, Präeklampsie und IUGR	80
6.2.1	Inzidenz der Genmutationen bei Fehlgeburten	80
6.2.2	Inzidenz der Genmutationen bei Präeklampsie	81

6.2.3	Inzidenz der Genmutationen bei IUGR	83
6.3	Mütterliche Daten	84
6.4	Index-Schwangerschaft	87
6.5	Kind	88
6.6	Wochenbett	93
6.7	Schwangerschaftsverlauf in anderen Schwangerschaften	93
6.8	Kontrollgruppe	94
6.9	Diagnostik	96
7	LITERATURVERZEICHNIS	103
8	DANKSAGUNG	116
9	LEBENS LAUF	117

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1:	WIRKUNGSWEISE VON AKTIVIERTEM PROTEIN C	15
ABBILDUNG 2:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN	40
ABBILDUNG 3:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: PTT	48
ABBILDUNG 4:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: TZ	49
ABBILDUNG 5:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: PROTEIN C	51
ABBILDUNG 6:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: PROTEIN S	51
ABBILDUNG 7:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: FAKTOR VIII-AKTIVITÄT.....	52
ABBILDUNG 8:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: AT III	52
ABBILDUNG 9:	PAI 1	53
ABBILDUNG 10:	FIBRINOGEN	53
ABBILDUNG 11:	HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: T -PA	54
ABBILDUNG 12:	PAI 1-PLASMASPIEGEL IM VERGLEICH ZU DEN PAI-GENPOLY- MORPHISMEN	61
ABBILDUNG 13:	ALTER	86
ABBILDUNG 14:	GEWICHT	89
ABBILDUNG 15:	BE	92

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: VORZEITIGE PLAZENTALÖSUNG	5
TABELLE 2: PHYSIOLOGISCHE GERINNUNGSVERÄNDERUNGEN IN DER SCHWANGERSCHAFT	8
TABELLE 3: PROTHROMBOGENE RISIKOFAKTOREN IN DER SCHWANGERSCHAFT	9
TABELLE 4: ZUSÄTZLICHE PROTHROMBOGENE RISIKOFAKTOREN IM WOCHENBETT	10
TABELLE 5: URSACHEN EINER THROMBOPHILIE	12
TABELLE 6: GEBURTSHILFLICHE KRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSE EINES ANTI- PHOSPHOLIPID-SYNDROMS	18
TABELLE 7: RELATIV ERHÖHTES RISIKO FÜR EINE VENENTHROMBOSE BEI HEREDITÄREN UND ERWORBENEN THROMBOPHILIEN IN DER ALLGEMEINBEVÖLKERUNG	19
TABELLE 8: MÖGLICHE (+) ODER GESICHERTE (++) ASSOZIATIONEN ZWISCHEN SCHWANGERSCHAFTSKOMPLIKATIONEN UND THROMBOPHILIE	20
TABELLE 9: THROMBOPHILIE BEI PRÄEKLAMPSIE	22
TABELLE 10: FAKTOR V LEIDEN-MUTATION BEI VPL	24
TABELLE 11: MTHFR-C677T-MUTATION BEI VPL	24
TABELLE 12: PROTHROMBIN-MUTATION BEI VPL	25
TABELLE 13: HYPERHOMOCYSTEINÄMIE	26
TABELLE 14: EINSCHLUß- UND AUSSCHLUßKRITERIEN	28
TABELLE 15: REFERENZBEREICH VON TPZ, PTT UND TZ	31
TABELLE 16: THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK MIT REFERENZBEREICHEN UND VERWENDETEN REAGENZEN DES ZENTRALLABORATORIUMS DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS AACHEN	32
TABELLE 17: GEGENÜBERSTELLUNG VON PARITÄT, GRAVIDITÄT, FEHLGEBURTEN UND ALTER DER STUDIEN- UND DER KONTROLLGRUPPE	34
TABELLE 18: RISIKOFAKTOREN	37
TABELLE 19: KLINISCHE SYMPTOMATIK	38
TABELLE 20: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG: SCHWANGERSCHAFTSWOCHEN	40
TABELLE 21: KINDLICHE DATEN BEI GEBURT	40
TABELLE 22: APGAR	41
TABELLE 23: PH- WERTE IM NABELARTERIEENBLUT	41
TABELLE 24: TOTGEBURTEN	42
TABELLE 25: NACH DER GEBURT VERSTORBENE KINDER	42
TABELLE 26: ERKRANKTE KINDER	43

TABELLE 27: FRÜHGEBURT, IUGR UND RAUCHVERHALTEN	44
TABELLE 28: GRÖÖE DER PLAZENTALÖSUNG UND ZUSTAND DER NEUGEBORENEN	45
TABELLE 29: HYPERTONIE, PLAZENTAINSUFFIZIENZ UND PLACENTA PRAEVIA IN INDEX- UND ANDERE SCHWANGERSCHAFTEN	47
TABELLE 30: ANTIPHOSPHOLIPIDANTIKÖRPER.....	50
TABELLE 31: PLASMATISCHE THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK	50
TABELLE 32: STATISTISCHE DATEN ZUR PLASMATISCHEN THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK (MITTELWERT, STANDARDABWEICHUNG, MINIMUM UND MAXIMUM)	55
TABELLE 33: VERGLEICH DER GENMUTATIONEN	57
TABELLE 34: ALLELFREQUENZEN.....	57
TABELLE 35: THROMBOPHILE KOMBINATIONEN OHNE FAKTOR VIII-ERHÖHUNG.....	58
TABELLE 36: THROMBOPHILE KOMBINATIONEN MIT FAKTOR VIII-ERHÖHUNG	59
TABELLE 37: KOMBINATIONEN MIT DEM PAI 4G/4G-POLYMORPHISMUS.....	59
TABELLE 38: STATISTISCHE DATEN ZU PAI 1-PLASMAWERTEN IM VERGLEICH MIT DEN DREI VARIANTEN	60
TABELLE 39: VERGLEICH PLASMATISCHER THROMBOPHILIEDIAGNOSTIKEN.....	65
TABELLE 40: VERGLEICH DER FAKTOR V LEIDEN-MUTATION BEI VPL	66
TABELLE 41: VERGLEICH DER PROTHROMBIN-MUTATION BEI VPL.....	66
TABELLE 42: VERGLEICH DER MTHFR-MUTATION BEI VPL.....	67
TABELLE 43: VON DER ARBEITSGRUPPE "THROMBOPHILES RISIKO IN DER SCHWANGERSCHAFT".....	74
TABELLE 44: FAKTOR V LEIDEN-MUTATION BEI FEHLGEBURTEN.....	80
TABELLE 45: MTHFR-MUTATION BEI FEHLGEBURTEN.....	80
TABELLE 46: PROTHROMBIN-MUTATION BEI FEHLGEBURTEN	81
TABELLE 47: FAKTOR V LEIDEN-MUTATION BEI PRÄEKLAMPSIE.....	81
TABELLE 48: MTHFR-MUTATION BEI PRÄEKLAMPSIE.....	82
TABELLE 49: PROTHROMBIN-MUTATION BEI PRÄEKLAMPSIE	82
TABELLE 50: FAKTOR V LEIDEN-MUTATION BEI IUGR	83
TABELLE 51: MTHFR-MUTATION BEI IUGR	83
TABELLE 52: PROTHROMBIN-MUTATION BEI IUGR.....	84
TABELLE 53: PARITÄT.....	84
TABELLE 54: GRAVIDITÄT.....	85
TABELLE 55: ALTERSVERTEILUNG.....	86
TABELLE 56: ENTZÜNDLICHE ERKRANKUNGEN	87

TABELLE 57: GEWICHTSVERTEILUNG	88
TABELLE 58: GEWICHTSPERZENTILEN	89
TABELLE 59: GRÖßENPERZENTILEN	90
TABELLE 60: KOPFUMFANGPERZENTILEN	91
TABELLE 61: BASE EXCESS	91
TABELLE 62: PARITÄT	94
TABELLE 63: GRAVIDITÄT	95
TABELLE 64: APC-RATIO	96
TABELLE 65: HÄUFIGKEIT VERSCHIEDENER UNTERGRUPPEN MIT AUFFÄLIGEM THROMBOPHILIESCREENING	97
TABELLE 66: HÄUFIGKEITEN EINZELNER THROMBOPHILER FAKTOREN IN VERSCHIEDENEN UNTERGRUPPEN	98
TABELLE 67: PAI 4G/4G-POLYMORPHISMUS IN VERSCHIEDENEN UNTERGRUPPEN	99
TABELLE 68: VERGLEICH DES KINDLICHEN WOHLBEFINDENS BEI RAUCHERN UND NICHTRAUCHER MIT ODER OHNE AUFFÄLIGEM THROMBOPHILIE- SCREENING (OHNE FAKTOR VIII UND PAI 4G/4G-POLYMORPHISMUS)	100
TABELLE 69: VERGLEICH DES KINDLICHEN WOHLBEFINDENS BEI RAUCHERN UND NICHTRAUCHERN MIT ODER OHNE AUFFÄLIGEM THROMBOPHILIE- SCREENING (INKL. FVIII, OHNE PAI 4G/4G-POLYMORPHISMUS)	101
TABELLE 70: THROMBOPHILIEFAKTOREN BEI RAUCHERN	102

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AK	= Antikörper
APC	= aktiviertes Protein C
ASS	= Acetylsalicylsäure
AT III	= Antithrombin III
BLS	= Blasensprung
CI	= Konfidenzintervall
CTG	= Kardiotokographie
DIC	= disseminierte intravasale Gerinnung (Coagulation)
FVIII	= Faktor VIII
HELLP-Syndrom	= Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
IUGR	= intrauterine Wachstumsretardierung
KU	= Kopfumfang
LA	= Lupusantikoagulans
MSAFP	= Maternal Serum Alpha Fetoprotein
MTHFR	= Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NMH	= niedermolekulares Heparin
OR	= Odds Ratio
PAI 1	= Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PCR	= Polymerase Chain Reaction
PTT	= partielle Thromboplastinzeit
RDS-Prophylaxe	= Respiratory Distress Syndrome
SGA	= small for gestational age
SIH	= schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SSW	= Schwangerschaftswochen
TBVT	= tiefe Beinvenenthrombose
t-PA	= Tissue-Plasminogen-Aktivator
TPZ	= Thromboplastinzeit
TZ	= Thrombinzeit

UFH	= unfraktioniertes Heparin
ü	= überhaupt
VPL	= vorzeitige Plazentalösung
vs	= versus

1 Einleitung

1.1 Vorzeitige Plazentalösung

1.1.1 Allgemein

Als vorzeitige Plazentalösung - Abruption placentae - bezeichnet man die teilweise oder vollständige Lösung der normalsitzenden Plazenta vor der Geburt des Kindes. In den letzten Jahren wird eine zunehmende Häufigkeit beobachtet [1, 2, 3], was zum Teil auf eine verbesserte Diagnostik (z.B. sensitivere Sonographie) zurückzuführen ist. Die Inzidenz liegt bei 0,2-3% und soll bei Zwillingsschwangerschaften fast doppelt so häufig vorkommen wie bei Einlingen [4]. Das Wiederholungsrisiko nach einer vorausgegangenen Lösung beträgt 6-17% und steigt nach zwei Lösungen auf 25% an [1].

Die frühzeitige Trennung der Plazenta von der Uteruswand ist eine wesentliche Ursache für die mütterliche und perinatale Mortalität und Morbidität. Die Prognose für die Mutter und vor allem für das Kind hängt entscheidend vom Ausmaß der Lösung und der Schnelligkeit des Handelns, sprich Diagnostik und Therapie, ab. Während die Müttersterblichkeit bei optimaler Behandlung weniger als 1% beträgt, liegt die perinatale Mortalität noch immer zwischen 10 und 50%. Die vorzeitige Plazentalösung geht gehäuft mit Frühgeburt, Totgeburt und neonataler Mortalität einher und findet sich vermehrt bei Wachstumsretardierung [5].

Die Ätiologie bleibt bis heute in den meisten Fällen ungeklärt. Es gibt jedoch eine ganze Reihe von Risikofaktoren, die mit einer vorzeitigen Plazentalösung (VPL) in Zusammenhang stehen sollen. Hier sind zum einen mechanische Einflüsse wie Unterbauchtrauma, Stoß, Sturz, äußere Wendung, Zug an zu kurzer Nabelschnur und vorzeitige Wehen zu nennen. Des Weiteren kann sich die Plazenta durch abrupten Abfall des intrauterinen Drucks (z.B. bei vorzeitigem Blasensprung, Geburt des 1. Kindes bei Mehrlingsschwangerschaft, Punktion eines Hydramnions) vorzeitig lösen. Weitere Risikofaktoren sind Blutungen in der Frühschwangerschaft, hohe Parität, vorausgegangene Operationen am Uterus (z.B. Sectio, Kürettagen, Myomektomien), chronische Hypertonie oder schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Vena-Cava-Kompressionssyndrom, schwere Mangelernährung und Rauchen [1]. Das Zigarettenrauchen verdoppelt das Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung [5, 6].

Wichtig sind auch Komplikationen aus vorausgegangenen Schwangerschaften. Es wurde berichtet, daß Frauen, die eine Frühgeburt, Präeklampsie, isolierte schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Totgeburt, intrauterine Wachstumsretardierung oder sogar eine vorzeitige Plazentalösung in vorausgegangenen Schwangerschaften hatten, öfter eine Abruptio placentae entwickeln [3, 7]. Die vorzeitige Plazentalösung ist häufiger bei männlichem Geschlecht des Kindes [2, 5, 8] und bei fetalen Mißbildungen, vor allem Herzfehlern [3, 9, 10] zu finden.

Hat eine Frau mit vorzeitigem Blasensprung vorher oder nachher Blutungen, so ist die Wahrscheinlichkeit für eine vorzeitige Plazentalösung sehr hoch [11, 12]. Holmgren et al. [11] berichteten, daß unter 83 Frauen mit vorzeitigem Blasensprung 16 Frauen zuvor Blutungen hatten, wovon 11 Frauen eine VPL entwickelten (69%), und 18 Frauen nach dem Blasensprung bluteten, von denen wiederum 14 Frauen (78%) eine Abruptio Placentae erlitten. Nur eine Patientin mit VPL hatte keine, mit einem vorzeitigen BLS assoziierte, Blutung. Durch die Ruptur der Membranen kann sich auch eine Chorioamnionitis entwickeln, die wie andere schwere Infekte auch, eine Ablösung der Plazenta zur Folge haben kann [13, 14].

Die klinische Symptomatik der vorzeitigen Plazentalösung ist abhängig von der Größe und der Lage der Lösung und von der Höhe des Blutverlustes der Mutter. Sie kann klinisch inapparent verlaufen, meist bei kleiner partieller Lösung, oder mit typischer Symptomatik wie plötzlichem, anhaltendem, starkem abdominalem Schmerz, bretthartem, druckempfindlichem Uterus („Holzuterus“) und Blutungen einhergehen.

In ca. 80% der Fälle findet man eine äußere vaginale Blutung [1, 15], die von leichten Schmierblutungen bis zu lebensgefährlichen Blutungen reichen kann. In ca. 20% der Fälle findet man nur innere Blutungen, die aufgrund späteren Erkennens bedrohlicher sein können. Die äußere Blutung muß nicht mit dem Schweregrad der Lösung korrelieren. Es kann sich ein markanter Widerspruch zwischen Blutung nach außen und eventuell bestehendem mütterlichem Schockzustand entwickeln.

Blutgerinnungsstörungen sind ein weiteres Symptom. Zum einen können diese Störungen durch den Blutverlust entstehen, zum anderen kann durch die Lösung der Plazenta Fruchtwasser in den mütterlichen Kreislauf gelangen und darin befindliche thromboplastische Substanzen können die intravasale Gerinnung und den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren induzieren.

Kindsteile sind bei der äußeren Palpation häufig schwer zu identifizieren. Kindsbewegungen können vermindert sein oder fehlen. Im CTG können Hypoxiezeichen

oder fehlende Herztöne auffallen. Von entscheidender Bedeutung für die mütterliche und kindliche Prognose ist die frühzeitige Diagnose, die anhand von Anamnese, klinischer Symptomatik und durch Ultraschall meist schnell gestellt werden kann. Der Zustand des Kindes sollte sofort mittels CTG überprüft werden. Bei vollständiger oder zumindest größerer Lösung kann es innerhalb weniger Minuten zum intrauterinen Fruchttod kommen. Der mütterliche Kreislauf (Puls, Blutdruck, Urinausscheidung) und die Gerinnungssituation sollten engmaschig kontrolliert werden.

Differentialdiagnostisch müssen andere Schmerz- und Blutungsursachen ausgeschlossen werden.

- Placenta praevia: schmerzlose Blutung
- drohende oder erfolgte Uterusruptur
- akute abdominale Erkrankungen (z.B. Appendizitis, Pyelonephritis, Ileus)

Die vorzeitige Plazentalösung ist im dritten Trimenon die Hauptursache von schmerzhaften Blutungen [16].

Hypovolämischer Schock und Gerinnungsstörung sind akute, lebensbedrohliche Komplikationen für die Mutter. Es kann zu akutem Nierenversagen und disseminierender intravasaler Gerinnung (DIC) kommen. Durch Einblutungen in das Myometrium kann es zu einer hämorrhagischen Infarzierung des Uterus (Couvelaire-Uterus) kommen. Bei guter Kontraktionsfähigkeit kann meist die Hysterektomie vermieden werden. Bei schweren Formen der Abruption placentae besteht höchste Gefahr für Mutter und Kind und Minuten können das Schicksal beider entscheiden. Bei akuter Plazentainsuffizienz ist bei lebendem Kind eine sofortige Schnittentbindung durchzuführen. Ist das Kind bereits verstorben und erlaubt es die mütterliche Kreislauf- und Gerinnungssituation, so ist hier der vaginalen Entbindung Vorzug zu geben. In leichten Fällen, wie bei einem kleinen retroplazentaren Hämatom, kann die Schwangerschaft eventuell weitergeführt werden. Engmaschige Kontrollen der mütterlichen (Kreislauf, Gerinnung) und kindlichen (CTG, Sonographie) Situation müssen gewährleistet sein. Bei unreifem Kind sollte die Lungenreifung durch Kortikoidgabe induziert werden [1].

Pathogenetisch werden verschiedene Ursachen der vorzeitigen Plazentalösung diskutiert. Zum einen vermutet man, daß präexistente Mikroangiopathien zu einer Ruptur kleiner Gefäße in der Decidua basalis führen. Unter dem Druck des ausströmenden Blutes können multiple kleine Herde zu einem Hämatom konfluieren und je nach Fortschreiten in einer kompletten Lösung der Plazenta münden [1, 10].

Zum anderen nimmt man an, daß es durch eine plötzliche Verminderung des intrauterinen Volumens oder durch ein stumpfes Bauchtrauma zu einer mechanisch bedingten Lösung kommen kann. Wird das intrauterine Volumen zum Beispiel durch einen vorzeitigen Blasensprung reduziert, ändert sich das uteroplazentare Verhältnis. Die Plazenta ist relativ zu groß für den sich kontrahierenden Uterus [12]. Durch ein exogenes Trauma wie z.B. Sturz, Stoß oder auch äußere Wendung können Scherkräfte auf die uteroplazentare Haftfläche einwirken.

Die nachfolgende Tabelle 1 soll noch einmal zusammenfassend einen Überblick über Risikofaktoren, Symptomatik, Diagnostik und Differentialdiagnostik sowie die Therapie bei vorzeitiger Plazentalösung gewährleisten.

Risikofaktoren	Symptomatik und Diagnostik	Differentialdiagnostik	Therapie
Exogene Ursachen - Sturz, Stoß - Unterbauchtrauma - äußere Wendung Endogene Ursachen - Blutungen in Frühschwangerschaft - vorzeitige Wehentätigkeit - hohe Parität - vorausgegangene Operationen am Uterus (Kürettagen, Sectio, Myomenukleation) - chronische Hypertonie; schwangerschaftsinduzierte Hypertonie - Präeklampsie - Vena-Cava-Kompressionssyndrom - abrupter Abfall des intrauterinen Drucks (z. B. BLS, Geburt des 1. Kindes bei Mehrlingen, Punktion eines Hydramnions) - Zug an zu kurzer Nabelschnur - Oligo-/Polyhydramnion - Alter der Mutter <20 J. oder >35 J. - Placenta praevia - Zervixinsuffizienz Lebensumstände - Drogen- und Alkoholkonsum - unterer sozioökonomischer Standard - Zigarettenrauchen - Mangelernährung - unverheiratet - physischer und psychosozialer Streß Kind - männliches Geschlecht - Wachstumsretardierung - Fehlbildungen, v.a. Herzfehler Vorausgegangene Schwangerschaften - Fehlgeburt, Totgeburt oder neonatale Mortalität - Frühgeburt - Wachstumsretardierung - Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie - Präeklampsie	Symptomatik Mutter - plötzlicher anhaltender starker Schmerz - brettharter druckempfindlicher Uterus - Blutung nach außen in 80 % - Blutung nach innen in 20 % - hämorrhagischer Schock Kind - Kindsteile bei äußerer Palpation schwer zu tasten - Kindsbewegung vermindert oder fehlend - CTG: Hypoxiezeichen - fehlende Herztöne Diagnostik - Anamnese - klinische Symptomatik - Ultraschall	- Placenta praevia - drohende oder erfolgte Uterusruptur - andere akute abdominale Erkrankung (Appendizitis, Ileus, Pyelonephritis, ...)	Ausgeprägte Lösung: - Kind am Leben: Sectio - Kind verstorben: vaginale Entbindung, wenn mütterliche Kreislauf- und Gerinnungssituation es erlauben Retroplazentares Hämatom: - evtl. Weiterführen der Schwangerschaft unter engmaschiger Kontrolle von Mutter und Kind, evtl. RDS-Prophylaxe Verdacht auf eine Lösung: - Vorbereitende Maßnahmen treffen wie intravenösen Zugang legen, evtl. RDS-Prophylaxe - engmaschiger Kontrolle von Mutter und Kind

Tabelle 1: Vorzeitige Plazentalösung

1.1.2 Speziell

Da in den meisten Fällen die primäre Ursache einer vorzeitigen Plazentalösung unbekannt bleibt und es sich immer noch trotz Fortschritten in der medizinischen Wissenschaft und der perinatalen Versorgung um ein unvorhersehbares Ereignis handelt, werden viele weitere Studien durchgeführt, die versuchen wollen, die wahrscheinlich multifaktorielle Ätiologie zu klären.

So wurde beispielsweise berichtet, daß Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung ein erhöhtes Alpha-Fetoprotein im 2. Trimenon haben sollen. In einer Studie von Bartha et al. konnte dieses erhöhte MSAFP (maternal serum alpha fetoprotein) bei 66% der Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung festgestellt werden, während man es in der Kontrollgruppe bei nur 0-13,79% fand [17]. Hatten die Frauen zusätzlich Blutungen, war MSAFP in 100% erhöht. In einer Studie von Magriples et al. wird berichtet, daß erhöhtes MSAFP im 2. Trimenon mit einem 10-fach erhöhten Risiko für vorzeitige Plazentalösung assoziiert sein soll. Im dritten Trimester bestehen zu große Fluktuationen von MSAFP, weshalb dessen Bestimmung in dem Zeitraum klinisch nicht nützlich sein soll [18].

Auch mütterliches Serum CA 125 soll höher sein bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung [17, 18], ist aber für die klinische Diagnostik wegen zu geringer Sensitivität nicht nützlich.

Einige Veröffentlichungen beschreiben die vermutete Pathophysiologie [1,10]. Die vorzeitige Plazentalösung soll Folge einer plötzlichen Ruptur von Spiralarterien des Uterus sein. Dabei kommt es vor allem zu Blutungen aus dem mütterlichen Kreislauf zwischen Decidua basalis und Uteruswand und zur Bildung eines retroplazentaren Hämatoms [10]. Es wurden, neben schon bekannten Ursachen wie Rauchen, Hypertonie oder Hyperlipidämie, Faktoren gesucht, die eine Mikroangiopathie verursachen könnten oder auf Endothelzellschäden hindeuten. Hier wurde die Bedeutung von Thrombomodulin als Marker für Endothelzellschäden entdeckt [18]. Eine andere Studie von Yoshimura et al. befaßt sich mit dem Screening für die G298A Variante der endothelialen Nitroxydsynthetase, die bei vorzeitiger Plazentalösung in 40% gefunden wurde im Vergleich zu 14% in der Kontrollgruppe [19]. Auch Homocystein ist ein unabhängiger Risikofaktor für Gefäßschäden und endotheliale Dysfunktion [10].

Wie im allgemeinen Teil der Einleitung berichtet, sind Frühgeburt, Totgeburt, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung und isolierte schwangerschaftsinduzierte Hypertonie in vorausgegangenen Schwangerschaften Risikofaktoren für eine vorzeitige Plazentalösung und ebenso ist die vorzeitige Plazentalösung Risikofaktor für eine der genannten Schwangerschaftskomplikationen in einer Folgeschwangerschaft. Dies ließ die Hypothese laut werden, daß diese Komplikationen eventuell eine gleiche Ätiologie haben könnten, die von einer zur nächsten Schwangerschaft übertragen wird [7, 20]. Angenommen wurde ein anomales fetoplazentares Verhältnis oder eine Plazentadysfunktion [7]. Histopathologische Untersuchungen zeigten bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung, Präeklampsie, Totgeburt, Frühgeburt und intrauteriner Wachstumsretardierung häufiger zum Beispiel arteriosklerotische Veränderungen der uteroplazentaren Arterien und fibrinoide Nekrosen [7, 20]. Auch fand man vermehrt thrombotische Läsionen bei Frauen mit schweren Schwangerschaftskomplikationen. Mikrothrombosen können zu Plazentainfarkten führen und so die Plazentaperfusion stören [21].

Die genannten histologischen Veränderungen sind nicht spezifisch für die oben aufgezählten Schwangerschaftskomplikationen, werden aber in diesem Zusammenhang oft beschrieben und waren Anstoß für neuere Untersuchungen [21].

Die Vermutung wurde geäußert, daß die Mikrothrombosen Folge von bestehenden Störungen im Gerinnungssystem sein könnten. In zahlreichen Studien, auf die im weiteren Verlauf eingegangen wird, wurden einzelne Untersuchungen durchgeführt, die auf eine gesteigerte Thrombophilie-Neigung hinweisen sollen.

1.2 Blutgerinnung und Thrombophilie

1.2.1 Blutgerinnung in Schwangerschaft und Wochenbett

Jede normale Schwangerschaft wird physiologischerweise von Veränderungen der Hämostase begleitet. Durch Zunahme des Plasmavolumens kommt es zu einer Hämodilution (Abnahme des Hämatokrits und damit verminderte Viskosität des Blutes) und durch Zunahme des Herzzeitvolumens zu einer verbesserten Mikrozirkulation. Demgegenüber stehen funktionelle Gerinnungsveränderungen in der Schwangerschaft. Im Verlauf der Schwangerschaft steigen die Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, IX, X, XII und Fibrinogen progredient an und es kommt zu einer erworbenen funktionellen Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz). Die Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin III und Protein S fallen im Gegensatz dazu ab, Protein S soll in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bis zu 40% absinken [22], und auch das fibrinolytische Potential - erhöhte Spiegel von PAI 1, Abfall des t-PA-Spiegels - ist herabgesetzt [23, 24, 25]. Die Thrombozytenadhäsivität und -aggregabilität ist wiederum erhöht (Tab. 2).

Anstieg	Abfall
Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, IX, X, XII	Antithrombin III
Fibrinogen	Protein S
PAI 1	t-PA
APC-Resistenz	Homocystein
Thrombozytenadhäsivität und aggregabilität	

Tabelle 2: physiologische Gerinnungsveränderungen in der Schwangerschaft

Die physiologische Hyperkoagulabilität soll die werdende Mutter bei der Entbindung vor zu starken Blutverlusten schützen, hat jedoch zur Konsequenz, daß das Thromboserisiko in der Schwangerschaft um das vier- bis sechsfache erhöht ist (Inzidenz zwischen 0,05-0,1%) [26, 27, 28]. Thromboembolische Ereignisse werden durch multifaktorielle Interaktionen verursacht. Die Risikofaktoren sind in Tabelle 3 und 4 zusammengetragen.

Das höchste Risiko für ein thromboembolisches Ereignis besteht bis ca. sechs Wochen post partum im Puerperium - das Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose steigt nach Rosendaal et al. um das 14,1fache gegenüber nichtschwangeren Frauen an [26, 27].

prothrombogene Risikofaktoren in der Schwangerschaft
Anstieg von Gerinnungsfaktoren Verminderung der fibrinolytischen Aktivität vorbestehende Thrombophilieneigung (z.B. Faktor V Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation, Antithrombin III-Mangel, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel) Antiphospholipidantikörper Flußverlangsamung und venöse Stase in Bein- und Beckenvenen Kompression der Gefäße durch den wachsenden Uterus u.U. Vena cava- Kompression eingeschränkte Mobilität Alter >35 Jahren Adipositas >80 kg frühere tiefe Beinvenenthrombose frühere Sectioentbindung Multiparität zusätzliche Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, chronische Hypertonie, Infektionen oder Herzklappenersatz)

Tabelle 3: prothrombogene Risikofaktoren in der Schwangerschaft

zusätzliche prothrombogene Risikofaktoren im Wochenbett
Thromboplastineinschwemmung sub partu
Notsectio > Sectio
vaginal-operative Entbindung
Gefäßwandschäden
akut einsetzende Umstellung der Hämodynamik
erhöhte Thrombozytenadhäsivität bei verlangsamtem Blutfluß im kleinen Becken
hämatogene Fortleitung uteriner Infektionen

Tabelle 4: Zusätzliche prothrombogene Risikofaktoren im Wochenbett

1.2.2 Thrombophilie im eigentlichen Sinne

Unter Thrombophilie versteht man einen Zustand, der mit einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes einhergeht. Physiologischerweise besteht ein Gleichgewicht zwischen fördernden und hemmenden Reaktionspartnern bei der Blutstillung. Wird dieses Gleichgewicht gestört, so kann es einerseits zu einer erhöhten Blutungsneigung oder andererseits zu einer gesteigerten Koagulabilität mit Bildung von Thrombosen kommen [29].

Die Hyperkoagulabilität kann sowohl angeboren als auch erworben sein. Manche Faktoren lassen sich nicht eindeutig zuordnen (Tab. 5) [30]. Nach Virchow sind für die Entstehung von Thrombosen Veränderungen der Blutzusammensetzung, der Fließgeschwindigkeit und Endothelzellschäden verantwortlich (Virchow-Trias). Ein Mangel an Antithrombin III, Protein C und Protein S kann angeboren oder auch durch Erkrankungen wie z.B. Leberfunktionsstörungen oder ein nephrotisches Syndrom entstehen, wobei in diesen Fällen aber auch prokoagulatorisch wirksame Faktoren reduziert sein können und es somit nicht unbedingt zu einer erhöhten Thrombose-neigung kommen muß [29, 31].

Die laboranalytische Charakterisierung eines präthrombotischen Zustandes ist anhand der im klinischen Alltag verfügbaren globalen Gerinnungsteste unzureichend.

Routinemäßig wird die Gerinnung durch Thromboplastinzeit (TPZ), partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thrombinzeit (TZ) überprüft [32].

Die spezielle Thrombophiliediagnostik umfaßt die Bestimmung von Antithrombin III, Protein C, Protein S, APC-Resistenz, Antiphospholipidantikörper sowie die Mutationen im Faktor V-Gen, im MTHFR- und im Prothrombin-Gen. Zusätzlich können Fibrinogen, t-PA und PAI 1 sowie ein Polymorphismus im PAI 1-Gen analysiert werden.

Eine Einzelfaktoranalyse zum Ausschluß erhöhter Konzentrationen an Gerinnungsfaktoren wird nicht routinemäßig durchgeführt. Der Quick-Test und die Bestimmung der PTT sind eigentlich ausreichend, um die Globalgerinnung zu beurteilen.

Eine Ausnahme bildet Faktor VIII, der in neuester Zeit als weiterer Risikofaktor für Thrombembolien entdeckt wurde und bei mehr als 150%iger Erhöhung mit fünffachem Thromboserisiko einhergehen soll [31].

Die klinische Relevanz dieser erhöhten Faktor VIII- Aktivität ist jedoch zur Zeit noch nicht eindeutig zu klären, da Faktor VIII unter anderem ein Akut-Phase-Protein ist und von vielen Einflüssen (z.B. orale Ovulationshemmer, Zeitpunkt des weiblichen Regelzyklus, Schwangerschaft) abhängt.

Wie im Kapitel Blutgerinnung in Schwangerschaft und Wochenbett bereits beschrieben, kommt es in der Schwangerschaft zu einem Anstieg von Gerinnungsfaktoren und einer Abnahme des fibrinolytischen Potentials. Wo die Grenzwerte zur pathologischen Konstellation liegen, ist der aktuellen Literatur nicht zu entnehmen.

erworben	ererb	komplex
<u>Physiologische Faktoren:</u> Alter Immobilisation Übergewicht Postoperativ Frakturen Trauma Schwangerschaft Wochenbett <u>Erkrankungen:</u> Z.n. Thrombose Antiphospholipidsyndrom Malignome Myeloproliferative Syndrome Leberfunktionsstörungen Nephrothisches Syndrom Gastroenteropathisches Verlustsyndrom Thrombotisch thrombozytopenische Purpura Paroxysmale nächtliche Kältehämobglobinurie Hyperlipidämie Diabetes mellitus Verbrauchskoagulopathie <u>Medikamente:</u> orale Kontrazeptiva hormonelle Substitution	Faktor V-Leiden-Mutation Prothrombin-Mutation MTHFR-Mutation (nur homozygot) Antithrombin III-Mangel (oder Dysfunktion) Protein C-Mangel (oder Dysfunktion) Protein S-Mangel (oder Dysfunktion) Dysfibrinogenämien PAI 4G/4G-Polymorphismus	Hyperhomocysteinämie erhöhte Fibrinogen-Spiegel erhöhte Faktor VIII:C-Spiegel APC-Resistenz (ohne Faktor V Leiden-Mutation) Plasminogen-Mangel t-PA-Mangel erhöhte PAI 1-Spiegel erhöhte Spiegel von Faktor IX und XI

Tabelle 5: Ursachen einer Thrombophilie

Antithrombin III

Antithrombin III (AT III) ist der wahrscheinlich wichtigste Gerinnungsinhibitor des Blutes. Er inaktiviert über Komplexbildung Thrombin und Faktor Xa, aber auch die anderen Serinproteasen IXa bis XIIa, Plasmin und Kallikrein. Heparin vermag die Aktivierung von AT III schnell und konzentrationsabhängig zu beschleunigen - ein Nichtansprechen bei Heparintherapie kann auf einen AT III-Mangel hindeuten [29]. Ein Mangel an AT III wird bei 0,02-0,17% der asymptomatischen Bevölkerung gefunden [33]. Zu unterscheiden sind der Typ I-Mangel, bei dem AT III quantitativ vermindert ist und der Typ II-Mangel, bei dem die AT III-Menge zwar normal, aber die Aktivität reduziert ist. Bei einem Mangel an AT III kommt es langfristig gesehen bei der Mehrheit der Betroffenen zu arteriellen und besonders venösen Thrombosen [34, 35]. Das Thromboserisiko ist beim Antithrombinmangel im Vergleich zu den anderen Thrombophiliefaktoren relativ am höchsten einzustufen [36].

Protein C / Protein S

Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Proenzym, das durch Bindung von Thrombin an den Endothelzellrezeptor Thrombomodulin aktiviert wird und dann seine Inhibitorfunktion ausführen kann. Protein C inaktiviert die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa durch Proteolyse und steigert die fibrinolytische Aktivität durch Komplexbildung mit dem Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 (PAI 1) [37, 38]. Protein S, ebenfalls Vitamin-K-abhängig, fungiert als Cofaktor von aktiviertem Protein C (APC) und verstärkt dessen Wirkung (siehe Abb. 1).

Bei einem Protein C-Mangel unterscheidet man wie bei einem AT III-Mangel zwei Typen [39].

- Typ I: Verminderung von Protein C
- Typ II: Aktivitätsminderung bei normaler Antigenkonzentration

Beim Protein S-Mangel gibt es neben diesen zwei Typen noch einen dritten Typ. Protein S zirkuliert im Blut zum einen in freier Form und zum anderen im Komplex an

ein C4-Bindungsprotein. Bei dem Typ III ist die freie Konzentration erniedrigt [31, 40, 41].

In der Normalbevölkerung haben ungefähr 0,14-0,3% einen Protein C-Mangel [33]. Über die Häufigkeit eines Protein S-Mangel ist wenig bekannt. In einer Studie wird von 0,2-2% berichtet [42].

APC- Resistenz / Faktor V Leiden-Mutation

Die APC-Resistenz ist in über 95% der Fälle bedingt durch eine Punktmutation im Gen des Gerinnungsfaktor V, wodurch es zu einem Aminosäureaustausch von Arginin gegen Glutamin in Position 506 des Faktor V-Proteins (Arg506Gln) kommt.

Durch diese Mutation, die ihren Namen nach dem Ort ihrer Entdeckung erhielt (Leiden, Niederlande), verliert der Faktor V durch strukturelle Veränderungen eine wichtige Spaltungsstelle für aktiviertes Protein C und dieses kann seine Inhibitorfunktion nicht mehr ausüben. Der Faktor V ist somit resistent gegenüber aktiviertem Protein C und seine Gerinnungsaktivität bleibt vorhanden [43, 44]. Eine APC-Resistenz findet man bei 3-7%, die Faktor V Leiden-Mutation bei 3-6% der Bevölkerung [33]. Die Faktor V Leiden-Mutation ist die häufigste hereditäre Ursache für eine Thrombophilie. Bei heterozygoten Genträgern ist das Thromboserisiko 5-10fach, bei homozygoten sogar 80fach erhöht [23].

Andere Ursachen für eine APC- Resistenz sind z.B. Antiphospholipidantikörper, Schwangerschaft oder orale Kontrazeptiva.

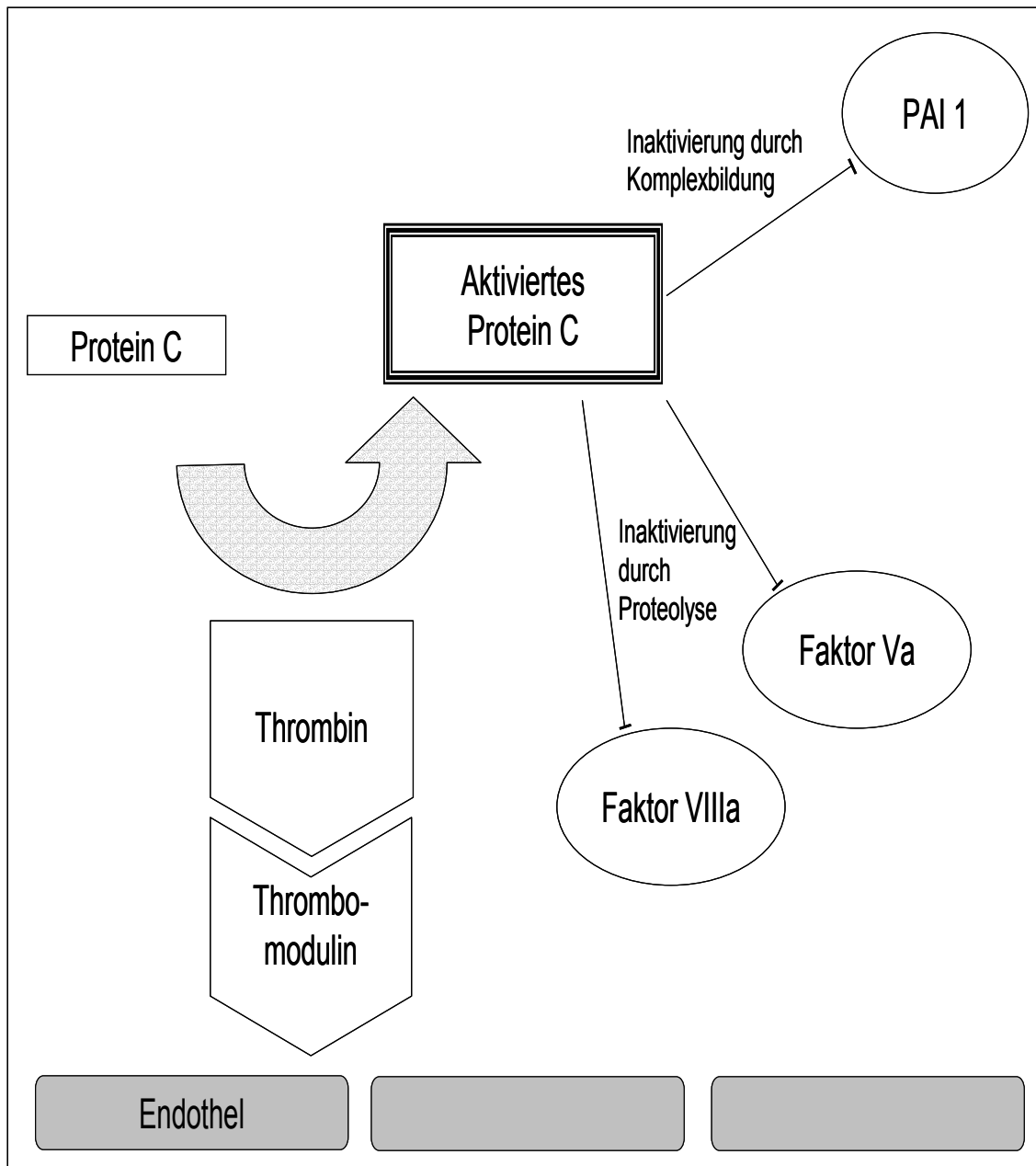


Abbildung 1: Wirkungsweise von aktiviertem Protein C

Prothrombin-Mutation

Bei der Prothrombin-Mutation handelt es sich um eine Punktmutation im Nukleotid 20210 (Basenaustausch von Guanin zu Adenin), die bei 1-4% der Normalbevölkerung anzutreffen ist und somit, soweit bislang bekannt, nach der Faktor V Leiden-Mutation der zweithäufigste Grund einer erbten Thrombophilie. Die Mutation bewirkt vermutlich eine Stabilisierung der mRNA und dadurch einen erhöhten Plasma-Prothrombin-Spiegel um ca. 30%. Daraus resultiert ein erhöhtes Potenzial für die Thrombinbildung und folglich der Gerinnung [33, 36, 45].

MTHFR-C677T-Mutation und Hyperhomocysteinämie

Die 5, 10 Methylentetrahydrofolat-Reduktase ist an der Remethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt. Die MTHFR-C677T-Mutation ist eine Punktmutation im Nukleotid 677, die zu einem Austausch von Alanin zu Valin führt und eine verminderte Aktivität des Enzyms zur Folge hat [45]. Diese sogenannte thermolabile Variante kommt in 6-12% in homozygoter und in 40% in heterozygoter Form in der Bevölkerung vor. Sie steht in Zusammenhang mit einer Hyperhomocysteinämie, wobei heterozygote Träger in der Regel nicht durch eine erhöhte Konzentration an Homocystein auffallen. Homozygote Träger weisen oft signifikant höhere Homocysteinplasmawerte als Träger der Heterozygoten- oder Wildtypkonstellation auf [46]. Eine Hyperhomocysteinämie soll über verschiedene Mechanismen (Schädigung von Endothelzellen, Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren, Thrombomodulin und Protein C) einen prokoagulatorischen Effekt und thromboembolische Ereignisse zur Folge haben [47]. Neben der MTHFR-C677T-Mutation hängen erhöhte Homocysteinwerte von einer extrem seltenen Cystathion- β -Synthase-Mutation (homozygot ca. 1:200000; heterozygot 0,3-1%, dabei aber nur sehr milde Hyperhomocysteinämie), Alter, Niereninsuffizienz, Homocysteinurie, Therapie mit bestimmten Medikamenten (z.B. Methotrexat, Carbamazepin, Phenytoin) und besonders vom alimentären Folsäurestatus sowie einem Vitamin B 12 und Vitamin B 6 Mangel ab [28]. Ein niedriger Folsäurespiegel kann beispielsweise auch erst zu einer Exazerbation der mit der homozygoten MTHFR-C677T-Mutation vergesellschafteten Hyperhomocysteinämie führen, während eine

vermehrte Aufnahme von Folsäure die Hyperhomocysteinämie ausgleichen kann und das damit assoziierte Risikopotential mindert. Die routinemäßige Folsäuresupplementation in der Schwangerschaft zur Prävention von Neuralrohrdefekten könnte somit auch einen positiven Effekt auf eine bestehende Hyperhomocysteinämie haben. Die molekulargenetische Analyse der MTHFR-Mutation sollte immer im Zusammenhang mit dem Homocystein-, Folsäure-, Vitamin B6- und B12-Status des Patienten betrachtet werden [46].

Fibrinolyse

Auch eine verminderte Fibrinolyse kann zu einem erhöhten Thromboembolierisiko führen. Tissue-Plasminogen-Aktivator (t-PA) ist der bedeutendste physiologische Plasminogenaktivator, der Plasminogen in Gegenwart von Fibrin und seinen Derivaten zu Plasmin aktiviert. Plasmin ist nun in der Lage, ein Fibringerinnsel durch Spaltung aufzulösen. Bei bestehendem Mangel von t-PA kommt es zu eingeschränkter Fibrinolyse und Thromben können sich bilden [48, 49].

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 hemmt dazu im Gegensatz die Aktivierung von Plasminogen, indem er t-PA und Urokinase, einem weiteren Plasminogenaktivator, inhibiert. Ist PAI 1 vermehrt vorhanden, kann auch so die Fibrinolyse reduziert sein, da nicht genug Plasminogen in Plasmin umgewandelt wird [49].

PAI 1-Gen-Polymorphismus

Die Allele der Promotorregion des PAI 1-Gens können als 4G oder 5G Basenregion vorliegen. Die Transkription für PAI 1 ist bei Trägern des 4G-Allels höher [28, 50]. Erwachsene, die homozygot für das 4G-Allel im PAI 1-Gen sind, haben höhere Werte an PAI 1 als Individuen mit einem 5G/5G Genotyp. 40% der Bevölkerung sind homozygot für das 5G-Allel, 40% sind heterozygote Genträger und 20% sind homozygot für das 4G-Allel [51].

Antiphospholipidantikörper

Der Nachweis von Antiphospholipidantikörpern bedeutet nicht zwingend eine thrombophile Diathese. Antiphospholipidantikörper sind eine heterogene Gruppe angeborener oder erworbener Antikörper, die sowohl einen prokoagulatorischen als auch einen antikoagulatorischen Effekt haben können, wobei die prokoagulatorische Wirkung meist überwiegt und somit das Risiko thromboembolischer Komplikationen erhöht ist. Zu den Antiphospholipidantikörpern gehören v.a. Anticardiolipinantikörper und Lupusantikoagulans. Bei der asymptomatischen Bevölkerung findet man diese Antikörper bei 1-5% [52, 53]. Treten neben laborchemischen Auffälligkeiten klinische Symptome wie Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen auf, wie z.B. wiederholte Aborte nach der 10. Schwangerschaftswoche, spricht man von einem Antiphospholipidsyndrom gemäß der Sapporo-Klassifikation (Tab. 6; [54]).

Antiphospholipidsyndrom

-
1. Ein oder mehrere unerklärbare fetale Todesfälle nach der 10. SSW mit normaler fetaler Morphologie (dokumentiert durch Ultraschall oder pathologisch-anatomische Untersuchung)
 2. Eine oder mehr Frühgeburten vor der 34. SSW bei Frauen mit schwerer Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom oder schwerer Plazentainsuffizienz
 3. Drei oder mehr Spontanaborte vor der 10. SSW, bei denen anatomische, hormonale und chromosomale Störungen ausgeschlossen sind
-

Tabelle 6: Geburtshilfliche Kriterien für die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms (Sapporo-Kriterien) nach Wilson W:A. et al. (1999)

Faktor VIII

Erhöhte Plasmawerte des Gerinnungsfaktors Faktor VIII über 150% gelten als Risikokomponente für die Bildung von Thrombosen; es besteht ein konzentrationsabhängiges Risiko. Die klinische Relevanz dieser erhöhten Faktor VIII-Aktivität und der Pathomechanismus, der zu venösen Thrombosen führt, ist jedoch zur Zeit noch nicht eindeutig zu klären, da Faktor VIII unter anderem ein Akut-Phase-Protein ist und von vielen Einflüssen (z.B. orale Ovulationshemmer, Zeitpunkt des weiblichen Regelzyklus) abhängt [55, 56, 57].

thrombophiler Risikofaktor	relativ erhöhtes Risiko für eine Venenthrombose (n-fach)
AT III-Mangel	25
Protein C-Mangel	10
Protein S-Mangel	10
Faktor V Leiden-Mutation: heterozygot	5-10
homozygot	80
MTHFR-Mutation	3
Prothrombin-Mutation	2-4
Faktor VIII-Erhöhung	5
Anticardiolipinantikörper	2
Lupusantikoagulans	5-10
Hyperhomocysteinämie	2,5
Fibrinogen-Erhöhung	4

Tabelle 7: relativ erhöhtes Risiko für eine Venenthrombose bei hereditären und erworbenen Thrombophilien in der Allgemeinbevölkerung [23, 31, 36, 45, 58]

1.2.3 Thrombophilie und Schwangerschaftskomplikationen

Die Hyperkoagulabilität des Blutes wird mittlerweile als ein Hauptfaktor in der Pathogenese einiger geburtshilflicher Komplikationen (z.B. tiefe Beinvenenthrombose, rezidivierende Aborte, Präeklampsie/HELLP-Syndrom, IUGR und vorzeitige Plazentalösung) beschrieben und für zahlreiche Thrombophilien wurden mittlerweile wahrscheinliche oder gesicherte Assoziationen zu Schwangerschaftskomplikationen nachgewiesen (Tab. 8). Die zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Studien beruhen einerseits vermutlich auf unterschiedlichen Krankheitsdefinitionen bzw. Einschlusskriterien und andererseits auf ethnologischen (europäische und amerikanische Kaukasier, Juden, farbige Südafrikaner und Amerikaner) und geographischen (Europa, USA, Afrika, Israel) Differenzen.

	Aborte	IUFT	Präeklampsie	VPL
AT III-Mangel	++	++	+	
Protein C-Mangel	++	++	+	+
Protein S-Mangel	++	++	+	+
Dysfibrinogenämien	++	+		
APC-Resistenz	++	++	++	++
Faktor V Leiden-Mutation	++	++	++	++
Prothrombin-Mutation	+	+	+	++
Hyperhomocysteinämie	+	+	++	++
Antiphospholipidantikörper	++	++	++	++
Kombinierte Defekte	++	++	++	++

Tabelle 8: mögliche (+) oder gesicherte (++) Assoziationen zwischen Schwangerschaftskomplikationen und Thrombophilie
(Modifiziert nach Brenner 2003 [59])

Bei Verdacht auf eine bestehende Thrombophilie sollte eine Diagnostik außerhalb einer Schwangerschaft und frühestens drei Monate nach Entbindung durchgeführt werden, um den Einfluß der physiologischen Gerinnungsveränderungen in dieser Zeit auszuschließen.

Fehlgeburt und Totgeburt

Ein Zusammenhang zwischen Antiphospholipidantikörpern und wiederholten Spontanaborten konnte schon vor längerer Zeit aufgedeckt werden und diese Antikörper wurden bei bis zu 50% der Frauen mit mehr als drei Aborten gefunden [60]. Auch andere, der noch relativ neu bekannten thrombophilen Risikofaktoren, scheinen mit Fehl- und Totgeburten assoziiert zu sein. Das höchste Risiko geht von der Faktor V Leiden-Mutation, gefolgt von kombinierten thrombophilen Defekten und letztlich von Antiphospholipidantikörpern aus. Ergebnisse über Häufigkeit und Signifikanz einiger Studien sind zum Teil sehr unterschiedlich. Ridker et al. [61] berichten von einem 2,2fach, Grandone et al. [62] und Brenner et al. [63] von einem 4fach höheren Risiko für die Faktor V Leiden-Mutation. Dizon-Townson et al. [64], Kutteh et al. [65] und Pauer et al. [66] fanden keine Signifikanz für Faktor V Leiden-Mutation zwischen Frauen mit Aborten und gesunden Kontrollpersonen. Statistisch signifikante Ergeb-

nisse für thrombophile Defekte ergaben sich vor allem für Aborte im zweiten Trimenon oder für Totgeburten, jedoch konnten einzelne Arbeitsgruppen mittlerweile auch für Frühaborte Assoziationen finden. In der EPCOT-Studie, bei der 843 Frauen mit Thrombophilie 451 Kontrollpersonen gegenüber gestellt wurden, war das höchste Risiko für Aborte an einen AT III-Mangel gebunden. Für Frauen mit AT III-Mangel sollte das Risiko für eine Totgeburt um das 5,2fache erhöht sein. Kombinierte Defekte gingen insgesamt mit dem höchsten Risiko (14,3fache) einher [67]. Die Prothrombin- und die MTHFR-Mutationen waren in den meisten Studien nicht signifikant mit Fehlgeburten verknüpft, doch läßt sich ein erhöhtes Risiko für Trägerinnen auch hierfür nicht ausschließen (siehe Anhang: Tab. 44-46).

Präeklampsie

Thrombophile Defekte wurden in bis zu 68% aller Präeklampsie-Fälle gefunden [68, 69, 70]. Dekker et al. wiesen 1995 bei Frauen mit schwerer Präeklampsie in 16% der Fälle eine APC-Resistenz und bei 28,4% der Patientinnen erhöhte Antiphospholipidantikörper nach [71]. Studien von Kupferminc et al. beschrieben ein vier- bis fünf-fach erhöhtes Risiko für Trägerinnen der Faktor V Leiden-Mutation [70, 72]. Dizon-Townson et al. [73] berichten von 14 Frauen mit Faktor V Leiden-Mutation unter 158 Frauen mit Präeklampsie (8,9%); unter 403 normotensiv verlaufenden Schwangerschaften waren 17 Faktor V Leiden-Trägerinnen (4,2%). Die Häufigkeiten waren signifikant voneinander verschieden. Vergleichbare Inzidenzen fanden sich bei Grandone et al. [74] von 10,5% vs. 2,3% bei normotensiven Schwangeren. Die Prothrombin- und die MTHFR-Genmutationen sind wahrscheinlich ebenfalls mit einem gesteigerten Risiko für eine Präeklampsie assoziiert. Grandone et al. berichten über eine Inzidenz für die Prothrombin-Mutation von 14,29% vs. 4,17% in der Kontrollgruppe (OR 3,13; 95% CI 1,49-9,87) und für die MTHFR-Mutation von 28,57% vs. 16,67% (OR 2,00; 95% CI 1,07-3,76) [75]. Livingston et al. [76] und Morrison et al. [77] konnten keinen Zusammenhang zwischen den drei erwähnten Genmutationen und der Präeklampsie feststellen (siehe Anhang: Tab. 47-49).

Über die Häufigkeiten von AT III-, Protein C- und Protein S-Mangel sowie von Antiphospholipidantikörpern ist nicht sehr viel bekannt. Riyazi et al. [78] untersuchten

242 Frauen mit Präeklampsie auf die genannten Faktoren und verglichen sie mit Angaben aus der Literatur.

	Präeklampsie	Normalbevölkerung
Protein S-Mangel	51/217 (23,5%)	0,2-2%
Protein C-Mangel	1/215 (0,5%)	0,1-0,3%
APC-Resistenz	18/179 (10,1%)	3-7%
ATIII-Mangel	4/216 (1,9%)	0,1%
Lupusantikoagulans	1/108 (0,9%)	0-3%
Anticardiolipinantikörper	52/216 (24,1%)	1-3%

Tabelle 9: Thrombophilie bei Präeklampsie
(Riyazi et al. [78])

Intrauterine Wachstumsrestriktion

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, daß auch Mütter von wachstumsretardierten Kindern überdurchschnittlich häufig thrombophile Risikofaktoren hatten. Zwei Studien von Kupferminc et al. [70, 79] zeigten Häufigkeiten zwischen 60 und 70%. Eine Studie von de Vries et al. [42] deckte bei 85% der Frauen mit IUGR eine Thrombophilie auf. Über die Signifikanz der Faktor V Leiden-, der Prothrombin- und der MTHFR-Mutation liegen sehr unterschiedliche Ergebnisse vor, was zum Teil durch unterschiedliche Klassifizierungen der IUGR und durch zum Teil kleine Fallzahlen bedingt sein kann (siehe Anhang: Tab. 50-52). De Vries et al. fanden bei Frauen mit IUGR in 38% eine Hyperhomocysteinämie, in 23% einen Protein S-Mangel, in 7,7% einen Protein C-Mangel und in 7,7% Anticardiolipinantikörper. Ein AT III-Mangel sowie Lupusantikoagulans traten nicht auf. Zwei von acht Frauen hatten eine APC-Resistenz, wovon eine Frau Trägerin der Faktor V Leiden-Mutation war [42]. Vergleichbare Inzidenzen zeigten sich in einer Studie von Riyazi et al. für einen Protein S- (24,1%) und einen Protein C-Mangel (6,9%). Auch hier hatte keine Frau einen AT III-Mangel oder ein Lupusantikoagulans. Anticardiolipinantikörper hatten 22,6%, eine APC-Resistenz hatten zwei von 24 Frauen [78]. Verspyck et al. konnte in einer größeren Studie von 97 Frauen mit IUGR und 97 Kontrollpersonen mit normalgroßen

großen Neugeborenen keine signifikanten Unterschiede für die MTHFR-, Faktor V Leiden- und Prothrombin-Mutationen, für einen Protein S-, Protein C- oder AT III-Mangel finden. Antiphospholipidantikörper fanden sich signifikant häufiger in der Studiengruppe (9,27% vs. 1,03%; $p = 0,02$) [80].

1.2.4 Thrombophilie und vorzeitige Plazentalösung

Immer häufiger wird die vorzeitige Plazentalösung (VPL) mit einer Thrombophilie in Zusammenhang gebracht. Es gibt jedoch zur Zeit nur relativ wenige und zumeist kleine Studien, die hereditäre und erworbene Thrombophilien bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung und gesunden Kontrollpersonen verglichen haben.

Facchinetti et al. [81] wiesen unter 50 Frauen mit VPL bei 22% eine Faktor V Leiden-Mutation (OR 9,12) und bei 20% eine Prothrombin-Mutation (OR 12,25) nach.

In einer Studie von Kupferminc et al. [70], in der u. a. auch Frauen mit Totgeburt, Präeklampsie und IUGR auf thrombophile Defekte hin untersucht wurden, konnten bei 70% der 20 Fälle mit VPL Auffälligkeiten im Thrombophiliescreening gefunden werden (bei Präeklampsie 68%, Totgeburt 58%, IUGR 61% und bei der Kontrollgruppe 18%). Mit dem relativ höchsten Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung ging die Prothrombin-Mutation (OR 8,9), gefolgt von der Faktor V Leiden-Mutation (OR 4,9), einher. Ein signifikanter Zusammenhang mit der MTHFR-Mutation konnte nicht gefunden werden. Insgesamt hatten 60% der Frauen eine der drei Genmutationen.

In einer weiteren Studie von Kupferminc et al. fanden sich vergleichbar signifikante Ergebnisse für die Prothrombin-Mutation, auch wenn die OR mit 5,8 etwas niedriger war [82]. Wiener-Megnagi et al. [83] fanden, wie Kupferminc et al., ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Faktor V Leiden-Mutation und einer VPL, während Procházka et al. [84] und Alfrevic et al. [85] keine Assoziation feststellten. Van der Molen et al. [86] testeten 165 Frauen mit Plazentainfarkten oder vorzeitiger Plazentalösung auf die MTHFR-Mutation und konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine OR von 2,45 (95% CI 1,00-6,02) für die homozygote 677T-Mutation ermitteln. In einer südafrikanischen Arbeitsgruppe um Gebardt et al. [87] befand sich weder unter den 18 Frauen mit VPL noch unter den 114 Kontrollpersonen eine homozygot mutierte MTHFR-Trägerin, jedoch fand sich in der Studiengrup-

pe signifikant häufiger eine andere MTHFR-Mutation, die MTHFR-A1298C-Mutation, über die ansonsten noch nicht viel bekannt ist.

Faktor V Leiden-Mutation	VPL	Kontrolle	OR (95% CI)
Kupferminc et al. [70]	5/20 25%	7/110 6%	4,9 (1,4-17,4)
Wiener-Megnagi et al. [83]	8/27 29,6%	1/29 3,4%	11,8 (1,4-102)
Procházka et al. [84]	16/102 15,7%	255/2371 10,8%	1,5 (0,9-2,6)
Alfirevic et al. [85]	0/23 0%	3/44 6,8%	ns
Facchinetti et al. [81]	11/50 22%	3/100 3%	9,12 (2,18-31,7)

Tabelle 10: Faktor V Leiden-Mutation bei VPL

MTHFR-Mutation	VPL	Kontrolle	OR (95% CI)
Kupferminc et al. [70]	3/20 15%	9/110 8,2%	2,0 (0,5-8,1)
Van der Molen et al. [86]*	19/165 12%	7/139 5%	2,45 (1,00-6,02)

*untersuchten VPL und Plazentainfarkte

Tabelle 11: MTHFR-C677T-Mutation bei VPL

Prothrombin-Mutation	VPL	Kontrolle	OR (95% CI)
Kupferminc et al. [70]	4/20 20%	3/110 2,7%	8,9 (1,8-43,6)
Kupferminc et al. [82]	5/27 18,5%	5/156 3,2%	5,8 (1,8-18,6)
Facchinetti et al. [81]	10/50 20%	2/100 2%	12,25 (2,36-29,6)

Tabelle 12: Prothrombin-Mutation bei VPL

1.2.5 Hyperhomocysteinämie und Schwangerschaftskomplikationen

Eine Hyperhomocysteinämie, die mit Gefäßschädigungen und einer Erhöhung der prokoagulatorischen Aktivität einhergeht, ist auch für einige Schwangerschaftskomplikationen mitverantwortlich. In der normalen Schwangerschaft sinkt die Plasmahomocysteinkonzentration. De Vries et al. [42] berichteten über eine Hyperhomocysteinämie bei Frauen mit VPL (26%), mit Totgeburten (11%) und mit IUGR (38%) verglichen zu einer Inzidenz von 2-3% in der Normalbevölkerung. Bei Frauen mit Fehlgeburten konnte eine Hyperhomocysteinämie in 17% der Fälle gefunden werden. Sowohl Goddijn-Wessel et al. [88] als auch Van der Molen et al. [85] untersuchten Frauen mit VPL oder Plazentainfarkten. Goddijn-Wessel et al. fanden in 31% der Fälle erhöhte Homocysteinspiegel verglichen mit 9% in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Van der Molen et al. bestimmten neben den Homocysteinwerten, die MTHFR-Mutation, die eine Ursache für eine Hyperhomocysteinämie sein kann, und fanden nicht nur signifikant höhere Homocysteinwerte in der Studiengruppe, sondern auch höhere Werte für homozygote 677TT-Trägerinnen.

In der Hordaland-Studie, der bislang größten Studie zur Ermittlung eines eventuell erhöhten Risikos für einige Schwangerschaftspathologien bei Hyperhomocysteinämie, wurden 5883 Frauen mit 14492 Schwangerschaften auf eine Hyperhomocysteinämie hin untersucht. Dabei ergaben sich für die Präeklampsie eine OR von 1,33, für einen intrauterinen Fruchttod eine OR von 2,11, für Frühgeburten eine OR von 1,41, für eine IUGR eine OR von 2,01 und für eine VPL eine OR von 3,03 [89].

	Nüchternspiegel ↑		Methionin-Belastungstest ↑	
	Studie	Kontrolle	Studie	Kontrolle
Goddijn-Wessel et al. [88] (Frauen mit VPL oder Plazentainfarkten)	21/84 25%	3/46* 6,5%	15/84 17,8%	2/46** 4,3%
Owen et al. [90] (Frauen mit VPL)	6/21 28,6%	1/19° 5,3%	3/21 14,3%	1/19°° 5,3%

* OR 4,8 (1,2-21,5)

°OR 7,2 (0,7-177,4)

**OR 4,8 (1,0-31,9)

°°OR 3,0 (0,24-82,7)

Tabelle 13: Hyperhomocysteinämie

1.2.6 PAI 4G/4G-Mutation und Schwangerschaftskomplikationen

Trägerinnen des PAI 4G/4G-Polymorphismus haben höhere PAI 1-Spiegel als Trägerinnen des 5G-Allels und somit eine beeinträchtigte Fibrinolyse. Das Risiko für die Entwicklung einer Thrombose und möglicherweise damit verknüpfter Schwangerschaftskomplikationen soll hierbei gesteigert sein. Glück et al. [91] untersuchten 94 Frauen mit Präeklampsie, VPL, IUGR oder Totgeburt und fanden in 32% (30/94) das homozygote PAI 4G/4G-Gen im Vergleich zu 19% (18/95) bei Kontrollpersonen ohne Schwangerschaftskomplikationen. In einer anderen Studie von Glueck et al. [92] wurden 126 Frauen mit den gleichen Schwangerschaftspathologien, zum Teil Patientengut aus der vorher genannten Studie, auf den PAI 1-Genpolymorphismus untersucht. 43 Frauen waren homozygot für den hypofibrinolytischen 4G/4G-Polymorphismus, 55 heterozygot und 28 Frauen besaßen den Wildtyp 5G/5G. Schwangerschaftskomplikationen unterschieden sich nicht zwischen 4G/5G- und 5G/5G-Trägerinnen, aber waren bedeutsam häufig bei 4G/4G-Trägerinnen vs 4G/5G- und 5G/5G-Trägerinnen.

1.3 Fragestellung

Histopathologische Plazentauntersuchungen von Frauen mit Präeklampsie, isolierter schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, vorzeitiger Plazentalösung, intrauteriner Wachstumsretardierung, Frühgeburt und Totgeburt zeigten gehäuft thrombotische Läsionen in den Gefäßen der Decidua basalis. Dies legt die Vermutung nahe, daß zum einen ein gemeinsamer Grund und zum anderen eine über die schwangerschaftsbedingten Hämostaseveränderungen hinausreichende präexistente Thrombophilieneigung der Mutter als Ursache dahinterstehen könnte. Wie oben beschrieben, konnten einzelne Studien zeigen, daß zwischen den genannten schweren Schwangerschaftskomplikationen und einer Thrombophilie ein Zusammenhang zu bestehen scheint.

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie soll anhand einer kompletten Thrombophiliediagnostik, unter Berücksichtigung der neuesten Entwicklungen, die Frage untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen Faktoren der Thrombophilie und einer vorzeitigen Plazentalösung besteht.

1. Läßt sich aus den hier gewonnen Ergebnissen eine Assoziation zwischen einer vorzeitigen Plazentalösung und einer Thrombophilie ableiten?
2. Gibt es Unterschiede zwischen dem Aachener Kollektiv im Vergleich zu publizierten Kohorten?

2 Material und Methoden

2.1 Allgemein

Im Aachener Universitätsklinikum brachten in der Frauenklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe zwischen dem 1. Januar 1994 und dem 31. Dezember 2001 7303 Frauen Kinder mit einem Geburtsgewicht über 500 g zur Welt.

Bei 85 Frauen konnte im Geburtenbuch der Vermerk „vorzeitige Plazentalösung“ oder „Verdacht auf vorzeitige Plazentalösung“ gefunden werden.

2.2 Einschluß-/Ausschlußkriterien

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie sind nur Frauen berücksichtigt, bei denen eine vorzeitige Plazentalösung intraoperativ bestätigt werden konnte oder bei denen nach vaginaler Entbindung und Inspektion der Plazenta eindeutige makroskopische Befunde vorlagen.

Ausgeschlossen wurden hiervon Frauen mit Erkrankungen, die die zu heutigem Zeitpunkt durchgeführte Thrombophiliediagnostik beeinflussen würden oder bei denen eine aktuelle Schwangerschaft vorlag. Nicht ausgeschlossen wurden Frauen, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme Ovulationshemmern einnahmen.

Einschlußkriterien:	Ausschlußkriterien:
intraoperativ bestätigte vorzeitige Plazentalösung	Leber-, Nieren- sowie schwere Allgemeinerkrankungen
nach vaginaler Entbindung eindeutiger makroskopischer Befund	Medikamente, die die Blutgerinnung beeinflussen (Heparine, Cumarine, ASS)
letzte Entbindung mindestens 3 Monate zurückliegend	aktuell vorliegende Schwangerschaft

Tabelle 14: Einschluß- und Ausschlußkriterien

2.3 Patientenkollektiv

Nach Einsicht der archivierten Akten schieden 3 der ursprünglich 85 Frauen wegen unerfüllter Diagnosekriterien aus.

Von den verbliebenen 82 Frauen mit gesicherter vorzeitiger Plazentalösung, was einer Inzidenz von 1,12% entspricht, mußten anhand der Aktenlage 4 Frauen ausgeschlossen werden, da sie unter schweren Krankheiten leiden (metastasierendes Mammakarzinom, behandlungsbedürftiger systemischer Lupus erythematodes, schwere Depressionen und chronische Niereninsuffizienz) .

Bei 20 Frauen gelang es trotz intensiver Bemühungen nicht, aktuelle Adressen in Erfahrung zu bringen. Bei 9 dieser betreffenden Frauen ist in der Akte der Vermerk: äußerst schwierige soziale Verhältnisse oder non-compliant zu finden. Eine der 20 Frauen stammt aus Spanien und war zum damaligen Zeitpunkt nur zu Besuch in Deutschland.

58 Frauen konnten ausfindig gemacht werden. Zwei von ihnen empfanden die Geburt bzw. die Minuten davor als so traumatisch, daß sie mit dem Thema nicht mehr konfrontiert werden wollten.

2.4 Stichprobe

An der Studie beteiligten sich letztendlich 56 Frauen kaukasischer Abstammung im Alter zwischen 20 und 41 Jahren (Durchschnittsalter: 30,8 Jahren+/- 5,7 Jahren). Die meisten stammten aus dem Umkreis von Aachen und wurden zu Hause aufgesucht. Ihnen wurden nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die angewandten Blutuntersuchungen Blutproben entnommen. Der Zeitpunkt der Blutentnahme lag mindestens 12 Wochen nach der letzten Entbindung.

Anhand einer ausführlichen Anamnese und unter Zuhilfenahme des Mutterpasses wurde die Aktenlage ergänzt und der betreffende Schwangerschaftsverlauf rekonstruiert. Der Schwangerschaftsverlauf anderer Schwangerschaften wurde ebenfalls weitestgehend nachvollzogen.

Ein Schwerpunkt der Anamnese lag auf dem aktuellen Gesundheitszustand der Mutter. Keine der 56 Frauen mußte wegen Erkrankungen oder Schwangerschaft ausge-

geschlossen werden. Die letzte Entbindung lag mindestens 3 Monate zurück. Weitere Angaben zur Mutter finden sich im Anhang: Mütterliche Daten.

2.5 Kontrollgruppe

Bei bekannter Inzidenz der Thrombophilie in der Normalbevölkerung wurde für die plasmatischen Parameter auf eine Kontrollgruppe verzichtet.

Für die genetischen Untersuchungen liegt, neben bekannten Inzidenzen aus der Literatur, eine Kontrollgruppe von, je nach Mutation, bis zu 105 Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften aus einer Studie der RWTH-Aachen zu hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen vor. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe lag bei 28,1 Jahren ($\pm 5,2$ Jahren). Bei den teilnehmenden Frauen war die letzte Schwangerschaft in ihrem Verlauf weitgehend unauffällig. Frauen mit erhöhtem Blutdruck wurden nicht aufgenommen. Ein vorzeitiger Blasensprung galt, ebenso wie eine Fehlgeburt in einer vorherigen Schwangerschaft, nicht als Ausschlußkriterium. Weitere Angaben zur Kontrollgruppe finden sich im Anhang: Kontrollgruppe.

2.6 Datenerhebung

Der Erfassungsbogen (siehe Anhang) enthielt Fragen zur allgemeinen Krankengeschichte, zur Familienanamnese, zur speziellen gynäkologischen Anamnese, zu allen Schwangerschaften, zum Wochenbettverlauf und dem Kind bzw. den Kindern.

2.7 Untersuchung der Blutproben (Thrombophiliediagnostik)

Den 56 Frauen wurde jeweils venöses Blut abgenommen:

- 5 Citratröhrchen à 2,9 ml
- 2 EDTA-Röhrchen à 2,7 ml
- 1 EDTA-Röhrchen à 9 ml
- 1 Serumröhrchen à 4,9 ml

Im Anschluß an die Blutentnahme wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Aachen die Gerinnungsparameter Thromboplastinzeit (TPZ), partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thrombinzeit (TZ) untersucht.

	Referenzbereich
TPZ	70-130%
PTT	28-38 sec
TZ	14-21 sec

Tabelle 15: Referenzbereich von TPZ, PTT und TZ

Darüber hinaus wurde ein Differentialblutbild angefertigt.

2.7.1 Citratblut

Aus den Citratblutproben wurden die in folgender Tabelle 16 aufgelisteten speziellen Gerinnungsparameter bestimmt.

Bei homozygoter MTHFR-Mutation wurden die betreffenden Patientinnen ein weiteres Mal einbestellt, um zu untersuchen, ob die Mutation mit einer Hyperhomocysteinämie einhergeht. Es wurde eine Probe venöses Blut entnommen, die ohne Verzögerung auf Eis gelegt und dann ins Labor gebracht wurde. Diese Maßnahmen waren not-

wendig, um genaue Plasmahomocysteinwerte zu erhalten und die ablaufenden Stoffwechselvorgänge so kurz und gering wie möglich zu halten.

Diagnostik	Referenzbereich		Verwendete Reagenzien	
AT III	%	75-125	Coamatic LR AT III	Chromogenix
Protein C (funktionell)	%	70-130	Coamatic Protein C	Chromogenix
Protein S (funktionell)	%	70-130	STA Protein S clotting	Roche
Fibrinogen	g/l	2,0-4,5	Thrombin	Dade/ Behring
APC-Resistenz	Ratio	>2,0	Coatest APC-Resistance	Chromogenix
PAI 1	kU/l	0,3-3,5	Coaliza PAI	Chromogenix
t-PA	µg/l	1-12	Coaliza TPA	Chromogenix
Faktor VIII:C	%	70-140	Mangelplasma	Sigma
Homocystein	µmol/l	6-14	Axsym FPIA	Abbott
Lupus-AK-Screening		negativ	Lupus Anticoagulant	Haemochrom
Anticardiolipin-AK		negativ	Elisa	Orgentec

Tabelle 16: Thrombophiliediagnostik mit Referenzbereichen und verwendeten Reagenzien des Zentrallaboratoriums des Universitätsklinikums Aachen

2.7.2 Genanalysen

Die mit erhöhtem Thromboserisiko einhergehenden Mutationen im Gen von Prothrombin (G20210A), Faktor V (Arg506Gln) und MTHFR (C677T) wurden durch Real-Time-Fluorescence PCR (LightCycler® -Analyse, Fa. Roche) untersucht. Die PCR wurde mit sequenzspezifischen fluoreszenzmarkierten Hybridisierungssonden und Schmelzpunktanalyse des Amplifikats durchgeführt. Die genetische Untersuchung auf Faktor V Leiden Mutation erfolgte allerdings nur, wenn bei der als Screening-Test bestimmten APC-Resistenz eine Ratio <2,0 zu finden war.

Die Genotypisierung des PAI 4G/4G Polymorphismus erfolgte mittels PCR und SSCP-Analyse (single-strand confirmation polymorphism analysis), die eine spezifische und reproduzierbare Methode darstellt, welche zur Suche nach kleineren genomischen Veränderungen wie Insertion, Deletion bis hin zur Substitution nur einer Base geeignet ist.

2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem SAS-Analyst Version 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, Nc) durchgeführt. Angewendet wurde der Fisher's exact Test zum Signifikanzniveau von 5%.

Die Auswertung erfolgte explorativ, weshalb hier auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus verzichtet wurde. Für die genetischen Untersuchungen wurden zusätzlich die Odds Ratio und das 95% Konfidenzintervall ermittelt.

Bei der Auswertung der Daten wurde, außer bei der Erhebung kindlicher Daten, der Einfachheit halber bei den Zwillingsschwangerschaften in den meisten Fällen nur ein Kind berücksichtigt, so daß häufig von 56 und nicht 60 Kindern ausgegangen wurde. Unter den Zwillingspärchen gab es zwischen den Geschwistern keine größeren Unterschiede.

3 Ergebnisse

An der Studie zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Thrombophilie und VPL beteiligten sich 56 nichtschwangere Frauen, deren letzte Entbindung mindestens drei Monate zurücklag und die nicht aufgrund irgendwelcher Erkrankungen, die die durchgeführte Diagnostik verfälschen könnten, ausgeschlossen werden mußten. Unter den 56 Frauen im Alter zwischen 20 und 41 Jahren befanden sich 34 Nullipara und 22 Multipara. 37 Frauen waren vor der Schwangerschaft mit VPL bereits mindestens einmal schwanger. 22 Frauen hatten zuvor mindestens eine Lebendgeburt, 16 Frauen hatten mindestens eine Fehlgeburt und eine Frau erlitt eine Totgeburt (siehe Anhang: Mutter). In der folgenden Tabelle 17 sind Parität, Gravidität, Fehlgeburten und Alter der Studiengruppe und der Kontrollgruppe gegenübergestellt. Während die Parität der beiden Gruppen nicht signifikant voneinander verschieden ist, sind Anzahl der Schwangerschaften (Gravidität) und Fehlgeburtsrate signifikant verschieden.

	Studiengruppe (n=56)	Kontrollgruppe (n=100)	Statistik
Parität:			
Mittelwert	0,63	0,47	nicht signifikant
Standardabweichung	0,98	0,72	p = 0,5071
Gravidität:			
Mittelwert	2,16	1,63	signifikant
Standardabweichung	1,36	0,86	p= 0,0042
Fehlgeburten:			
Mittelwert	0,29	0,14	signifikant
Standardabweichung	0,46	0,35	p= 0,0344
Alter:			
Mittelwert	30,75	28,1	-
Standardabweichung	5,66	5,2	

Tabelle 17: Gegenüberstellung von Parität, Gravidität, Fehlgeburten und Alter der Studien- und der Kontrollgruppe

3.1 Schwangerschaftsverlauf

Die betreffende Schwangerschaft mit VPL wurde von 40 (71,43%) der Frauen, trotz der bei einigen vorgekommenen nachgenannten Komplikationen, als komplikationslos bezeichnet und das Eintreten der VPL als plötzlich und unerwartet beschrieben. 22 Frauen hatten in der Schwangerschaft vorzeitige Blutungen, 32 Frauen vorzeitige Wehen und 13 einen vorzeitigen Blasensprung, von denen fünf einen starken Fruchtwasserverlust hatten. Das Blutdruckverhalten war bei 52 Frauen unauffällig, eine Frau hatte eine behandlungsbedürftige essentielle Hypertonie und drei Frauen entwickelten eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie. Bei fünf Frauen wurde der Verdacht einer Präeklampsie geäußert, der sich aber nur in einem Fall bestätigte. Ein Gestationsdiabetes war bei keiner der 56 Frauen aufgetreten. Eine Plazentainsuffizienz wurde bei 10 Frauen beschrieben, eine Zervixinsuffizienz bei 12 Frauen und eine Placenta praevia bei sieben Frauen. Sieben Mal wurde in der Schwangerschaft eine fetale Retardierung dokumentiert. Drei der Kinder davon hatten noch bei Geburt ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile (bei sechs Kindern fiel erst postpartal ein SGA auf). Die restlichen vier waren unter der 25. Perzentile. Bei zwei Frauen wurde in der Schwangerschaft der Verdacht auf ein retroplazentares Hämatom geäußert, bei zwei weiteren war ein Hämatom deutlich erkennbar. Sonographisch ließ sich außerdem bei einer Frau ein Polyhydramnion und bei drei Frauen ein Oligohydramnion feststellen. Bei 14 Frauen wurde in der Schwangerschaft eine Dopplersonographie gemacht, die in neun Fällen pathologisch, verminderter Blutfluß in den placentaren Gefäßen, ausfiel (siehe Anhang: Indexschwangerschaft).

3.2 Risikofaktoren

Die Ätiologie der VPL ist bis heute weitestgehend unbekannt. Jedoch sind einige Risikofaktoren entdeckt worden. Zu diesen Risikofaktoren gehört zum Beispiel das Rauchverhalten der werdenden Mutter. Unter den 56 Frauen dieser Studie waren 36 Nichtraucherinnen und 20 Raucherinnen, die noch einmal unterteilt wurden in starke und weniger starke Raucherinnen (13 Frauen rauchten 1 bis 10 Zigaretten pro Tag; 7 Frauen mehr als 10 Zigaretten pro Tag). Weitere Risikofaktoren sind ein erhöhter

Blutdruck, der bei vier Frauen vorlag, die Präeklampsie, die sich bei einer Frau bestätigte und das HELLP-Syndrom als schwere Schwangerschaftskomplikation, das zwei Frauen im Wochenbett traf. Alkohol und Drogen wurden nach eigenen Angaben der 56 Studienteilnehmerinnen nicht konsumiert. Alle weiteren Risikofaktoren sind in der unten stehenden Tabelle (Tab. 18) aufgeführt. Bei den Zwillingsschwangerschaften ist anzumerken, daß die Geburt des ersten Kindes und der damit verbundene intrauterine Druckabfall als Risiko gilt, was aber in keiner der hier vorliegenden vier Zwillingsschwangerschaften der Fall war (Lösung jeweils bei erstem Kind). Die Frauen mit Placenta prävia hatten alle vorzeitige Wehentätigkeit.

3.3 Symptomatik

Das Auftreten der VPL war in den meisten Fällen ein plötzliches, unerwartetes Ereignis. 39 Frauen (69,64%) hatten eine vaginale Blutung, 35 davon hatten starke - mehr als bei Menstruation - Blutungen. Über Schmerzen klagten 29 Frauen; ein brettharter Uterus war bei 23 Frauen vorzufinden (Tab. 19).

Bei 26 von 60 Kindern wurde bei Eintreten bestimmter Symptome ein Ultraschall dokumentiert, der in 13 Fällen eine Lösung sichtbar werden und in zwei weiteren Fällen den Verdacht eines retroplazentaren Hämatoms aufkommen ließ. Zusätzlich wurde in neun Fällen eine Doppler-Untersuchung ergänzend durchgeführt, die in vier Fällen (44,44%) pathologisch ausfiel. Ein CTG lag bei 53 von 60 Feten vor. 31 Mal ließ sich eine fetale Bradykardie (58,49%) diagnostizieren, einmal eine fetale Tachykardie und in fünf Fällen war schon kein Herzschlag mehr darstellbar. 16 CTG Untersuchungen blieben unauffällig.

n = 56	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Multipara	22	39,29%
Alter < 20 Jahre oder > 35 Jahre	12	21,43%
Raucher: 1-10 Zigaretten/Tag	13	23,21%
> 10 Zigaretten/Tag	7	12,50%
Hypertonie: essentielle Hypertonie	1	1,79%
SIH	3	5,37%
Präeklampsie	1	1,79%
HELLP	2	3,57%
vorzeitiger Blasensprung	13	23,21%
vorzeitige Blutungen	22	39,29%
vorzeitige Wehen	32	57,14%
Punktion eines Hydramnions	1	1,79%
Plazentainsuffizienz	10	17,86%
[in anderen Schwangerschaften]	4	7,14%
Placenta praevia	7	12,50%
[in anderen Schwangerschaften]	2	3,57%
vorherige Sectio	5	8,93%
vorherige Uterusoperation (Kürettagen, Myomenukleation, Konisation)	16	28,57%
Uterusanomalien	3	5,36%
Zwillingsschwangerschaft	4	7,14%
männliches Geschlecht*	34	56,67%
fetale Retardierung	7	12,50%
Mißbildungen (Herzfehler)	2	3,57%
vorherige Frühgeburten	4	7,14%
vorherige Fehlgeburten	16	28,57%
vorherige Totgeburten	1	1,79%
Polyhydramnion	1	1,79%
Oligohydramnion	3	5,36%
Rezidiv (VPL und retroplazentares Hämatom)	1	1,79%
Operation in Schwangerschaft	2	3,57%

*bezogen auf 60 Neugeborene (4 Zwillingsschwangerschaften)

Tabelle 18: Risikofaktoren

n= 56	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
keine Symptome	10	17,86%
nur Schmerzen	3	5,36%
nur Blutungen	14	25,00%
nur brettharter Uterus	1	1,79%
Schmerzen und Blutungen	7	12,50%
Schmerzen und brettharter Uterus	3	5,36%
Blutungen und brettharter Uterus	2	3,57%
Schmerzen, Blutungen und brettharter Uterus	16	28,57%

Tabelle 19: Klinische Symptomatik

3.4 Geburt

In 53 Fällen (94,64%) wurde notfallmäßig ein Kaiserschnitt durchgeführt. In zwei Fällen wurde bei verstorbenem Kind und stabiler Kreislauftsituation der Mutter, in einem Fall bei stabiler fetaler und maternaler Situation vaginal entbunden. Eine RDS-Prophylaxe konnte bei 23 Frauen vollzogen werden, die schon wegen vorzeitiger Wehen oder anderer Auffälligkeiten in stationärer Behandlung waren. Bei 14 Frauen war eine RDS-Prophylaxe aufgrund fortgeschrittener Schwangerschaft nicht mehr nötig. Sieben Frauen erhielten nur die erste Kortikoid-Dosis, bei 13 Frauen war eine Verabreichung wegen der Dringlichkeit des Ereignisses nicht mehr möglich. Die Qualität des Fruchtwassers wurde in 53% der Fälle notiert. Das Fruchtwasser war in den meisten Fällen klar (64,15%), gefolgt von blutig (28,3%) und am wenigsten (7,55%) grünlich gefärbt. Als Komplikationen erlitten zwei Frauen (3,57%) eine DIC und sechs Frauen einen sogenannten Couvelaire-Uterus, der sich jedoch bei allen konservativ behandeln ließ und zu keiner Hysterektomie führte. Nabelschnurkomplikationen traten bei neun Kindern auf, d. h. die Nabelschnur war beispielsweise straff um Hals und Körper gewickelt (siehe Anhang: Kind).

3.5 Plazenta

Wie sich bei intraoperativer Beobachtung zeigte, war in 43 Fällen (76,79%) die Plazenta partiell und in 13 Fällen (23,21%) komplett gelöst. Zusätzlich zeigten sich bei Inspektion bei 16 Frauen (28,57%) retroplazentare Hämatome. 35 Plazenten wurden histologisch untersucht. Sechs Plazenten (17,14%) zeigten mehrere kleine Hämatome, neun Plazenten (25,71%) hatten Infarkte und bei sieben Plazenten (20,00%) fand sich eine leichte Chorioamnionitis. Von den 13 Frauen mit vorzeitigem Blasensprung wurden neun Plazenten untersucht. Bei drei Plazenten (33,33%) fand sich eine leichte Chorioamnionitis. Für einen möglichen Zusammenhang zwischen einem vorzeitigem BLS und einer Chorioamnionitis ergab sich kein signifikantes Ergebnis ($p=0,2399$).

3.6 Wochenbett

Das Wochenbett verlief in 89,29% (50 Frauen) unauffällig, abgesehen von den üblichen Folgen der Geburt, wie zum Beispiel einer Anämie (siehe Anhang: Wochenbett).

3.7 Die Kinder

Unter den 60 Neugeborenen waren 34 Jungen (56,67%) und 26 Mädchen (43,33%), von denen 51 als Frühgeborene zur Welt kamen. Bei 9 Neugeborenen lag bei Geburt ein SGA vor, d.h. ihr Geburtsgewicht lag unter der 10. Perzentile entsprechend der Schwangerschaftswoche und des Geschlechtes (siehe Anhang: Kind).

Schwangerschaftswochen	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
> 37. SSW	9	15,00%
34. - 37. SSW	17	28,33%
28. - 33. SSW	22	36,67%
< 28. SSW	12	20,00%

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung: Schwangerschaftswochen

	Mittelwert +/- Std.	Minimum	Maximum
Gewicht (n=60) in g	1904,83 +/- 881,30	347	4100
Größe (n=57) in cm	42,60 +/- 6,28	27	54
Kopfumfang (n=38) in cm	29,83 +/- 5,05	18	36
pH (n=51)	7,19 +/- 0,18	6,66	7,38
BE (n=42) in mmol/l	- 5,53 +/- 7,43	- 27,9	+ 3
SSW (n=56) in Wochen	32,57 +/- 4,71	21	41

Tabelle 21: kindliche Daten bei Geburt

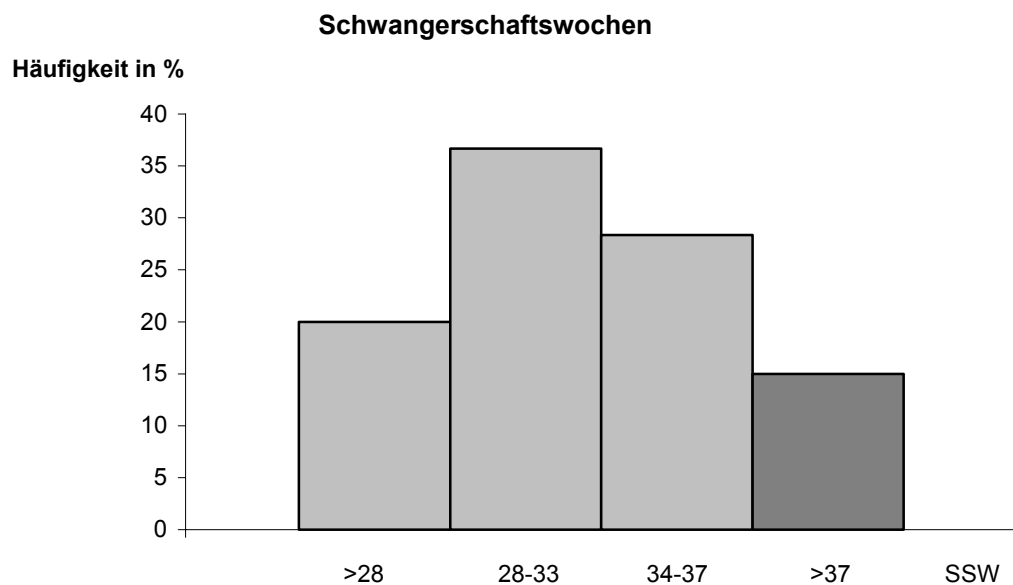


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung: Schwangerschaftswochen

n=59	Apgar 1'	Apgar 5'	Apgar 10'
8 -10 (lebensfrische Kinder)	16 (27,12%)	31 (52,54%)	42 (71,19%)
4 - 7 (mittelschwere Depression)	17 (28,81%)	19 (32,21%)	8 (13,56%)
0 - 3 (hochgradige Depression)*	26 (44,07%)	9 (15,25%)	9 (15,25%)

Tabelle 22: Apgar

*hierbei sind die Totgeburten mit inbegriffen

n=51	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
>7,3 (normal)	23	45,10%
7,20 -7,29 (leichte Azidose)	12	23,53%
7,10 – 7,19 (mittelgradige Azidose)	3	5,88%
7,00 – 7,09 (fortgeschrittene Azidose)	4	7,84%
< 7,00 (schwere Azidose)	9	17,65%

Tabelle 23: pH- Werte im Nabelarterienblut

Acht Kinder wurden tot geboren (Tab. 24), sechs von ihnen waren bereits bei Krankenhausaufnahme verstorben (fünfmal lag eine komplette Plazentalösung vor; eine Mutter hatte neben einer partiellen Lösung eine Präeklampsie und entwickelte postpartal ein HELLP-Syndrom). Zwei Mütter wurden zunächst wegen Blutungen stationär aufgenommen. Bei stabiler Kreislauftsituation und noch sehr unreifen Feten (23. SSW und 25. SSW) entschied man sich trotz retroplazentarem Hämatom vorerst zu konservativem Vorgehen. Im weiteren Verlauf kam es in beiden Fällen zu einer kompletten Lösung mit Versterben der Feten.

SSW	Gewicht	Geburtsmodus	Ausmaß der Lösung	bei Krankenhausaufnahme	Mutter
40	4100 g	Sectio	komplett	verstorben	-
34	2170 g	Sectio	komplett	verstorben	-
34	2250 g	Sectio	komplett	verstorben	beginnende DIC
27	548 g	vaginal	partiell	verstorben	Präeklampsie
25	545 g	Sectio	komplett	verstorben	präexistenter Hypertonus
25	500 g	Sectio	komplett	noch lebend	-
23	480 g	vaginal	komplett	noch lebend	-
21	347 g	vaginal	komplett	verstorben	-

* bei Aufnahme Blutdruck 140/105

Tabelle 24: Totgeburten

Ein Kind verstarb eine Stunde nach der Geburt aufgrund eines großen Halstumors (unreifes Teratom) mit Atembehinderung, nachdem es bei der Mutter nach Entlastungspunktion in der 34. SSW wegen eines Polyhydramnions zu einer VPL kam. Drei weitere Kinder starben im Neugeborenen- bzw. frühem Säuglingsalter wegen Hirnblutungen oder Hirnödemen (Tab. 25).

SSW	Gewicht	Ausmaß der Lösung	Geburtsmodus	Geburtsverlauf	Todesursache	Todeszeitpunkt
37	2860 g	partiell	Sectio	Asphyxie	Hirnödem	12.Tag
34	2630 g	partiell	Sectio	-	unreifes Teratom mit Atembehinderung	1. Stunde
30	1330 g	partiell	Sectio	Aufnahme-CTG hochpathologisch	Hirnblutung 4.Grades	7.Tag
26	930 g	komplett	Sectio	Gemini	Hirnblutung und Hirnödem	5.Woche

Tabelle 25: nach der Geburt verstorbene Kinder

45 Neugeborene kamen unreif zur Welt, immerhin 15 Neugeborene (25%) hatten alle Reifezeichen vorliegen. 44 Neugeborene mußten zur Behandlung bzw. zur Beobachtung in die Kinderklinik verlegt werden. Heute sind 34 Kinder normal entwickelt, vier

sind stark behindert, zwei motorisch retardiert, zwei leicht entwicklungsverzögert, ein Kind ist im Wachstums verzögert, drei sind sehr krankheitsanfällig und zwei haben bereits operierte Herzfehler. Von besonderen Vorkommnissen während der in allen diesen Fällen durchgeführten Kaiserschnitte wurde nicht berichtet und in den meisten Fällen lassen sich die Erkrankungen auf die Frühgeburtlichkeit zurückführen. Alle Neugeborene mußten zunächst in der Kinderklinik betreut werden.

Erkrankung	SSW	Gewicht	RDS-Prohylaxe	Ausmaß der Lösung	Besonderheiten
stark behindert	36	2380 g	nicht nötig	partiell	Mutter: vorz. Wehen und Blutungen, Prävia, Cervixinsuffizienz, SIH
stark behindert	32	1970 g	nein	partiell	-
stark behindert	26	1095 g	ja	Gemini: bei verstorbenem Bruder lag kompl. Lösung vor	Kind: Hirnblutung; Mutter: vorz. Wehen, BLS, Blutungen, Harnwegsinfekt
stark behindert	26	965 g	1.Dosis	partiell	Mutter: vorz. Wehen, BLS, Blutungen
motorisch retardiert	29	1650 g	nein	partiell	Mutter: Borreliose, vorz. Blutungen
motorisch retardiert	26	990 g	ja	partiell	Mutter: vorz. BLS, Blutungen
leicht entwicklungsverzögert	32	1490 g	nein	partiell	Mutter: vorz. Wehen
leicht entwicklungsverzögert	32	1570 g	1.Dosis	partiell	Mutter: vorz. Wehen
wachstumsverzögert	33	1620 g	1.Dosis	partiell	Mutter: vorz. BLS, Blutungen, IUGR
krankheitsanfällig (v.a. Atemwege)	32	1740 g	ja	partiell	Mutter: vorz. Wehen, BLS, Blutungen
krankheitsanfällig (v.a. Atemwege)	31	1200 g	ja	partiell	Mutter: vorz. Wehen, Plazentainsuffizienz, path. Doppler, IUGR, postpartal HELLP
krankheitsanfällig (v.a. Atemwege)	31	1730 g	ja	komplett	Mutter: vorz. BLS, Blutungen, Erkältung
Herzfehler (Pulmonalstenose)	37	2100 g	nicht nötig	partiell	Mutter: vorz. Wehen, Blutungen, path. Doppler
Herzfehler (Pulmonalstenose)	33	2240 g	ja	komplett	Mutter: vorz. Wehen, Cervixinsuffizienz, path. Doppler

Angaben der Mutter beziehen sich auf die Schwangerschaft, nicht auf die Geburt

Tabelle 26: erkrankte Kinder

In der folgenden Tabelle (Tab. 27) ist das Rauchverhalten der Mütter zum einen der Frühgeburtlichkeit und zum anderen der IUGR gegenübergestellt, wobei sich kein signifikanter Unterschied feststellen ließ ($p > 0,05$).

	Nichtraucher (n=36)	<10 Zigaretten/d (n=13)	> 10 Zigaretten/d (n=7)	Statistik
Schwangerschaftswochen				
> 37 SSW	7 (19,44%)	1 (7,69%)	1 (14,29%)	ns
34 - 37 SSW	10 (27,78%)	4 (30,77%)	2 (28,57%)	
28 - 33 SSW	11 (30,56%)	5 (38,46%)	4 (57,14%)	
< 28 SSW	8 (22,22%)	3 (23,08%)	0 (0%)	
Frühgeburt: ja (< 37 SSW)	29 (87,50%)	12 (92,31%)	6 (85,71%)	ns
nein	7 (12,50%)	1 (7,69%)	1 (14,29%)	
IUGR: ja (< 10. Perzentile)	6 (16,67%)	3 (23,08%)	0 (0%)	ns
nein	30 (83,33%)	10 (76,92%)	7 (100%)	

Tabelle 27: Frühgeburt, IUGR und Rauchverhalten

Nachfolgend ist die Größe der Plazentalösung dem Zustand der Neugeborenen und dem vaginalen Blutverlust der Mutter gegenübergestellt (Tab. 28). Während die Stärke der Blutung bzw. die Blutung an sich nicht mit der Größe der Lösung korrelierte, ergaben sich signifikante Differenzen des kindlichen Wohlbefindens zwischen den Fällen mit partieller und kompletter Lösung.

Es fällt auf, daß bei kompletter Plazentalösung mehr als die Hälfte der Kinder (53,85%) tot zur Welt kamen, während bei partieller Lösung nur ein Kind von 42 (2,33%) verstorben ist.

	partielle Lösung (n=43)	komplette Lösung (n=13)	Statistik
Blutung bei Geburt: nein	14 (32,56%)	3 (23,08%)	ns
periodenstark	3 (6,98%)	1 (7,69%)	
überperiodenstark	26 (60,46%)	9 (69,23%)	
Kind: lebend	42 (97,67%)	6 (46,15%)	p=5,285*10-5
tot	1 (2,33%)	7 (53,85%)	
Apgar 1': 8 - 10	16 (38,10%)	0 (0%)	p=1,666*10-4
4 - 7	14 (33,33%)	1 (7,69%)	
0 - 3	12 (28,57%)	12 (92,31%)	
n= 42			
Apgar 5': 8 - 10	26 (61,91%)	3 (23,08%)	p=5,039*10-4
4 - 7	14 (33,33%)	3 (23,08%)	
0 - 3	2 (4,76%)	7 (53,84%)	
n= 42			
Apgar 10': 8 - 10	34 (80,95%)	5 (38,46%)	p=4,990*10-4
4 - 7	6 (14,29%)	1 (7,69%)	
0 - 3	2 (4,76%)	7 (53,85%)	
n= 42			
pH: >7,3	22 (53,66%)	0 (0%)	p=0,0282
7,20 - 7,29	10 (24,39%)	2 (33,33%)	
7,10 - 7,19	1 (2,44%)	1 (16,66%)	
7,00 – 7,09	3 (7,32%)	1 (16,66%)	
< 7,00	5 (12,19%)	2 (33,33%)	
n= 41		n= 6	
BE: +/- 3 mmol/l	22 (64,71%)	0 (0%)	p=0,0063
< - 3	5 (14,71%)	3 (60,00%)	
< - 9	3 (8,82%)	0 (0%)	
< -15	4 (11,76%)	1 (20,00%)	
< -21	0 (0%)	0 (0%)	
< - 27	0 (0%)	1 (20,00%)	
	n= 34	n= 5	

Tabelle 28: Größe der Plazentalösung und Zustand der Neugeborenen

3.8 Schwangerschaftsverlauf in anderen Schwangerschaften

44 von den 56 Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung hatten weitere Schwangerschaften.

Vor der Index-Schwangerschaft waren 37 Frauen schwanger:

- 22 Frauen hatten mindesten eine Lebendgeburt
- 1 Frau hatte eine Totgeburt
- 16 Frauen hatten mindestens eine Fehlgeburt
- 4 Frauen hatten eine Frühgeburt und
- 1 Frau hatte vorher ein retroplazentares Hämatom.

Nach der Index-Schwangerschaft waren 24 Frauen noch einmal schwanger:

- 23 Frauen hatten mindesten eine Lebendgeburt
- 1 Frau hatte eine Totgeburt
- 7 Frauen hatten mindestens eine Fehlgeburt
- 5 Frauen hatten eine Frühgeburt und
- 2 Frauen hatten ein retroplazentares Hämatom und
- 2 Frauen eine weitere partielle Lösung

Insgesamt hatten 21 Frauen mindestens eine Fehlgeburt, zwei Frauen eine Totgeburt und acht Frauen eine Frühgeburt.

Da das retroplazentare Hämatom ebenfalls als Rezidiv gewertet werden kann, hatten fünf Frauen bezogen auf 44 Frauen mit weiteren Schwangerschaften (11,36%) wiederholt eine vorzeitige Plazentalösung (bezogen auf die gesamte Studiengruppe: 8,93%). Von den 34 Studienteilnehmerinnen, die vor der Index-Schwangerschaft kein lebendes Kind zur Welt gebracht hatten, beließen es 17 Frauen bei einem lebenden Kind aus der Schwangerschaft mit vorzeitiger Plazentalösung. Eine Frau, die aufgrund der VPL eine Totgeburt erlitt, beließ es bei dieser Schwangerschaft und ist somit kinderlos. 16 Frauen wagten eine erneute Schwangerschaft.

12 Frauen waren insgesamt nur einmal schwanger. Sechs Frauen hatten in ihren Schwangerschaften erhöhte Blutdruckwerte (eine Frau hatte eine essentielle Hypertonie, drei Frauen hatten eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie in der Index-Schwangerschaft und zwei weitere eine SIH in anderen Schwangerschaften). Eine

Plazentainsuffizienz wurde bei 13 Frauen dokumentiert. Neun davon hatten die Insuffizienz nur in der Schwangerschaft mit vorzeitiger Plazentalösung, drei nur in einer anderen Schwangerschaft und eine Frau hatte wiederholt eine Plazentainsuffizienz. Eine Placenta praevia hatten acht Frauen (sechs Frauen nur in Index-Schwangerschaft, eine nur in anderen und eine in mehreren Schwangerschaften).

	nur in Index-Schwangerschaft	nur in anderen Schwangerschaft	Index und andere Schwangerschaften
Hypertonie:			
essentielle Hypertonie	1	0	0
SIH	3	2	0
Plazentainsuffizienz	9	3	1
Placenta praevia	6	1	1

Tabelle 29: Hypertonie, Plazentainsuffizienz und Placenta praevia in Index- und andere Schwangerschaften

(siehe Anhang: Schwangerschaftsverlauf in anderen Schwangerschaften)

3.9 Familie

Die familiäre Vorgeschichte der 56 Studienteilnehmerinnen deckte bei 14 Frauen mütterliche Thrombosen auf (25%). Interessant war auch, daß unter acht Müttern, bei denen ebenfalls Schwangerschaftskomplikationen bekannt waren, zwei eine vorzeitige Plazentalösung hatten.

3.10 Diagnostik

Zur Thrombophiliediagnostik erfolgte zum einen eine routinemäßige Bestimmung der Blutgerinnung mit Thromboplastinzeit (TPZ), partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thrombinzeit (TZ). Zum anderen für die Thrombophiliediagnostik spezifisch wurden die MTHFR-Mutation, die Faktor V Leiden-Mutation und die Prothrombin-Mutation sowie die APC-Resistenz, Protein C, Protein S, Antithrombin III, t-PA, PAI-1, Fibrinogen, Antiphospholipidantikörper und Faktor VIII bestimmt. Zusätzlich wurde der PAI-4G/4G-Polymorphismus untersucht.

3.10.1 Routine – Blutgerinnung

Die Thromboplastinzeit lag bei allen Studienteilnehmerinnen im Normalbereich zwischen 70-130%. Eine partielle Thromboplastinzeit unter 28 Sekunden gilt als auffällig und war bei 10 Frauen (17,86%) verkürzt. Eine Thrombinzeit unter 14 Sekunden kann auf eine beschleunigt ablaufende Blutgerinnung hindeuten und fand sich in fünf Fällen (8,93%). Sowohl bei der PTT als auch bei der TZ fiel auf, dass sich ein Großteil der Frauen im unteren Referenzbereich befand.

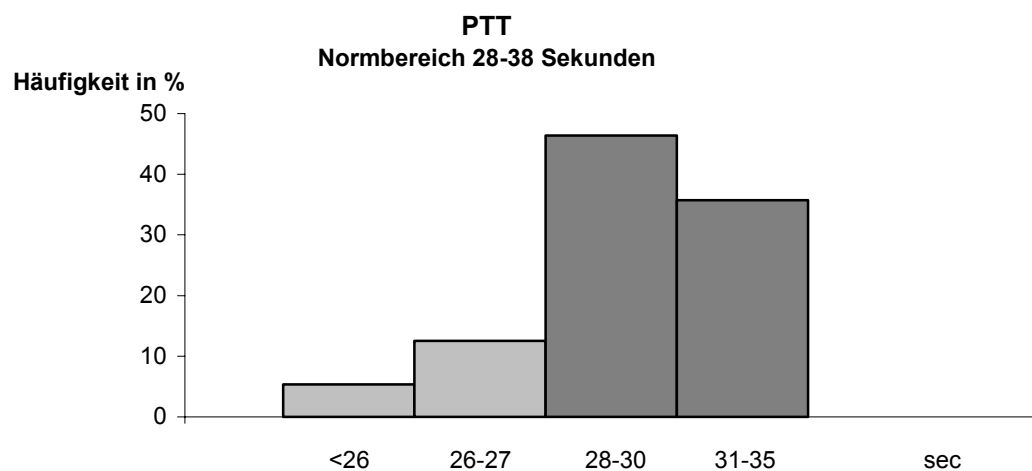


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung: PTT

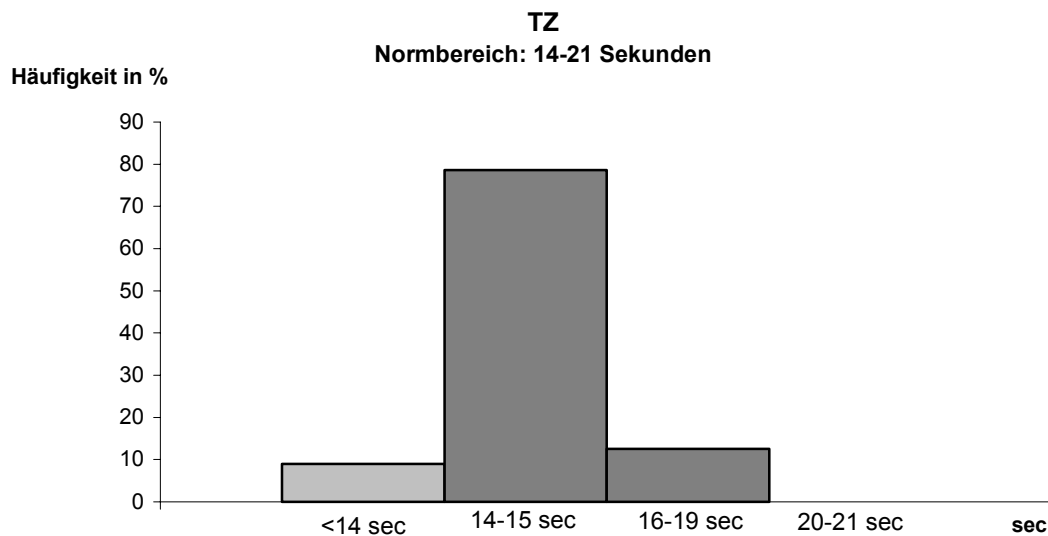


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung: TZ

3.10.2 Spezielle Thrombophiliediagnostik

3.10.2.1 Plasmatische Thrombophiliediagnostik

Eine unter 70% erniedrigte Protein S-Konzentration konnte bei 13 Frauen (23,21%) festgestellt werden. Sie lagen damit unterhalb des Referenzbereichs von 70-130%, der vom Zentrallabor der RWTH angegeben wurde, und hatten somit einen Protein S-Mangel. Allerdings lagen die meisten Studienteilnehmerinnen nur knapp unter dem Normbereich, nur zwei Frauen (3,57%) lagen unter 50%. Sowohl ein erhöhter PAI 1-Spiegel als auch eine erhöhte Fibrinogenkonzentration konnten jeweils bei einer Frau (je 1,79%) gefunden werden. Bei 26 Frauen (46,43%) lag der PAI 1-Spiegel sogar unterhalb des Normbereichs und könnte bei Persistenz auf einen echten PAI 1-Mangel hindeuten. Eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität über 150% fand sich bei 23 Frauen (41,07%). Sieben Frauen hatten eine APC-Ratio $<2,0$ und wurden auf Faktor V Leiden-Mutation untersucht. Antiphospholipidantikörper konnten ebenfalls bei sieben Frauen nachgewiesen werden, davon hatten sechs Lupusantikoagulans und zwei Anticardiolipinantikörper.

Cardiolipinantikörper		2
-----------------------	--	---

Lupusantikoagulansantikörper		6
Lupusantikoagulans	RVVT-Screening auffällig	9
	RVVT-Bestätigungstest	5
Lupusantikoagulans	Lupus-aPTT-Screening auffällig	13
	Lupus-aPTT-Bestätigungstest	2
Lupusantikoagulans	Kaolin-Clotting-Time auffällig	3
	KCT-Index	negativ

Tabelle 30: Antiphospholipidantikörper

Keine Frau der Studiengruppe hatte einen Antithrombin III-, Protein C- oder t-PA-Mangel.

	Studie n=56	Angaben aus der Literatur in Normalbevölkerung
AT III-Mangel	0 (0%)	0,02-0,17%
Protein C-Mangel	0 (0%)	0,14-0,3%
Protein S-Mangel	13 (23,21%)	0,2-2,0%
APC-Resistenz	7 (12,50%)	3-7%
Faktor VIII >150%	23 (41,07%)	11%
Antiphospholipidantikörper	7 (12,50%)	1-5%
- Anticardiolipinantikörper	2 (3,57%)	1-5%
- Lupusantikoagulans	6 (10,71%)	1-5%
t-PA- Mangel	0 (0%)	-
PAI 1-Erhöhung	1 (1,79%)	-
Fibrinogen-Erhöhung	1 (1,79%)	-

Tabelle 31: plasmatische Thrombophiliediagnostik

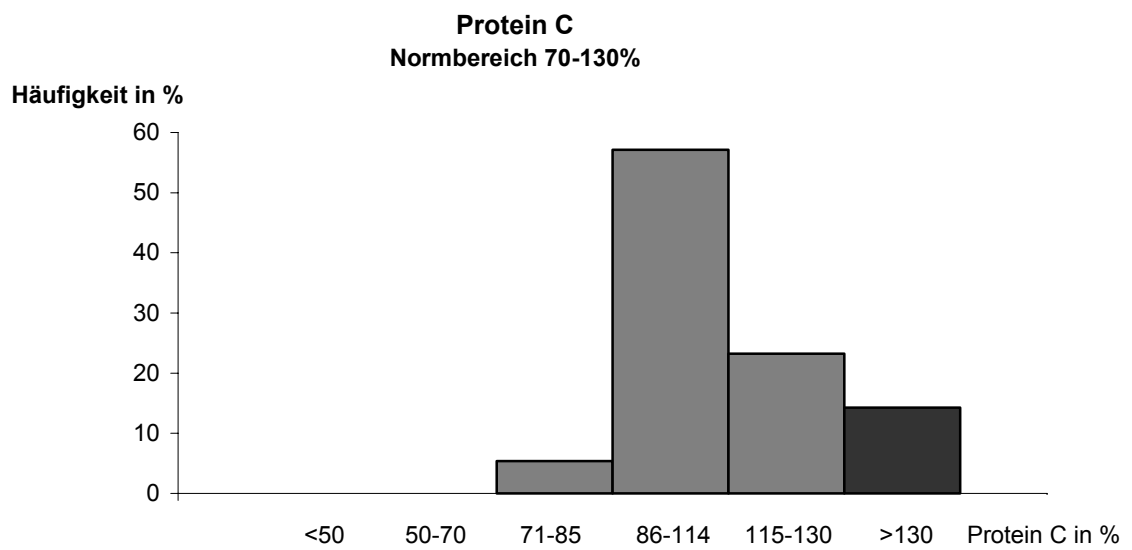


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung: Protein C

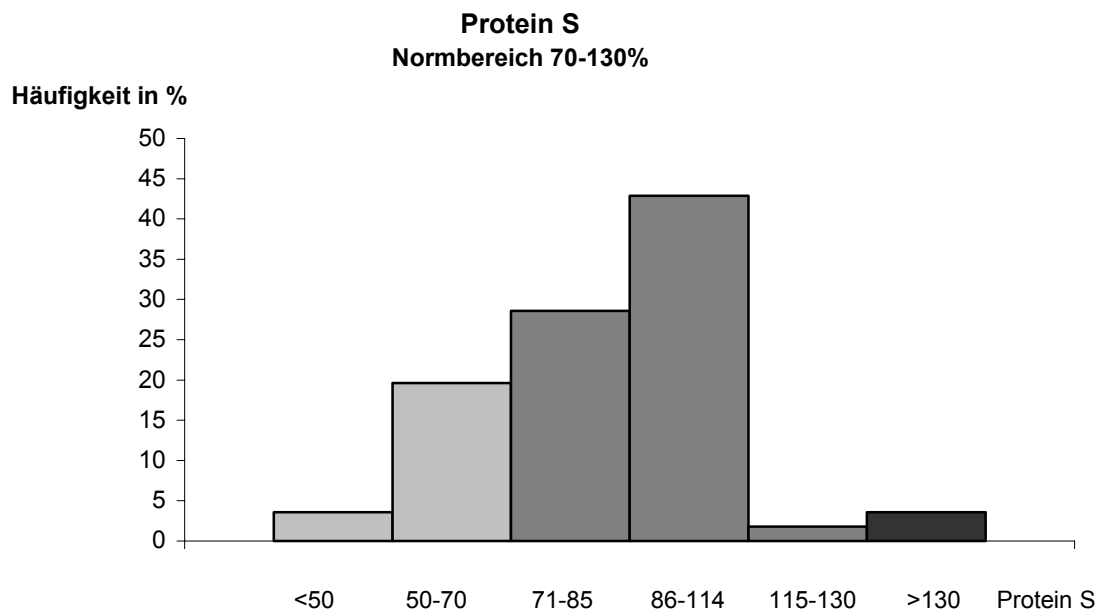


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung: Protein S

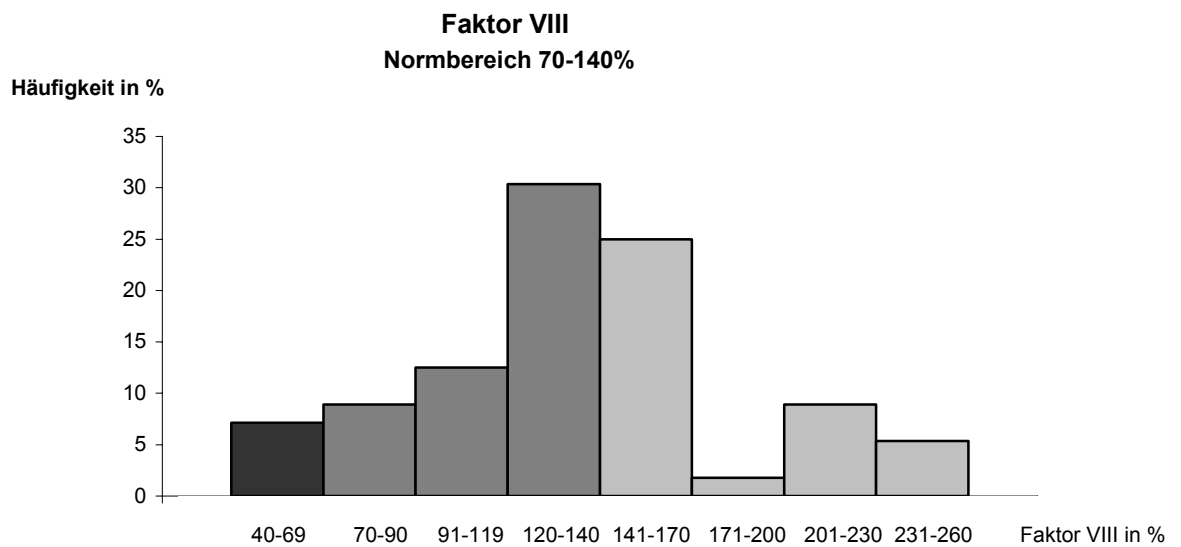


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung: Faktor VIII-Aktivität

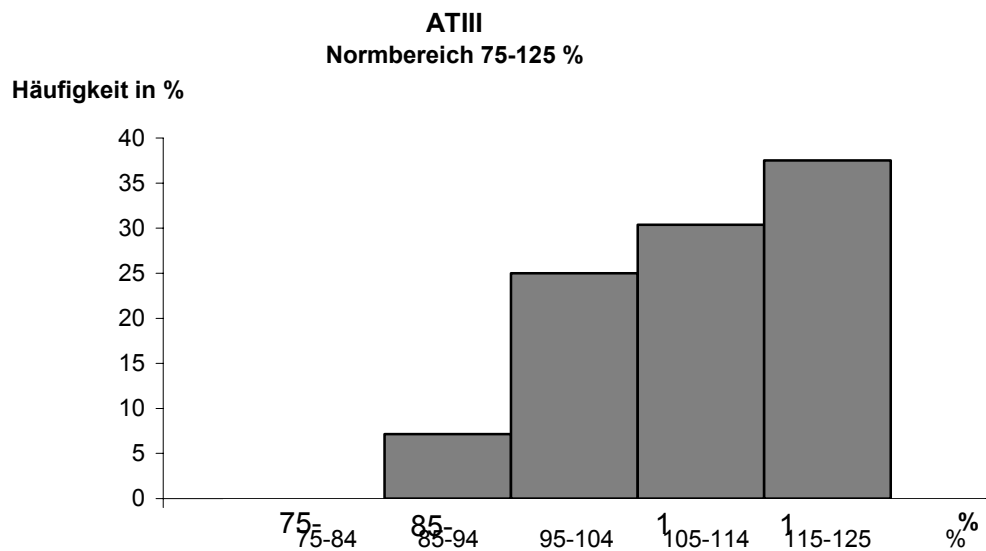


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung: AT III

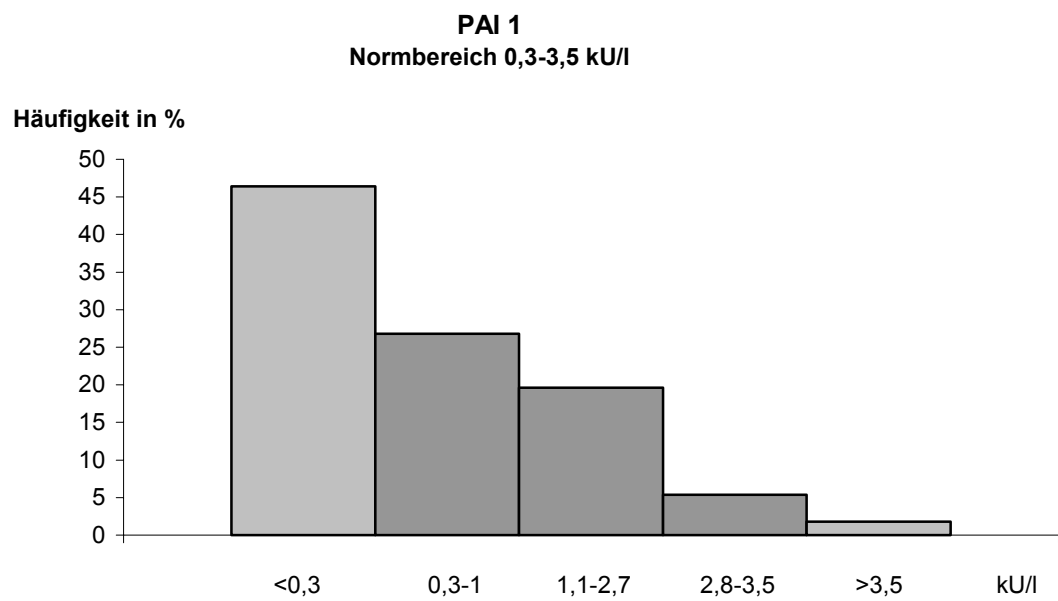


Abbildung 9: PAI 1

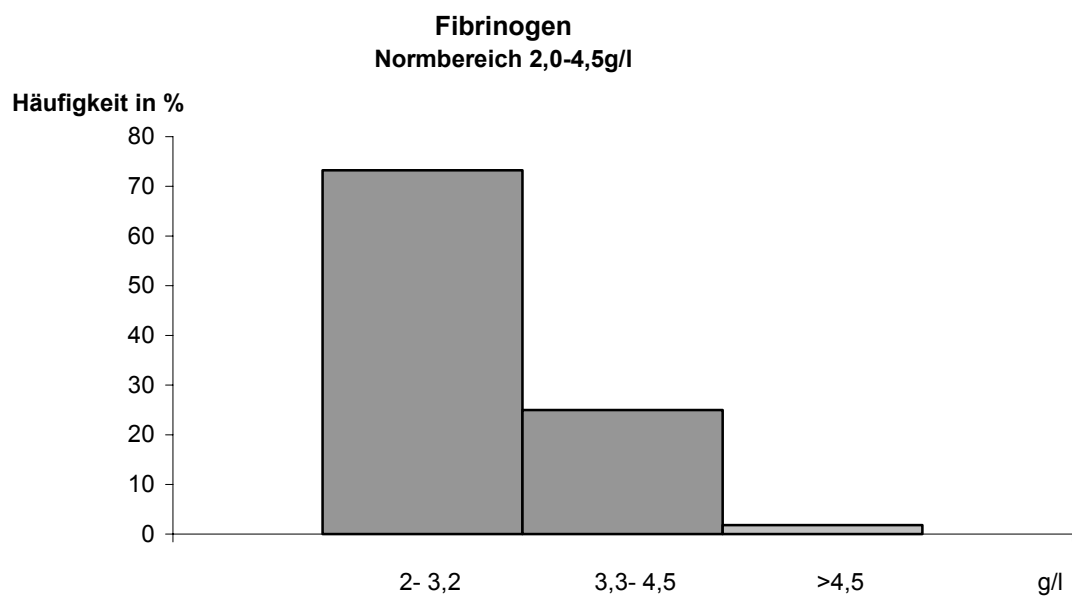


Abbildung 10: Fibrinogen

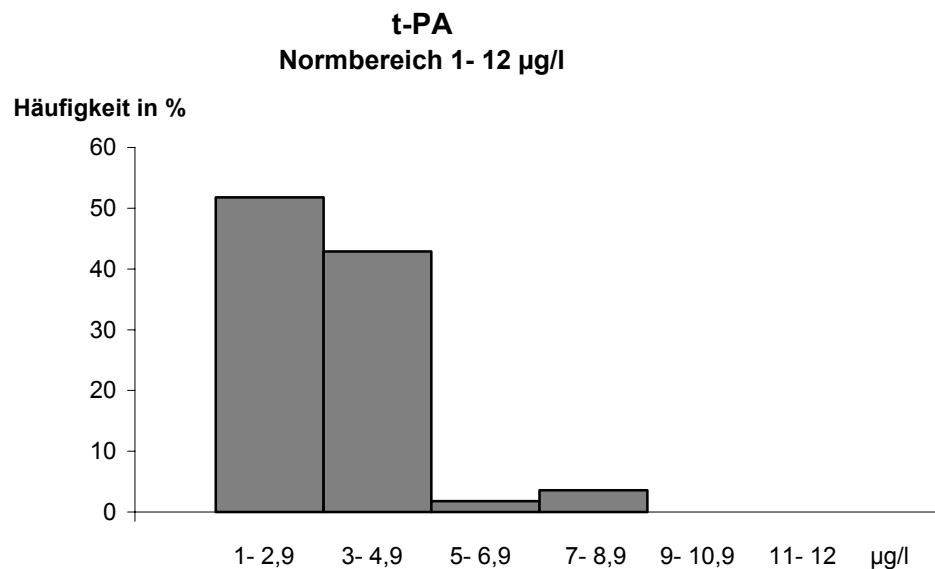


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung: t -PA

Verglichen mit Angaben aus der Normalbevölkerung fanden sich in der Studie häufiger ein Protein S-Mangel (23,21% in der Studie vs 0,2-2% in der Normalbevölkerung), eine APC-Resistenz (12,5% vs 3-7%), eine Faktor VIII-Aktivität >150% (41,07% vs 11%) und Antiphospholipidantikörper (12,5% vs 1-5%), vor allem Lupusantikoagulans (10,71% vs 1-5%). Ein AT III- sowie Protein C-Mangel, die beide in der Normalbevölkerung relativ selten vorkommen (AT III-Mangel: 0,02-0,17%; Protein C-Mangel: 0,14-0,3%), konnten in der vorliegenden Studie nicht gefunden werden. Häufigkeitsangaben über t-PA-Mangel, eine PAI 1- und Fibrinogenerhöhung in der allgemeinen Bevölkerung waren nicht bekannt.

Über die Signifikanz dieser Ergebnisse ließ sich keine Aussage treffen.

n=56	Einheiten	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
aPTT	sec	29,53	2,31	23,00	33,00
TZ	sec	14,59	0,91	13,00	17,00
AT III	%	109,34	9,14	93,00	120,00
Protein C	%	109,16	17,80	80,00	140,00
Protein S	%	85,45	21,57	32,00	140,00
PAI 1	kU/l	0,78	0,94	0,10	3,90
t-PA	µg/l	3,06	1,40	1,00	8,40
Fibrinogen	g/l	2,94	0,59	2,00	4,70
Faktor VIII	%	141,57	48,59	47,00	250,00

Tabelle 32: statistische Daten zur plasmatischen Thrombophiliediagnostik (Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum)

3.10.2.2 Genetische Untersuchungen

Sieben Frauen (12,5%) wiesen eine APC-Resistenz auf und wurden auf Faktor V Leiden-Mutation untersucht. Sie waren alle heterozygot für die Mutation, Homozygotie trat nicht auf. Auch die Prothrombin-Mutation trat nur in heterozygoter Form auf und ließ sich bei vier Frauen (7,14%) nachweisen. Die MTHFR-Mutation trat zweimal in homozygoter (3,57%) und 30mal in heterozygoter (53,57%) Form auf. Bei den homozygoten Genträgerinnen wurde zu späterem Zeitpunkt der Plasmahomocysteinwert bestimmt, der in beiden Fällen im Normbereich lag.

Unter den Polymorphismen des PAI 1-Gens kam der 4G/4G-Genotyp 19mal (33,93%), der 4G/5G-Genotyp 27mal (48,21%) und der 5G/5G-Genotyp 10mal (17,86%) vor.

Die Allelfrequenz für das Allel (Gln) bei der Faktor V Leiden-Mutation (Arg506Gln) war in der Studiengruppe 6,25% und in der Kontrollgruppe 2,55%; alle waren heterozygote Genträgerinnen. Der Vergleich der Genotypfrequenzen zwischen Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung und gesunden Kontrollpersonen ergab einen p-Wert von 0,1868, eine Odds Ratio (OR) von 2,6571 und ein 95% Konfidenzintervall (CI) von 0,8014-8,8104. Demzufolge bestand zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter

Unterschied. Es lässt sich jedoch ein erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung bei Trägerinnen der Faktor V Leiden-Mutation vermuten, da die Odds Ratio 2,6571 war.

Im Vergleich der 677TT Genotypfrequenzen im MTHFR-Gen mit der Summe der Genotypfrequenzen von 677CT und 677CC zwischen den Studienteilnehmerinnen und den Kontrollpersonen konnte mittels Fisher's exact Test ein signifikanter Unterschied der homozygoten Genotyphäufigkeit 677TT deutlich gemacht werden ($p=0,0153$; OR 0,1579; 95% CI 0,0353-0,7056). Die homozygote MTHFR C677T-Mutation kam signifikant häufiger in der Kontrollgruppe vor und könnte somit für Schwangere eher einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer vorzeitigen Plazentalösung haben. Die Allelfrequenz für das Allel (T) war in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander verschieden (Allelfrequenz der Studiengruppe: 30,36%; der Kontrollgruppe: 38,0%; $p=0,8853$; OR 1,0058; 95% CI 0,5194-1,9480).

Bei der Prothrombin G20210A-Mutation gab es, wie bei der Faktor V Leiden-Mutation, nur heterozygote Genträgerinnen. Die Allelfrequenz für das Allel (A) war unter den Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung 3,57% und unter den Kontrollpersonen 3,54% ($p=1,000$; OR 1,0110; 95% CI 0,2826-3,6169). Folglich war keine Assoziation der Prothrombin-Mutation zur vorzeitigen Plazentalösung nachzuweisen.

Der Vergleich der 4G/4G Genotypfrequenzen im PAI 1-Gen mit der Summe der Genotypfrequenzen von 4G/5G und 5G/5G konnte keine signifikanten Differenzen in den beiden Gruppen erbringen ($p=0,9833$; OR 1,0723; 95% CI 0,539-2,1333). Das 4G-Allel wurde bei 58,04% der Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung und bei 52,86% der Kontrollpersonen entdeckt, was ebenfalls in der Allelhäufigkeit keinen signifikanten Unterschied erbrachte ($p=0,2917$; OR 1,6727; 95% CI 0,7447-3,757).

In der Studiengruppe hatten insgesamt 13 Frauen (23,21%) eine Genmutation (MTHFR-, Prothrombin- oder Faktor V Leiden-Mutation). Unter Mitberücksichtigung des PAI 1-Genpolymorphismus waren es 26 Frauen (46,43%) mit mindestens einer Mutation. Kombinationen traten nur mit der 4G/4G-Variante des PAI 1-Gens auf. In einem Fall war die 4G/4G-Variante mit der Prothrombin-Mutation kombiniert, in zwei Fällen mit einer homozygoten MTHFR-Mutation und dreimal trat sie gemeinsam mit der Faktor V Leiden-Mutation auf.

	Studie	Kontrolle	Literatur
MTHFR-Mutation	n=56	n=100	
homozygot	2 (3,57%)	19 (19%)	6-12%
heterozygot	30 (53,57%)	38 (38%)	40%
Faktor V-Leiden-Mutation	n=56	n=98	
homozygot	0 (0%)	0 (0%)	
heterozygot	7 (12,5%)	5 (5,1%)	(3-6%)
Prothrombin-Mutation	n=56	n=99	
homozygot	0 (0%)	0 (0%)	
heterozygot	4 (7,14%)	7 (7,1%)	(1-4%)
PAI 1-Gen-Polymorphismus	n=56	n=105	
4G/4G	19 (33,93%)	34 (32,38%)	20%
4G/5G	27 (48,21%)	43 (40,95%)	40%
5G/5G	10 (17,86%)	28 (26,67%)	37%

Tabelle 33: Vergleich der Genmutationen

Gruppe	Anzahl	Heterozygot	Homozygot	Allelfrequenz
Vorzeitige Plazentalösung:				
Faktor V Leiden-Mutation	56	7	0	6,25%
Prothrombin-Mutation	56	4	0	3,57%
MTHFR-Mutation	56	30	2	30,36%
PAI 4G/4G-Polymorphismus	56	27	19	58,04%
Kontrolle:				
Faktor V Leiden-Mutation	98	5	0	2,55%
Prothrombin-Mutation	99	7	0	3,54%
MTHFR-Mutation	100	38	19	38,00%
PAI 4G/4G-Polymorphismus	105	43	34	52,90%

Tabelle 34: Allelfrequenzen

Obwohl sich zwischen Studiengruppe und Kontrollgruppe bezüglich Faktor V Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation und PAI 4G/4G-Polymorphismus keine signifikanten Unterschiede ergaben, die auf eine mögliche Assoziation zwischen den betreffenden Genmutationen und einer vorzeitigen Plazentalösung hindeuten könnten, kamen die

Mutationen doch häufiger bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung als für die Allgemeinbevölkerung (Angaben aus der Literatur, Tab. 33) beschrieben vor. Für die MTHFR-Mutation zeigte sich auch im Vergleich zur Normalbevölkerung ein selteneres Auftreten der homozygoten Variante bei den 56 untersuchten Frauen.

Bei den Betrachtungen, ob bei der Diagnostik ein positives oder negatives Thrombophiliescreening zu finden war, wurde der PAI 4G/4G-Polymorphismus nicht beachtet. Insgesamt fanden sich bei 25 der 56 Frauen (44,64%) Auffälligkeiten im Thrombophiliescreening (ohne Faktor VIII-Erhöhung). Schließt man eine vermehrte Faktor VIII-Aktivität mit ein, waren es sogar 40 von den 56 Frauen (71,43%) mit Auffälligkeiten.

Acht von 25 Frauen (32%) hatten mehr als einen thrombophilen Defekt; bzw. 14 von 40 (35%), wenn die Faktor VIII-Aktivität mit berücksichtigt wurde.

n=8	absolute Häufigkeit (rel. Häufigkeit)
FV-Leiden + Cardiolipin-AK	1 (12,5%)
FV-Leiden + Prot.S-Mangel	1 (12,5%)
FV-Leiden + Prot.S-Mangel + LA	1 (12,5%)
Prothrombin-M. + Prot.S-Mangel	1 (12,5%)
Prothrombin-M. + Prot.S-Mangel + Cardiolipin-AK + LA	1 (12,5%)
Prot.S-Mangel + PAI 1-Erhöhung	1 (12,5%)
Prot.S-Mangel + LA	1 (12,5%)
Fibrinogenerhöhung + LA	1 (12,5%)

Tabelle 35: thrombophile Kombinationen ohne Faktor VIII-Erhöhung

n=14	absolute Häufigkeit (rel. Häufigkeit)
FV-Leiden + Cardiolipin-AK	1 (7,14%)
FV-Leiden + Prot.S-Mangel	1 (7,14%)
FV-Leiden + Prot.S-Mangel + LA	1 (7,14%)
Prothrombin-M. + Prot.S-Mangel	1 (7,14%)
Prothrombin-M. + Prot.S-Mangel + Cardiolipin-AK + LA + FVIII ↑	1 (7,14%)
Prot.S-Mangel + PAI 1-Erhöhung + FVIII ↑	1 (7,14%)
Prot.S-Mangel + LA	1 (7,14%)
Fibrinogenerhöhung + LA	1 (7,14%)
MTHRF + FVIII ↑	1 (7,14%)
Prot.S-Mangel + FVIII ↑	5 (35,74%)

Tabelle 36: thrombophile Kombinationen mit Faktor VIII-Erhöhung

Unter den 19 Trägerinnen des PAI 4G/4G-Polymorphismus traten in 14 Fällen andere thrombophile Faktoren kombiniert auf (Tab. 37). Nimmt man nun alle untersuchten Faktoren zusammen, so konnte bei 45 Frauen (80,36%) mindestens eine Veränderung im Thrombophiliescreening gefunden werden (20 Frauen mit kombinierten Defekten).

n=14	absolute Häufigkeit (rel. Häufigkeit)
LA	1 (7,14%)
FV-Leiden	2 (14,29%)
FV-Leiden + Prot.S-Mangel + LA	1 (7,14%)
Prot.S-Mangel + FVIII ↑	4 (28,58%)
FVIII ↑	2 (14,29%)
MTHFR	1 (7,14%)
MTHRF + FVIII ↑	1 (7,14%)
Prothrombin-M. + Prot.S-Mangel + Cardiolipin-AK + LA + FVIII ↑	1 (7,14%)
Fibrinogenerhöhung + LA	1 (7,14%)

Tabelle 37: Kombinationen mit dem PAI 4G/4G-Polymorphismus

Der PAI 4G/4G-Polymorphismus soll mit erhöhten PAI 1-Plasmaspiegeln einhergehen. In dieser Studie fanden sich allerdings die höchsten PAI 1-Werte unter den heterozygoten 4G/5G-Trägerinnen. Die Unterschiede der Mittelwerte der drei möglichen Genotypen waren gering, jedoch hatten sowohl 4G/4G- als auch 4G/5G-Trägerinnen höhere Maximalwerte und eine größere Streubreite.

PAI 1 [kU/l]	PAI 4G/4G	PAI 4G/5G	PAI 5G/5G
Mittelwert	0,69	0,96	0,47
Standardabweichung	+/- 0,85	+/- 1,12	+/- 0,42
Median	0,2	0,6	0,35
Minimum	0,1	0,1	0,1
Maximum	3,2	3,9	1,2
25% Quartil	0,1	0,1	0,1
75% Quartil	1,1	1,6	0,7

Tabelle 38: statistische Daten zu PAI 1-Plasmawerten im Vergleich mit den drei Varianten des PAI 1-Gens

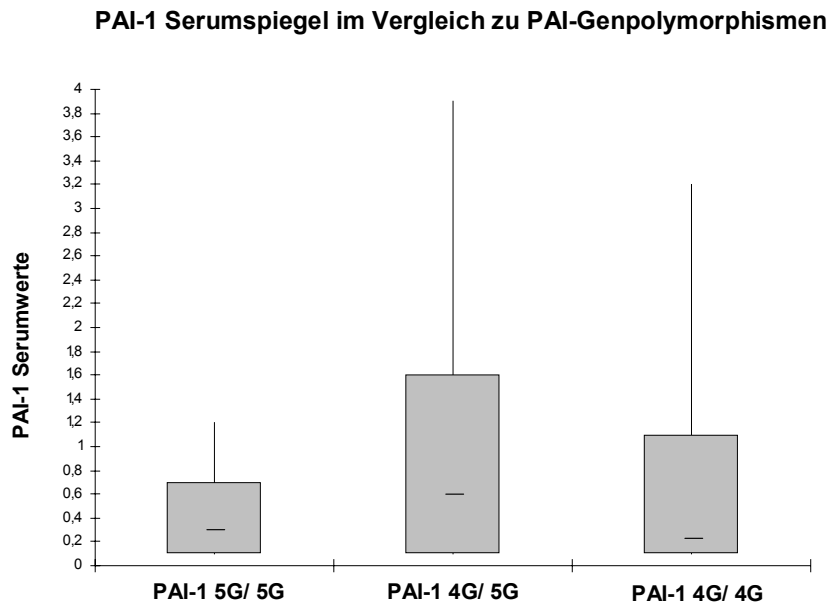


Abbildung 12:PAI 1-Plasmaspiegel im Vergleich zu den PAI-Genpolymorphismen

Da außer bei den Mutationsuntersuchungen keine Kontrollgruppe zum Vergleich vorhanden war, ließ sich keine Aussage zur Signifikanz der Ergebnisse treffen.

Aussagen zur Signifikanz ließen sich innerhalb der Studiengruppe zwischen verschiedenen Untergruppen machen. Allerdings war dabei zu beachten, daß die Untergruppen zum einen sehr klein waren und zum anderen es sich schon um ein selektiertes Patientengut handelte.

So wurden z.B. Frauen, die in ihrer eigenen Vorgeschichte oder in der Familie thromboembolische Komplikationen aufzuweisen hatten, den Frauen ohne eigene oder familiäre Thrombosevorgeschichte gegenübergestellt und es wurde geprüft, ob Differenzen zwischen der Häufigkeit von Auffälligkeiten im Thrombophilie-Screening (ohne/mit Faktor VIII) und von Auffälligkeiten der einzelnen Laborparameter bestanden (siehe Anhang: Diagnostik).

4 Diskussion

4.1 Beschreibung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

Die Inzidenz der vorzeitigen Plazentalösung im Aachener Universitätsklinikum betrug für die Jahre von 1994 bis 2001 1,12% (82 Fälle mit VPL bezogen auf 7303 Geburten), was mit angegebenen Inzidenzen aus der Literatur übereinstimmt. Das Wiederholungsrisiko war, bezogen auf die 44 Frauen mit weiteren Schwangerschaften, 11,36% und, bezogen auf alle 56 Studienteilnehmerinnen, 8,93%. Keine der Mütter war an den Folgen der VPL verstorben, die perinatale Mortalität, nach Definition von Totgeburt über 500 g und Tot in den ersten sieben Tagen, lag bei 15% (9/60) und damit eher im unteren Bereich verglichen mit anderen Angaben aus der Literatur (10-50%). Die relativ niedrige perinatale Mortalität für die doch sehr gravierende Schwangerschaftskomplikation der VPL war sicher mit auf die hohe Sectiorate von 94,64% zurückzuführen. Ein Großteil der Frauen wies mindestens einen der vielen Risikofaktoren auf, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer VPL einhergehen sollen. Da diese Risikofaktoren jedoch meist sehr unspezifisch sind, ließ man ihnen nicht sehr häufig die eventuell notwendige Aufmerksamkeit zukommen. Immerhin 40 Frauen (71,43%) beschrieben ihre Schwangerschaft subjektiv als unkompliziert. Häufigste Risikofaktoren waren vorzeitige Wehentätigkeit, Multiparität, männliches Geschlecht des Kindes, Blutungen in der Frühschwangerschaft, Rauchverhalten der Mütter, vorherige Fehlgeburten und Uterusoperationen. Wie auch u.a. bei Ananth et al. [5] und Williams et al. [8], die eine leichte Prädominanz der VPL bei männlichem Geschlecht fanden (ca. 54%), waren auch in dieser Studie etwas häufiger Frauen betroffen, die einen Jungen erwarteten (56,67%). Bei den vier Zwillingschwangerschaften war nicht die Geburt des ersten Kindes Auslöser für die VPL. Zehn Frauen blieben während der Lösung der Plazenta symptomlos, die anderen 46 Frauen zeigten mehr oder weniger die typischen Symptome wie Blutungen, abdominale Schmerzen und brettharten Uterus sowie Veränderungen des kindlichen Wohlbefindens. Zwei Frauen erlitten eine disseminierende intravasale Gerinnung, sechs weitere einen Couvelaire-Uterus, der sich jedoch in allen Fällen konservativ behandeln ließ. Das kindliche Wohlbefinden war insbesondere von der Größe der Lösung abhängig und signifikant schlechter bei kompletter Lösung. In 85% der Fälle kamen

die Kinder vor der abgeschlossenen 37. SSW zur Welt und waren somit definitionsgemäß Frühgeburten. Bei neun Neugeborenen lag bei Geburt eine SGA vor.

Die Thrombophiliediagnostik der 56 Frauen, die sich an der Studie zur Ermittlung eines möglichen Zusammenhangs zwischen vorzeitiger Plazentalösung und Thrombophilie beteiligten, zeigte in 44,64% (25 Frauen) Auffälligkeiten. Wurde eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität miteingeschlossen, war das Thrombophiliescreening bei 40 Frauen (71,43%) auffällig; unter Mitberücksichtigung des PAI 4G/4G-Polymorphismus fanden sich letztendlich bei 45 Frauen (80,36%) Veränderungen. Verglichen mit der Normalbevölkerung (Angaben aus der Literatur) fanden sich in der vorliegenden Studie häufiger ein Protein S-Mangel (23,21% vs 0,2-2%), eine APC-Resistenz (12,50% vs 3-7%), Antiphospholipidantikörper (12,50% vs 1-5%), darunter v.a. vermehrt Lupusantikoagulans (10,71% vs 1-5%) und eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität (41,07% vs 11%). Bei den genetischen Untersuchungen zeigte sich ein vermehrtes Auftreten der Faktor V Leiden-Mutation (12,50% vs 3-6%), der Prothrombin-Mutation (7,14% vs 1-4%) und des PAI 4G/4G-Polymorphismus (33,93% vs 20%). Die MTHFR-Mutation kam in der Studiengruppe seltener, als für die Normalbevölkerung angegeben, vor (3,57% vs 6-12%). Während sich für die genetischen Untersuchungen Unterschiede zwischen den Studienteilnehmerinnen und der Normalbevölkerung ergaben, konnte verglichen mit einer Kontrollgruppe von Personen mit unkomplizierten Schwangerschaftsverläufen, lediglich für die MTHFR-Mutation eine Signifikanz ermittelt werden. Die Faktor V Leiden-Mutation kam in der Kontrollgruppe in 5,10% der Fälle vor, was zwar in Bezug zur Studiengruppe kein signifikantes Ergebnis war, aber dennoch eine Odds Ratio von 2,6571 ergab. Die Prothrombin-Mutation kam bei 7,10% der Kontrollpersonen vor (OR 1,0110) und die 4G/4G-Variante des PAI 1-Gens fand sich in 32,38% (OR 1,0723). Die Häufigkeit der MTHFR-Mutation dagegen war sowohl für die Normalbevölkerung höher angegeben (6-12%) als auch in der Kontrollgruppe vermehrt vertreten (19%). Es zeigte sich in der Studiengruppe ein signifikant selteneres Auftreten der MTHFR-Mutation (OR 0.1579) und damit eventuell ein protektiver Effekt für die Entwicklung einer VPL.

Der hypofibrinolytische 4G/4G-Polymorphismus des PAI 1-Gens ging nicht mit den höchsten PAI 1-Plasmawerten einher. Die höchsten PAI 1-Werte fanden sich bei den

heterozygoten 4G/5G-Trägerinnen. Jedoch waren, verglichen zu der 5G/5G-Variante, bei der 4G/5G- und der 4G/4G-Mutation die Maximalwerte deutlich höher.

Kupferminc et al. [70], die in einer Studie unter anderem 20 Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung untersuchten, fanden in 70% der Fälle eine positive Thrombophiliediagnostik, wobei Fibrinogen, t-PA, PAI 1, Homocystein und Faktor VIII nicht bestimmt wurden. De Vries et al. [42] stellten bei 65% der 31 Frauen mit VPL Auffälligkeiten im Thrombophiliescreening fest, untersuchten dabei nicht die MTHFR-Mutation, die Prothrombin-Mutation, t-PA, PAI 1, Fibrinogen und die Faktor VIII-Aktivität. Als eine von wenigen Arbeitsgruppen publizierten sie genaue Angaben über die Häufigkeiten eines Protein S-, Protein C-, AT III-Mangels sowie eine APC-Resistenz, von Antiphospholipidantikörpern und einer Hyperhomocysteinämie bei VPL und verglichen ihre Ergebnisse ebenfalls mit Angaben aus der Literatur (Tab. 39).

Ein Vergleich der drei Studien war schwierig zu vollziehen, da es sich nur um relativ kleine Studienkollektive handelte. Es zeigten sich jedoch ähnlich hohe Ergebnisse für einen Protein S-Mangel in der vorliegenden Studie und der Studie von de Vries et al. [42]. Wiener-Megnagi et al. [83] verglichen 27 Frauen mit VPL mit 29 gesunden Kontrollpersonen und konnten ein signifikant häufigeres Vorkommen einer APC-Ratio $\leq 2,5$ in der Studiengruppe finden (17/27 vs 5/29).

Über Häufigkeiten einer erhöhten Faktor VIII-Aktivität bei Frauen mit VPL lagen derzeit noch keine Ergebnisse aus anderen Studien vor. Ebenso wurde noch in keiner anderen Studie über vorzeitige Plazentalösung von Auffälligkeiten von t-PA, PAI 1 oder Fibrinogen berichtet, auch zu Häufigkeiten in der Normalbevölkerung ließen sich keine Zahlen finden.

	vorliegende Studie (n=56)	de Vries et al. [42] (n=31)	Wiener-Megnagi et al. [83] (n=27)
Protein S-Mangel	13 (23,21%)	9 (29,03%)	0 (0%)
Protein C-Mangel	0 (0%)	3 (9,68%)	0 (0%)
AT III-Mangel	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,70%)
APC-Resistenz	7 (12,50%)	1/17 (5,88%)	17 (62,96%)*
Lupusantikoagulans	6 (10,71%)	1 (3,23%)	0 (0%)
Anticardiolipinantikörper	2 (3,57%)	2 (6,45%)	4 (14,81%)
Hyperhomocysteinämie	0 (0%)**	8 (25,81%)	-

*gingen von APC-Ratio $\leq 2,5$ aus, vorliegende Studie und de Vries et al. von APC-Ratio $< 2,0$

** Homocystein ist nur bei den zwei Frauen mit homozygoter MTHFR-Mutation bestimmt worden

Tabelle 39: Vergleich plasmatischer Thrombophiliediagnostiken.

Zu den thrombophilen Genmutationen bei vorzeitiger Plazentalösung gab es einige Vergleichsstudien. In einer Studie von Kupferminc et al. [70] hatten 20 Frauen mit VPL in 60% entweder eine Faktor V Leiden-, eine Prothrombin- oder eine homozygote MTHFR-C677T-Mutation; in der vorliegenden Studie konnte nur in 13 Fällen (23,21%) eine dieser Mutationen gefunden werden. Während Kupferminc et al. [70], Facchinetti et al. [81] und Wiener-Megnagi et al. [83] einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer VPL und einer Faktor V Leiden-Mutation veröffentlichten, konnten Procházka et al. [84], Alfircic et al. [85] und die hier präsentierte Studie dies nicht bestätigen.

Faktor V Leiden-Mutation	VPL	Kontrolle	OR (95% CI)
aktuelle Studie	7/56 12,50%	5/98 5,10%	2,7 (0,8-8,8)
Kupfermanc et al. [70]	5/20 25%	7/110 6%	4,9 (1,4-17,4)
Facchinetti et al. [81]	11/50 22%	3/100 3%	9,12 (2,18-31,7)
Wiener-Megnagi et al. [83]	8/27 29,6%	1/29 3,4%	11,8 (1,4-102)
Procházka et al. [84]	16/102 15,7%	255/2371 10,8%	1,5 (0,9-2,6)
Alfirevic et al. [85]	0/23 0%	3/44 6,8%	ns

Tabelle 40: Vergleich der Faktor V Leiden-Mutation bei VPL

Für die Prothrombin-Mutation konnten Kupfermanc et al. in zwei Publikationen [70, 82] und Facchinetti et al. [81] einen signifikanten Zusammenhang zur VPL feststellen, der sich in dieser Studie nicht nachvollziehen ließ.

Prothrombin-Mutation	VPL	Kontrolle	OR (95% CI)
aktuelle Studie	4/56 7,14%	7/99 7,10%	1,0 (0,3-3,69)
Kupfermanc et al. [70]	4/20 20%	3/110 2,7%	8,9 (1,8-43,6)
Facchinetti et al. [81]	10/50 20%	2/100 2%	12,25 (2,36-29,6)
Kupfermanc et al. [82]	5/27 18,5%	5/156 3,2%	5,8 (1,8-18,6)

Tabelle 41: Vergleich der Prothrombin-Mutation bei VPL

Welche Rolle die MTHFR-Mutation bei der vorzeitigen Plazentalösung spielen könnte, war aus der aktuellen Literatur nicht eindeutig zu entnehmen. Van der Molen et al.

[86] fanden unter 165 Frauen mit VPL oder Plazentainfarkten ein signifikant häufigeres Auftreten der homozygoten MTHFR-Mutation in der Studiengruppe. Kupfermanc et al. [70] konnten keine signifikante Assoziation zwischen der MTHFR-Mutation und der Abruptio placentae darstellen. In der hier vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal ein signifikant geringeres Vorkommen der MTHFR-Mutation unter den 56 Frauen der Studiengruppe gefunden. Die homozygote MTHFR-C677T-Variante kam fast sechs Mal häufiger in der Kontrollgruppe vor und auch Angaben aus der Literatur zeigten ein höheres Auftreten als in dieser Studiengruppe beschrieben.

MTHFR-Mutation	VPL	Kontrolle	OR (95% CI)
aktuelle Studie	2/56 3,57%	19/100 19%	0,16 (0,03-0,7)
Kupfermanc et al. [70]	3/20 15%	9/110 8,2%	2,0 (0,5-8,1)
Van der Molen et al. [86]*	19/165 12%	7/139 5%	2,45 (1,00-6,02)

* VPL und Plazentainfarkte

Tabelle 42: Vergleich der MTHFR-Mutation bei VPL

Über die Häufigkeit für das Auftreten eines PAI 4G/4G-Polymorphismus bei Frauen mit VPL und ein Zusammenhang mit erhöhten PAI 1-Plasmaspiegeln war nichts bekannt. Glueck et al. [91] untersuchten Frauen mit diversen Schwangerschaftskomplikationen - darunter auch Frauen mit VPL - und fanden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein gehäuftes Auftreten der PAI 4G/4G-Variante unter den Frauen mit pathologischen Schwangerschaften. Der 4G/4G-Polymorphismus kam bei 32% (30/94) vs 19% (18/95) der Kontrollgruppe vor (OR 2,0; CI 1,005-2,43). In der vorliegenden Studie kam der PAI 4G/4G-Polymorphismus mit 33,93% (19/56) vergleichbar oft vor, jedoch fanden sich annähernd gleiche Werte für die Kontrollgruppe (32,38%; 34/105).

Der Plasmahomocysteinwert wurde in dieser Studie nur bei den zwei Frauen mit homozygoter MTHFR-C677T-Mutation bestimmt ohne Beachtung des Folsäure- und Vitamin B12- und B6-Status. Es ließ sich hierbei keine Hyperhomocysteinämie nachweisen, die nach der Hordaland-Studie [89] mit einer OR von 3,03 für eine VPL

verbunden sein soll. Goddijn-Wessel et al. [88] fanden unter 84 Frauen mit VPL oder Plazentainfarkten in 25% (21/84) erhöhte Nüchternspiegel für Homocystein und in 17,8% (15/84) erhöhte Homocysteinspiegel nach Belastung vs 6,5% (3/46) und 4,3% (2/46) in der Kontrollgruppe. Owen et al. [90] fanden unter 21 Frauen mit Abruption placenta in 28,6% (6/21) erhöhte Nüchternspiegel für Homocystein und in 14,3% (3/21) erhöhte Homocysteinwerte nach Belastung vs jeweils 5,3% (1/19) unter Kontrollpersonen. Die beiden Studien zeigten somit durchaus vergleichbare Ergebnisse. Van der Molen et al. [86] konnten unter 165 Frauen mit VPL oder Plazentainfarkten nicht nur für die Studiengruppe erhöhte Homocysteinwerte demonstrieren, sondern auch erhöhte Homocysteinwerte unter Trägerinnen der homozygoten MTHFR-C677T-Mutation finden.

Auch wenn in der vorliegenden Studie ein auffälliges Thrombophiliescreening und v.a. die Genmutationen seltener vorkamen als in anderen Studien [42, 70], so konnte doch bei fast der Hälfte der Studienteilnehmerinnen eine Art der thrombophilen Prädisposition und bei knapp einem Viertel eine Genmutation aufgedeckt werden (ohne Mitberücksichtigung Faktor VIII-Aktivitätserhöhung und der PAI 4G/4G-Variante). Bei 8 der 56 Frauen traten kombinierte Defekte in Erscheinung. Unter Mitberücksichtigung einer erhöhten Faktor VIII-Aktivität und des PAI 4G/4G-Polymorphismus hatten sogar 80,36% ein auffälliges Thrombophiliescreening und 46,43% eine Genmutation. Dieses häufige Auftreten einer Thrombophilie könnte also durchaus zu einer Prädisposition für eine vorzeitige Plazentalösung führen. Die Frage, ob eine Assoziation zwischen einer vorzeitigen Plazentalösung und einer Thrombophilie abzuleiten ist, läßt sich nicht eindeutig mit Ja oder Nein beantworten. Eine thrombophile Neigung scheint aber, trotz teils nicht signifikanter Ergebnisse, überdurchschnittlich häufig bei Frauen mit VPL vorzukommen. Um weitere Aussagen zu diesem Thema treffen zu können, sollten weitere Studien durchgeführt werden, die Frauen mit VPL auf eine Thrombophilie hin untersuchen sollten. Auch prospektive Studien wären ratsam, die Frauen mit bekannter Thrombophilie und ihren Schwangerschaftsverläufen dokumentieren. Da noch nicht exakt geklärt ist, wie angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen zu einer pränatalen Ablösung der Plazenta führen könnten, sondern nur Vermutungen bestehen, daß es durch eine bestehende Thrombophilie zu einer Schädigung der plazentaren Gefäße durch sklerotische und thrombotische Veränderungen kommen könnte, wäre auch dies weiterhin zu erörtern. Es wurde bereits in

einzelnen Studien angedeutet, daß auch thrombophile Neigungen des Fetus Ursache von Plazentainfarkten sein könnten [93, 94]. Die Plazenta besteht aus einem mütterlichen und einem fetalen Kreislauf und so könnten diese Vermutungen durchaus gerechtfertigt sein. Sie hätten jedoch keine prophylaktischen Konsequenzen, da plazentagängige Antikoagulantien in der Schwangerschaft aufgrund der teratogenen Potenz kontraindiziert sind und somit nur der mütterliche Plazentakreislauf beeinflußt werden kann.

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist seit einiger Zeit bekannt, daß die Schwangerschaft an sich zu Veränderungen im hämostatischen System führt. Könnten eventuell akute oder verstärkte Veränderungen des Gerinnungssystems bei einigen Frauen zu den mit Thrombophilie wahrscheinlich assoziierten Schwangerschaftskomplikationen führen? Ergeben sich Unterschiede in einem Thrombophilie-screening bei Geburt zwischen Frauen mit normalem Schwangerschaftsausgang und Frauen, die schwere Komplikationen erlitten?

Was die wahrscheinlich multifaktorielle Ätiologie der vorzeitigen Plazentalösung betrifft, besteht noch einiger Klärungsbedarf. Für die Zukunft ist daher noch mit großen Forschungsanstrengungen in diesem Bereich zu rechnen.

4.2 Grenzen der Studie

Grenzen der vorliegenden bislang größten Studie zur Thrombophiliediagnostik bei vorzeitiger Plazentalösung sind sicher zum einen die dennoch relativ geringe Zahl der Studienteilnehmerinnen, auch wenn sich in den meisten Studien zu vorzeitiger Plazentalösung meist noch geringere Fallzahlen finden ließen, und zum anderen eine fehlende, für alle erhobenen Daten, vergleichbare Kontrollgruppe. Bei den Blutuntersuchungen handelte es sich um eine einmalige Blutuntersuchung, so daß keine Kontrollverläufe vorhanden waren. Dies wäre insbesondere für eine Persistenz von Antiphospholipidantikörpern, einem Protein S-Mangel und einer erhöhten Faktor VIII-Aktivität von Interesse gewesen. Die klinische Bedeutung eines Defizits von Protein S ist nicht eindeutig bekannt. Sicher sind Werte knapp unterhalb des angegebenen Referenzbereiches von 70-130% noch nicht mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden. Erfahrungen der Universitätsfrauenklinik der RWTH Aachen zeigten erst

bei einer Protein S-Konzentration unter 50% klinische Bedeutsamkeit. Eine Faktor VIII-Aktivität über 150% gilt mittlerweile als Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse als gesichert, doch erfordert auch dies eine Mehrfachbestimmung und eine Berücksichtigung des klinischen Kontextes (z.B. entzündliche Erkrankungen, aktuelle Blutungen, Medikamente). Homocystein bedarf nach Blutentnahme einer schnellen Bestimmung. Aufgrund des Studienaufbaus, die Teilnehmerinnen wurden in häuslicher Umgebung aufgesucht, wurde nur bei homozygoter MTHFR-C677T-Mutation der Plasmahomocysteinwert bestimmt. Da nach der Hordaland-Studie [89] das Vorkommen einer VPL bei Hyperhomocysteinämie mit einer OR von 3,03 beschrieben wurde, wäre es wünschenswert gewesen, die 56 Frauen auf Homocystein, Folsäure, Vitamin B12 und B6 zu untersuchen.

4.3 Prophylaxe für das Eintreten einer vorzeitigen Plazentalösung

Die vorzeitige Plazentalösung, als gravierende Schwangerschaftskomplikation, ist ein unvorhersehbares Ereignis, das in den meisten Fällen unerwartet auftritt. Es besteht damit keine Möglichkeit zur sicheren Prävention. Eine Ausnahme bildet ein schon vorher sonographisch festgestelltes retroplazentares Hämatom, bei dem mit einer weiteren Lösung gerechnet werden muß. Aufgabe des behandelnden Gynäkologen muß es sein, Frauen mit erhöhtem Risiko zu erkennen und sie dementsprechend in der Schwangerschaft zu begleiten. Die Anamnese der Schwangeren sollte die in der Einleitung genannten Risikofaktoren für das Eintreten einer VPL klar hervorheben und die Schwangere sollte auf vermeidbare Risiken, wie z.B. Rauchen und Mangelernährung, hingewiesen werden. Besondere Aufmerksamkeit gilt Patientinnen, die in einer vorherigen Schwangerschaft eine Fehl-, Tot- oder Frühgeburt erlitten, die ein wachstumsretardiertes Kind zur Welt gebracht haben und die Komplikationen wie eine Präeklampsie, eine isolierte schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder sogar eine VPL hatten. Ist einer dieser Faktoren anamnestisch zu finden oder berichtet die Patientin von thromboembolischen Ereignissen in der eigenen oder familiären Vorgeschichte, so sollte vor Eintritt einer geplanten Schwangerschaft ein Thrombophiliescreening durchgeführt werden. Zudem könnte eine Bestimmung von MSAFP im 2.

Trimenon hilfreich sein [17, 18]. Bei Frauen mit vorzeitigem Blasensprung und vorherigen oder nachfolgenden Blutungen ist absolute Vorsicht geboten [11, 12].

4.4 Thrombophiliescreening: Für wen, was und wann?

Unter anderem aus Kostengründen ist ein generelles Thrombophiliescreening, trotz wahrscheinlicher Assoziation zu einigen Schwangerschaftskomplikationen, nur bei einem selektierten Patientengut empfehlenswert. Indiziert ist eine Thrombophiliediagnostik bei Frauen mit wiederholten Spontanaborten, Spätaborten und Totgeburt, mit Präeklampsie, VPL sowie schweren oder wiederholten intrauterinen Wachstumsrestriktionen und bei Frauen mit eigener oder familiärer Belastung thromboembolischer Ereignisse [95]. Es sollten die Faktor V Leiden-, die Prothrombin- und die MTHFR-Mutation sowie gegebenenfalls der PAI 4G/4G-Polymorphismus analysiert werden. Unter den plasmatischen Faktoren sollte besonders nach einer APC-Resistenz, einem AT III-, Protein S- oder Protein C-Mangel sowie nach Anticardiolipin- und anderen Antiphospholipidantikörpern gesucht werden. Eine zunehmende Bedeutung kommt der Faktor VIII-Aktivitätssteigerung zu. Eine Homocysteinbestimmung sollte im Zusammenhang mit dem Folsäure- und Vitamin B12/B6-Status der Patientin erfolgen. Die genetischen Untersuchungen sind zu jedem Zeitpunkt möglich. Für die anderen thrombophilen Faktoren gilt, daß sie außerhalb einer Schwangerschaft, mindestens drei Monate post partum und möglichst bei gesundem Zustand der Patientin und ohne Ovulationshemmereinnahme, bestimmt werden sollten.

4.5 Antikoagulation in der Schwangerschaft

Eine grundsätzliche Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft ist nicht empfehlenswert. Vor Beginn einer Behandlung mit Antikoagulantien ist ein individuelles Risikoprofil der Patientin zu erstellen. Indikationen für eine Therapie sind beispielsweise eine persönliche oder familiäre Thrombosevorgeschichte, mechanische Herzklappen und aus vorherigen Schwangerschaften bekannte Komplikationen wie wiederholte Aborte, Präeklampsie, IUGR oder VPL assoziiert mit angeborenen oder erworbenen

Störungen im Gerinnungssystem. Das Risiko eines Ereignisses ist sorgfältig gegenüber den Risiken der Behandlung abzuwägen [96]. Es hat sich durchgesetzt, das individuelle Risiko einer Patientin in ein niedriges, ein mittleres oder hohes Risiko einzuteilen [99]. Eine Thromboseprophylaxe besteht nicht nur aus einer Medikamentenapplikation, sondern auch aus physiologischen Maßnahmen (Bewegung, ausreichende Hydratation, Kompressionsstrümpfen, Venengymnastik, usw.). Auf eine orale Antikoagulation sollte in der Schwangerschaft verzichtet werden, da sie die Plazentaschranke überwinden und so, neben einem erhöhten Blutungsrisiko für den Feten, auch zu einer sogenannten Warfarin-Embryopathie (v.a. Skelettfehlbildungen) führen können. Unter den Heparinen setzen sich auch in der Geburtshilfe neuerdings die niedermolekularen Heparine (NMH) durch. Im Vergleich zu unfractionierten Heparinen (UFH) gehen NMH mit weniger Nebenwirkungen (Osteoporose, HIT, allergische Hautreaktionen und Blutungsneigung) bei gleicher antithrombotischer Effektivität einher. Zudem kommt es im Verlauf der Schwangerschaft zu keinen erheblichen Veränderungen der Bioverfügbarkeit niedermolekularer Heparine. Ihre längere Halbwertszeit erlaubt eine in der Regel einmalige tägliche Gabe und benötigt kein Monitoring. Anfänglich sollten jedoch zweimal wöchentlich für insgesamt drei Wochen die Thrombozytenzahlen bestimmt werden und bei therapeutischer Gabe gelegentlich ein Anti Xa-Spiegel evaluiert werden. Bei UFH muß neben Thrombozyten regelmäßig die aPTT bestimmt werden und bei Therapie die Dosis entsprechend angepaßt werden. Die Vorteile der NMH führen zu einer besseren Akzeptanz und Compliance der Patientin [97]. Vor der erwartenden Geburt, vor Weheninduktion oder einem geplanten Kaiserschnitt sollten bei Schwangeren mit niedrigem oder mittlerem Risiko die niedermolekularen Heparine 10-12 Stunden vorher abgesetzt werden, bei Schwangeren mit hohem Risiko sollte rechtzeitig, mindestens 24 Stunden vorher, auf UFH umgestellt werden, das 4-6 Stunden vor erwarteter Geburt pausiert werden sollte. Sowohl NMH als auch UFH sollten frühestens 4-6 Stunden postpartal wieder appliziert werden. Wegen einer besseren perinatalen Steuerbarkeit von UFH und der Schwierigkeit einer Einschätzung des genauen Geburtszeitpunktes, kann es ratsam sein, Schwangere ab der 38. Schwangerschaftswoche allgemein auf UFH umzustellen [28]. Bei Nachweis von Antiphospholipidantikörpern ohne weiteren Komplikationen ist eine Gabe von 100mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag ausreichend; bestehen zusätzlich in der Vorgeschichte Ereignisse wie z.B. Thrombosen oder

wiederholte Aborte, so ist eine kombinierte Gabe von ASS und UFH oder NMH empfehlenswert. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos durch die Aspirineinnahme, sollte möglichst 10 Tage vor dem errechneten Geburtstermin ASS abgesetzt werden [97].

Was die Langzeitanwendung, Dosisvorschriften und den Einfluß von NMH auf Schwangerschaftskomplikationen betrifft, bestehen noch einige offene Fragen, die durch prospektive Longitudinalstudien weiter zu erörtern sind. Es ist der Arbeitsgruppe der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung zu verdanken, daß mittlerweile Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft bestehen.

Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft (GTH-Konsensus 2001)

Niedriges Risiko	Patientinnen mit familiärer Thromboseanamnese Patientinnen mit thrombophilen Defekten ohne eigene oder familiäre Thromboseanamnese
Prophylaxe	<u>In der Schwangerschaft:</u> physikalische Methoden (u.a. Kompressionsstrümpfe, Venengymnastik) <u>Post Partum:</u> Niedermolekulares Heparin sechs Wochen p.p.
Mittleres Risiko	Patientinnen mit Thrombose in der Anamnese ohne hereditäres Thrombophilierisiko Patientinnen mit wiederholtem Spontanabort oder schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom Thrombophilie (angeboren, erworben) ohne Thrombose in der Anamnese Patientinnen mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation ohne Thrombose in der Anamnese
Prophylaxe	Niedermolekulares Heparin während der Schwangerschaft und des Wochenbetts bis sechs Wochen p.p.: Tagesdosis z.B.: 40 mg Enoxaparin (Clexane®) 3000 Anti-Xa Certoparin (Mono-Embolex®) 0.3 ml Nadroparin (Fraxiparin®) 2500-5000 Anti Xa E Dalteparin (Fragmin®)
Hohes Risiko	Patientinnen mit Herzklappenersatz* mit Thrombose in der aktuellen Schwangerschaft* mit wiederholter Thrombose in der Anamnese oder laufende Antikoagulation wegen zurückliegender Thrombose mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation oder kombinierten thrombophilen Defekten und einer Thrombose in der Anamnese mit AT III-Mangel mit und ohne Thrombose *gesonderte Empfehlungen
Prophylaxe	Schwangerschaft und Wochenbett (mindestens sechs Wochen): hochdosierte „therapeutische“ Gabe von NMH, Peripartal: UFH i.v. aPTT adjustiert Tagesdosis z.B.: 2x 40 mg Enoxaparin (Clexane®) 40-60 Anti-Xa E/kg Nadroparin 5000-10000 Anti-Xa E Dalteparin (Fragmin®)

Tabelle 43: von der Arbeitsgruppe “Thrombophiles Risiko in der Schwangerschaft“ empfohlenes Vorgehen zur Thromboseprophylaxe
(in Anlehnung an Rath et al., [95])

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einer vorzeitigen Plazentalösung und einer Thrombophilie besteht. An der Studie beteiligten sich 56 Frauen kaukasischer Abstammung im Alter zwischen 20 und 41 Jahren, die zwischen 1994 und 2001 aufgrund einer vorzeitigen Plazentalösung in der Universitätsfrauenklinik der RWTH Aachen behandelt wurde. Zuvor ausgeschlossen wurden Frauen mit Erkrankungen, die die zu heutigem Zeitpunkt durchgeführte Thrombophiliediagnostik beeinflusst hätten oder bei denen eine aktuelle Schwangerschaft vorlag. Unter Berücksichtigung aller bestimmten Thrombophiliefaktoren fanden sich bei 45 Frauen (80,36%) Auffälligkeiten im Screening, 20 Frauen (35,71%) hatten kombinierte Defekte. Insgesamt 26 Frauen (46,43%) hatten entweder eine Faktor V Leiden-, eine Prothrombin- oder eine MTHFR-Mutation oder waren Trägerin des PAI 4G/4G-Polymorphismus. Kombinierte Gendefekte kamen nur mit der 4G/4G-Variante im PAI 1-Gen vor. Verglichen zu Angaben aus der Literatur traten, bis auf die MTHFR-Mutation, alle Mutationen in der Studiengruppe häufiger auf als für die Normalbevölkerung beschrieben. Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe von Frauen, die keine Schwangerschaftskomplikationen erlitten haben, konnten jedoch keine signifikanten Ergebnisse gefunden werden. Nur die MTHFR-Mutation trat signifikant seltener in der Studiengruppe auf. Am häufigsten fanden sich eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität, der PAI 4G/4G-Polymorphismus und ein Protein S-Mangel. Trotz zum Teil nicht signifikanter Ergebnisse und unausreichender Vergleichsstudien, kann man sagen, daß sich bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung überdurchschnittlich häufig eine Störung im Gerinnungssystem zu finden scheint.

Neben Assoziationsstudien zu VPL und Thrombophilie sind weitere Studien notwendig, die zum einen versuchen sollten, die Vermutung zu bestätigen, das Mikrothrombosen bei Frauen mit thrombophiler Konstellation zu einer VPL führen könnten, oder zu erklären, wie eine Hyperkoagulabilität eine VPL bewirken könnte. Zum anderen werden Studien benötigt, die eine Langzeitanwendung von z.B. niedermolekularen Heparinen in der Schwangerschaft und den Schwangerschaftsausgang dokumentieren.

6 Anhang

6.1 Erfassungsbogen

Vorgeschichte:

- Erkrankungen: Thrombose, Leber- und Nierenerkrankungen

Schwangerschaften vor Index-Schwangerschaft:

- lebend
- tot
- Fehlgeburten
- Frühgeburten

Schwangerschaften nach Index-Schwangerschaft:

- lebend
- tot
- Fehlgeburten
- Frühgeburten

Betreffender Schwangerschaftsverlauf

- komplikationslos
- vorzeitige Blutungen
- vorzeitiger Blasensprung
- Doppler
- Sonographie
- CTG
- Urin
- Blutdruckverhalten
- Fieber
- Entzündungen
- Ödeme
- vorzeitige Wehen
- Plazentainsuffizienz
- fetale Retardierung
- Gestationsdiabetes
- Placenta praevia

- Cervixinsuffizienz

Risikofaktoren:

- Alter
- Multipara/ Nullipara
- Nichtraucher
- Raucher 1-10 Zigaretten/d
- Raucher >10 Zigaretten/d
- Alkohol
- Drogen
- Zwillings- bzw. Mehrlingsschwangerschaft
- abdominales Trauma
- Uterusanomalie
- Präeklampsie-Zeichen
- vorherige Sectio

Schwangerschaftsverlauf von anderen Schwangerschaften

- vorzeitige Blutungen
- vorzeitiger Blasensprung
- Doppler
- Sonographie
- CTG
- Urin
- Blutdruckverhalten
- Fieber
- Entzündungen
- Ödeme
- vorzeitige Wehen
- vorzeitige Lösung
- Gestationsdiabetes
- Plazentainsuffizienz
- fetale Retardierung
- Frühgeburt

Familie

- Thrombosen

- Schwangerschaftskomplikationen

Geburt:

- vaginale Blutungen
- Schmerzen
- brettharter Uterus
- Notsectio
- Sonographie
- Doppler
- CTG
- RDS-Prophylaxe
- Fruchtwasser
- Couvelaire-Uterus

Größe der Lösung:

- partielle Lösung
- komplette Lösung
- retroplazentares Hämatom

Wochenbett:

- unauffällig
- Blutdruckverhalten
- HELLP-Syndrom
- Thrombose
- weiteres

Kind:

- Geschlecht
- Schwangerschaftswoche
- lebend
- Gewicht
- Größe
- Kopfumfang
- Apgar 1', 5', 10'
- Reifegrad
- pH-Wert des Nabelarterienbluts
- Base Excess

- Kinderklinik
- heute

Plazentahistologie:

- Chorionamnionitis florierend /beginnend
- Infarkte
- Hämatome

Thrombophiliediagnostik:

- Thromboplastinzeit
- partielle Thromboplastinzeit
- Thrombinzeit
- Antithrombin III
- Fibrinogen
- MTFHR-Mutation
- Faktor V-Leiden-Mutation
- Prothrombin-Mutation
- PAI 4G/4G-Mutation
- PAI 1
- t-PA
- Protein C
- Protein S
- APC-Resistenz
- Antiphospholipidantikörper: Lupusantikoagulans
Anticardiolipinantikörper

6.2 Inzidenzen der Genmutationen bei Fehlgeburt, Präeklampsie und IUGR

6.2.1 Inzidenz der Genmutationen bei Fehlgeburten

Faktor V Leiden-Mutation	Fehlgeburten	Kontrolle	OR (95% CI)
Foka et al. [98]	15/80 19%	4/100 4%	5,5 (1,7-17)
Sarig et al. [99]	36/145 25%	11/145 7,6%	4,0 (1,8-8,8)
Grandone et al. [62]	7/43 16%	5/118 4%	4,4 (1,3-14,7)
Ridker et al. [61]	9/113 8%	16/437 3,7%	2,3 (1,0-5,2)
Brenner et al. [63]	24/76 32%	11/106 10%	4,0 (1,8-8,8)
Kutteh et al. [65]	1/50 2%	2/50 4%	ns
Raziel et al. [21]	6/36 17%	2/40 5%	ns
Reznikoff et al. [100]*	27/260 10,4%	11/240 4,6%	2,4 (1,0-5,0)
Finan et al. [101]*	45/110 40,9%	11/67 16,4%	3,5 (1,7-7,5)

*speziell Frühaborte (<10.SSW) untersucht

Tabelle 44: Faktor V Leiden-Mutation bei Fehlgeburten

MTHFR-Mutation	Fehlgeburten	Kontrolle	OR (95% CI)
Foka et al. [98]	6/80 8%	15/100 15%	0,4 (0,1-1,2)
Sarig et al. [99]	17/145 12%	19/145 13%	0,9 (0,4-2,0)

Tabelle 45: MTHFR-Mutation bei Fehlgeburten

Prothrombin-Mutation	Fehlgeburten	Kontrolle	OR (95% CI)
Foka et al. [98]	7/80 9%	2/100 2%	4,6 (0,9-23,2) p=0,04
Sarig et al. [99]	8/145 5%	11/145 7,6%	0,71 (0,2-2,0)
Raziel et al. [21]	2/36 5,5%	1/40 2%	ns
Reznikoff et al. [100]*	20/260 7,7%	7/240 2,9%	2,7 (1,0-7,0)
Finan et al. [101]*	15/110 13,6%	2/67 2,9%	5,05 (1,14-23,2)

*speziell Frühaborte (<10.SSW) untersucht

Tabelle 46: Prothrombin-Mutation bei Fehlgeburten

6.2.2 Inzidenz der Genmutationen bei Präeklampsie

Fakt. V Leiden-Mutation	Präeklampsie	Kontrolle	OR (95 % CI)
Morrison et al. [77]	17/394 4,3%	8/163 4,9%	0,87 (0,37- 2,07)
Grandone et al. [75]	4/70 5,7%	4/216 1,8%	3,21 (0,78- 13,2)
Kupferminc et al. [72]*	15/63 23,8%	8/126 6,3%	4,61 (1,83- 11,58)
Kupferminc et al. [70]*	9/34 26,5%	7/110 6,4%	5,3 (1,8- 15,6)
Livingston et al [76]*	6/110 5,5%	3/97 3,1%	1,81 (0,44- 7,43)
Benedetto et al. [102]	8/111 7,2%	5/111 4,5%	ns
Grandone et al. [74]	10/96 10,4%	3/129 2,3%	4,9 (1,3- 18,3)

*schwere Fälle

Tabelle 47: Faktor V Leiden-Mutation bei Präeklampsie

MTHFR-Mutation	Präeklampsie	Kontrolle	OR (95 % CI)
Morrison et al. [77]	42/404 10,4%	17/164 10,4%	1,00 (0,55- 1,82)
Grandone et al. [75]	20/70 28,6%	36/216 16,7%	2,00 (1,07- 3,76)
Kupferminc et al. [72]*	15/63 23,8%	12/126 9,5%	2,97 (1,29- 6,81)
Kupferminc et al. [70]*	7/34 20,6%	9/110 8,2%	2,91 (0,99- 8,53)
Livingston et al. [76]*	10/110 9,1%	7/97 7,2%	1,29 (0,47- 3,52)

* schwere Fälle

Tabelle 48: MTHFR-Mutation bei Präeklampsie

Prothrombin-Mutation	Präeklampsie	Kontrolle	OR (95 % CI)
Morrison et al. [77]	4/400 1%	0/164 0%	3,73 (0,20-69,75)
Grandone et al. [75]	10/70 14,3%	9/216 7,1%	3,83 (1,49- 9,87)
Kupferminc et al. [72]*	5/63 7,9%	4/126 3,2%	2,63 (0,68- 10,16)
Kupferminc et al. [70]*	2/34 5,9%	3/110 2,7%	2,23 (0,36- 13,93)
Livingston et al. [76]*	0/110 0%	1/97 1,0%	2,23 (0,36- 13,93)
Benedetto et al. [102]	8/111 7,2%	1/111 0,9%	6,04 (1,04- 35,03)

* schwere Fälle

Tabelle 49: Prothrombin-Mutation bei Präeklampsie

6.2.3 Inzidenz der Genmutationen bei IUGR

Faktor V Leiden-Mutation	IUGR	Kontrolle	OR (95% CI)
Kupferminc et al. [70]	5/44 11,4%	7/110 6,4%	1,9 (0,6-6,3)
Martinelli et al. [103]	8/63 12,7%	2/93 2,2%	6,9 (1,4-33,5)
Verspyck et al. [80]	4/97 4,1%	1/97 1,0%	ns
Kupferminc et al. [79]	9/26 34,6%	2/52 3,8%	13,3 (2,6-67,4)
Infante-Rivard et al. [104]	-	-	1,18 (0,54-2,55)

Tabelle 50: Faktor V Leiden-Mutation bei IUGR

MTHFR-Mutation	IUGR	Kontrolle	OR (95% CI)
Gebhardt et al. [86]	0/36 0%	2/114 1,8%	ns
Kupferminc et al. [70]	12/44 27,3%	9/110 8,2%	4,2 (1,6-10,9)
Verspyck et al. [80]	11/97 11,3%	15/97 15,5%	ns
Kupferminc et al. [79]	5/26 19,2%	5/52 9,6%	2,2 (0,6-8,6)
Infante-Rivard et al. [104]	-	-	1,55 (0,83-2,9)

Tabelle 51: MTHFR-Mutation bei IUGR

Prothrombin-Mutation	IUGR	Kontrolle	OR (95% CI)
Kupferminc et al. [81]	11/72 15,3%	5/156 3,2%	4,7 (1,7-13,2)
Kupferminc et al. [70]	5/44 11,4%	3/110 2,7%	4,6 (1,0-20,0)
Martinelli et al. [103]	7/63 12%	2/93 2,2%	5,9 (1,2-29,4)
Verspyck et al. [80]	3/97 3,1%	1/97 1,0%	ns
Kupferminc et al. [79]	4/26 15,4%	2/52 3,8%	9,2 (1,0-87,8)
Infante-Rivard et al. [104]	-	-	0,92 (0,36-2,35)

Tabelle 52: Prothrombin-Mutation bei IUGR

6.3 Mütterliche Daten

Parität:

n=56	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Nullipara	34	60,71%
1 Para	13	23,21%
2 Para	7	12,50%
3 Para	1	1,79%
5 Para	1	1,79%

Tabelle 53: Parität

Mittelwert: 0,63

Standardabweichung: 0,98

Gravidität:

n=56	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
1. Schwangerschaft	19	33,93%
2. Schwangerschaft	23	41,07%
3. Schwangerschaft	7	12,50%
4. Schwangerschaft	4	7,14%
5. Schwangerschaft	1	1,79%
6. Schwangerschaft	1	1,79%
8. Schwangerschaft	1	1,79%

Tabelle 54: Gravidität

Mittelwert: 2,16

Standardabweichung: 1,36

Fehlgeburten:

16 Frauen hatten vor der vorzeitigen Plazentalösung eine Fehlgeburt.

Mittelwert: 0,29

Standardabweichung: 0,46

Altersverteilung:

Minimum: 20 Jahre

Mittelwert: 30,75 Jahre

Maximum: 41 Jahre

Standardabweichung: +- 5,66 Jahre

n=56	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
20-24 Jahre	9	16,07%
25-29 Jahre	14	25,00%
30-34 Jahre	17	30,36%
35-39 Jahre	12	21,43%
40-44 Jahre	4	7,14%

Tabelle 55: Altersverteilung

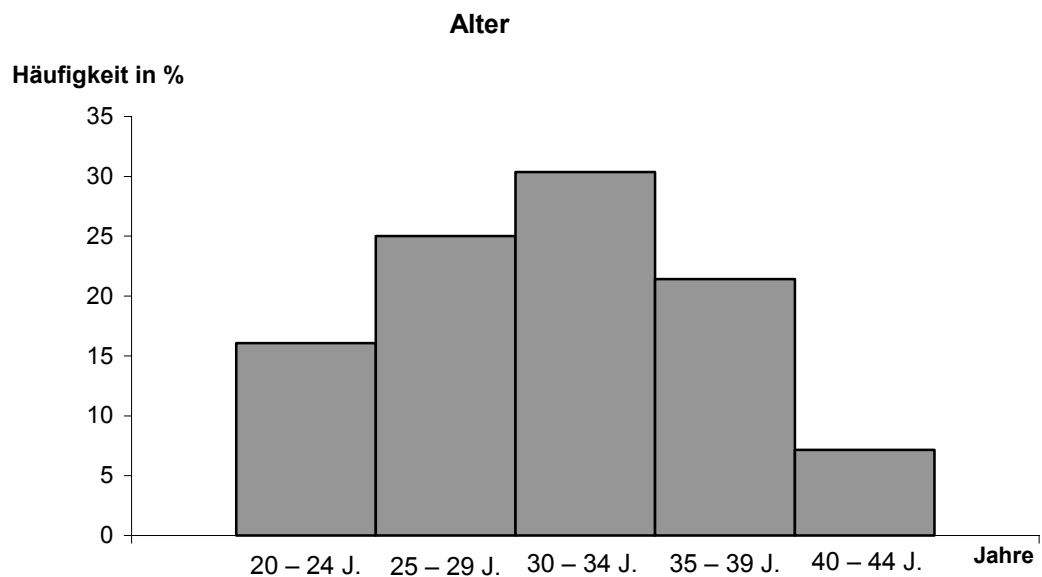


Abbildung 13: Alter

Uterusanomalien:

Drei der 56 Studienteilnehmerinnen hatten eine Uterusanomalie bzw. eine Uterusveränderung:

- 1 mal ein Uterus bicornus
- 1 mal ein Uterus myomatosus
- 1 mal ein Uterus unicornus

6.4 Index-Schwangerschaft

Fieber:

Fieber hatten während der Schwangerschaft lediglich 3 Frauen

Entzündungen:

Entzündliche Erkrankungen hatten 12 Frauen; davon:

n=12	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Amnioninfekt	2	16,67%
Harnwegsinfekt	4	33,33%
Borreliose	1	8,33%
starke Erkältung	1	8,33%
Gastritis	1	8,33%
Ileus	1	8,33%
Cholestase	1	8,33%
Appendizitis	1	8,33%

Tabelle 56: entzündliche Erkrankungen

Der Ileus und die Appendizitis machten eine Operation in der Schwangerschaft notwendig; die VPL ereignete sich in beiden Fällen in einem zeitlichen Abstand zu den Operationen.

Urin:

50 Frauen (89,29%) hatten in der Schwangerschaft einen unauffälligen Urinbefund. Von den sechs Frauen mit zumindest zeitweisen Veränderungen hatte(n)

- vier Frauen Eiweiß (7,14%),
- eine Frau Eiweiß und Leukozyten (1,79%) und
- eine Frau Eiweiß, Leukozyten und Nitrit (1,79%) im Urin.

Ödeme:

Acht Frauen hatten in der Schwangerschaft Wassereinlagerungen; eine Frau hatte extrem starke Ödeme, die zu einer Gewichtszunahme von über 25 kg führten.

6.5 Kind

Gewichtsverteilung:

Minimum: 347 g

Mittelwert: 1904,83 g

Maximum: 4100 g

Standardabweichung: +- 881,3 g

n=60	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
> 3000 g	7	11,67%
2501-3000 g	8	13,33%
2001-2500 g	11	18,33%
1501-2000 g	12	20,00%
1001-1500 g	11	18,33%
< 1000 g	11	18,33%

Tabelle 57: Gewichtsverteilung

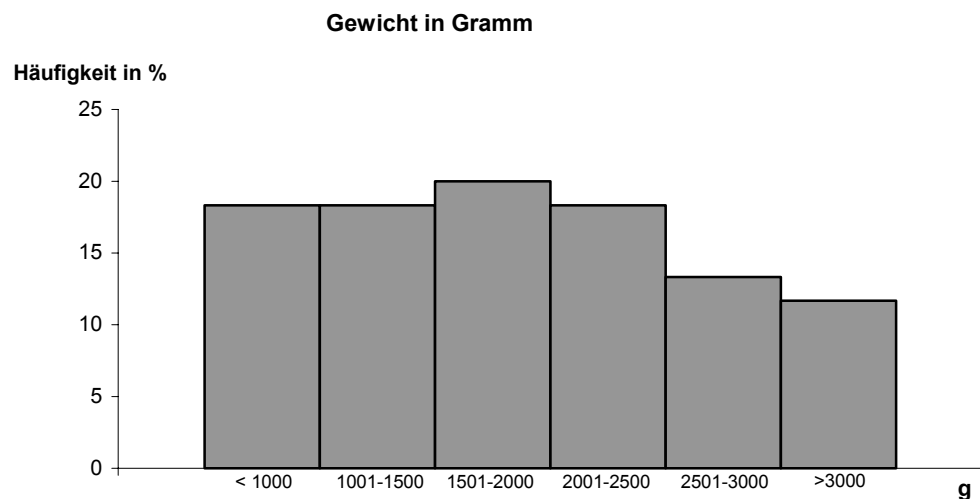


Abbildung 14: Gewicht

Gewichtsperszentilen:

n=60	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	n=60	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
97. Perz.	0	0%	<50. Perz.	9	15%
< 97. Perz.	1	1,67%	25. Perz.	5	8,33%
90. Perz.	1	1,67%	<25. Perz.	10	16,67%
<90. Perz.	0	0%	10. Perz.	4	6,67%
75. Perz.	6	10%	<10. Perz.	4	6,67%
<75. Perz.	3	5%	3. Perz.*	1	1,67%
50. Perz.	11	18,33%	<3. Perz**.	5	8,33%

* bedeutet, daß Gewicht genau auf der Perzentilen liegt

** < Gewicht zwischen dieser und nächst kleineren Perzentile liegt

Tabelle 58: Gewichtsperszentilen

Größe:

Minimum: 27 cm

Maximum: 54 cm

Mittelwert: 42,6 cm

Standardabweichung: +- 6,28 cm

Größenperzentilen:

N=59	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	N=59	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
97. Perz.	1	1,75%	<50. Perz.	11	19,30%
< 97. Perz.	1	1,75%	25. Perz.	12	21,05%
90. Perz.	0	0%	<25. Perz.	4	7,02%
<90. Perz.	2	3,51%	10. Perz.	5	8,77%
75. Perz.	0	0%	<10. Perz.	6	10,53%
<75. Perz.	8	14,04%	3. Perz.*	2	3,51%
50. Perz.	3	5,26%	<3. Perz.**	2	3,51%

* bedeutet, daß Größe genau auf der Perzentilen liegt

** < Größe zwischen dieser und nächst kleineren Perzentile liegt

Tabelle 59: Größenperzentilen

Kopfumfang:

Minimum: 18 cm

Mittelwert: 29,83 cm

Maximum: 36 cm

Standardabweichung: +- 5,05 cm

Kopfumfangperzentilen:

n=38	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit	n=38	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
97. Perz.	2	5,26%	<50. Perz.	10	26,32%
< 97. Perz.	1	2,63%	25. Perz.	3	7,89%
90. Perz.	1	2,63%	<25. Perz.	2	5,26%
<90. Perz.	3	7,89%	10. Perz.	2	5,26%
75. Perz.	2	5,26%	<10. Perz.	1	2,63%
<75. Perz.	5	13,16%	3. Perz.*	0	0%
50. Perz.	2	5,26%	<3. Perz.**	4	10,53%

* bedeutet, daß KU genau auf der Perzentilen liegt

** < KU zwischen dieser und nächst kleineren Perzentile liegt

Tabelle 60: Kopfumfangperzentilen

Base excess:

Minimum: -27,9 mmol/l

Mittelwert: -5,53 mmol/l

Maximum: +3 mmol/l

Standardabweichung: +- 7,43 mmol/l

n=42	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
<+3 und $\geq$ -3 mmol/l	22	52,38%
<-3 und $\geq$ -9 mmol/l	10	23,81%
<-9 und $\geq$ -15 mmol/l	3	7,14%
<-15 und $\geq$ -21 mmol/l	6	14,29%
<-21 und $\geq$ -27 mmol/l	0	0%
<-27 mmol/l	1	2,38%

Tabelle 61: Base excess

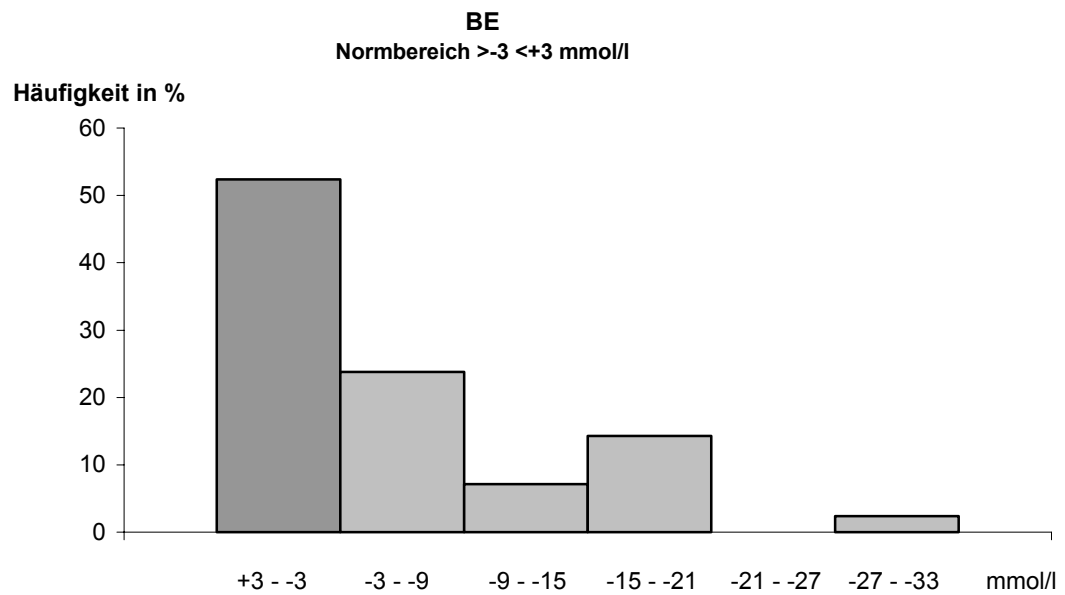


Abbildung 15: BE

Nabelschnurkomplikationen:

Bei 58 von 60 Kindern wurde dokumentiert, ob es bei Geburt bezüglich der Nabelschnur Komplikationen gab.

Neun Kinder (15,52%) hatten Nabelschnurkomplikationen; davon:

- drei Kinder hatten die Nabelschnur einmal um den Hals gewickelt,
- vier Kinder hatten die Nabelschnur einmal straff um den Hals gewickelt,
- ein Kind hatte die Nabelschnur zweimal um den Hals gewickelt und
- ein Kind hatte die Nabelschnur einmal um den Körper gewickelt.

6.6 Wochenbett

Bei 50 Frauen verlief das Wochenbett weitestgehend unauffällig. Zwei Frauen erlitten postpartal ein HELLP-Syndrom.

Blutdruckverhalten:

Bei drei Frauen war der Blutdruck postpartal erhöht; eine weitere Frau litt unter essentieller Hypertonie.

Weiteres:

Anämie	acht Frauen	14,29%
Fieber	drei Frauen	5,36%
Hörsturz	eine Frau	1,79%
Sehstörungen	eine Frau	1,79%

6.7 Schwangerschaftsverlauf in anderen Schwangerschaften

vorzeitige Blutungen: 12/27 (30,77%)

vorzeitigen Blasensprung: 12/27 (30,77%)

vorzeitige Wehen: 10/39 (25,64%)

Fieber: 3/39 (7,69%)

Entzündung: 3/39 (7,69%), davon hatten zwei Frauen einen Amnioninfekt und
eine Frau einen Harnwegsinfekt

Ödeme: 7/39 (17,95%)

Urin: bei 38 Frauen unauffällig

eine Frau hatte zeitweise Eiweiß und Leukozyten im Urin

Gestationsdiabetes: 2/39 (5,13%)

Bei 10 Frauen fand sich ein dokumentierter Ultraschall, eine CTG- und eine Doppler-aufzeichnung:

Ultraschall: viermal V.a. auf ein retroplazentares Hämatom

zweimal ein Oligohydramnion

Doppler: 7/10 als pathologisch beschrieben

CTG: 7/10 als pathologisch beschrieben

6.8 Kontrollgruppe

Parität:

n=100	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
Nullipara	64	64%
1 Para	27	27%
2 Para	7	7%
3 Para	2	2%

Tabelle 62: Parität

Mittelwert: 0,47

Standardabweichung: 0,72

Gravidität:

n=100	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
1. Schwangerschaft	59	59%
2. Schwangerschaft	22	22%
3. Schwangerschaft	16	16%
4. Schwangerschaft	3	3%

Tabelle 63: Gravidität

Mittelwert: 1,63

Standardabweichung: 0,86

Fehlgeburten:

Insgesamt waren 100 Frauen der Kontrollgruppe 163mal schwanger, 147 Kinder kamen lebend zur Welt. 12 Frauen erlitten eine Fehlgeburt, zwei Frauen hatten zweimal einen Abort.

Mittelwert: 0,14

Standardabweichung: 0,35

Altersverteilung:

Mittelwert: 28,1 Jahre

Standardabweichung: +- 5,2 Jahre

6.9 Diagnostik

APC-Ratio:

APC-Ratio (n=56)	absolute Häufigkeit	relative Häufigkeit
1,5	1	1,79%
1,6	5	8,93%
1,7	1	1,79%
2,1	1	1,79%
2,2	12	21,43%
2,3	21	37,50%
2,4	11	19,64%
2,5	3	5,36%
2,7	1	1,79%

Tabelle 64: APC-Ratio

Antiphospholipidantikörper:

Sieben Frauen hatten bei einmaliger Messung Antiphospholipidantikörper. Fünf von ihnen hatten bereits vorher Schwangerschaftskomplikationen bzw. ein thromboembolisches Ereignis (Index-Schwangerschaft nicht mitberücksichtigt).

- zwei Frauen hatten eine fetale Retardierung,
- eine Frau eine Thrombose und eine Frühgeburt,
- eine Frau eine Frühgeburt und eine fetale Retardierung und
- eine Frau eine Placenta praevia

Auffälliges Thrombophiliescreening

n=56	auffälliges Screening ohne Faktor VIII (n=25)	auffälliges Screening mit Faktor VIII (n=40)
verkürzte aPTT (n=10)	4 (40%)	9 (90%)
verkürzte TZ (n=5)	1 (20%)	3 (60%)
Nullipara (n=34)	15 (44,11%)	22 (64,71%)
Multipara (n=22)	10 (45,45%)	18 (81,82%)
vorzeitige Blutung (n=22)	12 (54,55%)	18 (81,82%)
vorzeitige Wehen (n=32)	14 (43,75%)	23 (71,86%)
vorzeitiger BLS (n=13)	7 (53,85%)	10 (76,92%)
Plazentainsuffizienz (n=10)	3 (30%)	7 (70%)
Placenta praevia (n=7)	4 (57,14%)	6 (85,71%)
fetale Retardierung (n=7)	3 (42,86%)	5 (71,43%)
Präeklampsie: V.a. (n=4)	1 (25%)	2 (50%)
Ja (n=1)	1 (100%)	1 (100%)
Rezidiv (n=5)	3 (60%)	4 (80%)
Frühgeburt (n=47)	22 (46,81%)	34 (72,34%)
Totgeburt (n=8)	4 (50%)	7 (87,5%)
IUGR (n=9)	6 (66,67%)	8 (88,89%)
Histo: Infarkte (n=9)	4 (44,44%)	6 (66,67%)
Fehlgeburt überhaupt (n=21)	10 (47,62%)	16 (76,19%)
Frühgeburt überhaupt* (n=8)	4 (50%)	5 (62,50%)
Totgeburt überhaupt* (n=2)	0 (0%)	1 (50%)
Plazentainsuffizienz überhaupt (n=13)	5 (38,46%)	10 (76,92%)
Placenta praevia überhaupt (n=8)	4 (50%)	6 (75%)
fetale Retardierung überhaupt (n=13)	8 (61,54%)	11 (84,62%)

* Index-Schwangerschaft nicht mitberücksichtigt

Tabelle 65: Häufigkeit verschiedener Untergruppen mit auffälligem Thrombophiliescreening

Auffälligkeiten der einzelnen thrombophilen Faktoren

	+/- Faktor V Leiden-Mutation (n=7)	+/- MTHFR- Mutation (n=2)	+/-Prothrombin- Mutation (n=4)	aPTT (n=10)	TZ (n=5)	Protein S (n=13)	Antiphospho- lipid Ak (n=7)	Fibrinogen (n=1)	PAI 1 (n=1)	Faktor VIII (n=23)
vorzeitige Blutungen (n=22)	4 (18,18%)	0 (0%)	1 (4,55%)	1 (4,55%)	1 (4,55%)	8 (36,36%)	5 (22,73%)	0 (0%)	1 (4,55%)	12 (52,17%)
vorzeitige Wehen (n=32)	4 (12,50%)	1 (3,13%)	1 (3,13%)	7 (21,88%)	2 (6,25%)	9 (28,16%)	4 (12,50%)	0 (0%)	1 (3,13%)	15 (46,88%)
vorzeitiger BLS (n=13)	2 (15,38%)	0 (0%)	1 (7,69%)	2 (15,38%)	0 (0%)	3 (23,08%)	1 (7,69%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (46,15%)
Präeklampsie (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Placenta praevia (n=7)	1 (14,29%)	0 (0%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	2 (28,57%)	1 (14,29%)	2 (28,57%)	1 (14,29%)	0 (0%)	3 (42,86%)
Plazentainsuffizienz (n=10)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	1 (10%)	1 (10%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (40%)
fetale Retardierung (n=7)	1 (14,29%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	1 (14,29%)	2 (28,57%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (42,86%)
Rezidiv (n=5)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Frühgeburt (n=47)	6 (12,77%)	1 (2,13%)	3 (6,38%)	9 (19,15%)	5 (10,64%)	12 (25,53%)	7 (14,89%)	1 (2,13%)	1 (2,13%)	20 (42,55%)
Totgeburt (n=8)	1 (12,50%)	0 (0%)	2 (25%)	1 (12,50%)	0 (0%)	3 (37,50%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (62,50%)
SGA (n=9)	2 (22,22%)	1 (11,11%)	1 (11,11%)	1 (11,11%)	0 (0%)	2 (22,22%)	2 (22,22%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (33,33%)
Histo: Infarkte (n=9)	2 (22,22%)	0 (0%)	1 (11,11%)	1 (11,11%)	0 (0%)	1 (11,11%)	2 (22,22%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22,22%)
Fehlgeburten ü (n=21)	4 (19,05%)	0 (0%)	2 (9,52%)	2 (9,52%)	2 (9,52%)	6 (28,57%)	3 (14,29%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (42,86%)
Frühgeburten ü* (n=8)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,50%)	0 (0%)	1 (12,50%)	2 (25%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12,50%)
Totgeburten ü* (n=2)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)
fetale Retardierung ü (n=13)	2 (15,38%)	1 (7,69%)	1 (7,69%)	2 (15,38%)	1 (7,69%)	3 (23,08%)	3 (23,08%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (38,46%)
Plazentainsuffizienz ü (n=13)	3 (23,08%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (15,38%)	1 (7,69%)	2 (15,38%)	2 (15,38%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (38,46%)
Placenta praevia ü (n=8)	1 (12,50%)	0 (0%)	1 (12,50%)	1 (12,50%)	2 (15,38%)	1 (12,50%)	2 (25%)	1 (12,50%)	0 (0%)	3 (37,50%)

Tabelle 66: Häufigkeiten einzelner thrombophiler Faktoren in verschiedenen Untergruppen

PAI 4G/4G-Polymorphismus in verschiedenen Untergruppen

n=56	PAI 4G/4G (n=19)	PAI 4G/5G (n=27)	PAI 5G/5G (n=10)	Statistik
Nullipara (n=34)	11 (32,35%)	16 (47,06%)	7 (20,59%)	ns
Multipara (n=22)	8 (36,36%)	11 (50%)	3 (13,64%)	ns
vorzeitige Blutungen (n=22)	9 (40,91%)	11 (50%)	2 (9,09%)	ns
vorzeitige Wehen (n=32)	11 (34,38%)	14 (43,75%)	7 (21,87%)	ns
vorzeitiger BLS (n=13)	6 (46,15%)	6 (46,15%)	1 (7,70%)	ns
Präeklampsie (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	ns
Placenta praevia (n=7)	3 (42,86%)	3 (42,86%)	1 (14,28%)	ns
Plazentainsuffizienz (n=10)	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)	ns
fetale Retardierung (n=7)	3 (42,86%)	4 (57,14%)	0 (0%)	ns
Rezidiv (n=5)	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)	p=0,0322
Frühgeburt (n=47)	15 (31,91%)	24 (51,06%)	8 (17,03%)	ns
Totgeburt (n=8)	3 (37,50%)	4 (50%)	1 (12,50%)	ns
SGA (n=9)	2 (22,22%)	6 (66,67%)	1 (11,11%)	ns
Histologie: Infarkte (n=9)	1 (11,11%)	5 (55,56%)	3 (33,33%)	ns
Fehlgeburten ü (n=21)	9 (42,86%)	8 (38,10%)	4 (19,04%)	ns
Frühgeburten ü* (n=8)	0 (0%)	4 (50%)	4 (50%)	p=0,0108
Totgeburten ü* (n=2)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	ns
fetale Retardierung ü (n=13)	5 (38,46%)	7 (53,85%)	1 (7,69%)	ns
Plazentainsuffizienz ü (n=13)	3 (23,08%)	7 (53,84%)	3 (23,08%)	ns
Placenta praevia ü (n=8)	3 (37,50%)	4 (50%)	1 (12,50%)	ns

Tabelle 67: PAI 4G/4G-Polymorphismus in verschiedenen Untergruppen

Vergleich des kindlichen Wohlbefindens bei Rauchern und Nichtrauchern mit oder ohne auffälligem Thrombophiliescreening (ohne Faktor VIII und PAI 4G/4G-Polymorphismus)

Kind	Nichtraucher Screen – (n=19)	Raucher Screen – (n=12)	Nichtraucher Screen+ (n=17)	Raucher Screen+ (n=8)
SSW	33,06 +-4,67	33,75 +-2,42	32,53 +-5,12	30,11 +-6,01
Gewicht in g	2016,83 +-1020,37	2129,17 +-702,48	1853,53 +-737,43	1540,22 +-1111,60
Größe in cm	43,74 +-6,29	43,58 +-4,62	42,31 +-5,87	39,13 +-9,19
KU in cm	30,04 +-5,04	32,07 +-2,62	29,67 +-4,99	25,80 +-7,09
Frühgeburt	13 (68,42%)	11 (91,67%)	15 (88,24%)	8 (100%)
Totgeburt	3 (15,79%)	0 (0%)	2 (11,76%)	3 (37,50%)
SGA	1 (5,26%)	1 (8,33%)	4 (23,53%)	3 (37,50%)
Apgar 1':8-10	5 (27,78%)	6 (50%)	3 (17,65%)	2 (25%)
4-7	6 (33,33%)	2 (16,67%)	8 (47,06%)	0 (0%)
0-3	7 (38,89%)	4 (33,33%)	6 (35,29%)	6 (75%)
Apgar 5':8-10	9 (50%)	8 (66,67%)	9 (52,94%)	2 (25%)
4-7	6 (33,33%)	4 (33,33%)	5 (29,41%)	3 (37,50%)
0-3	3 (16,67%)	0 (0%)	3 (17,65%)	3 (37,50%)
Apgar 10':8-10	12 (66,67%)	10 (83,33%)	13 (76,47%)	3 (37,50%)
4-7	3 (16,67%)	2 (16,67%)	1 (5,88%)	2 (25%)
0-3	3 (16,67%)	0 (0%)	3 (17,65%)	3 (37,50%)
reif geboren	6 (31,58%)	2 (16,67%)	5 (29,41%)	1 (12,50%)

Tabelle 68: Vergleich des kindlichen Wohlbefindens bei Rauchern und Nichtrauchern mit oder ohne auffälligem Thrombophiliescreening (ohne Faktor VIII und PAI 4G/4G-Polymorphismus)

Vergleich des kindlichen Wohlbefindens bei Rauchern und Nichtrauchern mit oder ohne auffälligem Thrombophiliescreening (inkl. FVIII, ohne PAI 4G/4G-Polymorphismus)

Kind	Nichtraucher Screen – (n=9)	Raucher Screen – (n=7)	Nichtraucher Screen+ (n=27)	Raucher Screen+ (n=13)
SSW	33,33 +-4,92	32,71 +-2,29	32,33 +-5,01	32,46 +-5,29
Gewicht in g	2116,11 +-992,23	1822,86 +-709,78	1824,74 +-881,29	2011,69 +-996,75
Größe in cm	43,72 +-5,98	41,26 +-4,39	42,85 +-6,16	42,08 +-8,18
KU in cm	30,78 +-4,64	31,13 +-3,20	29,58 +-5,11	28,63 +-6,65
Frühgeburt	6 (66,67%)	7 (100%)	23 (85,19%)	11 (84,61%)
Totgeburt	1 (11,11%)	0 (0%)	5 (18,52%)	2 (15,38%)
SGA	0 (0%)	1 (14,29%)	6 (22,22%)	2 (15,38%)
Apgar 1':8-10	2 (25%)	2 (28,57%)	6 (22,22%)	6 (46,15%)
4-7	3 (37,50%)	2 (28,57%)	10 (37,03%)	0 (0%)
0-3	3 (37,50%)	3 (42,86%)	11 (40,74%)	7 (53,85%)
Apgar 5':8-10	4 (50%)	4 (57,14%)	14 (51,85%)	7 (53,85%)
4-7	3 (37,50%)	3 (42,86%)	7 (25,93%)	4 (30,77%)
0-3	1 (12,50%)	0 (0%)	6 (22,22%)	2 (15,38%)
Apgar 10':8-10	7 (87,50%)	6 (85,71%)	18 (66,67%)	8 (61,54%)
4-7	0 (0%)	1 (14,29%)	3 (11,11%)	3 (23,08%)
0-3	1 (12,50%)	0 (0%)	6 (22,22%)	2 (15,38%)
reif geboren	3 (33,33%)	1 (14,29%)	8 (29,69%)	2 (15,38%)

Tabelle 69: Vergleich des kindlichen Wohlbefindens bei Rauchern und Nichtrauchern mit oder ohne auffälligem Thrombophiliescreening (inkl. FVIII, ohne PAI 4G/4G-Polymorphismus)

Thrombophiliefaktoren bei Rauchern

	Raucher: 1-10 Zig./d (n=13)	Raucher: >10 Zig./d (n=7)
verkürzte aPTT (n=10)	3 (30%)	1 (10%)
verkürzte TZ (n=5)	1 (20%)	2 (40%)
Faktor V Leiden-Mutation (n=7)	0 (0%)	0 (0%)
MTHFR-Mutation (n=2)	0 (0%)	0 (0%)
Prothrombin-Mutation (n=4)	2 (50%)	0 (0%)
Protein S (n=13)	4 (30,77%)	1 (7,69%)
Antiphospholipidantikörper (n=7)	1 (14,29%)	1 (14,29%)
Fibrinogen (n=1)	0 (0%)	1 (100%)
PAI 1 (n=1)	1 (100%)	0 (0%)
Faktor VIII (n=23)	3 (13,04%)	5 (21,74%)
PAI 1-Genvariante: 4G/4G (n=19)	3 (15,79%)	4 (21,05%)
4G/5G (n=27)	8 (29,63%)	3 (11,11%)
5G/5G (n=10)	2 (20%)	0 (0%)

Tabelle 70: Thrombophiliefaktoren bei Rauchern

In den einzelnen Untergruppen ließen sich (außer bei angegebenem p-Wert) keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von einer positiven Thrombophiliediagnostik bzw. im Auftreten der einzelnen Faktoren finden. Dies ist zum Großteil auf die sehr kleinen Fallzahlen der Untergruppen zurückzuführen. Zudem handelt es sich bereits um ein selektiertes Patientengut. In den Tabellen, in denen nur von einem auffälligen Thrombophiliescreening die Rede war, war der PAI 4G/4G-Polymorphismus nicht mit eingeschlossen.

7 Literaturverzeichnis

1. Winkler M, Rath W, Die vorzeitige Plazentalösung. Z Geburtsh. Neonatol. 201 (1997) 34-37
2. Baumann P, Blackwell SC, Schild C, et al., Mathematic modeling to predict abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol (United States), Oct 2000, 183(4) p815-22
3. Kyrklund-Blomberg NB, Gennser G, Cnattingius S, Placental abruption and perinatal death. Paediatr Perinat Epidemiol (England), Jul 2001, 15(3) p290-7
4. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, et al., Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. Am J Epidemiol (United States), Apr 15 2001, 153(8) p771-8
5. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER, Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. Am J Epidemiol (United States), Nov 1 1996, 144(9) p881-9
6. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM, Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. Obstet Gynecol (United States), Apr 1999, 93(4) p622-8
7. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K, Outcome of pregnancies subsequent to placental abruption: a risk assessment. Acta Obstet Gynecol Scand (Denmark), Jun 2000, 79(6) p496-501
8. Williams MA, Mittendorf R, Monson RR, Chronic hypertension, cigarette smoking, and abruptio placentae. Epidemiology (United States), Nov 1991, 2(6) p450-3

9. Raymond EG, Mills JL, Placental abruption. Maternal risk factors and associated fetal conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand* (Denmark), Nov 1993, 72(8) p633-9
10. Eskes TK, Clotting disorders and placental abruption: homocysteine-a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (Ireland), Apr 2001, 95(2) p206-12
11. Holmgren PA, Olofsson JI, Preterm premature rupture of membranes and the associated risk for placental abruption. Inverse correlation to gestational length. *Acta Obstet Gynecol Scand* (Denmark), Sep 1997, 76(8) p743-7
12. Major CA, de Veciana M, Lewis DF, et al., Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications? *Am J Obstet Gynecol* (United States), Feb 1995, 172(2 Pt 1) p672-6
13. Rana A, Sawhney H, Gopalan S, et al., Abruptio placentae and chorioamnionitis-microbiological and histologic correlation. *Acta Obstet Gynecol Scand* (Denmark), May 1999, 78(5) p363-6
14. Marilyn DJ, Caris SW, Schwaiz SS, Placental abruption in preterm gestation. An association with chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1989, 74:88-91
15. Baron F, Hill WC, Placenta previa, placenta abruptio. *Clin Obstet Gynecol* (United States), Sep 1998, 41(3) p527-32
16. Dommissie J, Tiltman AJ, Placental bed biopsies in placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* (England), Aug 1992, 99(8) p651-4

17. Bartha JL, Comino-Delgado R, Arce F, Maternal serum alpha-fetoprotein in placental abruption associated with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* (Ireland), Mar 1997, 56(3) p231-6
18. Magriples U, Chan DW, Bruzek D, et al., Thrombomodulin: a new marker for placental abruption. *Thromb Haemost* (Germany), Jan 1999, 81(1) p32-4
19. Yoshimura T, Yoshimura M, Tabata A, et al., The missense Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is strongly associated with placental abruption. *Hum Genet* (Germany), Mar 2001, 108(3) p181-3
20. Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K, A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatr Perinat Epidemiol* (England), Jan 1999, 13(1) p9-21
21. Raziel A, Kornberg Y, Friedler S, Schachter M, Sela BA, Ron-El R, Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *AJRI* 2001, 45:65-71
22. Bonnar J. Hypercoagulable states and pregnancy. In: Seghatchian MJ, Samama MM, Hecker SP, eds. *Hypercoagulable States, Fundamental Aspects, Acquired Disorders and Congenital Thrombophilie*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1996:253-257
23. McColl MD, Greer IA, The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* (England), Aug 1999, 106(8) p756-66
24. Bonnar J, Green R, Norris L, Inherited thrombophilia and pregnancy: the obstetric perspective. *Semin Thromb Hemost* (United States), 1998, 24 Suppl 1 p49-53

25. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Carbonne B et al., Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. Br J Obstet Gynaecol (England), Dec 2001, 108(12) p1251-4
26. Heilmann L, Tempelhoff v. F-G, Gerhold S, Rath W, Der Einfluß thrombophiler Faktoren auf thromboembolische und andere Schwangerschaftskomplikationen. Z Geburtsh Neonatol 2001, 205: 128-136
27. Rosendaal FR, Risk factors for venous thrombotic disease. Thromb Haemostas 1999, 82: 610-619
28. Steinhard J, Baez E, Rody A, Klockenbusch W, Thrombophilien und Schwangerschaftskomplikationen. Geburtsh Frauenheilk 2002, 62: 161-180
29. Hiller E, Riess H (Hrsg), Hämorrhagische Diathese und Thrombose. 2. Aufl. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH 1998: S.115-124
30. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE, Thrombophilia 2003-overview with a special focus on pregnancy. In Ben Rafael Z, Diedrich K, Dudenhausen J-W, Mettler L., Schneider HPG, Shoham Z (Hrsg), Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility, Israel: E. Oren Publisher Ltd., S.172-186
31. Willeke A, Gerdson F, Bauersachs R.M, Lindhoff-Last E, Rationelle Thrombophiliediagnostik, Dtsch Arztebl 2002, 99: A 2111-2118 [Heft 31-32]
32. Barthels M, Poliwoda H (Hrsg), Gerinnungsanalysen. 6. Auflage Stuttgart: Thieme, 1998
33. Pabinger-Fasching I, Epidemiologie der funktionellen Inhibitormängel und weitere hereditäre Risikofaktoren. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B (Hrsg). Hämostaseologie. 1.Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: S.304-309

34. Lechner K, Antithrombinmangel. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B (Hrsg). Hämostaseologie. 1.Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: S.323-330
35. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al., Prevalence of antithrombin deficiency subtypes in 4000 healthy blood donors. Thromb Haemost 1991, 65:839
36. Hach-Wunderle V, Hämostaseologisches Risikoprofil bei Venenthrombose. Internist 2002, 43:10-15
37. Pabinger-Fasching I, Protein-C-Mangelkrankungen: Pathophysiologie, Diagnostik, Klinik und Therapie. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B (Hrsg). Hämostaseologie. 1.Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: S. 341-350
38. Pabinger I, Clinical relevance of protein C. Blut 1986, 52:1-13
39. Eldor A, Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. Thromb Haemost (Germany), Jul 2001, 86(1) p104-11
40. Pötsch B, Protein S. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B (Hrsg). Hämostaseologie. 1.Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: S. 351-354
41. Comp PC, Laboratory evaluation of protein S status. Semin Thromb Hemost 1990, 16: 177-181
42. de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, et al., Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. Br J Obstet Gynaecol (England), Nov 1997, 104(11) p1248-54
43. Pötsch B, Witt I, APC-Resistenz. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B (Hrsg). Hämostaseologie. 1.Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: S.355-359
44. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T et al., Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994, 369:64-67

45. März W, Nauck M, Wieland H, The molecular mechanism of inherited thrombophilia. *Z Kardiol* (2000) 89:575-586
46. Gressner AM, Molekulargenetische Analyse der Methylentetrahydrofolat-Reduktase-C677T-Mutation (MTHFR-Genotypisierung). Mitteilung des Zentrallabors der RWTH 24.09.1999
47. Gressner AM, Homocystein. Mitteilung des Zentrallabors der RWTH 16.03.1998
- 48 Priglinger U, Binder BR, Gewebefibrinogenaktivator: Biochemie, Molekularbiologie und Physiologie. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B (Hrsg). *Hämostaseologie*. 1.Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: S.394-397
- 49.Kapiotis S, Speiser W, Synthese und Umsatzstörungen des Plasminogenaktivatorinhibitor Typ 1. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B (Hrsg). *Hämostaseologie*. 1.Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: S.399-401
50. Glueck CJ, Fontaine RN, Gruppo R, Stroop D, Sieve-Smith L, Tracy T et al., The plasminogen activator inhibitor-1 gene, hypofibrinolysis, and osteonecrosis. *Clin Orthop* 366 (1999), pp.133-146
51. Balasa VV, Gruppo RA, Glueck CJ et al., The relationship of mutations in the MTHFR, prothrombin, and PAI-1 genes to plasma levels of homocysteine, prothrombin, and PAI-1 in children and adults. *Thromb Haemost* (Germany), May 1999, 81(5) p739-44
52. von Landenberg P, von Landenberg C, Schölmerich J, Lackner KJ, Das Antiphospholipidsyndrom. *Med Klein* 2001, 96:331-342 (Nr. 6)
53. Levine JS, Branch DW, Rauch J, The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* (United States), Mar 7 2002, 346 (10) p752-763

54. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al., International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop, *Arthritis Rheum* (United States), Jul 1999, 42 (7) p1309-1311
55. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Enden A, Buller HR, High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000 Jan, 83(1):5-9
56. Kyrle PA, High factor VIII and risk of venous thromboembolism. *Haemostaseologie* 2003 Feb, 23(1):41-4
57. Kamphuisen PW, Lensen R, Houwing-Duistermaat JJ, Eikenboom JC, Harvey M, Bertina RM, Rosendaal FR, Heritability of elevated factor VIII antigen levels in factor V Leiden families with thrombophilia. *Br J Haematol* 2000 Jun, 109(3):519-22
58. Kearon C (2001), Epidemiology of venous thromboembolism. *Sem Vasc Med* 1: 7-25
59. Brenner B, Thrombophilia and pregnancy loss. *Thrombosis Research* 108 (2003) 197-202
60. Christiansen OB, Epidemiological, immunogenetic and immunotherapeutic aspects of unexplained recurrent miscarriage. *Dan Med Bull* (Denmark), Sep 1997, 44 (4) p396-424
61. Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE et al., Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998, 128:1000-3

62. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addeda M, Cappucci G, Vecchione G et al., Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained loss. *Thromb Haemost* 1997, 77:822-4
63. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N, Thrombophilic polymorphisms in women with fetal loss. *Thromb Haemost* 1999, 82:6-8
64. Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW et al, The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage. *J.Reprod. Immunol.*; 1997, 34:217-223
65. Kutteh WH, Park VM, Deitcher StR, Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. *Fert Steril* 1999, 71: 1048-1053
66. Pauer HU, Neesen J, Hinney B, Factor V Leiden and its relevance in patients with recurrent abortions. *Am J Obstet Gynecol (United States)*, Mar 1998, 178 (3) p629
67. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID et al., Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996, 348:913-916
68. Ochshorn Y, Kupferminc MJ, Eldor A et al., Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) is elevated in women with adverse pregnancy outcome associated with inherited thrombophilias. *Prenat Diagn (England)*, Aug 2001, 21(8) p658-61
69. Mousa HA, Alfirevic Z, Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod (England)*, Aug 2000, 15(8) p1830-3

70. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al., Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* (United States), Jan 7 1999, 340(1) p9-13
71. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM et al., Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsie. *Am J Obstet Gynecol* 173 (1995) 1042-1048
72. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB, Severe pre-eclampsia and high frequency genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000, 96:45-9
73. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K et al., The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* (United States), Oct 1996, 175(4 Pt 1) p902-5
74. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Factor V Leiden, C > T MTHFR Polymorphism and genetic susceptibility to pre-eclampsia. *Thromb Haemostas* (Germany), Jun 1997, 77 (6) p1052-1054
75. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria. *Thromb Haemostas* (Germany), Mar 1999, 81 (3) p349-52
76. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM, Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185: 153-7
77. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, Greaves M, Vickers, Prothrombotic Genotypes are not associated with

pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002, 87:779-85

78. Riyazi N, Leeda M, de Vries JIP, Huijgens, van Geijn HP, Dekker GA, Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* (Ireland), Sep 1998, 80 (1) p49-54

79. Kupfermanc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsbeg J, Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *Br J Obstet Gynaeco* (England), Dec 2002, 109 (12) p1373-1376

80. Verspyck E, le Cam-Duchez V, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borg JY, Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaeco* (England), Jan 2002, 109 (1) p28-33

81. Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, et al., Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica* (Italy), Jul 2003, 88(7) p785-8

82. Kupfermanc MJ, Peri H, Zwang E et al., High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* (Denmark), Nov 2000, 79(11) p963-7

83. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y et al., Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* (United States), Dec 1998, 179(6 Pt 1) p1565-7

84. Procházka M, Happach C, Masál K, Dahlbäck B, Lindqvist PG, Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *Br J Obstet Gynaeco (England)*, May 2003, 110 (5) p462-466
85. Alfirevic Z, Moussa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal H, Toh Ch, Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 2001, 97:753-759
86. van der Molen EF, Arends GE, Nelen WL et al., A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol (United States)*, May 2000, 182(5) p1258-63
87. Gebhardt GS, Scholtz CL, Hillermann R et al., Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruptio placentae but not with intrauterine growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (Ireland)*, Aug 2001, 97(2) p174-7
88. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, et al., Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (Ireland)*, May 1996, 66(1) p23-9
89. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM et al., Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr (United States)*, Apr 2000, 71 (4) p962-8
90. Owen EP, Human L, Carolissen AA et al., Hyperhomocysteinemia-a risk factor for abruptio placentae. *J Inherit Metab Dis (Netherlands)*, Jul 1997, 20(3) p359-62

91. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN et al., Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol (United States)*, Jan 2001, 97(1) p44-48
92. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D et al., The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism (United States)*, Jul 2000, 49(7) p845-52
93. Arias F, Romero R, Joist H, et al., Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med (United States)*, Nov-Dec 1998, 7(6) p277-86
94. Vern TZ, Alles AJ, Kowal-Vern A, et al., Frequency of factor V(Leiden) and prothrombin G20210A in placentas and their relationship with placental lesions. *Hum Pathol (United States)*, Sep 2000, 31(9) p1036-43
95. Rath W, Heilmann L, Thrombophile Risikofaktoren und Schwangerschaftskomplikationen. Eine kritische Bilanz. *Frauenarzt* 43(2002), Nr.5, S.537-546
96. Demarmels Biasiutti F, Kremer Hovinga Strebel J, Antikoagulation und Antiaggregation in der Schwangerschaft. *Therapeutische Umschau*, Band 60, 2003, Heft 1
97. Heilmann L, Rath W, von Tempelhoff GF, Harenberg J, Breddin HK, Riess H, Schramm W, Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 2002, 99:A 424-432 [Heft 7]

98. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, Karavida A, Agorastos T, Zournatzi V, Makris PE, Bontis J and Kotsis A, Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Human Reprod (England)*, Feb 2000,15 (2) p458-462
99. Sarig G, Hoffman R, Younis J, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B, Thrombophilia is common in women with pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 2002, 77:342-7
100. Reznikoff-Etiévant MF, Cayol V, Carbonne B, Robert F, Coulet F, Milliez J, Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol (England)*, Dez 2001, 108(12) p1251-54
101. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY, Prevalence of factor V G1691A (Factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am J of Hematology* 2002, 71:300-305
102. Benedetto C, Marozio L, Salton L, Maula V, Chieppa G, Massobrio M, Factor V Leiden and factor II G20210A in preeclampsia and HELLP syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1095-1100
103. Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D et al., Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Hematologica* 2001, 86: 428-431
104. Infante-Rivard C, Rivard GE, Wagner VY, Génin E, Guiguet M, Weinberg C, Gauthier R, Feoli-Fonseca JC, Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl. J Med*, 2002, Vol. 347, 19-25

8 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Rath und Herrn Dr. med. Bartz für die Bereitstellung des Themas der hier vorliegenden Dissertation sowie die vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Ebenso danke ich Frau Dr. Neumaier-Wagner für ihre tatkräftige Unterstützung beim Aufsuchen der Patientinnen und der Bearbeitung eines Teils der genetischen Untersuchungen, Frau Dr. med. Kunze und Herrn apl Prof. Dr. med. Kiefer für die laborchemischen Bestimmungen der Gerinnungsparameter.

Zusätzlich Erwähnung finden sollten mein Vater Dr. med. Ulrich von Bassewitz, der von Beginn an meine ersten Entwürfe zu lesen bekam und meinen eigenen Ehrgeiz noch weiter antrieb, mein Freund Dr. rer. pol. Christoph Pitschke, der mir bei der Formatierung half sowie meine Schwester Katharina von Bassewitz, die meinen Abbildungen die heutige Gestalt gab.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen Patientinnen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten. Viele von ihnen hatten aufgrund der vorzeitigen Plazentalösung eine schmerzvolle Erinnerung an dieses Ereignis. Die erneute Auseinandersetzung mit diesem Thema kostete einige viel Kraft.

Ich hoffe, dass in Zukunft durch die gewonnenen Ergebnisse möglichst vielen gefährdeten Schwangeren ein solches Schicksal erspart werden kann.

9 Lebenslauf

I.) Persönliche Daten

Name: Julia von Bassewitz
Adresse: Königsteiner Str. 101
65812 Bad Soden
Telefon: 06196 / 7686570
0177 / 6734620
e-mail: juliavonbassewitz@gmx.de
Geburtsdatum: 01.08.1978
Geburtsort: Marburg
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

II.) Ausbildung und Studium

07/04 - heute Assistenzärztin der Hochtaunus Klinik GmbH Bad Homburg
Medizinische Klinik II mit Schwerpunkt Gastroenterologie
10/01- 05/04 RWTH Aachen
09/00-07/01 Université René Descartes in Paris
09/97-08/00 Philips-Universität Marburg
09/97 Beginn des Medizinstudiums
08/88 -05/97 Martin-Luther-Schule (Gymnasium) in Marburg
08/84-07/88 Otto-Ubbelohde-Schule (Grundschule) in Goßfelden