

---

# **Gießener Thrombophilie studie:**

## **Eine retrospektive Analyse**

**Inauguraldissertation**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

**Ricarda Glaum**

---

**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
*édition scientifique*  
**3-89687-697-X**

**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2004

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2004

© 2004 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG  
Printed in Germany



**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG  
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757  
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

# **Gießener Thrombophilie studie: Eine retrospektive Analyse**

**Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von Ricarda Glaum  
aus Wetzlar/Lahn**

**Gießen 2003**

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik IV  
Leiter: Prof. Dr. H. Pralle  
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter:

**Frau Prof. Dr. Kemkes-Matthes**

Gutachter:

**Prof. Dr. Bein**

Tag der Disputation:

**28. Juni 2004**

Meinen Eltern.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Thrombose und Thrombophilie	1
1.2 Historischer Überblick	3
1.3 Mechanismen der Thromboseentstehung bei hereditärer Thrombophilie	5
1.4 Häufigkeit verschiedener hereditärer Thrombophilien	10
1.5 Klinische Manifestation hereditärer Thrombophilien	11
1.6 Therapie thromboembolischer Komplikationen	13
1.7 Zielsetzung	17
<b>2 Patienten</b>	<b>19</b>
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>20</b>
3.1 Datenerhebung	20
3.2 Laborverfahren	22
3.3 Statistische Auswertung	26

---

<b>4 Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs	27
4.2 Beschreibung der Gruppen mit verschiedenen thrombophilen Diathesen	36
4.3 Gegenüberstellung der Gruppen mit verschiedenen thrombophilen Diathesen	47
<b>5 Diskussion</b>	<b>50</b>
5.1 Häufigkeit und Klinik thrombophiler Diathesen	51
5.2 Mehrfachdefekte	60
5.3 Schwangerschaft und Thrombophilie	64
5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick	67
<b>6 Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>7 Summary</b>	<b>70</b>
<b>8 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>9 Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>10 Anhang</b>	<b>96</b>





# 1 Einleitung

## 1.1 Thrombose und Thrombophilie

Unter einer Thrombose versteht man die teilweise oder vollständige Verlegung eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel. Zu einer Embolie kommt es durch Ablösen und Verschleppen von Thrombusanteilen mit konsekutiver Verlegung anderer Gefäßregionen. Eine Thrombose manifestiert sich im venösen System zumeist in den tiefen Beinvenen, und von einer Embolie ist in den meisten Fällen die Lungenstrombahn betroffen [1].

Die jährliche Inzidenz der venösen Thrombose, einer der häufigsten Todes- und Morbiditätsursachen in der westlichen Welt, liegt bei etwa 1:1000. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein solches Ereignis eintritt, steigt mit zunehmendem Lebensalter von 1:100000 pro Jahr im Kindesalter auf nahezu 1:100 pro Jahr im höheren Alter [2].

Schon im 19. Jahrhundert fasst Rudolf Virchow (1821-1902) die pathogenetischen Grundlagen für die Thromboseentstehung in seiner Virchow'schen Trias (1856) zusammen. Demnach können Veränderungen der Gefäßwand, der Blutströmung oder der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität) zur Thrombusbildung beitragen [3]. Im Prinzip ist diese Aussage auch heute noch gültig, auch wenn mittlerweile viel differenziertere Unterscheidungen möglich sind.

Für die Entstehung einer venösen Thrombose sind vornehmlich Veränderungen von Blutströmung und Blutzusammensetzung von Bedeutung, beeinflusst durch angeborene oder erworbene Risikofaktoren. Diese sind der besseren Übersicht halber im Folgenden tabellarisch dargestellt. Dabei sind die angeborenen Ursachen auch nach ihrer Häufigkeit geordnet (siehe Tab. 1.1).

---

## Angeborene und erworbene Ursachen der venösen Thrombose [1, 4-6]

### Angeboren

#### Häufig

- G1691A Mutation im Faktor V Gen (Faktor V Leiden-Mutation)
- G20210A Mutation im Prothrombin (Faktor II) Gen (Prothrombin-Polymorphismus)
- Homozygote C667T Mutation im Methylentetrahydrofolat-Reduktase Gen (MTHFR-Polymorphismus)

#### selten

- Antithrombinmangel
- Protein C-Mangel
- Protein S-Mangel

#### sehr selten

- Faktor XII-Mangel
- Plasminogenmangel
- Dysfibrinogenämie
- homozygote Homocystinurie

### Wahrscheinlich angeboren

erhöhte Spiegel der Faktoren VIII:c, IX und XI sowie von Fibrinogen, wobei Faktor VIII:c und Fibrinogen auch bei Akute-Phase-Reaktionen ansteigen

### Erworben

Trauma und chirurgische Eingriffe

Immobilisation

Höheres Lebensalter

Maligne Erkrankungen

Vorausgegangene Thrombose

Schwangerschaft und Wochenbett

Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie

Antiphospholipid-Antikörper

Milde bis mäßige Hyperhomocysteinämie

**Tab. 1.1 Angeborene und erworbene Ursachen der venösen Thrombose [1, 4-6]**

Der Verdacht auf eine hereditäre thrombophile Diathese sollte dann aufkommen, wenn der Patient rezidivierende oder lebensbedrohliche thromboembolische Ereignisse erleidet, beim Auftreten erster Komplikationen jünger als 45 Jahre alt ist oder eine positive Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Komplikationen vorliegt. Ebenso ist bei Thrombose-Patienten ohne ersichtliche Risikofaktoren sowie bei Frauen, die mehrfach Aborte, Totgeburten oder beides erlitten haben, an ein hereditäres Geschehen zu denken [4].

Häufig liegen aber angeborene und erworbene Risikofaktoren gemeinsam vor und interagieren [4].

## 1.2 Historischer Überblick

Nach Virchows allgemeinen Thesen aus dem 19. Jahrhundert [3] werden 1965 der Antithrombinmangel (AT-Mangel), damals noch als Antithrombin III Mangel (AT III-Mangel) bezeichnet, und die Dysfibrinogenämie als erste Ursachen einer hereditären Thrombophilie beschrieben. Sie werden bei der Untersuchung von Familien entdeckt, in denen mehrere Mitglieder thromboembolische Komplikationen erlitten haben [7, 8].

Anfang der 80er Jahre werden bei ersten Patienten Protein C-Mangel [9-11] und Protein S-Mangel [12-14] als weitere Ursachen der hereditären Thrombophilie beschrieben.

Zu diesem Zeitpunkt können mittels Gerinnungsuntersuchungen nur wenige Defekte bestimmt werden, so dass nur bei 5-20% der Patienten mit idiopathischer Thromboembolie eine hereditäre Thrombophilie nachgewiesen wird [15].

Dies ändert sich entscheidend etwa 10 Jahre später mit der Entdeckung der Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPC-Resistenz), der häufigsten bisher bekannten Ursache einer angeborenen Thromboseneigung. Sie wird 1993 durch Dahlbäck et al. erstmals beschrieben [16]. In den meisten Fällen liegt dieser Veränderung eine Mutation im Faktor V-Gen zugrunde, die nach der Stadt ihrer Entdeckung als Faktor V Leiden-Mutation bezeichnet wird [17].

1996 kann eine Mutation (G20210A) des Prothrombin-Gens, eine häufige genetische Variation, in Zusammenhang mit erhöhten Prothrombinspiegeln gebracht werden [18]. Sie ist

ebenfalls mit einer Neigung zur Ausbildung thromboembolischer Komplikationen assoziiert [18-20].

Die seltene Homocystinurie geht sowohl mit venösen als auch mit arteriellen Thrombosen einher [21], und auch eine weniger ausgeprägte Hyperhomocysteinämie wird als Risikofaktor für die Entstehung venöser Thromboembolien angeschuldigt [22-25]. Erhöhte Homocysteinspiegel können durch mangelnde Versorgung mit Folsäure mit der Nahrung, aber auch aufgrund einer Mutation im Gen eines abbauenden Enzyms, der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) entstehen [26].

Der Mangel an Faktor XII wird bereits 1955 von Ratnoff und Colopy als Ursache extrem verlängerter PTT-Werte beschrieben. Nach dem Patienten, bei dem der Defekt zuerst aufgefallen ist, wird der neue Faktor zunächst als Hageman-Faktor bezeichnet [27]. Eine Blutungsneigung wird aber nur sehr selten beobachtet [28, 29]. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass selbst ein schwerer Mangel nicht zu einer Blutungsneigung führt [29, 30], wohingegen das Risiko für die Ausbildung thromboembolischer Komplikationen kontrovers diskutiert wird. Fallbeschreibungen, die für ein erhöhtes thromboembolisches Risiko sprechen, sind bereits ab Ende der 60er Jahre veröffentlicht worden [31-34]. Auch der Namensgeber des Faktors John Hageman verstirbt an einer fulminanten Lungenembolie nach einwöchiger Immobilisation wegen Beckenfraktur [31].

Plasminogenmangel wird in Einzelfällen im Zusammenhang mit Thromboseneigung beschrieben [35].

Das Lupus-Antikoagulans – wegen begleitender aPTT-Verlängerung so bezeichnet - wird erstmals 1952 bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses beschrieben [36]. 1963 wird dann die Assoziation dieses Antiphospholipid-Antikörpers mit arteriellen und venösen thromboembolischen Ereignissen anstatt mit Blutungen erkannt, was durch spätere Untersuchungen bestätigt wird [37, 38].

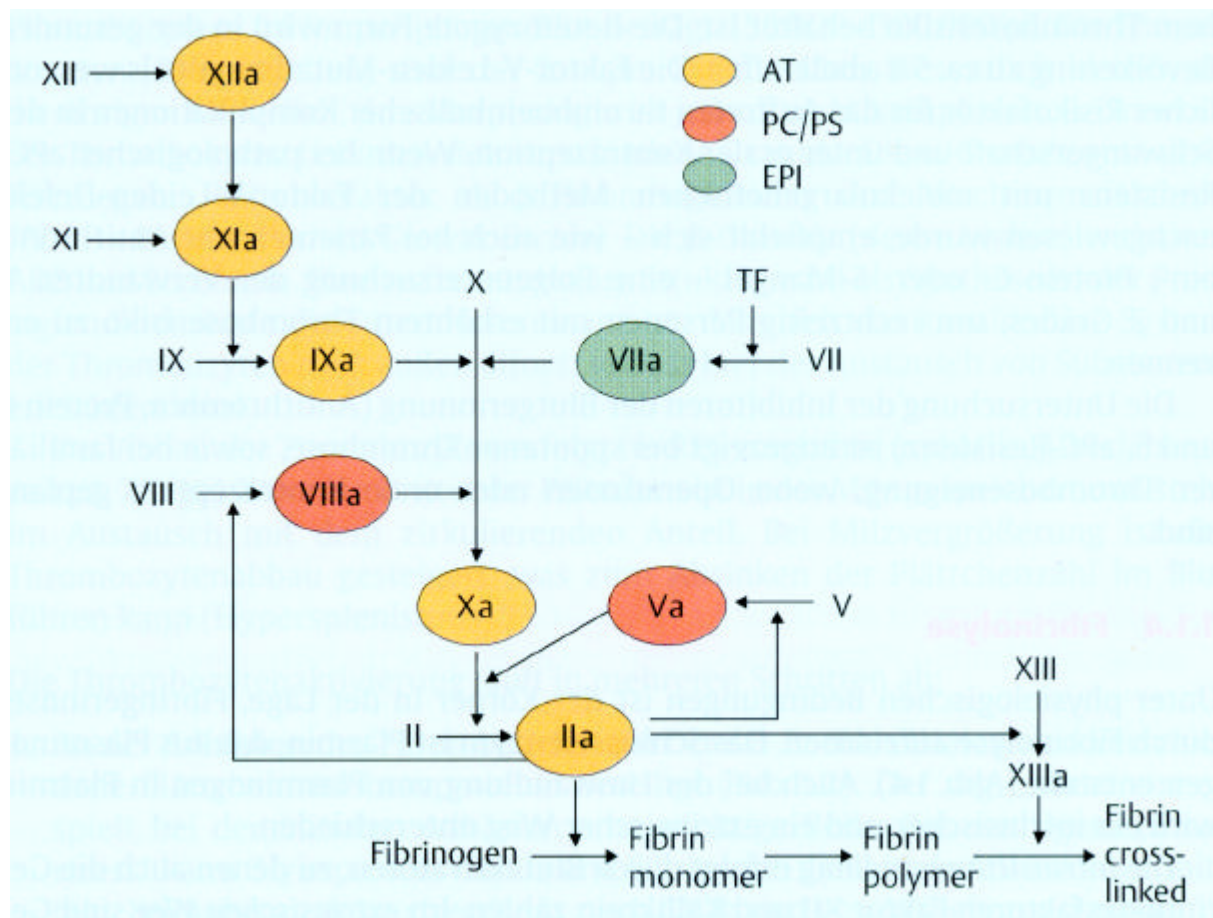
Auch wird das Auftreten von zwei oder mehr angeborenen Risikofaktoren bei ein und derselben Person beobachtet. Das damit verbundene Risiko für thromboembolische Komplikationen wird höher eingeschätzt als beim Vorliegen nur eines Defektes. Der Effekt

des kombinierten Vorliegens mehrerer Risikofaktoren wird teilweise sogar als überadditiv angesehen [39-41].

### 1.3 Mechanismen der Thromboseentstehung bei hereditärer Thrombophilie

In den meisten Fällen hereditärer Thrombophilie wird die Thromboseentstehung durch eine mangelnde Neutralisation in geringen Mengen gebildeten Thrombins oder durch eine fehlende Kontrolle der Thrombinproduktion verursacht. Weitere, seltenere Ursachen liegen in einer verminderten Fibrinolysefähigkeit des Blutes, so dass Fibringerinnsel nicht wieder aufgelöst werden können.

Somit liegt bei hereditärer Thrombophilie eine Fehlfunktion natürlicher antikoagulatorischer oder fibrinolytischer Systeme vor, die unter normalen Umständen die Gerinnung des Blutes kontrollieren.



**Abb. 1.1 Stark vereinfachtes Schema des Gerinnungssystems mit Angriff der Inhibitoren nach [42].** Als Inhibitoren sind Antithrombin (AT), Protein C (PC) und Protein S (PS), sowie extrinsic pathway inhibitor (EPI) dargestellt. Weiterhin steht TF für tissue factor.

### **1.3.1 Verminderte Neutralisation gebildeten Thrombins**

#### **1.3.1.1 Antithrombinmangel**

Antithrombin inhibiert durch Komplexbildung die prokoagulatorisch aktiven Faktoren Thrombin, Faktor Xa, Faktor IXa und Faktor XIa. Heparin beschleunigt diese Komplexbildung um das etwa 1000-fache [4, 43].

### **1.3.2 Mangelnde Kontrolle der Thrombinproduktion**

#### **1.3.2.1 Protein C-Mangel**

Protein C kontrolliert die Produktion von Thrombin, nachdem es von demselben aktiviert worden ist. Diese Aktivierung erfolgt am Gefäßendothel durch Bindung von Thrombin an Thrombomodulin. Die prokoagulatorische Aktivität des gebundenen Thrombins wird dadurch neutralisiert.

Aktiviertes Protein C inaktiviert in Anwesenheit von freiem Protein S und Phospholipiden die Faktoren Va und VIIIa und verhindert damit die überschießende Thrombinbildung [4, 6, 44].

#### **1.3.2.2 Protein S-Mangel**

Freies Protein S hat neben seiner Kofaktorfunktion für Protein C (siehe oben) auch selbst antikoagulatorische Effekte. Es inhibiert den Prothrombinase-Komplex, bestehend aus Faktor Xa, Faktor Va und Phospholipiden, der die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin bewirkt, sowie den Tenase-Komplex, bestehend aus Faktor IXa, VIIIa und Phospholipiden, der die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa vermittelt [4, 6].

#### **1.3.2.3 Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden**

Auch das Phänomen der Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (aPC-Resistenz) führt zu einer verminderten Kontrolle der Thrombinbildung. In den meisten Fällen beruht es auf einer

Mutation des Faktor V-Gens, bei der in Position 1691 Guanin durch Adenin ersetzt ist (G1691A). Dies resultiert im Protein in einem Austausch von Arginin in Position 506 durch Glutamin (Arg506Gln). Das entstehende Protein wird als Faktor V Leiden bezeichnet [17].

Die Veränderung betrifft eine der Regionen des Proteins, die für die Bindung von aktiviertem Protein C (aPC) verantwortlich ist. Dadurch bewirkt sie eine Verminderung der proteolytischen Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C [45].

Faktor Va wirkt zusammen mit Calcium und Phospholipiden als Kofaktor von Faktor Xa bei der Thrombinbildung und hat als solcher eine stark reaktionsbeschleunigende Wirkung auf Faktor Xa bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Die Inaktivierung von Faktor V durch aktiviertes Protein C führt damit zu einer langsameren bzw. verminderten Bildung von Thrombin durch Faktor Xa. Kann diese Inaktivierung nicht erfolgen, kommt es zu einer vermehrten Thrombingenerierung [45, 46]. Weiterhin besitzt der veränderte Faktor V eine verminderte Kofaktoraktivität bei der Inaktivierung von Faktor VIIIa durch aktiviertes Protein C [47].

Über diese beiden Mechanismen führt die Mutation zu dem in vitro-Phänomen der aPC-Resistenz, dem Ausbleiben der aPTT-Verlängerung nach Zugabe von aktiviertem Protein C zu einem Faktor V Leiden-Plasma [4].

Neben der Faktor V Leiden-Mutation gibt es noch andere, sehr seltene Ursachen für eine aPC-Resistenz, die ebenfalls das Thromboserisiko erhöhen [48].

#### **1.3.2.4 Prothrombin-Mutation**

Der Ersatz von Guanin durch Adenin in Position 20210 des Prothrombin-Gens (G20210A) führt aus bislang ungeklärter Ursache zu erhöhten Prothrombinspiegeln [18]. Dies begünstigt die Thrombinbildung und behindert die Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C [19, 20].

### **1.3.3 Defekte des fibrinolytischen Systems**

Das fibrinolytische System wird ebenso wie das plasmatische Gerinnungssystem über ein Kaskadensystem gesteuert. Die eigentliche Auflösung von Fibrin erfolgt durch Plasmin. Plasmin wird aus Plasminogen gebildet. Bei dieser Umwandlung werden ebenso wie im Gerinnungssystem bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin ein intrinsischer und ein extrinsischer Weg unterschieden.

#### **1.3.3.1 Plasminogenmangel**

Durch einen Mangel an Plasminogen ist die Plasminbildung nur in verringertem Ausmaß möglich. Die Fibrinolysekapazität wird reduziert [6, 35].

#### **1.3.3.2 Faktor XII-Mangel**

Faktor XII spielt nicht nur bei der Aktivierung des Gerinnungssystems über den intrinsischen Weg als Initiator dieser Schiene eine Rolle, sondern initiiert, einmal aktiviert, auch die Fibrinolyse. Bei einem Mangel resultiert daher eine Störung der Verknüpfung von Gerinnung und Fibrinolyse, die physiologischerweise nebeneinander ablaufen [6, 29].

### **1.3.4 Zusammenfassung**

Ein Mangel an Antithrombin vermindert die Neutralisierung von bereits gebildetem Thrombin. Eine verminderte Aktivität von Protein C und/oder Protein S, sowie die Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C senken die Kontrolle der Thrombinbildung. Ein Mangel an Komponenten des fibrinolytischen Systems vermindert die Kapazität der Wiederauflösung entstandener Fibringerinnsel. Aus allen drei Mechanismen - der verminderten Neutralisierung von gebildetem Thrombin, der verminderten Kontrolle der Thrombinbildung, sowie der herabgesetzten Funktion des fibrinolytischen Systems - resultiert eine gesteigerte Neigung zur Ausbildung thromboembolischer Komplikationen.



## **1.3.5 Andere Mechanismen der Thromboseentstehung**

### **1.3.5.1 Antiphospholipid-Antikörper**

Als Antiphospholipid-Antikörper wird eine Vielzahl von Antikörpern zusammengefasst, die gegen Phospholipidoberflächen gerichtet sind. Dazu zählen Anti-Cardiolipin-Antikörper, das Lupus-Antikoagulans und das Reagin, welches 1906 bei der Suche nach Antikörpern gegen Syphilis erstmals entdeckt wird [49-51].

Phospholipide sind essentiell für die Aktivierung sowohl von Gerinnungsfaktoren als auch von Gerinnungsinhibitoren [42]. Antiphospholipid-Antikörper interagieren mit verschiedensten Bestandteilen des Gerinnungssystems, so dass ihre pathogenetischen Einflüsse variabel und sehr komplex sind [52].

Meist findet sich bei Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern eine aPTT-Verlängerung [52]. Blutungskomplikationen sind nur in Einzelfällen beschrieben [53], vielmehr besteht eine Assoziation mit thromboembolischen Komplikationen [37, 50, 54]. Antiphospholipid-Antikörper sind häufig auch mit einer gesteigerten Abort- und Totgeburtenrate assoziiert [44, 46, 55-57].

### **1.3.5.2 Hyperhomocysteinämie**

Eine Hyperhomocysteinämie als weiterer Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse [22-25, 58] kann durch genetisch bedingte Störungen des Homocysteinmetabolismus entstehen [26, 59] oder durch Mangel an Vitamin B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub> oder Folsäure, sowie durch Nierenversagen und Hypothyreose hervorgerufen werden. Auch im hohen Lebensalter oder bei Rauchern werden häufig erhöhte Homocysteinspiegel festgestellt [4, 58, 60, 61].

Sehr selten ist die homozygote Homocystinurie, die mit exzessiver Hyperhomocysteinämie einhergeht. Etwa die Hälfte der davon betroffenen Patienten erleiden venöse oder arterielle thromboembolische Komplikationen bereits vor dem 29. Lebensjahr [21].

Die homozygote Mutation des MTHFR-Gens (C677T) verursacht eine milde Hyperhomocysteinämie [58, 62] und ist bei 5-15% der weißen und ostasiatischen

Bevölkerung nachweisbar. Ihre Verbindung mit venösen Thrombosen wird kontrovers diskutiert [23, 26, 58].

Der Mechanismus der Thromboseentstehung bei Hyperhomocysteinämie ist bislang ungeklärt [4]. Eine Störung der Endothelzellfunktionen durch erhöhte Homocysteinspiegel scheint von Bedeutung, und direkte Einflüsse auf das plasmatische Gerinnungssystem und das fibrinolytische System werden diskutiert [44, 58].

## 1.4 Häufigkeit verschiedener hereditärer Thrombophilien

Die Häufigkeit aller Defekte, die eine hereditäre Thrombophilie bedingen, ist in unselektioniertem Patientengut mit venöser Thromboembolie signifikant höher als bei gesunden Probanden. Dies wird noch deutlicher im Vergleich mit unter bestimmten Kriterien ausgewählten Patienten [4]. Selektionskriterien sind hierbei Alter bei Erstmanifestation eines thromboembolischen Ereignisses unter 50 Jahre, positive Familienanamnese für venöse thromboembolische Komplikationen, wiederholte bzw. rezidivierende thromboembolische Ereignisse, sowie Fehlen erworbener bzw. temporärer Risikofaktoren (siehe Tabelle 1.1) außer Schwangerschaft und Einnahme oraler Kontrazeptiva. Die folgende Tabelle 1.2 stellt die Häufigkeiten verschiedener Defekte in gesunden, unselektionierten und selektionierten Kollektiven gegenüber [4, 6, 29, 35, 46, 63-65].

Hereditärer Defekt	Gesunde	Unselektionierte Patienten	Selektionierte Patienten
PC-Mangel	0,2-0,4%	3-3,7%	4,8%
PS-Mangel		2,3%	4,3%
AT-Mangel	0,02%	1,9%	4,3%
Faktor V Leiden-Mutation	4,8%	18,8-20%	40%
Prothrombin-Polymorphismus	2,3-2,7%	6,2-7,1%	16-18%
Plasminogenmangel	0,4%	1-3%	
Faktor XII-Mangel		5-7,5-10%	
Hyperhomocysteinämie	5-10%	19-20%	
Antiphospholipid-AK		5-15%	

**Tab. 1.2 Häufigkeit der verschiedenen Defekte in gesunden, unselektionierten und selektionierten Kollektiven** [4, 6, 29, 35, 46, 63-65].

Unselektioniert: Patienten mit Z.n. thromboembolischem Ereignis(sen); Selektioniert: Patienten mit thromboembolischen Ereignissen unter 50 Jahren, positiver Familienanamnese, rezidivierenden Ereignissen und Fehlen erworbener Risikofaktoren außer Schwangerschaft und Einnahme oraler Kontrazeptiva. Untersuchte Defekte: Protein C-Mangel (PC-Mangel), Protein S-Mangel (PS-Mangel), Antithrombinmangel (AT-Mangel), Faktor V Leiden-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus, Plasminogenmangel, Faktor XII-Mangel, Hyperhomocysteinämie, Antiphospholipid-Antikörper (Antiphospholipid-AK).

Bei Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus lassen sich große Unterschiede in der Häufigkeit zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen feststellen: beide sind häufig in der gesunden weißen Bevölkerung (5-10% bzw. 2-3%) aber sehr selten bei Asiaten oder Afrikanern. Beide Mutationen können auf eine Ursprungsmutation zurückgeführt werden, die nach der Trennung von Afrikanern und Nicht-Afrikanern sowie nach der Aufspaltung von Weißen und Asiaten aufgetreten sein muss [66, 67].

Da Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus so häufig vorkommen, ist auch ihre Kombination untereinander und mit anderen Gerinnungsdefekten nicht selten. In verschiedenen Studien wird gezeigt, dass die Kombination von Defekten (PC-, PS-, AT-Mangel mit Faktor V Leiden-Mutation [40, 41, 68, 69]; Faktor V Leiden-Mutation mit Prothrombin-Polymorphismus [70]; Hyperhomocysteinämie mit Faktor V Leiden-Mutation [71]; Hyperhomocysteinämie mit Prothrombin-Polymorphismus [72]) ein stark erhöhtes Risiko für die Ausbildung einer venösen Thrombose birgt, das teilweise sogar als überadditiv beschrieben wird [39].

## **1.5 Klinische Manifestation hereditärer Thrombophilien**

Bei Protein C-, Protein S- und Antithrombinmangel sowie Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus werden tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolien als typische Manifestationen angesehen. Seltener treten oberflächliche Venenthrombose und Thrombosen anderer Lokalisation, wie z.B. cerebral, axillär oder viszeral auf. Arterielle Komplikationen sind eher untypisch [4, 6].

Beim Faktor XII-Mangel ist neben den eben genannten Manifestationen eine Assoziation mit Myokardinfarkten beschrieben [29, 73, 74].

Ein Plasminogenmangel ist sehr selten und wird autosomal dominant vererbt [6]. Es wird angenommen, dass er für bis zu 2-3% ungeklärter tiefer Venenthrombosen bei jungen Patienten verantwortlich zu machen ist [6]. Klinisch gleichen Patienten mit Plasminogenmangel denen mit Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel. Die häufigsten Manifestationen sind tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien, die ab dem späten Jugendalter auftreten. Arterielle Ereignisse sind nicht charakteristisch [6].

Das Antiphospholipid-Syndrom weist neben Laborveränderungen als klinische Manifestationen thromboembolische Ereignisse im venösen und arteriellen Stromgebiet auf [6, 44, 75, 76], wobei venöse Komplikationen mit 70% überwiegen [77]. Weiterhin ist es mit rezidivierenden Aborten [44, 55, 75] und Thrombocytopenien assoziiert [44, 52].

Bei der Hyperhomocysteinämie stehen in der Literatur arterielle Manifestationen im Vordergrund. Das Risiko steigt mit zunehmendem Blutspiegel [59]. Für venöse Komplikationen liegt der Schwellenwert, ab dem man von einem erhöhten Risiko spricht, bei etwa 19  $\mu\text{mol/l}$  [1, 22-25].

Die meisten Patienten mit thrombophiler Diathese erleiden ihre Erstmanifestation vor dem 45. Lebensjahr. Bei Vorliegen mehrerer Defekte oder homozygoter Ausprägung von Faktor V Leiden-Mutation oder Prothrombin-Polymorphismus findet man sogar noch frühere Angaben [4, 78-80].

Hereditäre Thrombophilien erhöhen auch das Abortrisiko. Dies wurde für Patientinnen mit Antithrombinmangel, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel und Faktor V Leiden-Mutation und in noch verstärktem Ausmaß bei kombinierten Defekten beschrieben, sowie bei Trägerinnen des Prothrombin-Polymorphismus oder des MTHFR-Polymorphismus [81-85]. Beim APA-Syndrom (Antiphospholipid-Syndrom) zählt eine Neigung zu Aborten ebenfalls zu den Manifestationen [44, 55].

Asymptomatische Träger eines Defektes mit positiver Familienanamnese für thromboembolische Komplikationen haben ein signifikant erhöhtes Risiko, venöse Thrombosen zu erleiden. Das höchste Risiko mit 0,87-1,6 % pro Jahr wurde bei Patienten mit Antithrombinmangel, das niedrigste mit 0,25-0,45% pro Jahr bei Patienten mit heterozygoter Faktor V Leiden-Mutation errechnet. Die Risiken asymptomatischer Träger anderer Defekte sind im Einzelnen der Tabelle 1.3 zu entnehmen [4].

Antithrombinmangel	0,87-1,6%
Protein C-Mangel	0,43-0,72%
Protein S-Mangel	0,5-1,65%
Faktor V Leiden-Mutation heterozygot	0,25-0,45%
Prothrombin-Polymorphismus heterozygot	0,55%

**Tab. 1.3 Risiken asymptomatischer Träger für thromboembolische Komplikationen bei verschiedenen hereditären thrombophilen Diathesen pro Jahr [4]**

Außerdem besteht für alle Patienten, die einmal eine venöse Thrombose erlitten haben, das Risiko für rezidivierende Ereignisse, egal ob ein bekannter hereditärer Risikofaktor nachweisbar ist oder nicht [4]. Ein erneutes Ereignis endet in 5% letal [86]. Ein Drittel der Patienten entwickelt ein postthrombotisches Syndrom [87].

Wiederkehrende Ereignisse sind häufiger im Alter, bei Männern, immobilisierten und tumorkranken Patienten, sowie solchen mit spontanen und rekurrenten Thrombosen in der Vorgeschichte [4]. Patienten mit Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel, sowie Mehrfachdefekten und homozygoter Faktor V Leiden-Mutation erleiden ebenfalls gehäuft Rezidive [70, 88]. Für Patienten mit heterozygoter Faktor V Leiden-Mutation sowie Prothrombin-Polymorphismus gibt es kontroverse Aussagen [89].

## **1.6 Therapie thromboembolischer Komplikationen**

Die Akuttherapie eines thromboembolischen Ereignisses ist gut etabliert und hängt maßgeblich von Lokalisation und Schwere des Geschehens ab. Eine bestehende thrombophile Diathese hat dabei keinen Einfluss auf das Vorgehen.

Zur Therapie der tiefen Venenthrombose ist niedermolekulares Heparin in gewichtsadaptierter therapeutischer Dosierung dem unfractionierten Heparin mindestens gleichwertig [1]. Überlappend wird die orale Antikoagulation mit Cumarinderivaten begonnen. Zusätzlich kommen bei der schweren Lungenembolie noch Thrombolyse und Embolektomie zum Einsatz.

Kontrovers wird dagegen die Dauer der oralen Antikoagulation nach einem stattgehabten thromboembolischen Ereignis diskutiert. Es gilt dabei, die optimale Behandlungsdauer herauszufinden. Dabei muss eine suffiziente Reduktion der Rezidivhäufigkeit gegen das Risiko hämorrhagischer Komplikationen als Therapiekomplication abgewogen werden [90].

Dabei sind diverse Faktoren zu berücksichtigen [4]:

- Lokalisation der Thrombose, sowie Bestehen einer Lungenembolie und deren Ausmaß.

- Abschätzung des Blutungsrisikos, das zwischen 7,6-16,5% jährlich angegeben wird, wovon 0,25-0,64% letal enden [91-93]. Starke Hämorrhagien sind zwar seltene (1,1-2,7% pro Jahr) aber gravierende Ereignisse, die nicht unterschätzt werden sollten, besonders bei Patienten mit längerdauernder oraler Antikoagulation. Die dadurch bedingte Morbidität ist unter Umständen größer als die eines Rezidivs. Einfluss auf das Blutungsrisiko haben Intensität und Variabilität der Antikoagulation, Interaktionen mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln, Patientenvariablen wie Compliance, Anamnese, Alter und die Dauer der Therapie [94-98].
- Vorbestehende Risikofaktoren oder das Nicht-Vorhandensein bekannter temporärer Risikosituationen beim ersten Ereignis (idiopathische oder spontane Thromboembolie) [99-101].

Der letzte Punkt scheint im hier behandelten Zusammenhang besonders interessant. Denn unter die Gruppe der vorbestehenden Risikofaktoren zählen neben Adipositas, Varikosis, malignen Geschehen, Bettlägerigkeit und Herzinsuffizienz natürlich auch die thrombophilen Diathesen mit angeborenen oder erworbenen Mangelzuständen oder Genmutationen von Gerinnungsfaktoren.

Patienten mit vorbestehenden, nicht temporären Risikofaktoren profitieren nach der derzeitigen Studienlage von einer längerdauernden Therapie [99-101].

Pinede et al. schlagen folgende Richtlinien als Handlungsorientierung bei der Auswahl der optimalen Therapiedauer mit oralen Antikoagulantien nach initialer Akuttherapie mit Heparin vor [90]:

- Bei alleiniger Unterschenkel-Venenthrombose reicht eine 6-wöchige Therapie.
- Bei Patienten mit temporären Risikofaktoren ist bei tiefer Venenthrombose und/oder Lungenembolie eine kurzzeitige orale Antikoagulation, beispielsweise von 3 Monaten ausreichend.
- Längerdauernde orale Antikoagulation (mindestens 6 Monate) wird für Patienten mit fortbestehenden Risikofaktoren oder idiopathischer Thromboembolie empfohlen.
- Rezidivierende Thrombembolien werden mittels langfristiger, unter Umständen lebenslanger oraler Antikoagulation behandelt.

Loew et al. geben folgende Anhaltspunkte zur Festlegung der Dauer einer oralen Antikoagulationstherapie nach Erstthrombose bei Nachweis von Thromboserisikofaktoren wie Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel, Faktor V Leiden-Mutation, Kombinationsdefekten und Antiphospholipid-Syndrom und unterscheiden dabei risikoassoziiert und spontan aufgetretene Ereignisse (Tab. 1.4). Für den Prothrombin-Polymorphismus geben sie eine eventuelle Indikation für lebenslange orale Antikoagulation nur bei Bestehen einer Kombination mit anderen Risikofaktoren wie der heterozygoten Faktor V Leiden-Mutation an. Auch die milde Hyperhomocysteinämie ist keine Indikation für eine prolongierte Antikoagulation. Eine Kombinationstherapie mit B-Vitaminen und Folsäure, die den Homocysteinspiegel normalisiert, wird als Gegenstand derzeitiger Studien beschrieben. Die Indikation für eine Therapie mit oraler Antikoagulation sollte spätestens alle 5 Jahre überprüft werden, so dass von einer prolongierten statt lebenslanger Antikoagulation gesprochen wird. Bei der Antikoagulationstherapie sollte mit Ausnahme des Antiphospholipid-Syndroms (INR 3-4) eine INR von 2-3 angestrebt werden [44].

Risikoassoziiert	Spontan
<b>Antithrombin- Protein C-, Protein S-Mangel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Hinweis auf (familiäre) Thrombophilie 3 (-6*) Monate Antikoagulation</li> <li>- mit Hinweis auf (familiäre) Thrombophilie mindestens 6 Monate Antikoagulation</li> </ul>	<b>Antithrombin- Protein C-, Protein S-Mangel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mindestens 6 Monate Antikoagulation</li> <li>- mit Hinweis auf schwere (familiäre) Thrombophilie prolongierte Antikoagulation</li> </ul>
<b>Faktor V Leiden-Mutation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Hinweis auf (familiäre) Thrombophilie 3 (-6*) Monate Antikoagulation</li> <li>- mit Hinweis auf (familiäre) Thrombophilie mindestens 6 Monate Antikoagulation</li> </ul>	<b>Faktor V Leiden-Mutation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mindestens 6 Monate Antikoagulation</li> <li>- nur bei lebensbedrohlichem Ereignis und Hinweis auf schwere Thrombophilie prolongierte Antikoagulation</li> </ul>
<b>Kombinationsdefekte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- mindestens 6 Monate Antikoagulation</li> </ul>	<b>Kombinationsdefekte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolongierte Antikoagulation bei Hinweis auf schwere Thrombophilie</li> </ul>
<b>Antiphospholipid-Syndrom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Befundkonstanz und lebensbedrohlichem Ereignis prolongierte Antikoagulation</li> </ul>	<b>Antiphospholipid-Syndrom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei lebensbedrohlichem Ereignis prolongierte Antikoagulation</li> </ul>

**Tab. 1.4 Anhaltspunkte zur Festlegung der Antikoagulationsdauer nach Erstthrombose bei Nachweis von Thromboserisikofaktoren.** Die Indikation für eine Therapie mittels oraler Antikoagulation sollte spätestens alle 5 Jahre überprüft werden, so dass von einer prolongierten statt lebenslanger Antikoagulation gesprochen wird. Ein Hinweis auf (familiäre) Thrombophilie bedeutet eine positive Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Komplikationen (nach [44]).

---

Für das British Committee for Standards in Haematology (British Society for Haematology) geben Walker et al. folgende Richtlinien für die Dauer der Antikoagulation [102]:

- Nach einem ersten thromboembolischen Ereignis sollte allgemein eine 6-monatige Therapie erfolgen. Eine kürzere Therapie ist akzeptabel bei reiner Unterschenkelvenenthrombose und bei Vorliegen eines temporären Risikofaktors, der nicht länger besteht. Bei fortbestehendem Risikofaktor wie beispielsweise einem Malignom oder bei bekannten Hoch-Risiko-Defekten wie Antithrombinmangel oder Doppeldefekten sollte eine Ausdehnung der gewöhnlichen Dauer der Antikoagulation im individuellen Fall erwogen werden.
- Die Identifikation der häufigsten Formen hereditärer Thrombophilie, heterozygote Faktor V Leiden-Mutation oder Prothrombin-Polymorphismus, sollten keinen Einfluss auf die Dauer der antikoagulatorischen Therapie haben.
- Bei einem Rezidiv nach Absetzen der Antikoagulation ist es ausreichend, diese in gleichem Umfang (INR von 2-3) nach Initialtherapie mit Heparin wieder einzuleiten. Bei einem Rezidiv unter Therapie mit oralen Antikoagulanzen mit einer INR im therapeutischen Bereich ist eine Intensivierung der Therapie auf einen Zielbereich der INR von 3-4 indiziert.
- Im Allgemeinen sollte das Auftreten von 2 oder mehr spontanen venösen thromboembolischen Ereignissen über eine lebenslange Thromboembolieprophylaxe nachdenken lassen.
- Patienten, die rezidivierende thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit prothrombotischen Risiken (z.B. Schwangerschaft, Operationen, Östrogeneinnahme) erleiden, brauchen keine lebenslange orale Antikoagulation, wenn das Risiko nicht mehr vorliegt, sondern nur eine Prophylaxe während Risikosituationen.
- Es gibt keinen Anhalt dafür, dass eine langdauernde pharmakologische primäre Thromboseprophylaxe bei asymptomatischen Familienmitgliedern mit nachgewiesener Thrombophilie indiziert ist.



---

Kemkes-Matthes gibt 2001 folgende Richtlinien für die Dauer der oralen Antikoagulation [103]:

- Nach dem ersten thromboembolischen Ereignis bei nachgewiesenem Antithrombinmangel, homozygoter Faktor V Leiden-Mutation oder kombinierten Defekten wird eine lebenslange Therapie mit oralen Antikoagulantien empfohlen.
- Nach dem ersten thromboembolischen Ereignis bei nachgewiesenem heterozygotem Protein C-/Protein S-Mangel, heterozygoter Faktor V Leiden-Mutation oder Prothrombin-Polymorphismus ist im Allgemeinen eine 6-monatige Therapie mit oralen Antikoagulantien ausreichend.
- Nach dem zweiten thromboembolischen Ereignis wird eine dauerhafte orale Antikoagulation bei jeglichem nachgewiesenen hereditären Gerinnungsdefekt gefordert.
- Ob die vorgenannten Therapierichtlinien auch für die Hyperhomocysteinämie gelten, ist noch offen, zumal die Hyperhomocysteinämie auch durch Folsäuresubstitution (bis 1mg/d) oder, wenn dies nicht ausreicht, durch zusätzliche Gabe von Vitamin B-Komplex-Präparaten (100mg Vitamin B6/d + 1 mg Vitamin B12/d) behandelt werden kann.

In jedem Falle gilt aber, dass es keine Standard-Therapieempfehlungen geben kann. Das individuelle Risiko eines Patienten bezüglich Blutung durch die Therapie und Rezidiv der Thromboembolie muss immer im Einzelfall betrachtet und gegeneinander abgewogen werden.

## **1.7 Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beschreibung des Patientenkollektivs der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen im Zeitraum von 1995-1998 im Hinblick auf Häufigkeit und Verteilung unterschiedlicher thrombophiler Diathesen, sowie darüber hinaus die Erfassung thromboembolischer Ereignisse, um daraus eventuell therapeutische Konsequenzen - insbesondere für Patienten mit Kombinationsdefekten – ableiten zu können.

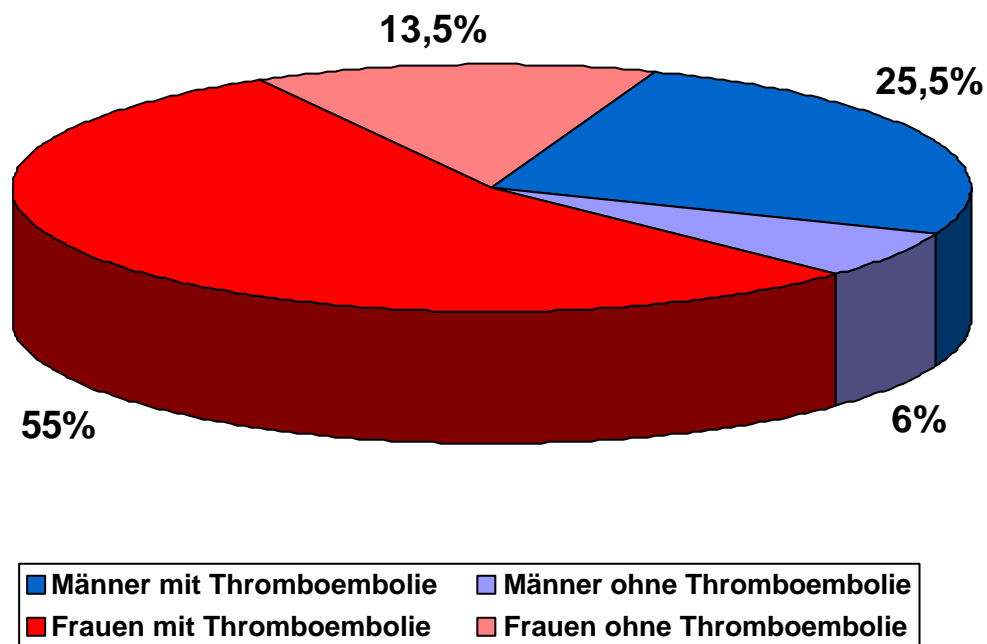
Dazu sollen folgende Fragen untersucht werden:

- Welche Eigenschaften hat das Patientenkollektiv der Gerinnungsambulanz, ist es mit unter ähnlicher Fragestellung untersuchten Kollektiven vergleichbar?
- Welche thrombophilen Diathesen kommen vor?
- Treten bestimmte thrombophile Defekte früher im Leben klinisch in Erscheinung als andere?
- Unterscheiden sich die verschiedenen thrombophilen Diathesen bezüglich Art und Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen?
- Wie häufig sind Mehrfachdefekte, und welche Kombinationen werden gefunden?
- Sind manche thrombophilen Diathesen besonders häufig in Kombination mit anderen anzutreffen?
- Wie verhalten sich Kombinationsdefekte? Manifestieren sie sich früher, häufiger, schwerwiegender?
- Gibt es therapeutische Konsequenzen?
- Haben thrombophile Diathesen Auswirkungen auf den Verlauf von Schwangerschaften?

## 2 Patienten

In die vorliegende Untersuchung werden 444 Patienten aufgenommen. Die Patienten haben sich alle zwischen 1995 und 1998 in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen mit der Frage nach einer thrombophilen Diathese vorgestellt. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien werden nicht festgelegt, so dass es sich um ein heterogenes Krankengut handelt.

Unter den untersuchten Patienten finden sich 304 Frauen (68,5%) und 140 Männer (31,5%). 358 Patienten (244 Frauen, 114 Männer) haben thromboembolische Ereignisse erlitten, 86 (60 Frauen, 26 Männer) sind im Rahmen einer Familienuntersuchung untersucht worden (siehe Abb. 2.1).



**Abb. 2.1 Geschlechtsverteilung**

Das Patientenkollektiv (n=444) besteht aus 140 Männern (31,5%, blau) und 304 Frauen (68,5%, rot). Jeweils ca. 80% haben thromboembolische Ereignisse erlitten (Männer blau, Frauen rot), 20% nicht (Männer hellblau, Frauen rose).

Das Alter der Patienten liegt zwischen 5 und 79 Jahren mit einem Median von 38 und einem Mittelwert von  $41,2 \pm 15$  Jahren.

Bei 49 Patienten werden ausschließlich Proben unter oraler Antikoagulation gewonnen, was die Aussagekraft einiger Tests beeinflusst.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung basiert auf der retrospektiven Analyse der Ambulanzakten vorgenannter Patienten. Daraus werden Daten zur Person, Anamnese und Untersuchung, sowie Ergebnisse von Laborbestimmungen gewonnen. Letztere bilden die Grundlage für die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen der verschiedenen thrombophilen Diathesen.

#### 3.1.1 Klinische Daten

Erfasste Daten zur Person sind

- Alter und
- Geschlecht.

Aus Anamnese und Untersuchungsbefunden wird ermittelt, ob und in welcher Weise sich eine eventuell vorliegende thrombophile Diathese manifestiert hat.

Dazu gehören

- Alter bei der Erstmanifestation,
- Lokalisation dieser und weiterer Komplikationen,
- positive Familienanamnese, d.h. ob in der direkten Verwandtschaft gehäuft thromboembolische Ereignisse auftreten,
- Zahl der Schwangerschaften und deren Ausgänge, sprich Lebendgeburt oder Abort/Abruptio (bei Frauen).

Die Lokalisationen thromboembolischer Ereignisse werden gegliedert in

- Unterschenkelvenenthrombose,
- Oberschenkelvenenthrombose,
- Beckenvenenthrombose,
- Lungenembolie,
- Thrombophlebitis,

- 
- „sonstige“ (Darunter sind alle die Manifestationsorte zusammengefasst, die nicht unter die vorgenannten fallen, wie zum Beispiel arterielle Verschlüsse, cerebrovaskuläre Komplikationen und Mesenterialvenen- oder Pfortaderokklusionen).

Als Thromboseausprägungen werden jeweils differenziert:

- nicht aufgetreten,
- einmal aufgetreten,
- mehrmals bzw. rezidivierend aufgetreten.

Die Schwangerschaftsparameter werden in absoluten Zahlen erfasst.

### **3.1.2 Festlegung der hereditären thrombophilen Diathesen**

Als thrombophile Diathesen werden unterschieden:

- Protein C-Mangel (PC-Mangel),
- Protein S-Mangel (PS-Mangel),
- Antithrombinmangel (AT-Mangel),
- Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (aPC-Resistenz)/ Faktor V Leiden-Mutation,
- Antiphospholipid-Syndrom (APA-Syndrom),
- Faktor XII-Mangel (F XII-Mangel),
- Plasminogenmangel,
- Hyperhomocysteinämie/ Polymorphismus des Methylentetrahydrofolatreduktase-Gens (MTHFR-Polymorphismus),
- Prothrombin-Polymorphismus,
- ohne fassbaren Defekt,
- Mehrfachdefekte.

Die Diagnosen werden aufgrund laborchemischer Untersuchungen festgelegt, indem Abweichungen von den Normwerten als pathologisch und damit als Diagnose-stützend gewertet werden.

## 3.2 Laborverfahren

Folgende Laboruntersuchungen werden durchgeführt: Schon zu Beginn des Erhebungszeitraumes werden neben Quick (Thromboplastinzeit), aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) und Thrombinzeit (TZ) Antithrombin (AT), Protein C (PC) Protein S (PS), Fibrinogen und Plasminogen, sowie Faktor XII (F XII) und Antiphospholipid-Antikörper (APA) im Schnelltest und mittels ELISA bestimmt. Um 1996 kommt dann die Messung der Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPC-Resistenz) hinzu, und seit 1998 werden Analysen von Homocystein, sowie Faktor V Leiden-Mutation und MTHFR- und Prothrombin-Polymorphismus ergänzt.

Aufgrund der sehr kostspieligen Untersuchungen und der teilweise sehr gezielten Fragestellung (vgl. Familienuntersuchung) bei der Vorstellung der Patienten, sind viele Proben nicht vollständig im Sinne des vorgenannten Testspektrums analysiert worden. Das führt zu nicht unbeträchtlichen Lücken bei der Erhebung.

Die Normwerte für Protein C, Protein S, Antithrombin, Plasminogen und Faktor XII liegen bei  $\geq 70\%$  der Norm, für Homocystein bei  $< 13 \mu\text{mol/l}$  und für Antiphospholipid-Antikörper im Schnelltest bei nicht nachweisbar und im ELISA bei  $< 7 \text{ units/ml}$ . Fibrinogenwerte von 1,8-3,5 g/l liegen im Normbereich. Die aPC-Resistenz gilt bis 1998 bei einer Ratio  $> 1,7$ , ab 1999 bei einer Ratio  $> 1,9$  als normal. Die Mutationen und Polymorphismen sind entweder nicht oder hetero- bzw. homozygot ausgeprägt, wobei die Nichtausprägung die normale Form darstellt.

### 3.2.1 Messverfahren und verwendete Tests

Quick, aPTT, Thrombinzeit, Protein S, Fibrinogen und Faktor XII werden am BCS (Behring Coagulation System) koagulometrisch, Antithrombin, Protein C und Plasminogen mittels chromogenem Substrat bestimmt. Antiphospholipid-Antikörper werden im Schnelltest manuell koagulometrisch im Wasserbad und quantitativ (IgG oder IgM) mittels ELISA gemessen. Molekularbiologische Untersuchungen werden zur Feststellung von Faktor V Leiden-Mutation, MTHFR- und Prothrombin-Polymorphismus herangezogen. Homocystein wird nach dem Prinzip des Fluoreszenzpolarisationsimmunoassays (FPIA) bestimmt.

Im Einzelnen werden folgende Tests verwendet:

- Quick: Thromborel<sup>®</sup> S, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OUHPPTT: Pathromtin<sup>®</sup> SL, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OQGS
- Thrombinzeit: BC-Thrombin-Reagenz, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OWNA
- Protein S-Aktivität: Protein S-Reagenz, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OQCE  
Fibrinogen: Multifibren<sup>®</sup> U, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OWZG
- Faktor XII: Gerinnungsfaktor XII-Mangelplasma (human), Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr. OSDG und Pathromtin<sup>®</sup> SL, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr. OQGS
- Antithrombin: Berichrom<sup>®</sup> Antithrombin III (A), Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OWWR
- Protein C: Berichrom<sup>®</sup> Protein C, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OUVV
- Plasminogen: Berichrom<sup>®</sup> Plasminogen, Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OUCAAPA-Schnelltest: DVVtest<sup>®</sup>, american diagnostica, Pfungstadt; Bestell-Nr.: #810
- APA-ELISA (IgG und IgM): Asserachrom<sup>®</sup> APA IgG, M, Diagnostica STAGO, Asnieres-Sur-Seine (France); Bestell-Nr.: 00253
- Faktor V Leiden-Mutation: ThromboType<sup>®</sup> DNA-STRIP<sup>®</sup>-Diagnostik; Herstellung: ADS GMBH Advanced Diagnostic Systems, Nehren; Vertrieb: HAIN DIAGNOSTIKA GMBH, Nehren; Art.-Nr.: 241
- MTHFR-Polymorphismus: GenoType<sup>®</sup> MTHFR; Herstellung: ADS GMBH Advanced Diagnostic Systems, Nehren; Vertrieb: HAIN DIAGNOSTIKA GMBH, Nehren; Art.-Nr.: 252
- Prothrombin-Polymorphismus: ThromboType<sup>®</sup> DNA-STRIP<sup>®</sup>-Diagnostik; Herstellung: ADS GMBH Advanced Diagnostic Systems, Nehren; Vertrieb: HAIN DIAGNOSTIKA GMBH, Nehren; Art.-Nr.: 241
- Homocystein: IM<sup>®</sup>x Homocystein, ABBOTT, Wiesbaden; Bestell-Nr.: 3D39-20; unter Verwendung des Imx Analysengeräts

Abgesehen von der Bestimmung von Homocystein und den molekulargenetischen Untersuchungen, werden alle Tests mit Citratplasma durchgeführt. Die Bestimmung von Homocystein wird im Serum vorgenommen. Für die molekulargenetischen Untersuchungen ist EDTA-Blut erforderlich.

## **3.2.2 Testprinzipien**

### **3.2.2.1 Koagulometrische Verfahren**

Bei den koagulometrischen Verfahren wird die Aktivität eines (Einzelfaktorentest) oder gleichzeitig mehrerer (Gruppentest) Gerinnungsfaktoren durch die Bestimmung der Fibrinbildungszeit nach Zugabe entsprechender Aktivatoren erfasst. Je nach interessierendem Bereich der Gerinnungskaskade werden verschiedene Substanzen, wie z.B. Gewebsthromboplastin und  $\text{Ca}^{2+}$  beim Quick-Test dem vom Patienten gewonnenen Citratblut zugesetzt, um die Fibrinbildung zu initiieren. Zur Einzelfaktorenbestimmung verwendet man Mangelplasmen für den interessierenden Faktor, so dass alle übrigen Komponenten in ausreichender Menge vorhanden sind und damit nur Veränderungen dieses Faktors sich auf das Testergebnis auswirken.

Aus der Gerinnungszeit kann dann mittels mit Normalplasma erstellten Bezugskurven auf die Aktivität in % (z.B. Quick) oder die Konzentration der untersuchten Substanz geschlossen werden (z.B. Fibrinogenbestimmung nach Clauss). Die Zeit bis zur Gerinnselbildung als solche dient als Ergebnis der Untersuchung von Thrombinzeit (TZ) und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT).

### **3.2.2.2 Verfahren mittels chromogenem Substrat**

Die Faktorenbestimmung mittels chromogenem Substrat (synthetisch hergestellte Oligopeptide, die an einen Farbindikator gekoppelt sind) beruht auf der spezifischen Enzymwirkung der zu messenden Substanz.

Der Probe wird chromogenes Substrat zugefügt, welches in seiner Sequenz eine hohe Spezifität für das zu bestimmende Enzym aufweist. Die so hervorgerufene Abspaltung des Indikators ist photometrisch messbar.



### **3.2.2.3 ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)**

Bei dieser quantitativen Nachweismethode werden an die Wand des Probengefäßes oder an Polymerkügelchen spezifische Antikörper gegen die nachzuweisende Substanz fixiert. Daran lagert sich das Antigen in der Probenlösung an, und der Probenrest wird abgewaschen. Nun werden an ein Enzym (z.B. Peroxidase) gekoppelte Antikörper zugegeben, die sich an die zuvor gebundenen Antigenmoleküle binden. Der Überschuss wird wiederum abgewaschen. Die Aktivität des nun über Antikörper-Antigen-Antikörper (Sandwich-Technik) an die Röhrchenwand bzw. die Polymerkügelchen gebundenen Enzyms wird nach Zugabe des entsprechenden Substrates photometrisch gemessen.

Sollen mit diesem Verfahren Antikörper bestimmt werden, so dient fixiertes Antigen als Träger und gegen humanes IgG bzw. IgM gerichtete enzymgebundene Antikörper werden im zweiten Schritt zugesetzt.

### **3.2.2.4 Molekularbiologische Untersuchungen**

Die Tests erlauben die Erkennung bestimmter veränderter Abschnitte des menschlichen Genoms mittels reverser Hybridisierung. Dazu wird gereinigte DNA einer PCR (Polymerase-Ketten-Reaktion) unter Verwendung entsprechender Primer unterzogen. Dadurch werden die interessierenden DNA-Abschnitte amplifiziert. Die Primer sind in den verwendeten Kits mit Biotin markiert, was für den späteren Farbnachweis verwendet wird. Die gewonnenen DNA-Fragmente werden denaturiert und die entstehenden Einzelstrangfragmente mit entsprechenden Gensonden in Kontakt gebracht. Die Gensonden befinden sich auf Teststreifen. Die denaturierten Einzelstränge hybridisieren mit den komplementären Gensonden und können mittels einer Farbreaktion als Banden an der entsprechenden Stelle auf dem Teststreifen nachgewiesen werden. Aus dem Bandenmuster lässt sich dann der Genotyp des Patienten ablesen.

### **3.2.2.5 Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay (FPIA)**

Bei diesem quantitativen Testverfahren werden monoklonale Antikörper gegen die nachzuweisende Substanz zusammen mit der Probe und einem ebenfalls an den Antikörper bindenden markierten Fluoreszein-Tracer inkubiert. Tracer und nachzuweisende Substanz konkurrieren nun um die Bindungsstellen der Antikörper. Die Intensität des polarisierten Fluoreszenzlichtes wird mit einem optischen Meßsystem bestimmt und lässt auf die Substanzkonzentration in der Probe schließen.

## **3.3 Statistische Auswertung**

Die so zusammengetragenen Daten, bestehend aus dem klinischen Erscheinungsbild thromboembolischer Komplikationen und Art der hereditären thrombophilen Diathese, werden zunächst in einer Excel-Tabelle erfasst und anschließend in das Statistik-Programm SPSS überspielt. Dann wird eine Aufstellung angefertigt, aus der ersichtlich ist, in welchen Häufigkeiten die einzelnen Kriterien (Klinik und thrombophile Diathesen) im Gesamtkollektiv vorkommen. Auch die Häufigkeiten der einzelnen klinischen Manifestationen innerhalb der Gruppen mit verschiedenen thrombophilen Diathesen werden ermittelt.

Letztendlich wird untersucht, ob sich die unterschiedlichen hereditären thrombophilen Diathesen (Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, aPC-Resistenz, Antiphospholipid-Syndrom, Hyperhomocysteinämie, ohne Defekt und Mehrfachdefekte) bezüglich ihrer klinischen Manifestationen (Unterschenkelvenenthrombose, Oberschenkelvenenthrombose, Beckenvenenthrombose, Lungenembolie, Thrombophlebitis und sonstige Manifestationen), sowie des Alters bei Erstmanifestation unterscheiden. Als statistische Verfahren dienen der Chi-Quadrat-Test für Kreuztabellen, sowie beim Alter bei Erstmanifestation die Mittelwertanalyse.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs**

Es werden 444 Patienten untersucht, die sich zwischen 1995 und 1998 zur Abklärung einer thrombophilen Diathese in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt haben.

#### **4.1.1 Geschlechtsverteilung**

Es handelt sich bei den untersuchten Patienten um 304 Frauen (68,5%) und 140 Männer (31,5%), siehe Abb. 2.1 im Abschnitt 2 Patienten auf Seite 19.

#### **4.1.2 Altersverteilung**

Die Patienten sind zum Erfassungszeitpunkt zwischen 5 und 79 Jahre alt, bei einem Median von 38 und einem Mittelwert von  $41,2 \pm 15$  Jahren.

#### **4.1.3 Diagnosen**

##### **4.1.3.1 Diagnoseverteilung im Gesamtkollektiv**

19 der 444 Patienten haben einen Protein C-, 44 einen Protein S, und 4 einen Antithrombinmangel. Eine aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation wird bei 71, ein Antiphospholipid-Syndrom bei 23 Patienten festgestellt. Bei 9 Patienten ist der Faktor XII- und bei 4 Patienten der Plasminogen-Spiegel erniedrigt. Eine Hyperhomocysteinämie kann bei 3, ein Prothrombin-Polymorphismus bei einem Patienten isoliert nachgewiesen werden. 34 Patienten stellen sich mit kombinierten Defekten vor. Bei 232 Patienten werden keine abnormen Befunde erhoben. Tab. 4.1 zeigt die Verteilung der thrombophilen Diathesen im Gesamtkollektiv (n=444 Patienten) in der Übersicht.

	Häufigkeit	Prozent
PC-Mangel	19/374	5,1%
AT-Mangel	4/402	1,0%
APA-Syndrom	23/353	6,5%
PS-Mangel	44/376	11,7%
FXII-Mangel	9/202	4,4%
Plasminogenmangel	4/324	1,2%
aPC-Resistenz	71/382	16,6%
Prothrombin-Polymorphismus	1/43	2,3%
Hyperhomocysteinämie	3/64	16,7%
ohne Defekt	232/444	52,3%
Mehrfachdefekt	34/444	7,7%

**Tab. 4.1 Verteilung der thrombophilen Diathesen im Patientenkollektiv (n=444)**

Die Häufigkeiten und Prozentangaben sind in Bezug zur Anzahl der Patienten angegeben, bei denen der entsprechende Laborparameter bestimmt worden ist. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: Protein C-Mangel (PC-Mangel), Antithrombinmangel (AT-Mangel), Antiphospholipid-Syndrom (APA-Syndrom), Protein S-Mangel (PS-Mangel), Faktor XII-Mangel (FXII-Mangel), Plasminogenmangel, Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC-Resistenz), Prothrombin-Polymorphismus, Hyperhomocysteinämie, ohne nachweisbaren Defekt (ohne Defekt), kombinierte Defekte (Mehrfachdefekt).

#### **4.1.3.2 Verteilung der thrombophilen Diathesen innerhalb der Gruppe mit kombinierten Defekten**

Insgesamt finden sich bei 34 Patienten Mehrfachdefekte. Davon weisen 29 Patienten einen Doppeldefekt und 5 Patienten einen Dreifachdefekt auf. Die Aufgliederung der Gruppe mit kombinierten Defekten ergibt folgende Häufigkeiten für die einzelnen thrombophilen Diathesen: Ein Protein C-Mangel findet sich in 8, ein Protein S-Mangel in 2, ein Faktor XII-Mangel in 3 und ein Antiphospholipid-Syndrom in 6 Fällen. 24 der 34 Patienten dieser Gruppe zeigen eine aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation, 10 einen Prothrombin-Polymorphismus und 20 eine Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Mutation. Ein Antithrombin- wie auch ein Plasminogenmangel lassen sich bei Patienten mit kombinierten Defekten nicht nachweisen (siehe Tab. 4.2).

	Häufigkeit	Prozent
PC-Mangel	8/30	26,6%
APA-Syndrom	6/26	23,0%
PS-Mangel	2/29	6,9%
FXII-Mangel	3/9	33,3%
aPC-Resistenz	24/34	70,6%
Prothrombin-Polymorphismus	10/25	40,0%
Hyperhomocysteinämie	20/26	76,9%

**Tab. 4.2 Häufigkeit der verschiedenen thrombophilen Diathesen bei kombinierten Defekten.**

Die Häufigkeiten und Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der Gruppe mit kombinierten Defekten, bei denen die entsprechenden Parameter bestimmt worden sind (n=34). Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: Protein C-Mangel (PC-Mangel), Antithrombinmangel (AT-Mangel), Antiphospholipid-Syndrom (APA-Syndrom), Protein S-Mangel (PS-Mangel), Faktor XII-Mangel (FXII-Mangel), Plasminogenmangel, Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC-Resistenz), Prothrombin-Polymorphismus und Hyperhomocysteinämie. Antithrombinmangel, Plasminogenmangel kommen in der Gruppe mit kombinierten Defekten nicht vor.

Die folgenden Kombinationen von thrombophilen Diathesen finden sich in den angegebenen Häufigkeiten in der Gruppe der Mehrfachdefekte:

Eine Kombination von Protein C-Mangel und aPC-Resistenz zeigt sich bei 3 Patienten, 2 Patienten weisen einen Protein C-Mangel mit Hyperhomocysteinämie auf und ein Patient ein Antiphospholipid-Syndrom mit Protein S-Mangel. Ein Antiphospholipid-Syndrom zusammen mit einer aPC-Resistenz zeigen 3 Patienten, zusammen mit einer Hyperhomocysteinämie ein Patient. Ein Protein S-Mangel ist einmal mit einer Hyperhomocysteinämie vergesellschaftet, ein Faktor XII-Mangel in 3 Fällen. Bei 5 Patienten liegt neben einer aPC-Resistenz ein Prothrombin-Polymorphismus vor, bei 9 Patienten ist sie mit einer Hyperhomocysteinämie kombiniert. Prothrombin-Polymorphismus und Hyperhomocysteinämie kommen bei einem Patienten gemeinsam vor. Die Patienten mit Dreifachdefekten weisen Kombinationen von Protein C-Mangel/aPC-Resistenz/Prothrombin-Polymorphismus, Protein C-Mangel/aPC-Resistenz/Hyperhomocysteinämie, Protein C-Mangel/Prothrombin-Polymorphismus/Hyperhomocysteinämie, Antiphospholipid-Syndrom/aPC-Resistenz/Prothrombin-Polymorphismus und aPC-Resistenz/Prothrombin-Polymorphismus/Hyperhomocysteinämie auf (siehe Tab. 4.3).

Kombinationen	Häufigkeit	Prozent
aPC-Resistenz/Hyperhomocysteinämie	9	26,5%
aPC-Resistenz/Prothrombin-Polymorphismus	5	14,7%
PC-Mangel/aPC-Resistenz	3	8,8%
APA-Syndrom/aPC-Resistenz	3	8,8%
FXII-Mangel/ Hyperhomocysteinämie	3	8,8%
PC-Mangel/Hyperhomocysteinämie	2	5,9%
PS-Mangel/ Hyperhomocysteinämie	1	2,9%
APA-Syndrom/PS-Mangel	1	2,9%
APA-Syndrom/Hyperhomocysteinämie	1	2,9%
Prothrombin-Polymorphismus/Hyperhomocysteinämie	1	2,9%
PC-Mangel/aPC-Resistenz/Prothrombin-Polymorphismus	1	2,9%
PC-Mangel/aPC-Resistenz/Hyperhomocysteinämie	1	2,9%
PC-Mangel/Prothrombin-Polymorphismus/Hyperhomocysteinämie	1	2,9%
APA-Syndrom/aPC-Resistenz/Prothrombin-Polymorphismus	1	2,9%
aPC-Resistenz/Prothrombin-Polymorphismus/Hyperhomocysteinämie	1	2,9%

**Tab. 4.3 Häufigkeit der verschiedenen Kombinationen thrombophiler Diathesen bei kombinierten Defekten**

Die Häufigkeiten sind absolute Zahlen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der Gruppe mit kombinierten Defekten (n=34). Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: Protein C-Mangel (PC-Mangel), Antithrombinmangel (AT-Mangel), Antiphospholipid-Syndrom (APA-Syndrom), Protein S-Mangel (PS-Mangel), Faktor XII-Mangel (FXII-Mangel), Plasminogenmangel, Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC-Resistenz), Prothrombin-Polymorphismus und Hyperhomocysteinämie. Antithrombinmangel, Plasminogenmangel kommen in der Gruppe mit kombinierten Defekten nicht vor.

#### 4.1.3.3 Häufigkeit der einzelnen thrombophilen Diathesen im Gesamtkollektiv ohne Berücksichtigung von Kombinationen

Addiert man die Häufigkeiten der einzelnen thrombophilen Diathesen, die sich hinter den kombinierten Defekten verbergen, zu den entsprechenden Gruppen, ergibt sich die in Tab. 4.4 dargestellte Verteilung:

	Häufigkeit	Prozent
PC-Mangel	27/374	7,2%
AT-Mangel	4/402	1,0%
APA-Syndrom	29/353	8,2%
PS-Mangel	46/376	12,2%
FXII-Mangel	12/202	5,9%
Plasminogenmangel	4/324	1,2%
aPC-Resistenz	95/382	24,9%
Prothrombin-Polymorphismus	11/43	25,6%
Hyperhomocysteinämie	23/64	35,9%
ohne Defekt	232	52,3%

**Tab. 4.4 Verteilung der thrombophilen Diathesen ohne Berücksichtigung von Kombinationen.**

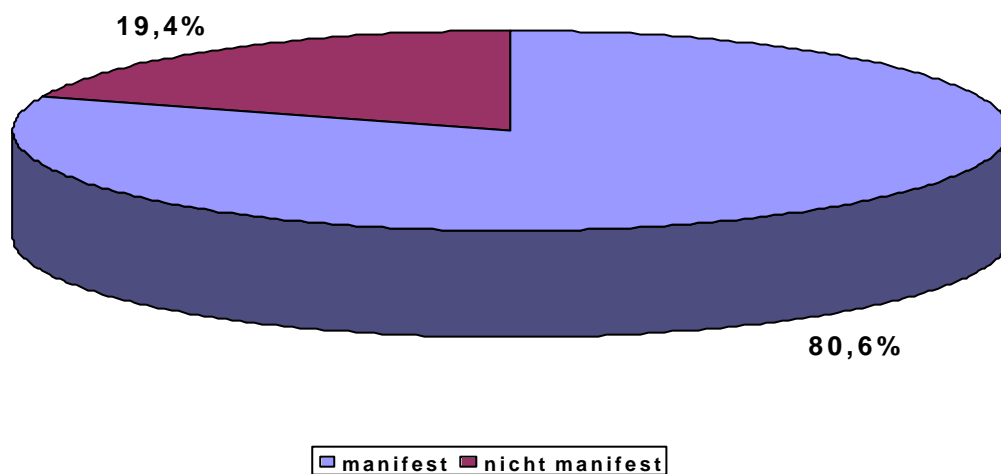
Die Häufigkeiten und Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl aller Patienten, bei denen die entsprechenden Parameter bestimmt worden sind. Patienten mit Kombinationen von Defekten finden sich in den Gruppen der Defekte, d.h. sie sind mehrfach erfasst. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: Protein C-Mangel (PC-Mangel), Antithrombinmangel (AT-Mangel), Antiphospholipid-Syndrom (APA-Syndrom), Protein S-Mangel (PS-Mangel), Faktor XII-Mangel (FXII-Mangel), Plasminogenmangel, Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC-Resistenz), Prothrombin-Poymorphismus, Hyperhomocysteinämie und ohne nachweisbaren Defekt (ohne Defekt).

Ein Protein C-Mangel findet sich bei 7,2%, ein Protein S-Mangel bei 12,2% und eine aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation bei 24,9% der untersuchten Patienten. Wenn man die thrombophilen Diathesen der Gruppe mit kombinierten Defekten hinzurechnet, findet sich beim Prothrombin-Polymorphismus eine Häufigkeitszunahme von einem auf 11 Patienten, was dann 25,6% in der relativen Häufigkeit ausmacht, bei der Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Mutation von 16,7 % auf 35,9% und beim Faktor XII-Mangel von 4,4% auf 5,9%. Die Häufigkeiten für Antithrombin- und Plasminogenmangel ändern sich nicht. Ein Antiphospholipid-Syndrom findet sich insgesamt bei 8,2% der Patienten.

## 4.1.4 Manifestationen

### 4.1.4.1 Manifestationshäufigkeit

358 (80,6%) der 444 Patienten haben selbst thromboembolische Ereignisse erlitten, die restlichen 86 (19,4%) Patienten werden im Rahmen von Familienuntersuchungen diagnostiziert, ohne selbst erkrankt zu sein (siehe Abb. 4.5).



#### Abb. 4.5 Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse

Im Patientenkollektiv (n=444) haben 358 (80,6%) Patienten thromboembolische Ereignisse erlitten (manifest, blau), 86 (19,4%) Patienten haben bis zum Untersuchungszeitpunkt keine thromboembolischen Ereignisse erlitten (nicht manifest, violett).

### 4.1.4.2 Alter bei Erstmanifestation

Das Alter bei Erstmanifestation liegt zwischen 4 und 77 Jahren mit einem Median von 32 Jahren und einem Mittelwert von  $36 \pm 14$  Jahren.



#### 4.1.4.3 Lokalisationen der Thrombosen

Die verschiedenen Manifestationsorte thromboembolischer Ereignisse, die im Gesamtkollektiv aufgetreten sind, sind in der folgenden Tabelle (Tab. 4.5) zusammengestellt. Dargestellt ist immer die Zahl der Patienten, die einmal oder mehrmals die entsprechende Komplikation erlitten hat.

	einmal		mehrmals		gesamt	
Unterschenkel	105	23,6%	40	9,0%	145	32,6%
Oberschenkel	111	25,0%	28	6,3%	139	31,3%
Becken	78	17,6%	14	3,2%	92	20,7%
Lungenembolie	68	15,3%	33	7,4%	101	22,7%
Thrombophlebitiden	28	6,3%	27	6,1%	55	12,4%
sonstige	86	19,4%	14	3,2%	100	22,5%

**Tab. 4.5 Lokalisationen der Thrombosen im Patientenkollektiv (n=444)**

Dargestellt ist immer die absolute und relative (in Prozent) Häufigkeit der Patienten, die einmal oder mehrmals die entsprechende Komplikation erlitten haben. Zusätzlich ist noch die Summe der Patienten dargestellt, die die entsprechende Komplikation einmal oder mehrmals zeigen.

Als sonstige Manifestationen (n=124) finden sich Sinusvenenthrombosen (n=13) und Zentralvenenverschlüsse (n=9), venöse Thromosen der oberen Extremität (n=20) inklusive der Verschlüsse von V. subclavia (n=10) und V. axillaris (n=3), sowie im Pfortaderstromgebiet mit Vena portae- (n=3), Mesenterial- (n=8) und Milzvenenthrombosen (n=2). Weitere Lokalisationen sind V. cava (n=5), perianale Venen (n=2), V. jugularis (n=1), V. ovarica (n=1) und V. saphena magna (n=1). Thrombosen von Plazenta (n=3) und Nabelschnur (n=1), im rechten Ventrikel (n=1) und in den Herzvorhöfen (n=1), sowie ischämische Hirninfarkte (n=20) und cerebrale Durchblutungsstörungen wie TIA und PRIND (n=7), arterielle Embolien (n=2) und Thrombosen (A. carotis interna, Aortenbifurkation, A. poplitea, Nierenarterie, Digitalarterie) (n=8), sowie Myokardinfarkte (n=3) werden ebenfalls beobachtet.

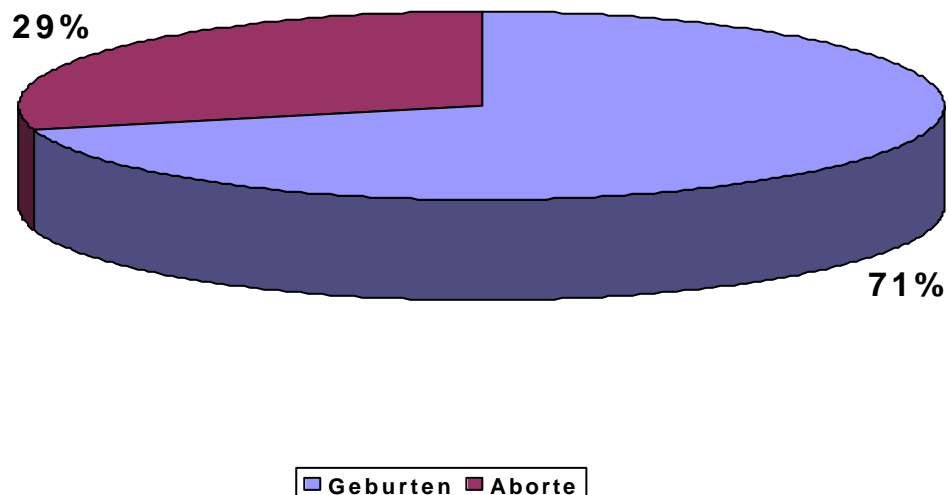
#### 4.1.4.4 Schwangerschaftsparameter

Von den 304 untersuchten Frauen haben 137 Schwangerschaften in ihrer Anamnese. 116 der 137 Frauen hatten bis zu 5 Geburten. Insgesamt sind 208 Kinder geboren worden. Bei 40 Frauen finden sich insgesamt 86 Aborte in der Krankengeschichte. Die Gesamtzahl der erhobenen Schwangerschaften beläuft sich auf 294. Die folgenden Darstellungen zeigen eine Aufschlüsselung der Häufigkeiten von Geburten und Aborten unter den 304 Patientinnen in Tab. 4.6 und die Verteilung der Schwangerschaftsverläufe nach Geburten und Aborten bezogen auf die Zahl der Schwangerschaften (n=294) in Abb. 4.6.

	0 Aborte	1 Abort	2 Aborte	3 Aborte	4 Aborte	5 Aborte
0 Geburten	167	7	7	3	3	1
1 Geburt	41	4	2	2	1	
2 Geburten	39	4	2	1		1
3 Geburten	12		1			
4 Geburten	5					
5 Geburten				1		

**Tab. 4.6 Geburten und Aborte**

Dargestellt sind die Häufigkeiten von Geburten und Aborten bzw. deren Kombination im weiblichen Patientenkollektiv (n=304)

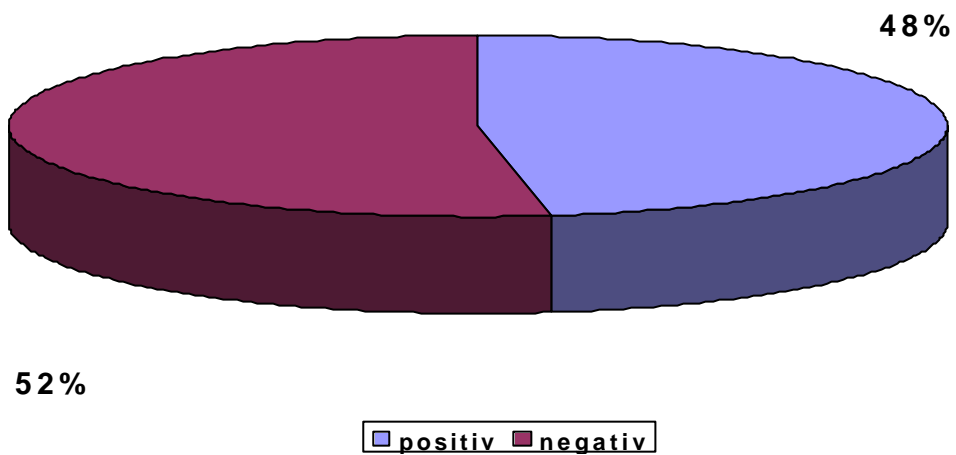


**Abb. 4.6 Schwangerschaften**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Geburten (blau) und Aborten (violett) bezogen auf die Gesamtzahl der erhobenen Schwangerschaften (n=294 Schwangerschaften).

#### 4.1.4.5 Familienanamnese

Von den untersuchten 444 Patienten findet sich bei 211 (47,5%) eine positive Familienanamnese für thromboembolische Komplikationen, bei 233 (52,5%) nicht (siehe Abb. 4.7).



**Abb. 4.7 Familienanamnese**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Patienten mit einer positiven Familienanamnese mit thromboembolischen Ereignissen in der Verwandtschaft (blau) und ohne Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse (violett) im Patientenkollektiv (n=444).

## 4.2 Beschreibung der Gruppen mit verschiedenen thrombophilen Diathesen

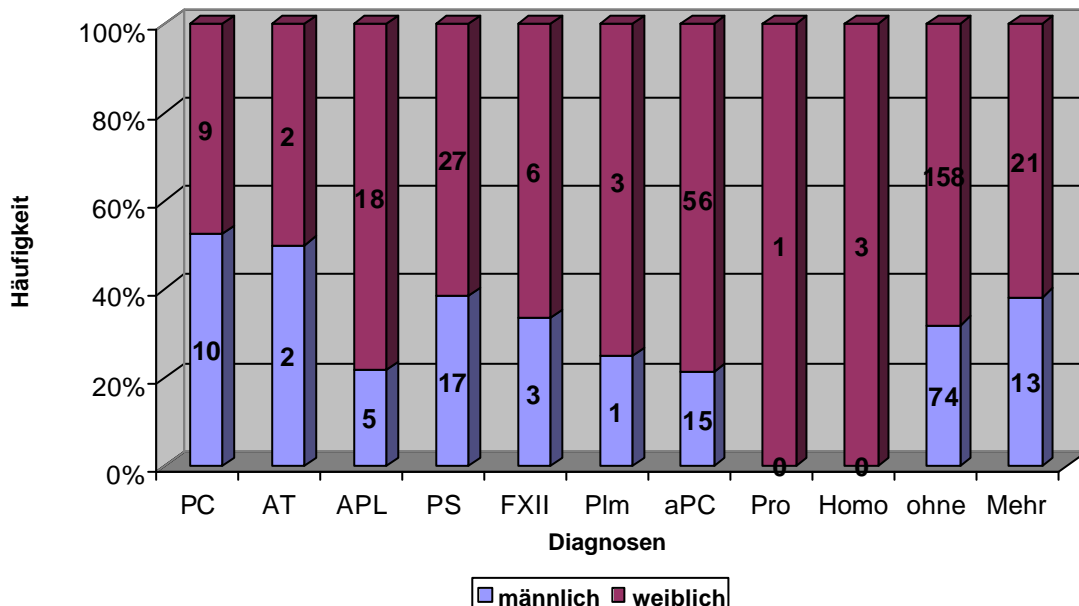
### 4.2.1 Geschlecht

Die Geschlechtsverteilung nach thrombophilen Diathesen ist in folgender Tabelle (Tab. 4.7) und Abbildung (Abb. 4.8) dargestellt.

	männlich	weiblich
PC-Mangel (n=19)	10	9
AT-Mangel (n=4)	2	2
APA-Syndrom (n=23)	5	18
PS-Mangel (n=44)	17	27
FXII-Mangel (n=9)	3	6
Plasminogenmangel (n=4)	1	3
aPC-Resistenz (n=71)	15	56
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	0	1
Hyperhomocysteinämie (n=3)	0	3
ohne (n=232)	74	158
mehrfach (n=34)	13	21

**Tab. 4.7 Geschlechtsverteilung bei den verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Häufigkeit von männlichen und weiblichen Patienten in den Gruppen mit verschiedenen thrombophilen Diathesen.



**Abb. 4.8 Geschlechtsverteilung bei den verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl von männlichen (blau) und weiblichen Patienten (violett) in den Gruppen mit verschiedenen thrombophilen Diathesen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Poymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

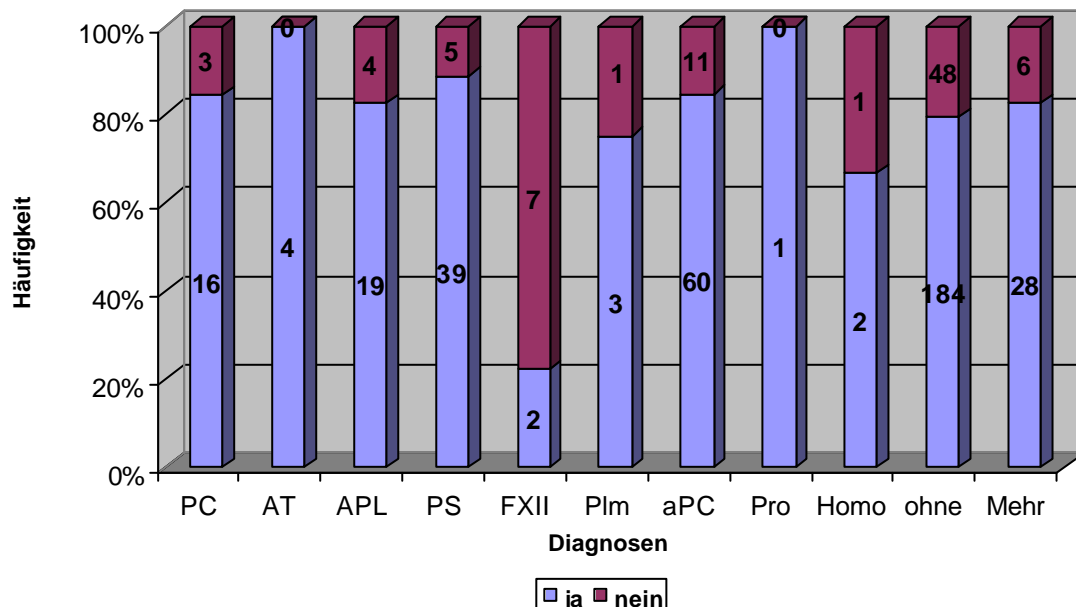
## 4.2.2 Manifestationshäufigkeit

Wie viele Patienten mit den einzelnen thrombophilen Diathesen thromboembolische Ereignisse erlitten haben, ist aus folgender Tabelle (Tab. 4.8) und Abbildung (Abb. 4.9) ersichtlich.

	ja	nein
PC-Mangel (n=19)	16	3
AT-Mangel (n=4)	4	0
APA-Syndrom (n=23)	19	4
PS-Mangel (n=44)	39	5
FXII-Mangel (n=9)	2	7
Plasminogenmangel (n=4)	3	1
aPC-Resistenz (n=71)	60	11
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	1	0
Hyperhomocysteinämie (n=3)	2	1
ohne (n=232)	184	48
mehrfach (n=34)	28	6

**Tab. 4.8 Manifestationshäufigkeit bei den verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Häufigkeit, mit der Patienten mit verschiedenen thrombophilen Diathesen thromboembolische Komplikationen in der Anamnese zeigen (ja) oder keine derartigen Komplikationen nachweisbar sind (nein).



**Abb. 4.9 Manifestationshäufigkeit bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Häufigkeit, mit der Patienten mit verschiedenen thrombophilen Diathesen thromboembolische Komplikationen in der Anamnese zeigen (blau) oder keine derartigen Komplikationen nachweisbar sind (violett). Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Polymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

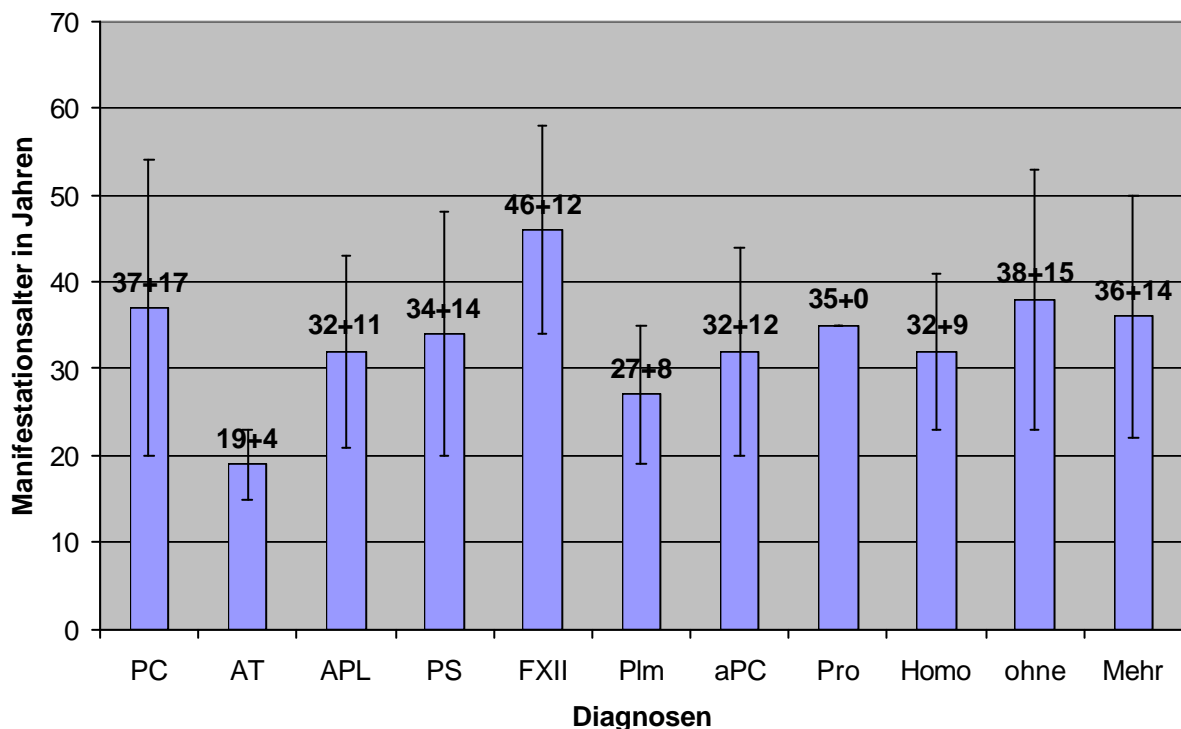
### 4.2.3 Alter bei Erstmanifestation

Das mittlere Alter bei Erstmanifestation gegliedert nach den verschiedenen thrombophilen Diathesen ist in folgender Tabelle (Tab. 4.9) und Abbildung (Abb. 4.10) dargestellt.

	Mittelwert	Standardabw.
PC-Mangel (n=19)	37	17
AT-Mangel (n=4)	19	4
APA-Syndrom (n=23)	32	11
PS-Mangel (n=44)	34	14
FXII-Mangel (n=9)	46	12
Plasminogenmangel (n=4)	27	8
aPC-Resistenz (n=71)	32	12
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	35	
Hyperhomocysteinämie (n=3)	32	9
ohne (n=232)	38	15
mehrfach (n=34)	36	14

**Tab. 4.9 Manifestationsalter der verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Manifestationsalters thromboembolischer Komplikationen bei den verschiedenen thrombophilen Diathesen.



**Abb. 4.10 Manifestationsalter thromboembolischer Komplikationen der verschiedenen thrombophilen Diathesen.** Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung des Manifestationsalters thromboembolischer Komplikationen der verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Polymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

## 4.2.4 Lokalisationen

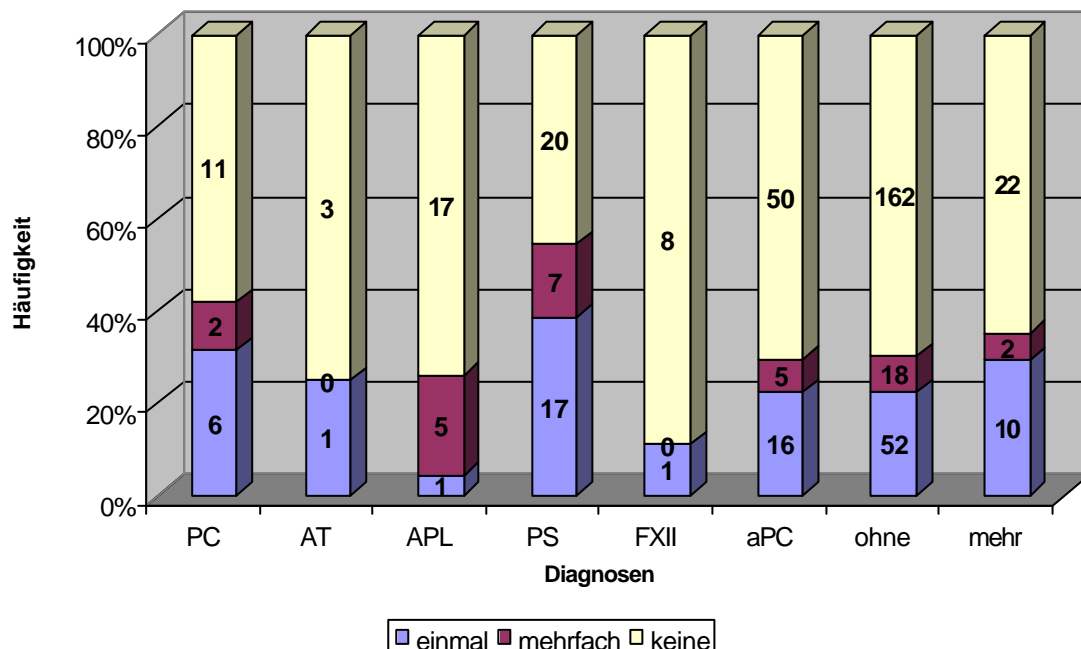
Die Häufigkeiten, dass Patienten mit den verschiedenen thrombophilen Diathesen eine, mehrere oder keine thromboembolische Komplikation der aufgeführten Lokalisation erlitten haben, sind im Folgenden der besseren Übersicht wegen tabellarisch dargestellt.

### 4.2.4.1 Unterschenkelvenenthrombosen (Tab. 4.10 und Abb. 4.11)

	US-TVT	rez US-TVT	keine US-TVT
PC-Mangel (n=19)	6	2	11
AT-Mangel (n=4)	1	0	3
APA-Syndrom (n=23)	1	5	17
PS-Mangel (n=44)	17	7	20
FXII-Mangel (n=9)	1	0	8
Plasminogenmangel (n=4)	0	1	3
aPC-Resistenz (n=71)	16	5	50
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	0	0	1
Hyperhomocysteinämie (n=3)	1	0	2
ohne (n=232)	52	18	162
mehrfach (n=34)	10	2	22

**Tab. 4.10 Unterschenkelvenenthrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger tiefer Unterschenkelvenenthrombose (US-TVT), rezidivierenden tiefen Unterschenkelvenenthrombosen (rez US-TVT) und ohne tiefe Unterschenkelvenenthrombosen (keine US-TVT) bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.



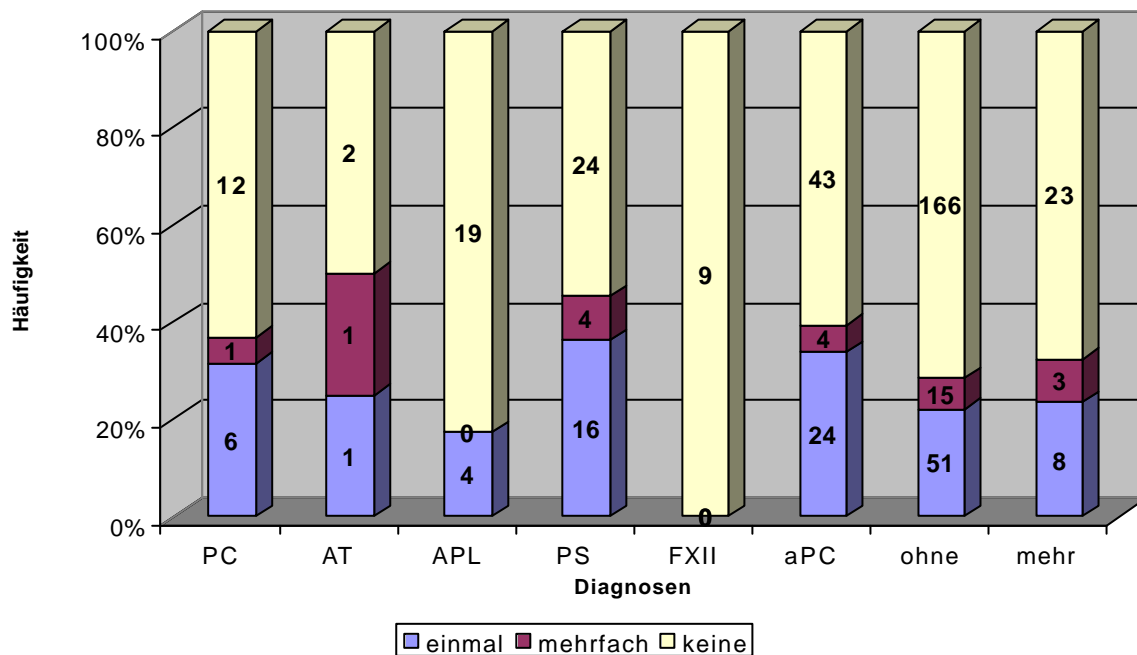
**Abb. 4.11 Unterschenkelvenenthrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.** Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger tiefer Unterschenkelvenenthrombose (blau), rezidivierenden tiefen Unterschenkelvenenthrombosen (violett) und ohne tiefe Unterschenkelvenenthrombosen (hell) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Polymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

#### 4.2.4.2 Oberschenkelvenenthrombosen (Tab. 4.11 und Abb. 4.12)

	OS-TVT	rez OS-TVT	keine OS-TVT
PC-Mangel (n=19)	6	1	12
AT-Mangel (n=4)	1	1	2
APA-Syndrom (n=23)	4	0	19
PS-Mangel (n=44)	16	4	24
FXII-Mangel (n=9)	0	0	9
Plasminogenmangel (n=4)	0	0	4
aPC-Resistenz (n=71)	24	4	43
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	1	0	0
Hyperhomocysteinämie (n=3)	0	0	3
ohne (n=232)	51	15	166
mehrfach (n=34)	8	3	23

**Tab. 4.11 Oberschenkelvenenthrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger tiefer Oberschenkelvenenthrombose (OS-TVT), rezidivierenden tiefen Oberschenkelvenenthrombosen (rez OS-TVT) und ohne tiefe Oberschenkelvenenthrombosen (keine OS-TVT) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.



**Abb. 4.12 Oberschenkelvenenthrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger tiefer Oberschenkelvenenthrombose (blau), rezidivierenden tiefen Oberschenkelvenenthrombosen (violett) und ohne tiefe Oberschenkelvenenthrombosen (hell) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Polymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

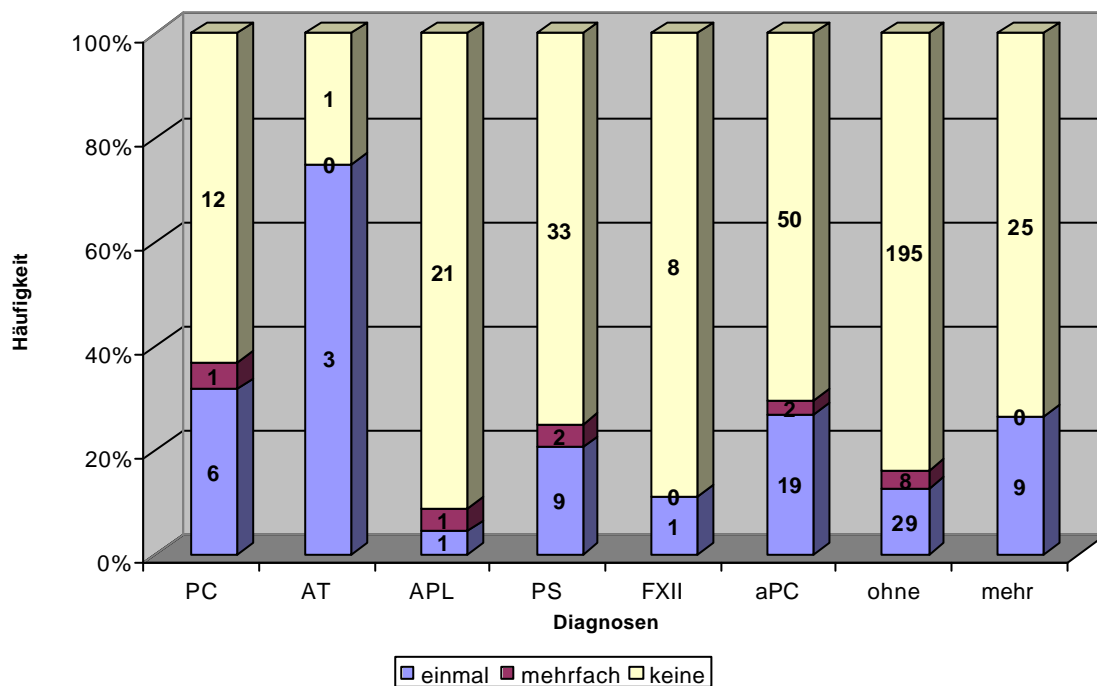


#### 4.2.4.3 Beckenvenenthrombosen (Tab. 4.12 und Abb. 4.13)

	B-TVT	rez B-TVT	keine B-TVT
PC-Mangel (n=19)	6	1	12
AT-Mangel (n=4)	3	0	1
APA-Syndrom (n=23)	1	1	21
PS-Mangel (n=44)	9	2	33
FXII-Mangel (n=9)	1	0	8
Plasminogenmangel (n=4)	1	0	3
aPC-Resistenz (n=71)	19	2	50
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	0	0	1
Hyperhomocysteinämie (n=3)	0	0	3
ohne (n=232)	29	8	195
mehrfach (n=34)	9	0	25

**Tab. 4.12 Beckenvenenthrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger tiefer Beckenvenenthrombose (B-TVT), rezidivierenden tiefen Beckenvenenthrombosen (rez B-TVT) und ohne tiefe Beckenvenenthrombosen (keine B-TVT) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen



**Abb. 4.13 Beckenvenenthrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

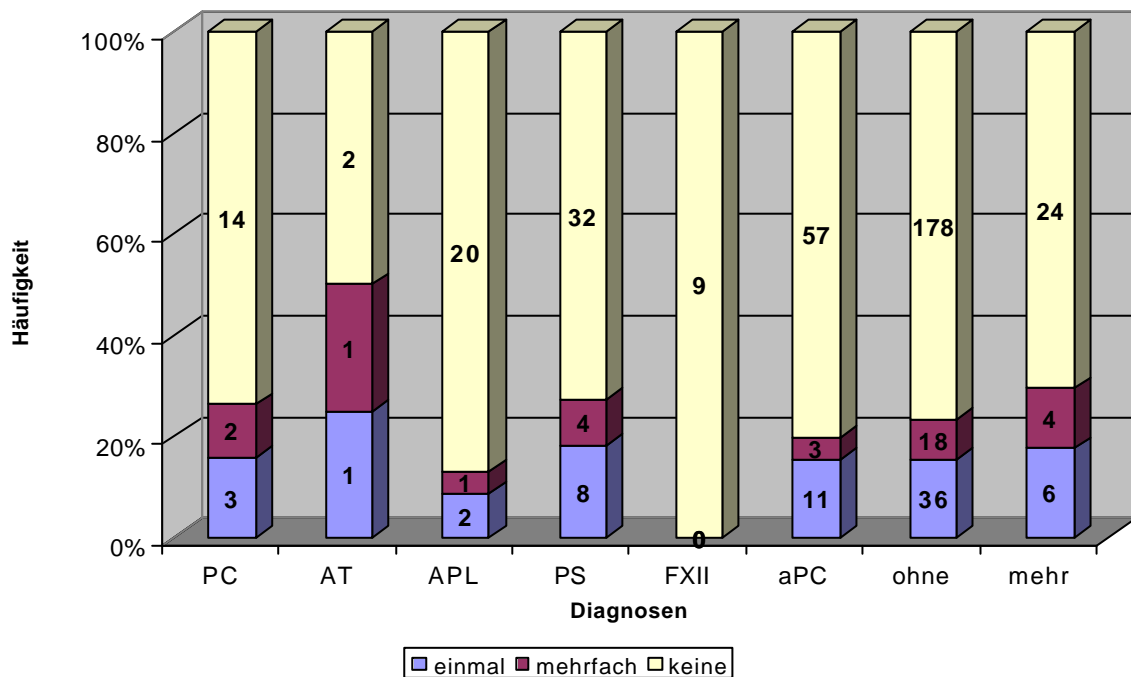
Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger tiefer Beckenvenenthrombose (blau), rezidivierenden tiefen Beckenvenenthrombosen (violett) und ohne tiefe Beckenvenenthrombosen (hell) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Polymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

#### 4.2.4.4 Lungenembolien (Tab. 4.13 und Abb. 4.14)

	LuEmb	rez LuEmb	keine LuEmb
PC-Mangel (n=19)	3	2	14
AT-Mangel (n=4)	1	1	2
APA-Syndrom (n=23)	2	1	20
PS-Mangel (n=44)	8	4	32
FXII-Mangel (n=9)	0	0	9
Plasminogenmangel (n=4)	0	0	4
aPC-Resistenz (n=71)	11	3	57
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	1	0	0
Hyperhomocysteinämie (n=3)	0	0	3
ohne (n=232)	36	18	178
mehrfach (n=34)	6	4	24

**Tab. 4.13 Lungenembolien bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger Lungenembolie (LuEmb), rezidivierenden Lungenembolien (rez LuEmb) und ohne Lungenembolien (keine LuEmb) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.



**Abb. 4.14 Lungenembolien bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

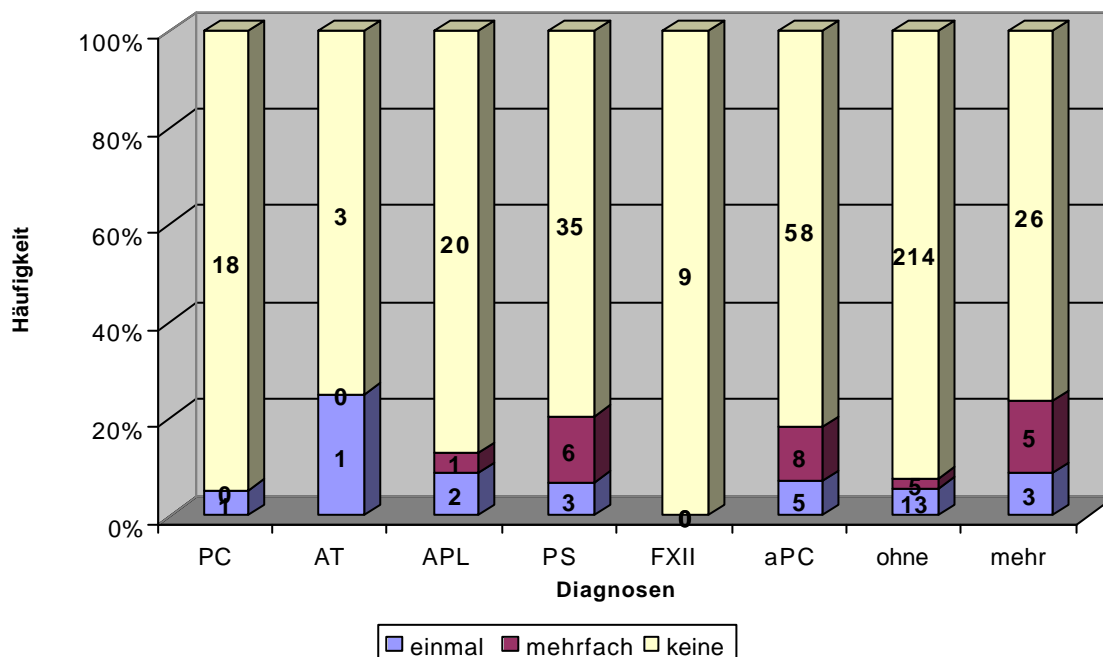
Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger Lungenembolie (blau), rezidivierenden Lungenembolien (violett) und ohne Lungenembolien (hell) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Poymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

#### 4.2.4.5 Thrombophlebitiden (Tab. 4.14 und Abb. 4.15)

	Throphle	rez Throphle	keine Throphle
PC-Mangel (n=19)	1	0	18
AT-Mangel (n=4)	1	0	3
APA-Syndrom (n=23)	2	1	20
PS-Mangel (n=44)	3	6	35
FXII-Mangel (n=9)	0	0	9
Plasminogenmangel (n=4)	0	1	3
aPC-Resistenz (n=71)	5	8	58
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	0	0	1
Hyperhomocysteinämie (n=3)	0	1	2
ohne (n=232)	13	5	214
mehrfach (n=34)	3	5	26

**Tab. 4.14 Thrombophlebitiden bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger Thrombophlebitis (Throphle), rezidivierenden Thrombophlebitiden (rez Throphle) und ohne Thrombophlebitiden (keine Throphle) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.



**Abb. 4.15 Thrombophlebitiden bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

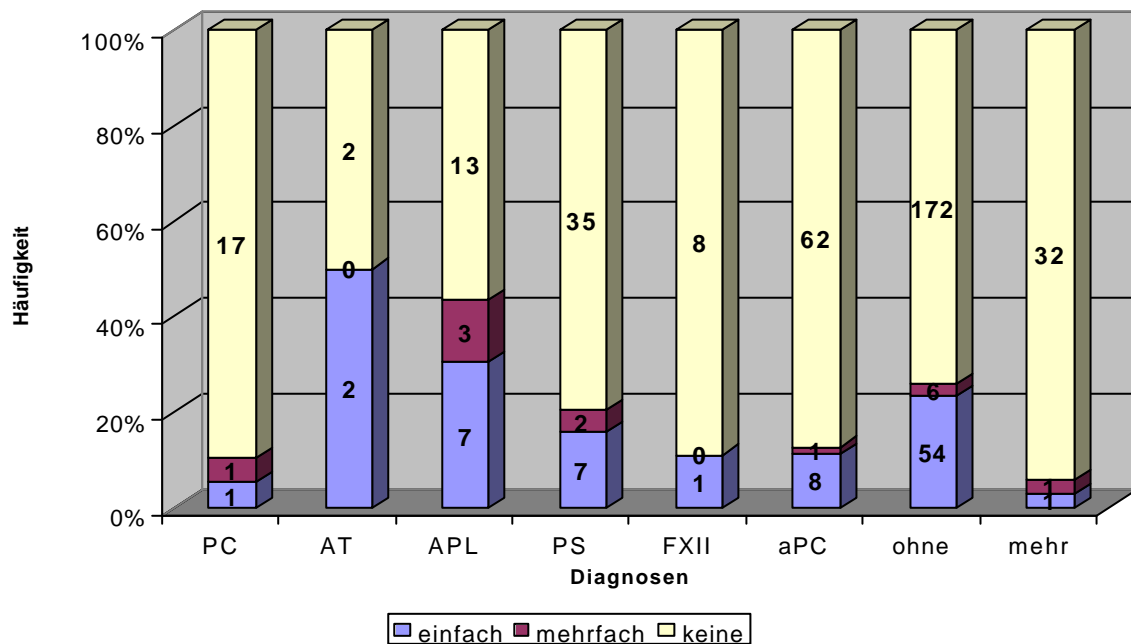
Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger Thrombophlebitis (blau), rezidivierenden Thrombophlebitiden (violett) und ohne Thrombophlebitiden (hell) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Poymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

#### 4.2.4.5 Sonstige Thrombosen (Tab. 4.15 und Abb. 4.16)

	sonst Thr	rez sonst Thr	keine sonst Thr
PC-Mangel (n=19)	1	1	17
AT-Mangel (n=4)	2	0	2
APA-Syndrom (n=23)	7	3	13
PS-Mangel (n=44)	7	2	35
FXII-Mangel (n=9)	1	0	8
Plasminogenmangel (n=4)	2	0	2
aPC-Resistenz (n=71)	8	1	62
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	0	0	1
Hyperhomocysteinämie (n=3)	1	0	2
ohne (n=232)	54	6	172
mehrfach (n=34)	1	1	32

**Tab. 4.15 Sonstige Thrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger sonstiger Thrombose (sonst Thr), rezidivierenden sonstigen Thrombosen (rez sonst Thr) und ohne sonstige Thrombosen (keine sonst Thr) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.



**Abb. 4.16 Sonstige Thrombosen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Anzahl an Patienten mit einmaliger sonstiger Thrombose (blau), rezidivierenden sonstigen Thrombosen (violett) und ohne sonstige Thrombosen (hell) in der Anamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Poymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

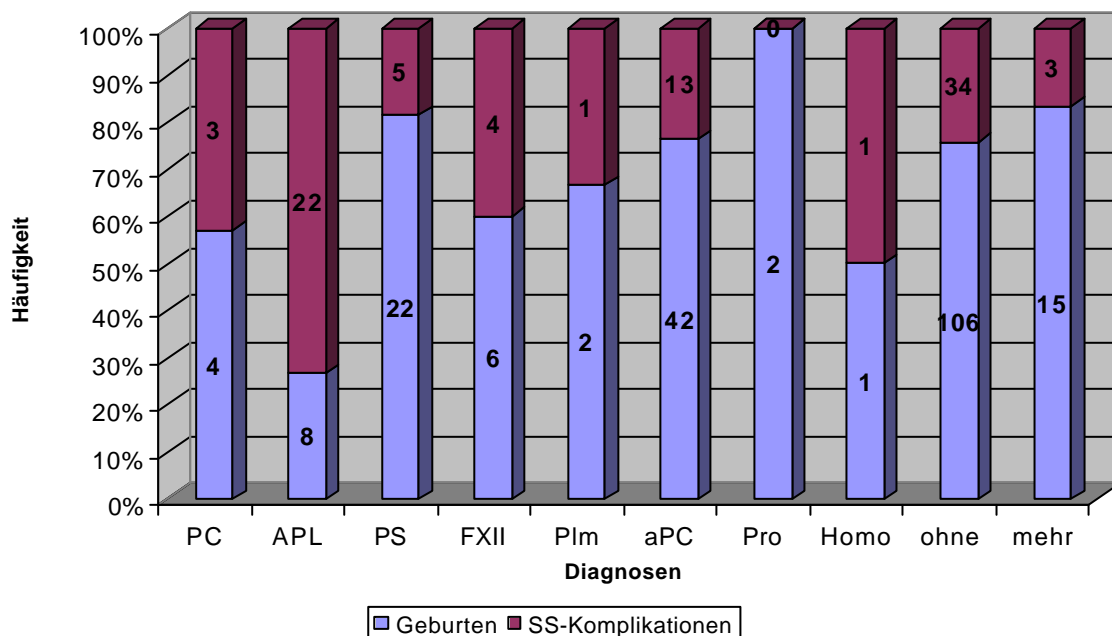
## 4.2.5 Schwangerschaftsparameter

In der folgenden Tabelle (Tab. 4.16) und Abbildung (Abb. 4.17) sind die Häufigkeiten von Geburten und Aborten (Schwangerschaftskomplikationen) bei verschiedenen thrombophilen Diathesen gegenübergestellt.

	Geburten	SS-Komplikationen
PC-Mangel (n=7)	4	3
APA-Syndrom (n=30)	8	22
PS-Mangel (n=27)	22	5
FXII-Mangel (n=10)	6	4
Plasminogenmangel (n=3)	2	1
aPC-Resistenz (n=55)	42	13
Prothrombin-Polymorphismus (n=2)	2	0
Hyperhomocysteinämie (n=2)	1	1
ohne Defekt (n=140)	106	34
Mehrfachdefekt (n=18)	15	3

**Tab. 4.16 Schwangerschaftsparameter bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Geburten (Geburten) und Schwangerschaftskomplikationen, wie z. B. Aborten (SS-Komplikationen) bei verschiedenen thrombophilen Diathesen. Die Häufigkeitsangabe hinter der jeweiligen thrombophilen Diathese gibt die Zahl der Schwangerschaften in der Gruppe des entsprechenden Defekts an (n=294).



**Abb. 4.17 Schwangerschaftsparameter bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Geburten (blau) und Schwangerschaftskomplikationen, wie z. B. Aborten (violett) bezogen auf die Anzahl der Schwangerschaften (n=294) bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Poymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

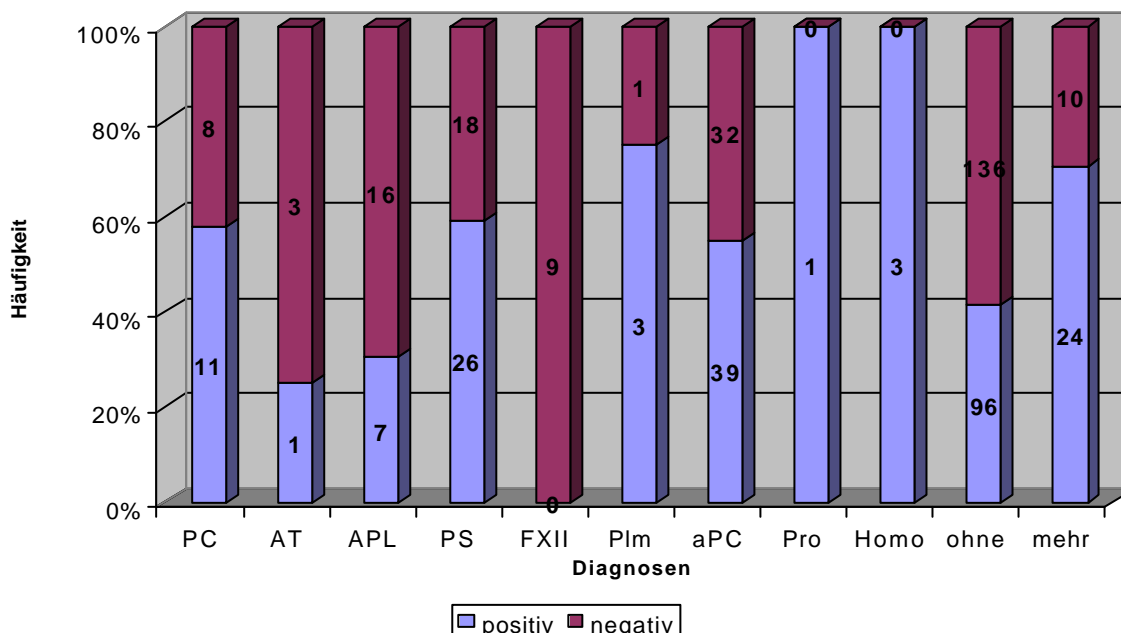
## 4.2.6 Familienanamnese

Die Häufigkeiten einer positiven Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse, d.h. ob in der direkten Verwandtschaft der Patienten gehäuft thromboembolische Ereignisse aufgetreten sind, sind im Folgenden tabellarisch für die verschiedenen thrombophilen Diathesen dargestellt (Tab. 4.17 und Abb. 4.18).

	positiv	negativ
PC-Mangel (n=19)	11	8
AT-Mangel (n=4)	1	3
APA-Syndrom (n=23)	7	16
PS-Mangel (n=44)	26	18
FXII-Mangel (n=9)	0	9
Plasminogenmangel (n=4)	3	1
aPC-Resistenz (n=71)	39	32
Prothrombin-Polymorphismus (n=1)	1	0
Hyperhomocysteinämie (n=3)	3	0
ohne (n=232)	96	136
mehrfach (n=34)	24	10

**Tab. 4.17 Familienanamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt sind die Häufigkeiten von Patienten mit einer positiven Familienanamnese mit thromboembolischen Ereignissen in der Verwandtschaft (positiv) und von Patienten ohne Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse (negativ) bei verschiedenen thrombophilen Diathesen.



**Abb. 4.18 Familienanamnese bei verschiedenen thrombophilen Diathesen**

Dargestellt sind die Häufigkeiten von Patienten mit einer positiven Familienanamnese mit thromboembolischen Ereignissen in der Verwandtschaft (blau) und von Patienten ohne Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse (violett) bei verschiedenen thrombophilen Diathesen: Protein C-Mangel (PC), Antithrombinmangel (AT), Antiphospholipid-Syndrom (APL), Protein S-Mangel (PS), Faktor XII-Mangel (FXII), Plasminogenmangel (Plm), Resistenz gegen aktiviertes Protein C/Faktor V Leiden-Mutation (aPC), Prothrombin-Polymorphismus (Pro), Hyperhomocysteinämie (Homo), ohne nachweisbaren Defekt (ohne), kombinierte Defekte (mehr).

---

## 4.3 Gegenüberstellung der Gruppen mit verschiedenen thrombophilen Diathesen

Verglichen werden die Gruppen Protein C-Mangel, Antiphospholipid-Syndrom, Protein S-Mangel, aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation, Faktor XII-Mangel, Mehrfachdefekt und ohne Defekt im Hinblick auf das Alter bei Erstmanifestation, sowie die Lokalisationen der thromboembolischen Ereignisse. Die übrigen Gruppen (Antithrombinmangel, Plasminogenmangel, Prothrombin-Polymorphismus und Hyperhomocysteinämie) werden wegen zu geringer Fallzahlen nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen.

### 4.3.1 Alter bei Erstmanifestation

Signifikante Unterschiede lassen sich mittels Mittelwertanalyse nur in wenigen Gegenüberstellungen feststellen:

Patienten mit einem nachweisbaren Defekt erleiden im Mittel die Erstmanifestation thromboembolischer Ereignisse mit  $33,5 \pm 13,4$  Jahre, Patienten ohne nachweisbaren Defekt mit  $38,3 \pm 14,9$  Jahren. Dieser Unterschied ist mit einem Signifikanzniveau von  $p=0,002$  signifikant.

Patienten mit festgestellter aPC-Resistenz erleiden die Erstmanifestation thromboembolischer Ereignisse im Mittel mit  $32,2 \pm 12,3$  Jahren, Patienten ohne nachweisbaren Defekt mit  $38,3 \pm 14,9$  Jahren. Dieser Unterschied ist mit einem Signifikanzniveau von  $p=0,004$  signifikant.

### 4.3.2 Lokalisationen

Beim Vergleich der Gruppen bezüglich der Manifestationslokalisationen fallen statistisch signifikante Unterschiede mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson in folgenden Gegenüberstellungen auf:

#### 4.3.2.1 Signifikanzniveau von $p<0,02$

Bei einem festgelegten Signifikanzniveau von  $p<0,02$  sind Unterschenkelvenenthrombosen in der Gruppe mit Protein S-Mangel mit 38,6% einmaliger und 15,9% mehrfacher Thrombose

signifikant häufiger als bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom mit 4,3% einmaliger und 21,7% mehrfacher Thrombose ( $p=0,011$ ) und solchen ohne nachweisbaren Defekt mit 22,4% einmaliger und 7,8% mehrfacher Thrombose ( $p=0,007$ ).

Beckenvenenthrombosen zeigen sich signifikant häufiger bei Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation mit 29,6% Betroffenen als bei Patienten ohne nachweisbaren Defekt mit 15,9% Betroffenen. Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation erleiden mit 26,8% im Vergleich zu 12,5% der Patienten ohne nachweisbaren Defekt häufiger einmalige Thrombosen, mehrfache Thrombosen zeigen sich mit 2,8% bei Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation seltener als bei Patienten ohne nachweisbaren Defekt mit 3,4% ( $p=0,016$ ).

Für die Häufigkeit von Oberschenkelvenenthrombosen und Lungenembolien lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen nachweisen.

Thrombophlebitiden treten bei Patienten mit Protein S-Mangel mit 6,8% einmaligen und 13,6% mehrfachen Thrombophlebitiden ( $p=0,002$ ) und aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation mit 7,0% einmaligen und 11,3% mehrfachen Thrombophlebitiden ( $p=0,003$ ), sowie bei Patienten mit Mehrfachdefekten mit 8,8% einmaligen und 14,7% mehrfachen Thrombophlebitiden ( $p=0,001$ ) häufiger auf als bei Patienten ohne nachweisbaren Defekt mit 5,6% einmaligen und 2,2% mehrfachen Thrombophlebitiden.

Sonstige thromboembolische Ereignisse finden sich bei Antiphospholipid-Syndrom mit 30,4% einmaligem und 13,0% mehrmaligem Ereignis signifikant häufiger als bei Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation mit 11,3% einmaligem und 1,4% mehrmaligem Ereignis ( $p=0,003$ ), ohne nachweisbaren Defekt mit 23,3% einmaligem und 2,6% mehrmaligem Ereignis ( $p=0,020$ ) oder kombinierten Defekten mit 2,9% einmaligem und 2,9% mehrmaligem Ereignis ( $p=0,003$ ).

Alle anderen Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen bezüglich der verschiedenen Manifestationen ergeben keine signifikanten Unterschiede auf dem vorgegebenen Signifikanzniveau von  $p<0,02$ .



#### 4.3.2.2 Signifikanzniveau von $p < 0,05$

Erhöht man das Signifikanzniveau auf  $p < 0,05$ , so kommen einige weitere Ergebnisse hinzu, die aber auch teilweise sehr schwer einzuordnen sind:

Unterschenkelthrombosen erscheinen dann beim Protein S-Mangel mit 38,6% einmaliger und 15,9% mehrfacher Thrombose ebenfalls häufiger als bei Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation mit 22,5% einmaliger und 7,0% mehrfacher Thrombose ( $p=0,026$ ). Auch das APA-Syndrom zeigt Unterschiede zu noch anderen Gruppen als dem Protein S-Mangel, und zwar wie folgt: Die mehrfache Unterschenkelvenenthrombose tritt beim APA-Syndrom mit 21,7% der Patienten häufiger auf als bei der aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation mit 7,0% der Patienten ( $p=0,034$ ), bei Patienten ohne nachweisbaren Defekt mit 7,8% ( $p=0,020$ ) und mit kombinierten Defekten mit 5,9% ( $p=0,024$ ), wohingegen die einmalige Unterschenkelvenenthrombose bei den gerade genannten Defekten häufiger ist als beim Antiphospholipid-Syndrom mit 4,3%, und zwar mit 22,5% bei Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation, 22,4% bei Patienten ohne nachweisbaren Defekt und 29,4% bei Patienten mit Mehrfachdefekten.

Oberschenkelvenenthrombosen finden sich häufiger bei Patienten mit Protein S-Mangel mit 36,4% einmaliger und 9,1% mehrfacher Thrombose als bei Patienten mit Faktor XII-Mangel, von denen keiner eine Oberschenkelvenenthrombose in der Anamnese zeigt ( $p=0,037$ ).

Bei den Beckenvenenthrombosen und Thrombophlebitiden finden sich außer den oben beschriebenen keine weiteren Unterschiede bei höherem Signifikanzniveau.

Bezüglich der Lungenembolierate lassen sich bei höherem Signifikanzniveau ebenfalls keine Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen.

Thrombosen anderer Lokalisationen kommen bei Patienten ohne erkennbaren Defekt als einmaliges Ereignis mit 23,3% häufiger vor als in der Gruppe mit kombinierten Defekten mit 2,9% einmaligen Ereignissen. Mehrfache Ereignisse zeigen 2,6% der Patienten ohne nachweisbaren Defekt im Vergleich zu 2,9% der Patienten mit kombinierten Defekten, wobei es sich allerdings um nur einen Patienten handelt ( $p=0,024$ ).

---

## 5 Diskussion

In den letzten Jahren konnte auf dem Sektor der Thrombophilie-Diagnostik ein exponentieller Wissenszuwachs verzeichnet werden. So wird mittlerweile bei etwa 50% der Patienten, die sich mit einem thromboembolischen Ereignis vorstellen, eine thrombophile Diathese diagnostiziert [65, 102, 103]. Noch vor 20 Jahren waren es nur 5-20% der Patienten, bei denen ein Gerinnungsdefekt nachgewiesen werden konnte [104-106]. Dies rührt vor allem aus der Entdeckung von „neuen“ Thrombophilie-Risikofaktoren wie aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation [16, 17], Prothrombin-Polymorphismus [18] und Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus [63], die eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung haben [18, 102]. Dadurch werden auch bei einer zunehmenden Zahl von Patienten Kombinationen mehrerer Defekte festgestellt.

Lokalisation und Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen bei verschiedenen thrombophilen Diathesen sind wichtige Parameter für die Beurteilung der Schwere eines Defekts. Zur Häufigkeit bzw. zum Risiko thromboembolischer Ereignisse bei verschiedenen thrombophilen Diathesen gibt es zum Teil einheitliche, zum Teil kontroverse Ansichten. Zur Lokalisation thromboembolischer Ereignisse bei verschiedenen Gerinnungsdefekten findet man dagegen selten vergleichende Angaben [65]. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass es bezüglich schwerer Komplikationen wie Lungenembolie und Beckenvenenthrombose kaum oder keine Unterschiede zwischen den verschiedenen thrombophilen Diathesen gibt [107]. Unterschenkelvenenthrombosen zeigen sich häufiger beim Protein S-Mangel als bei anderen Defekten, und Thrombosen mit eher untypischer Lokalisation sind häufiger beim Antiphospholipid-Syndrom.

Patienten mit Kombinationsdefekten stellen eine besondere Gruppe dar. Bislang werden sie meist als Patienten mit hohem Risiko eingestuft [44, 65, 102, 103]. Daher wird Patienten mit Kombinationsdefekten bei Auftreten eines ersten thromboembolischen Ereignisses häufig eine dauerhafte Therapie mit oralen Antikoagulantien empfohlen [44, 65, 102, 103]. Die Daten der vorliegenden Analyse stützen diese Einstufung nicht.

Einen ebenfalls besonderen Aspekt im Zusammenhang mit thrombophilen Diathesen stellt die Schwangerschaft dar. Beim Antiphospholipid-Syndrom schon lange bekannt und eines die Diagnose stützenden Kriterien [55], findet man auch bei Patientinnen mit anderen

thrombophilen Diathesen gehäuft Aborte [108]. In der vorliegenden Untersuchung lässt sich ähnliches beobachten.

## **5.1 Häufigkeit und Klinik thrombophiler Diathesen**

Bei 48% unserer Patienten kann aufgrund pathologischer Laborparameter eine thrombophile Diathese diagnostiziert werden, 8% haben Kombinationsdefekte.

In aktuellen Übersichtsarbeiten zum Thema Thrombophilie liest man, dass heute bei familiärer Thromboseneigung in ca. 50% der Fälle ein Gerinnungsdefekt diagnostiziert werden kann [103] oder mehr als 50% der Fälle venöser Thromboembolien durch hereditäre Thrombophilie erklärbar sind [65]. Walker et al. geben an, dass trotz eines Anstiegs der Zahl an bekannten Risikofaktoren für Thrombose detaillierte Laboruntersuchungen bei mindestens 50% der Patienten, die sich mit Thrombosen in der Anamnese vorstellen, keine Normabweichung ergeben [102].

Diese Angaben decken sich mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Das gibt Anlass zu der Annahme, dass das untersuchte Kollektiv der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus–Liebig–Universität Gießen von 1995–1998 ein typisches „Thrombophilie-Kollektiv“ darstellt.

Die Betrachtung der Häufigkeiten verschiedener Gerinnungsdefekte zeigt, dass aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus die häufigsten isoliert nachweisbaren Defekte sind. Auffällig häufig mit über 10% findet sich ein Protein S-Mangel. Faktor XII-Mangel und Antiphospholipid-Syndrom zeigen mittlere Häufigkeiten. Sehr selten mit Häufigkeiten im Bereich von 1% zeigen sich Antithrombin- und Plasminogenmangel. Ein Prothrombin-Polymorphismus als singuläre thrombophile Diathese zeigt sich nur bei einem Patienten (vgl. Tab. 4.1).

Die Häufigkeitsangaben bezüglich der verschiedenen thrombophilen Diathesen schwanken in der Literatur in Abhängigkeit von den Auswahlkriterien untersuchter Patienten. Protein C- und Protein S-Mangel werden jeweils bei etwa 3% der Patienten mit Thromboembolie gefunden [105, 109-111], Antithrombin- und Plasminogenmangel bei 0,5-1% [105, 110] bzw.

1-3% [6, 35]. Die Häufigkeit einer aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation bei Patienten mit Thromboembolie wird mit ca. 20%, je nach Selektion der Patienten auch bis 50% angegeben [112, 113]. Einen Prothrombin-Polymorphismus findet man in 6-7% bei unselektionierten Patienten mit thromboembolischen Komplikationen [18, 114]. Für Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus liegen die Werte um 20% [63, 115, 116]. Zur Häufigkeit der verschiedenen Defekte in gesunden, unselektionierten und selektionierten Kollektiven siehe auch Tabelle 1.2.

Beim Vergleich unserer Ergebnisse mit den Angaben der Literatur stellt man fest, dass die häufigsten Defekte aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus im untersuchten Kollektiv etwas geringere Häufigkeiten aufweisen als von Koster et al. und Rosendaal et al. bzw. Falcon et al. und den Heijer et al. beschrieben [63, 112, 113, 115, 116]. Auch den Prothrombin-Polymorphismus findet man in unserem Kollektiv als isolierten Defekt deutlich seltener als in der Literatur beschrieben [18, 114]. Die Häufigkeiten der seltenen Gerinnungsdefekte Antithrombin- und Plasminogenmangel entsprechen im vorliegenden Kollektiv etwa denen der Literatur [6, 35, 105, 110]; das gilt auch für das Auftreten des Antiphospholipid-Syndroms [65]. Die Häufigkeit eines Protein C-Mangels ist in unserem Kollektiv leicht, die eines Protein S-Mangels deutlich höher als von Koster et al., Heijboer et al., Mateo et al. und Faioni et al. beschrieben. Ein Faktor XII-Mangel ist weniger häufig als aus den Literaturangaben zu erwarten wäre [29, 117, 118].

Das vergleichsweise seltenere Auftreten einiger thrombophiler Diathesen in unserem Patientengut mag zum einen darin begründet liegen, dass neuere Erkenntnisse erst während des Untersuchungszeitraums gewonnen wurden, wie zum Beispiel die Entdeckung des Prothrombin-Polymorphismus 1996 durch Poort et al. [18], oder noch so neu waren, dass sie untersuchungstechnisch noch nicht routinemäßig während des gesamten Untersuchungszeitraums erfassbar waren, wie beispielsweise die Faktor V Leiden-Mutation [16, 17]. Die Erkenntnis eines gesteigerten Thromboembolierisikos bei erhöhten Homocysteinspiegeln durch Falcon et al. (1994) wurde ebenfalls erst während des Untersuchungszeitraumes durch Bestimmung des Homocysteinspiegels in die klinische Praxis umgesetzt [63]. Zum anderen dürften kontroverse Ansichten bezüglich der assoziierten Thromboseneigung bei bestimmten Defekten zu einer zurückhaltenderen Indikationsstellung zur Untersuchung der entsprechenden Parameter geführt haben, wie exemplarisch beim Prothrombin-Polymorphismus. Einige Patienten standen auch während des gesamten

Untersuchungszeitraums unter Therapie mit oralen Antikoagulationen. Dadurch war die Bestimmung von Protein C und Protein S nicht möglich. All diese Faktoren haben zur Folge, dass bei einigen Patienten unseres Kollektivs nicht alle Laborparameter bestimmt wurden und deshalb entsprechende thrombophile Diathesen unterrepräsentiert erscheinen.

Ein weiterer Gesichtspunkt ist, dass sich einige Thrombophilie-Diagnosen besonders häufig bei Patienten mit Mehrfachdefekten finden. Sie gehen deshalb in dieser Gruppe unter und werden isoliert wesentlich seltener angetroffen. Beispiele dafür sind der Prothrombin-Polymorphismus, der im Gesamtkollektiv nur ein einziges Mal isoliert gefunden wird, oder die Hyperhomocysteinämie, die als Einzeldefekt nur dreimal vorkommt. Auch zum Vergleich der Häufigkeiten verschiedener thrombophiler Diathesen mit den Angaben in der Literatur erscheint es sinnvoll, die Defekte, die sich in der Gruppe der Kombinationsdefekte verbergen, zu den isoliert gefundenen zu addieren, da die meisten Untersuchungen die Häufigkeiten jedes einzelnen Gerinnungsdefektes gesondert erfassen, bzw. jeweils nur einzelne Defekte betrachten.

Die Mitberücksichtigung der Defekte aus der Gruppe der Kombinationsdefekte ergibt folgende Veränderungen der Häufigkeitsverteilung:

Die Häufigkeit von Protein C- und Protein S-Mangel sowie aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus steigt an. Eine deutliche Häufigkeitszunahme durch Mitberücksichtigung der Gruppe mit kombinierten Defekten findet sich erwartungsgemäß auch beim Prothrombin-Polymorphismus. 25,6% aller Patienten, bei denen die Variation untersucht wurde, weisen ein positives Testergebnis auf. Die Häufigkeiten für Antithrombin- und Plasminogenmangel ändern sich nicht (siehe Tab. 4.3).

Die Häufigkeiten für Protein C- und Protein S-Mangel sowie Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus liegen nun deutlich, die für aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation leicht über den Häufigkeiten, die in der Literatur für unselektionierte Patienten mit thromboembolischen Komplikationen angegeben werden (siehe oben). Weit über den aus der Literatur erwarteten Werten von 6-7% [18, 114] bzw. 19-20% [63, 115, 116] liegen bei unseren Patienten die Häufigkeiten für Prothrombin-Polymorphismus und Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus, wenn Defekte aus der Gruppe mit kombinierten thrombophilen Diathesen berücksichtigt werden.

Auch das Phänomen, dass sich bestimmte thrombophile Diathesen in unserem Kollektiv häufiger finden als aus Literaturangaben zu erwarten wäre, lässt sich wiederum durch nicht komplette Testung aller Patienten bezüglich aller Parameter erklären: Die errechneten relativen Häufigkeiten beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, bei denen ein Parameter bestimmt wurde. Bei selten bestimmten Parametern, wie beispielsweise Prothrombin-Polymorphismus und Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus, wirken sich dadurch wenige Patienten mit positivem Testergebnis auf die anteilige Häufigkeit natürlich stärker aus als bei einem häufig bestimmten Parameter wie dem Antithrombinmangel, der noch dazu nur sehr selten auftritt. Bezieht man die gefundenen absoluten Häufigkeiten auf die Gesamtzahl aller Patienten im untersuchten Kollektiv, so nivellieren sich die Werte für aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation, die für Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus und Prothrombin-Polymorphismus erscheinen wieder sehr niedrig.

Häufiges Auftreten von Protein C- und besonders Protein S-Mangel lassen sich dadurch allerdings nicht erklären.

Gehäuft niedrige Protein S-Werte lassen sich durch hormonelle Einflüsse, beispielsweise durch orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie zum Untersuchungszeitpunkt [119-121], sowie Leberschaden und Akute-Phase-Reaktion erklären [122], die trotz eingehender Anamnese in einer retrospektiven Analyse nicht ganz auszuschließen sein dürften. Außerdem reagieren einige funktionelle Tests für Protein S ebenfalls sensibel auf eine aPC-Resistenz [123]. Protein C wurde in der vorliegenden Untersuchung mittels chromogenem Substrat, also unabhängig von der übrigen Gerinnungskaskade bestimmt. Daher sind in der Literatur beschriebene Einflüsse auf koagulometrische Testverfahren [124-126] zu vernachlässigen.

Die Bestimmung des Faktor XII ist im Allgemeinen nicht Bestandteil der primären Thrombophilie-Diagnostik. Man kann aber bei normaler aPTT von normalen Faktor XII-Spiegeln ausgehen [46]. Daher ist keine weitere Erhöhung der Häufigkeit von Faktor XII-Mangel durch umfangreichere Testung zu erwarten, so dass unser Kollektiv am ehesten Beobachtungen von Barthels und Poliwoda entspricht, die bei angeborenen Gerinnungsstörungen einen Anteil von 5% Faktor XII-Mangel angeben [46]. Andere Autoren geben höhere Werte an [29, 117, 118].

Der häufige Nachweis von Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen die Parameter bestimmt worden sind, kann auch daher rühren, dass die Festlegung des Normwertes für Homocystein in unserer Untersuchung bei  $<13 \mu\text{mol/l}$  liegt. Den Heijer et al. und Simioni et al. geben Werte zwischen 18,5 und  $20 \mu\text{mol/l}$  an, ab denen ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen zu erwarten ist. Für arterielle Ereignisse wird kein Grenzwert angegeben, sondern ein kontinuierlich mit steigenden Werten sich erhöhendes Risiko angenommen [59]. Auch haben wir in diese Gruppe Patienten mit heterozygotem MTHFR-Polymorphismus aufgenommen, da es sich dabei um eine Normabweichung handelt. In der Literatur wird nur für die homozygote Variante ein Risiko für eine Hyperhomocysteinämie angegeben [59, 62]. Obwohl die genetische Variante häufig mit erhöhten Homocysteinspiegeln assoziiert ist [61], finden einige Studien auch bei homozygotem MTHFR-Polymorphismus keinen Zusammenhang mit thromboembolischen Komplikationen [26, 59].

### **5.1.1 Geschlechtsverteilung**

Die Geschlechtsverteilung ist sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den meisten thrombophilen Diathesen deutlich zu Gunsten der Frauen (68,5%) verschoben.

Thrombophile Diathesen, bei denen Frauen noch deutlich häufiger als im Gesamtdurchschnitt vertreten sind, sind Antiphospholipid-Syndrom und aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation, sowie isolierter Prothrombin-Polymorphismus und Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Mutation. Bei den beiden letztgenannten muss aber nochmals ausdrücklich auf die geringe Gruppenstärke von 1 beziehungsweise 3 Patienten hingewiesen werden. Ein zu den Männern verschobenes Geschlechterverhältnis findet sich beim Protein C-Mangel. Gleich viele Männer wie Frauen finden sich in der Gruppe mit Antithrombinmangel, was aber gegenüber dem Gesamtdurchschnitt ebenfalls verschoben erscheint. Allerdings liegt hier mit 4 Patienten ebenfalls eine sehr geringe Fallzahl vor.

Eine nahe liegende Erklärung ist der Einfluss geschlechtsspezifischer Hormone, auch beispielsweise durch Schwangerschaft oder Einnahme der Pille bei den Frauen, auf die verschiedenen Gerinnungsfaktoren und die hemmenden Systeme, der beim Protein C und Antithrombinmangel nicht vorhanden zu sein scheint [46, 122]. Eine andere Erklärung bieten

demographische Unterschiede, denen zufolge es mehr Frauen in der Bevölkerung gibt, und vor allem mehr ältere Frauen, die dann ohnehin ein größeres Risiko der Manifestation eines Defektes hätten. Auch ein größeres Bedürfnis nach Abklärung eines Ereignisses in der weiblichen Bevölkerung könnte eine solche Verschiebung bedingen.

### **5.1.2 Manifestationsalter**

Das Alter beim Auftreten erster thromboembolischer Komplikationen liegt in den meisten Gruppen im Mittel bei Anfang bis Mitte 30 Jahre. Besonders früh, nämlich im Mittel mit  $19 \pm 4$  Jahren, erleiden Patienten mit Antithrombinmangel thromboembolische Komplikationen. Der Plasminogenmangel folgt dann erst mit  $27 \pm 8$  Jahren in deutlichem Abstand. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich nur beim Vergleich der Patienten ohne Defekt, die im Alter von durchschnittlich  $38 \pm 15$  Jahren erste thromboembolische Komplikationen erleiden, mit der Gesamtheit aller Patienten mit thromboembolischen Komplikationen, deren Alter bei Erstmanifestation im Mittel bei  $33,5 \pm 13,4$  Jahren liegt. Der Vergleich der ausreichend patientenstarken Gruppen (Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation, Antiphospholipid-Syndrom, Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus, ohne nachweisbaren Defekt und kombinierte Defekte) untereinander erbringt keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4.8). Leider fließen in diese statistischen Untersuchungen Antithrombin- und Plasminogenmangel mit den niedrigsten Werten wegen zu geringer Patientenzahlen nicht ein. Das gleiche gilt für den Faktor XII-Mangel.

Antithrombinmangel wird als ein sehr schwerer Gerinnungsdefekt angesehen, der sich bei den meisten Patienten vor dem 25. Lebensjahr durch das Auftreten thromboembolischer Komplikationen manifestiert [127-129]. Auch Plasminogenmangel manifestiert sich nach Bick und Pegram bereits im späten Teenageralter [6]. Das Thromboembolie-Risiko bei Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus wird als geringer angesehen als bei den klassischen Defekte oder gar kontrovers diskutiert [23-26]. Mit zunehmendem Alter wird eine Risikozunahme für thromboembolische Komplikationen beschrieben [24, 130]. Träger der Faktor V Leiden-Mutation können nach Martinelli et al. erste thromboembolische Ereignisse auch erst in relativ hohem Lebensalter erleiden [131].



Unsere Daten stützen das zuvor beschriebene frühe Auftreten von thromboembolischen Komplikationen bei Antithrombinmangel und die Klassifikation als schwerwiegenderen Defekt als Protein C- oder Protein S-Mangel [127-129, 132]. Patienten mit Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus zeigen im untersuchten Kollektiv erste thromboembolische Komplikationen mit  $32 \pm 9$  Jahren nicht später als der Gesamtdurchschnitt. Bei Protein C- und Protein S-Mangel treten thromboembolische Ereignisse sogar später in Erscheinung. Dies widerspricht den Aussagen bezüglich geringerer Schwere des Defekts und Risikozunahme mit zunehmendem Alter bei Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus [1, 23-26, 130]. Denn dies lässt eine Verschiebung erster Thromboembolien zum höheren Lebensalter erwarten. Das Alter, bei dem Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation erste thromboembolische Komplikationen zeigen, liegt in unserem Kollektiv mit  $32 \pm 12$  Jahren ebenfalls nicht über dem Durchschnitt, so dass wir die Ergebnisse von Martinelli et al. nicht bestätigen können [131].

Passend zu der geringeren Zahl an Patienten mit Faktor XII-Mangel, die überhaupt thromboembolische Komplikationen erlitten haben, und dem Phänomen, dass sich in dieser Gruppe keine Patienten mit positiver Familienanamnese für thromboembolische Komplikationen finden, liegt bei Patienten mit Faktor XII-Mangel auch das Erstmanifestationsalter mit  $46 \pm 12$  Jahren am höchsten. Das stützt die Vermutung der geringeren Schwere des Defekts und spricht für eine geringe Manifestationsrate vor allem bei rezessiven Trägern, wie sie auch Lämmle et al. beschreiben [46]. Die meisten Patienten sind über eine aPTT-Verlängerung aufgefallen (präoperativ oder aus anderer medizinischer Indikation) [46] oder wurden aufgrund einer Auffälligkeit eines Familienmitglieds, das aber (noch) keine thromboembolischen Komplikationen erlitten hat, untersucht.

### **5.1.3 Lokalisation thromboembolischer Ereignisse**

Beim Vergleich der Gruppen bezüglich der Lokalisationen thromboembolischer Komplikationen zeigen sich die meisten Unterschiede bei den Unterschenkelthrombosen und der heterogenen Gruppe der sonstigen thromboembolischen Komplikationen. Tendenziell ist Protein S-Mangel eher mit Unterschenkelvenenthrombosen assoziiert. Thrombophlebitiden zeigen sich bei Patienten ohne nachweisbaren Defekt selten. Allerdings zeigen sich diese Unterschiede immer nur im Vergleich mit einzelnen anderen Defekten, so dass eine

richtungsweisende Aussage schwer möglich ist. Bei den „sonstigen Thrombosen“ zeigt die Gruppe mit Antiphospholipid-Syndrom im Vergleich zu allen anderen Gruppen größere Häufigkeiten, was in drei Fällen auch signifikant ist. Hier fällt es leichter zu sagen, dass ungewöhnlichere Manifestationslokalisationen, wozu bei der vorliegenden Untersuchung auch die arteriellen Ereignisse gezählt werden, besonders mit dem Antiphospholipid-Syndrom assoziiert sind und bei anderen Formen der Thrombophilie seltener angetroffen werden.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung lassen kaum Unterschiede bezüglich der Lokalisation thromboembolischer Ereignisse zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen feststellen. Schon gar nicht lässt sich etwa eine Rangfolge bezüglich des Schweregrades der unterschiedlichen Defekte aufstellen. Vor allem Patienten mit mehreren Defekten sind nicht schwerer betroffen als solche mit nur einem oder gar solchen, bei denen bislang gar keine Normabweichung festgestellt werden kann, die aber thromboembolische Komplikationen erlitten haben [133]. Tendenzen, die sich abzeichnen, sind die frühe Erstmanifestation des Antithrombinmangels, eine gewisse Häufung von Unterschenkelvenenthrombosen bei Patienten mit Protein S-Mangel, ein selteneres Auftreten von Thrombophlebitiden bei Patienten ohne nachgewiesenen Defekt und besonders das häufigere Auftreten von Thrombembolien anderer Lokalisation beim Antiphospholipid-Syndrom als in den übrigen Gruppen.

Die verschiedenen Lokalisationen thromboembolischer Ereignisse bei verschiedenen Gerinnungsdefekten werden selten explizit unterschieden. Träger der Faktor V Leiden-Mutation weisen nach Martinelli et al. häufig milde thrombotische Manifestationen wie Thrombosen oberflächlicher Venen (Thrombophlebitis) auf [131, 134]. Martinelli et al., Vandenbrouke et al. und Turkstra et al. beschreiben außerdem ein selteneres Auftreten von Lungenembolien bei diesen Patienten [135-137]. Emmerich et al. finden die Faktor V Leiden-Mutation ebenfalls seltener bei Patienten mit Lungenembolie als bei solchen mit Thrombose ohne pulmonale Manifestation [138]. Beim Antiphospholipid-Syndrom werden neben tiefer Venenthrombose vor allem auch arterielle Komplikationen sowie cerebrovaskuläre Ereignisse und Thrombosen der retinalen Arterien und Venen als typische Manifestation beschrieben [6]. Ein Plasminogenmangel manifestiert sich nach Bick und Pegram mit tiefer Venenthrombose und Lungenembolien. Arterielle Komplikationen gelten als untypisch [6].

Bombeli et al. beschreiben in ihrer Untersuchung über die Prävalenz hereditärer Thrombophilie bei Patienten mit Thrombose in verschiedenen venösen Systemen vergleichbare Häufigkeiten thrombophiler Defekte bei Thrombosen der oberen wie der unteren Extremität sowie bei cerebrovenösen und portalvenösen Ereignissen. Allerdings zeigt bei Patienten mit cerebralvenösen Ereignissen die Faktor V Leiden-Mutation eine geringere Häufigkeit im Vergleich zu Patienten mit Thrombosen der Extremitäten. Bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im portalvenösen System finden sich neben der Faktor V Leiden-Mutation auch geringere Häufigkeiten für den Prothrombin-Polymorphismus. Die Häufigkeit von Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel ist ca. 2-3mal höher bei diesen Patienten. Bei Patienten mit Thrombose der retinalen Venen finden sie keine erhöhte Prävalenz hereditärer thrombophiler Diathesen [139].

Unseren Beobachtungen zufolge weisen Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation nicht seltener Lungenembolien auf als Patienten anderer Gruppen. Auch die Rate an Thrombophlebitiden liegt nur im Vergleich zu Patienten ohne nachweisbaren Defekt signifikant höher, so dass wir die Ergebnisse von Martinelli et al., Vandenbrouke et al. und Turkstra et al. nicht bestätigen können [135-137]. Die Ergebnisse von Emmerich et al. deuten auf ein geringeres Risiko für Lungenembolien als für Thrombosen des tiefen Venensystems bei Patienten mit Faktor V Leiden-Mutation hin [138]. Allerdings zeigen sich in unserem Kollektiv bei Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation eher häufiger Thrombosen der Oberschenkel- und Beckenvenen als Thrombosen der Unterschenkelvenen. Erstere sind bekanntlich mit einem größeren Risiko für die Ausbildung einer Lungenembolie verbunden, weshalb unsere Ergebnisse auch nicht im Einklang mit den Daten von Emmerich et al. zu sehen sind [138]. Beim Antiphospholipid-Syndrom decken sich unsere Daten bezüglich der Lokalisation thromboembolischer Komplikationen mit den Literaturangaben. Thromboembolien „sonstiger Lokalisation“ kommen in unserem Kollektiv beim Antiphospholipid-Syndrom häufiger vor als in anderen Gruppen. Darunter sind typische Lokalisationen von Thrombosen beim Antiphospholipid-Syndrom inklusive arterieller Ereignisse subsummiert [6]. Bei Patienten mit aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus finden sich in Übereinstimmung mit Daten von Bombeli et al. nur 9 bzw. gar keine Fälle von sonstigen Thrombosen [139]. Allerdings liegen die Häufigkeiten bei Protein C- und Protein S-Mangel nicht deutlich höher.

## 5.2 Mehrfachdefekte

Auffällig ist bei der Betrachtung der Patienten mit kombinierten Defekten vor allem, dass die „neuen“ Risikofaktoren wie aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation, Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus und Prothrombin-Polymorphismus sehr häufig anzutreffen sind. Vor allem die beiden letztgenannten Defekte werden isoliert viel seltener beobachtet als in Kombination untereinander oder mit anderen Defekten.

Daraus lässt sich schließen, dass die Defekte alleine weniger schwerwiegend sind, so dass sie isoliert nur selten manifest werden, oder alleine gar keine pathologische Relevanz haben, wie für Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus diskutiert [59, 71]. Eventuell könnten auch Wechselwirkungen mit anderen Defekten erst eine Risikokonstellation bedingen, wie unter Umständen beim Prothrombin-Polymorphismus [140]. Dagegen spricht allerdings die Häufung dieser Defekte bei Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung (siehe Tab. 1.5). Eine andere Ursache für dieses Phänomen kann aber auch sein, dass Patienten mit vorbekannten Defekten länger in Kontrolle bleiben. Deshalb werden bei neu gewonnenen Erkenntnissen die entsprechenden Parameter zunächst als Zusatzuntersuchungen bei diesen Patienten bestimmt und so weitere Defekte aufgedeckt. Dies erscheint wahrscheinlich, zumal es sich vorwiegend um „neue“ Defekte handelt. Dass Antithrombin- und Plasminogenmangel nur isoliert vorkommen, könnte zum einen an ihrer Seltenheit liegen. Andererseits wäre auch die Vermutung der besonderen Schwere der Defekte möglich, so dass eine Kombination mit weiteren Risikofaktoren schon im frühen Kindesalter oder gar in utero zu Komplikationen führt, wie das für die homozygoten Formen des Antithrombinmangels [4, 35, 141, 142] oder auch des Protein C- und Protein S-Mangels [4, 35, 143-146] in Form von intrauterinem Fruchttod bzw. Purpura fulminans im Neugeborenenalter beschrieben wird.

Bemerkenswert ist, dass Patienten mit kombinierten Defekten mit  $36 \pm 14$  Jahren kein früheres Manifestationsalter thromboembolischer Komplikationen zeigen als solche mit Einzeldefekten. Antithrombin- und Plasminogenmangel als isolierte Defekte manifestieren sich sogar früher. Sie kommen aber beide nicht in Kombination mit anderen Defekten vor. Tendenziell, aber nicht signifikant, treten auch das Antiphospholipid-Syndrom und die aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation früher in Erscheinung.

Auch bezüglich der Lokalisation thromboembolischer Ereignisse zeigen die kombinierten Defekte keine signifikanten Unterschiede zu den übrigen Gruppen. Thromboembolische Ereignisse untypischer Lokalisation, arterielle Ereignisse eingeschlossen, zeigen sich beim Antiphospholipid-Syndrom signifikant häufiger als bei kombinierten Defekten ( $p=0,003$ ). Auch die isolierte Unterschenkelvenenthrombose ist beim Antiphospholipid-Syndrom häufiger, während rezidivierende Unterschenkelvenenthrombosen häufiger bei kombinierten Defekten gefunden werden ( $p=0,024$ ). Im Vergleich zur Gruppe ohne nachweisbaren Defekt zeigen Patienten mit Mehrfachdefekten seltener einmalige Ereignisse untypischer Lokalisation, während das mehrfache Auftreten solcher Komplikationen bei kombinierten Defekten häufiger erscheint. Allerdings findet sich nur ein Patient mit kombinierten Defekten, der rezidivierende „sonstige Thrombosen“ aufweist.

Kombinationsdefekte werden als besonders risikobehaftet und vor allem schwerwiegender als singuläre Defekte eingestuft [4, 44, 64, 90, 102, 103]. Daher wird Patienten mit Kombinationsdefekten bei Auftreten eines ersten thromboembolischen Ereignisses häufig eine dauerhafte Therapie mit oralen Antikoagulantien empfohlen [4, 44, 90, 102, 103].

Die meisten Untersuchungen zu diesem Thema befassen sich mit der Kombination der häufigen thrombophilen Diathesen aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus entweder untereinander oder mit anderen Defekten [70, 138, 147-149].

Emmerich et al. beobachten in einer gepoolten Metaanalyse von acht Fall-Kontroll-Studien mit 2310 Fällen und 3204 Kontrollen einen „complete multiplicative effect“ der Kombination von Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus im Vergleich zu den beiden Defekten allein. Außerdem beschreiben sie, dass doppelt heterozygote Patienten thromboembolische Ereignisse in signifikant jüngerem Alter erleiden als die übrigen Patienten [138].

In einer retrospektiven Analyse finden Meinardi et al. einen additiven Effekt der Kombination von Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus bezüglich des Risikos thromboembolischer Komplikationen [149]. Die Kombination von Faktor V Leiden-Mutation mit Protein C- oder Protein S-Mangel erhöhen das Risiko sehr stark [40, 69, 149]. Allerdings beruhen diese Ergebnisse auf kleinen Fallzahlen.

Madonna et al. beschreiben ein erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit Kombinationen von Faktor V Leiden-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus und homozygotem MTHFR-Polymorphismus [150].

Meinardi et al., De Stefano et al. und Margaglione et al. beleuchten die Rezidivneigung bei Patienten mit Faktor V Leiden-Mutation. In Kombination mit Prothrombin-Polymorphismus finden sie einen deutlichen synergistischen Effekt [70, 147, 148]. Homocysteinwerte  $>11,2$   $\mu\text{mol/l}$  erhöhen nach Meinardi et al. ebenfalls das Rezidivrisiko bei Patienten mit Faktor V Leiden-Mutation. Für Protein C- und Protein S-Mangel finden Meinardi et al. keine Steigerung der Rezidivrate in ihrem Kollektiv [148].

Unsere Daten stehen im Gegensatz zu diesen Untersuchungen. Allerdings finden sich unter unseren Patienten mit Kombinationsdefekten 20 mit Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus, und Madonna et al. beschreiben auch nur eine tendenzielle, aber keine signifikante Häufung der Kombination von Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus und Prothrombin-Polymorphismus bei Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen [150]. Das Alter bei Auftreten erster thromboembolischer Komplikationen geben Emmerich et al. für Patienten mit einer Kombination von Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus mit 34,7 Jahren im Vergleich zu 40,6 Jahren bei den übrigen untersuchten Fällen an [138]. Auch im Vergleich dazu liegt das Alter bei ersten thromboembolischen Ereignissen unserer Patienten mit Mehrfachdefekten mit  $36 \pm 14$  Jahren höher, wenn auch sicherlich wegen der großen Streuung nur tendenziell.

Espinoza et al. vertreten die Ansicht, dass das Auftreten thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit Prothrombin-Polymorphismus der Kombination mit anderen Risikofaktoren bedarf [140]. Zu diesem Schluß kann man aufgrund unserer Daten ebenfalls kommen. In unserem Kollektiv findet sich nur ein Patient mit singulärem Prothrombin-Polymorphismus, der sich mit einmaliger Oberschenkelvenenthrombose und Lungenembolie vorstellte. Die übrigen Patienten mit Prothrombin-Polymorphismus weisen alle noch weitere thrombophile Risikofaktoren auf.

Die Daten unserer Untersuchung geben Anlass zu der Annahme, dass vor allem Patienten mit mehreren Defekten bislang als stärker gefährdet eingestuft werden als sie tatsächlich sind. Eine große Gefahr hierbei ist eine Übertherapie mit der resultierenden überproportional zum Nutzen ansteigenden Nebenwirkungsrate einer unter Umständen lebenslangen Therapie mit

oralen Antikoagulantien [132, 133]. Auf der anderen Seite stehen die Patienten, bei denen „nichts gefunden“ wird, sprich solche ohne nachgewiesenen Defekt. Dass bislang kein Defekt nachgewiesen wurde, bedeutet aber nicht, dass sie nicht vielleicht einen noch nicht bekannten oder nicht untersuchten haben. Es spricht sogar einiges dafür, vor allem wenn man bedenkt, dass sie nicht weniger schwere thromboembolische Ereignisse erleiden als Patienten, bei denen ein Defekt gezeigt wurde. Hier besteht das Risiko, eine zu wenig potente Therapie einzuleiten und ein erneutes Ereignis zu provozieren.

Diese beiden Handlungstendenzen könnten aber auch Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung haben. Denn die untersuchten Patienten wurden ja nicht alle einem Spontanverlauf überlassen, sondern einer mehr oder weniger aggressiven Therapie und Prophylaxe zugeführt. Dadurch kann eine durch aggressivere Maßnahmen verminderte Ereignishäufigkeit in den Gruppen mit nachgewiesenen oder gar kombinierten Defekten bedingt sein, während Patienten ohne laborchemischen Nachweis einer Thrombophilie unter weniger aggressiver Behandlung häufiger weitere Thromboembolien erleiden. Insgesamt führt dies dann zu einem ausgeglichenen Bild, das die Gruppen als gleich schwer betroffen erscheinen lässt. Allerdings kann man ebenfalls davon ausgehen, dass der Parameter des Erstmanifestationsalters von diesem Fehler weitgehend frei sein dürfte. Denn kaum ein Patient wird ohne eine stattgehabte Manifestation einer aggressiven Therapie unterzogen werden. Dies sehen die derzeit gültigen Therapierichtlinien nicht vor [4, 44, 90, 102, 103].

Bei hoher Prävalenz eines vermeintlichen Risikofaktors in der Bevölkerung stellt sich die Frage, ob es sich bei dem gefundenen Parameter alleine überhaupt um einen Risikofaktor handelt, wenn sich relativ viele Merkmalsträger ohne thromboembolische Komplikationen finden. Das zeigen die häufig kontroversen Aussagen von Studien bei neu entdeckten Parametern, wie zum Beispiel des Prothrombin-Polymorphismus [140]. Liegen mehrere Risikofaktoren vor, so kommt zu der Frage nach dem Risiko der Einzeldefekte auch noch die nach einer eventuellen Interaktion der Defekte. Das Risiko kann sich addieren oder potenzieren oder verhält sich wie das des schwerwiegenden Risikofaktors allein. Diese Fragen nach Wechselwirkungen verschiedener thrombophiler Diathesen sind derzeit Gegenstand klinischer Untersuchungen. Vor allem werden Kombinationen der „neuen“ Risikofaktoren wie aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus untereinander und mit etablierten Risikofaktoren wie Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel mit zum Teil sehr unterschiedlichem Ergebnis untersucht [78, 140].

Ein Erklärungsansatz, weshalb Patienten mit Kombinationen mehrerer thrombophiler Risikofaktoren nicht häufiger und schwerwiegendere thromboembolische Komplikationen erleiden als solche mit nur einem oder bisher gar keinem nachweisbaren Defekt, sieht folgendermaßen aus: Beim Gerinnungssystem handelt es sich um ein Kaskadensystem. Ebenso wird die Gegenregulation über verschiedene, oft hintereinander geschaltete Faktoren gesteuert. Tritt nun durch einen Defekt ein Block an einer Stelle im System ein, so wird der gesamte Ablauf an diesem Punkt unterbrochen oder zumindest um ein gewisses Maß gemindert. Kommt nun eher am Anfang der betroffenen Faktorenreihe ein weiterer Defekt hinzu, so dürfte er keinen spürbaren Effekt haben, sofern er nicht für sich schlimmer als der weiter am Ende der Kaskade gelegene ist. Denn wenn trotz des hinzukommenden Defekts der stärker reduzierte Faktor noch maximal aktiviert werden kann, wird die Gesamtantwort sowohl mit voller als auch mit reduzierter Wirkung des vorgeschalteten Faktors nicht unterschiedlich ausfallen. Das gleiche gilt auch für einen gänzlich fehlenden nachgeschalteten Faktor. Ist der vorgeschaltete Faktor allerdings stärker reduziert und kann keine maximale Aktivierung des folgenden erreichen, so bestimmt und verstärkt er die Schwere des Defekts.

### **5.3 Schwangerschaft und Thrombophilie**

Knapp die Hälfte der untersuchten Frauen haben Schwangerschaften in ihrer Anamnese. Es werden 208 Geburten und 86 Aborte verzeichnet.

Auch Schwangerschaftskomplikationen sind, wenn auch nur beschreibend analysiert, bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom besonders häufig, wenn man die Zahlen von Geburten und Schwangerschaftskomplikationen (meist Aborte) in den einzelnen Gruppen gegenüberstellt. In diesem Fall stehen 8 Geburten 22 Aborten gegenüber. Betrachtet man die anderen Gruppen, so liegen die Abortraten bei etwa 20-25%. Auffällige Unterschiede zwischen den einzelnen thrombophilen Diathesen lassen sich auch hier nicht feststellen. Bei Patientinnen ohne nachweisbaren Defekt, mit Protein S-Mangel, aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation und Kombinationsdefekten zeigen sich mit 70-80% normal verlaufenden Schwangerschaften tendentiell weniger entsprechende Komplikationen als bei Patientinnen mit Protein C-, Faktor XII- oder Plasminogenmangel, sowie Hyperhomocysteinämie/MTHFR-Polymorphismus.



Schwangerschaft gilt, wie auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva, per se schon als erworbener Risikofaktor für thromboembolische Komplikationen [42]. Die Lungenembolie ist die häufigste Todesursache in der Schwangerschaft [42, 151]. Weist eine Schwangere eine thrombophile Diathese auf, ist das Risiko ungleich höher, eine Thromboembolie zu erleiden [64, 152-155]. Ein weiterer Aspekt ist das häufigere Auftreten von Aborten bei Schwangeren mit thrombophiler Diathese [81-83, 85, 108, 156].

Die Häufigkeit des Auftretens von Aborten in der allgemeinen Bevölkerung wird mit 15-17% [157], ca. 12% [81] und 12-15% [158] angegeben. Bis zu 5% der Frauen im gebärfähigen Alter sind von rezidivierenden Aborten betroffen [108].

Beim Antiphospholipid-Syndrom gilt das Auftreten rezidivierender Aborte als eines der Diagnose-stützenden Kriterien [44]. Schwangere mit einem Lupus-Antikoagulanzen haben ein hohes Risiko bezüglich Aborten und intrauterinem Fruchttod in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft [46]. Bei wiederholten Aborten kann in ca. 10% der Fälle ein Lupus-Antikoagulanzen nachgewiesen werden [46]. Scott et al. beschreiben Aborte oder intrauterinen Fruchttod bei 95% der Schwangerschaften von Frauen mit Antiphospholipid-Antikörpern [57]. Dudley et al. beschreiben eine erfolgreiche Schwangerschaft bei diesen Patientinnen als ungewöhnliches Ereignis, das in weniger als 15% der Fälle eintritt [56].

Sarig et al. finden in ihrer Untersuchung von Frauen mit idiopathischen rekurrenden Aborten einen signifikanten Zusammenhang von hereditärer Thrombophilie und idiopathischen Aborten. In 66% der Fälle verzeichnen sie einen oder mehrere thrombophile Defekte. 21% der untersuchten Patientinnen weisen Kombinationsdefekte auf. Weiterhin zeigen Sarig et al., wie auch Brenner et al. und Pickering et al. bei Betrachtung einzelner thrombophiler Diathesen eine Assoziation von aPC-Resistenz/Faktor V Leiden-Mutation mit erhöhter Abortrate, können dies aber für Prothrombin-Polymorphismus und homozygoten MTHFR-Polymorphismus nicht feststellen [108, 156, 159]. Bei Kombinationen von Prothrombin-Polymorphismus und homozygotem MTHFR-Polymorphismus mit anderen thrombophilen Defekten zeigen Sarig et al. allerdings eine Häufung bei Patientinnen mit rekurrenden Aborten und deuten dies als Risiko [108].

Preston et al. beschreiben ein signifikant erhöhtes Abortrisiko für Frauen mit hereditärer Thrombophilie. Bei der Untersuchung von Frauen mit thrombophiler Diathese finden sie bei Patientinnen mit Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangel, sowie mit kombinierten Defekten eine signifikant höhere Zahl an Schwangerschaften, die in einer Fehlgeburt enden, als in der Kontrollgruppe. Das größte Risiko stellen sie bei Patientinnen mit

Kombinationsdefekten oder Antithrombinmangel fest. Patientinnen mit Faktor V Leiden-Mutation weisen keine signifikante Häufung von Aborten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf [81].

Bloomenthal et al. dagegen beschreiben eine Assoziation der Faktor V Leiden-Mutation mit Totgeburten und Plazentainfarkten [160].

Auch Alfirevic et al. zeigen in einer Metaanalyse eine Assoziation ungeklärter Totgeburten mit aPC-Resistenz, heterozygoter Faktor V Leiden-Mutation, Protein C-Mangel, Anticardiolipin-Antikörpern und Lupus-Antikoagulanz [161].

Raziel et al. beschreiben eine erhöhte Prävalenz von hereditärer Thrombophilie einschließlich Hyperhomocysteinämie bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten im Vergleich zu Kontrollpersonen [162].

Pihusch et al. finden einen heterozygoten Prothrombin-Polymorphismus gehäuft bei Patientinnen mit Aborten im ersten Trimester im Gegensatz zu Frauen mit anderen Defekten wie Faktor V Leiden-Mutation und MTHFR-Polymorphismus [163].

Die Abortrate in unserem Kollektiv liegt in allen Gruppen deutlich über der allgemein angegebenen Abortrate von 12-15-17% in der gesunden Bevölkerung [81, 157, 158, 164]. Das steht im Einklang mit den oben aufgeführten Untersuchungen [81, 108, 156, 159-161, 163]. Beim Antiphospholipid-Syndrom zeigt sich in unserem Kollektiv die höchste Abortrate mit 22 von 30 Schwangerschaften. Die Untersuchungen von Scott et al. und Dudley et al. malen zwar mit nur 10-15% positiven Schwangerschaftsausgängen ein noch schwärzeres Bild [56, 57], aber die Tendenz in unserem Kollektiv ist ähnlich.

In Gegensatz zu Sarig et al. zeigen unsere Untersuchungen keine Anhaltspunkte für ein häufigeres Auftreten von Aborten bei Faktor V Leiden-Mutation als bei anderen Formen der Thrombophilie [108].

Das Abortrisiko wird bei kombinierten Defekten meist höher eingeschätzt als bei isolierten [81, 108]. Das zeigen unsere Ergebnisse nicht. Vielmehr liegt die Abortrate bei Patientinnen mit Kombinationsdefekten mit 3 von 18 Schwangerschaften niedriger als bei allen anderen thrombophilen Diathesen mit Ausnahme des Prothrombin-Polymorphismus.

Bemerkenswert ist die ebenfalls im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Abortrate in der Gruppe ohne nachgewiesenen thrombophilen Defekt [81, 157, 158]. Die Anzahl der Aborte von 34 auf 140 Schwangerschaften in dieser Gruppe ist den Werten bei Patientinnen mit aPC-Resistenz/FaktorV Leiden-Mutation und Protein S-Mangel vergleichbar. Mehrfachdefekte zeigen sogar verhältnismäßig weniger Schwangerschaftskomplikationen. In

der Literatur findet sich keine Untersuchung dieser Gruppe bezüglich der Häufigkeit von Aborten.

Der erfolgreiche Verlauf einer Schwangerschaft ist von einer ausreichenden placentaren Durchblutung abhängig [81, 108]. Daher wäre das gehäufte Auftreten von Aborten bei Patientinnen mit thrombophiler Diathese durch thromboembolische Komplikationen im fetomaternalen Kreislauf erklärbar, was auch Preston et al. vermuten [81]. Ogueh et al. beschreiben einen Zusammenhang der Schwangerschaftskomplikationen bei Patientinnen mit thrombophiler Diathese mit Abnormalitäten der Plazenta [165], was oben genannte Vermutung unterstützt.

## **5.4 Schlußfolgerungen und Ausblick**

Aufgrund der Vielzahl von Gerinnungsdefekten und der teilweise recht hohen Prävalenz in der Bevölkerung kommt es bei einigen Patienten zum Auftreten von Kombinationsdefekten. Patienten mit Kombinationsdefekten stellen eine besondere Gruppe dar. Bislang werden sie meist als Patienten mit hohem Risiko eingestuft [4, 44, 102, 103]. Daher wird Patienten mit Kombinationsdefekten bei Auftreten eines ersten thromboembolischen Ereignisses häufig eine dauerhafte Therapie mit oralen Antikoagulantien empfohlen [44, 90, 102, 103]. Die Ergebnisse unserer Untersuchung geben Anlass, dieses Vorgehen zu überdenken. Denn auch die Therapie mit oralen Antikoagulantien weist nicht unerhebliche Nebenwirkungen bis hin zu tödlichen Blutungen auf. Dieses Risiko muss gegen den Nutzen einer Therapie abgewogen werden [107, 132]. In Bezug auf die Kombination hereditärer thrombophiler Diathesen sollte das heißen, dass man diese Gruppe von Patienten nicht grundsätzlich mit einer prolongierten und unter Umständen lebenslangen oralen Antikoagulantientherapie behandelt. Es bedarf sicherlich weiterer Untersuchungen, um noch besser entscheiden zu können, für welche Subgruppen des doch sehr heterogenen Kollektivs mit Kombinationsdefekten eine solch aggressive Therapie adäquat und notwendig ist. Ein Großteil der Patienten mit mehr als einem Defekt weist sicherlich kein höheres Risiko auf als Patienten mit nur einem nachweisbaren Gerinnungsdefekt.

Eine weitere Besonderheit stellen Patienten mit Thrombophilie, aber ohne nachweisbaren Gerinnungsdefekt dar. Sie weisen nach unserer Untersuchung ebenso schwere thromboembolische Komplikationen auf wie solche Patienten, bei denen ein Defekt oder gar

Kombinationen mehrerer Defekte diagnostiziert werden. Auch die Neigung zu (rezidivierenden) Aborten ist bei Patientinnen dieser Gruppe in gleichem Maße vorhanden. Das gibt Anlass zu der Vermutung, dass es noch eine Reihe bisher unbekannter Risikofaktoren für thromboembolische Komplikationen gibt, deren Erforschung noch einige Generationen von Wissenschaftlern beschäftigen dürfte. Bezüglich der Therapieführung solcher Patienten ist die Aufklärung über das erhöhte Risiko trotz negativer Laborergebnisse von besonderer Bedeutung. Eine medikamentöse Thrombose-Prophylaxe ist nur bei Einsicht des Patienten in die Notwendigkeit solcher Maßnahmen adäquat durchführbar. Bei wiederholten thromboembolischen Ereignissen sollte auch bei diesen Patienten über eine dauerhafte orale Antikoagulation nachgedacht werden. Das sehen auch die meisten Therapieempfehlungen so vor [44, 90, 102, 103].

Die erhöhte Rate an Schwangerschaftskomplikationen beim Antiphospholipid-Syndrom ist seit langem bekannt [55]. Aber auch die übrigen Patienten mit thrombophiler Diathese, und nicht nur solche mit laborchemisch nachweisbaren Defekten weisen im Vergleich zur gesunden Bevölkerung ein erhöhtes Abortrisiko auf [81, 157, 158, 166]. Daher stellt sich die Frage, ob Schwangerschaften bei Patientinnen mit thrombophiler Diathese und/oder thromboembolischen Ereignissen in der Anamnese engheriger überwacht und als Risikoschwangerschaften eingestuft werden sollten, und das nicht nur im Hinblick auf das Risiko der Mutter, sondern auch auf das des Kindes. Ebenfalls ist eine therapeutische Intervention bei Schwangeren mit thrombophiler Diathese zur Verringerung der Abortrate anzustreben. Erste Untersuchungen von Brenner et al. zur Wirkung von niedermolekularem Heparin bei Schwangeren mit thrombophiler Diathese zeigen eine signifikant verringerte Abortrate bei den behandelten Patientinnen [167]. Auch Ogueh et al. finden einen protektiven Effekt von Heparin in der Schwangerschaft bei Patientinnen mit thrombophiler Diathese [165]. Beim Vorliegen eines Antiphospholipid-Syndroms werden signifikant verbesserte Schwangerschaftsausgänge unter Therapie mit Glucocorticoiden beschrieben [168]. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sollten folgen, um entsprechende therapeutische Interventionen baldmöglichst in die klinische Praxis Einzug halten zu lassen.

---

## 6 Zusammenfassung

Thromboembolische Ereignisse sind mit einer Inzidenz von ca. 1:1000 eine der häufigsten Todes- und Morbiditätsursachen in der westlichen Welt. In der vorliegenden Studie sollen Patienten mit Thrombophilie bezüglich thrombophilen Risikofaktoren und klinischer Manifestation thromboembolischer Komplikationen untersucht werden.

444 Patienten (304 Frauen und 140 Männer) werden untersucht. Als Laborparameter werden neben Quick, aPTT und Thrombinzeit Antithrombin (AT), Protein C (PC), Protein S (PS), aPC-Ratio, Faktor V Leiden-Mutation, Fibrinogen, Faktor XII, Plasminogen, Antiphospholipid-Antikörper und Homocystein sowie MTHFR- und Prothrombin-Polymorphismus untersucht. Die Patientenanamnese wird sorgfältig analysiert, besonders bezüglich thromboembolischer Ereignisse und Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen.

Es zeigt sich eine mit anderen Arbeiten vergleichbare Häufigkeit thrombophiler Diathesen in unserem Patientenkollektiv. Schwere thromboembolische Komplikationen wie Lungenembolie und Beckenvenenthrombose finden sich bei den verschiedenen thrombophilen Diathesen ohne signifikante Unterschiede in der Häufigkeit. Patienten mit Antithrombinmangel erleiden mit  $19 \pm 4$  Jahren tendenziell früher erste Komplikationen als Patienten mit anderen thrombophilen Diathesen. Auch Patienten mit mehreren Defekten zeigen keine frühere oder schwerere klinische Manifestation. Wie in den letzten Jahren häufiger beschrieben, finden sich auch in unserem Kollektiv nicht nur bei Frauen mit Antiphospholipid-Syndrom, sondern auch bei solchen mit anderen thrombophilen Diathesen gehäuft Aborte im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Patienten mit Kombinationsdefekten werden bisher als stärker Thromboembolie-gefährdet eingestuft als sie es nach unseren Ergebnissen sind. Dies beinhaltet die Gefahr einer Übertherapie z.B. mittels evt. lebenslanger oraler Antikoagulation. Patienten ohne nachweisbaren Defekt dagegen werden bisher eher als weniger gefährdet eingestuft, obwohl sie nach unseren Ergebnissen nicht weniger schwere thromboembolische Komplikationen erleiden. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf nach bislang unbekanntem thrombophilen Risikofaktoren. Untersuchungen zur Verringerung der Abortrate bei Patientinnen mit thrombophiler Diathese mittels gerinnungshemmender Therapie sollten nach ersten Erfolg

versprechenden Ergebnissen weiter forciert werden, um entsprechende Optionen im klinischen Alltag nutzbar zu machen.

## 7 Summary

Thromboembolic events with an incidence of 1:1000 are one of the most frequent causes of mortality and morbidity in the western world. The aim of this study is to investigate thrombophilic risk factors and clinical manifestation of thromboembolic complications of thrombophilic patients.

444 patients (304 women, 140 men) are examined. Besides PT, aPTT and thrombin time antithrombin (AT), protein C (PC), protein S (PS), aPC-ratio, factor V Leiden mutation, fibrinogen, factor XII, plasminogen, antiphospholipid-antibodies, homocysteine, MTHFR- and prothrombin-polymorphism are determined. The patients' history is carefully analysed especially concerning thromboembolic events and pregnancy-complications of women.

The frequency of thrombophilic disorders in our patients is comparable with the data of other authors. Severe thromboembolic complications such as pulmonary embolism and iliacal vein thrombosis do not show significantly different frequencies in patients with different thrombophilic defects. The earliest age of manifestation is found in connection with antithrombin deficiency. Furthermore, patients with combined defects do not develop earlier or more severe clinical manifestations. As described more frequently in recent years we find that women suffering from hereditary thrombophilia besides antiphospholipid-syndrome have an increased risk of pregnancy loss in comparison to the healthy population.

Patients with combined defects are thought to be at greater risk as they really are. This implies the risk of overtreatment e.g. with life-long oral anticoagulation. Patients without any detectable defect are thought to be at lower risk although they suffer from equally severe thromboembolic complications. Here we need further investigation for thrombophilic risk factors which are not yet known. Investigations diminishing the rate of fetal losses in women with hereditary thrombophilia by the use of anticoagulant drugs should be implemented upon first promising results in order to incorporate these options in the clinical setting.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

a	aktivierter Faktor
A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AK	Antikörper
APA/APL	Antiphospholipid-Antikörper/Antiphospholipid-Syndrom
aPC	aktiviertes Protein C/Resistenz gegen aktiviertes Protein C
AT	Antithrombin/Antithrombinmangel
BCS	Behring Coagulation System
Ca	Calcium
d	dies/Tag
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintriäcetylät
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
FPIA	Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay
et al.	et alii/und andere
IgG/IgM	Immunglobulin G/Immunglobulin M
INR	international normalized ratio
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
PC	Protein C/Protein C-Mangel
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
Plm	Plasminogenmangel
Pro	Prothrombin-Polymorphismus
Homo	Hyperhomocysteinämie
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PS	Protein S/Protein S-Mangel
PT	Prothrombinzeit/prothrombin time
PTT/aPTT	(aktivierte) partielle Thromboplastinzeit/(activated) thromboplastin time
Tab.	Tabelle
TF	tissue factor
TIA	transiente ischämische Attacke
TZ	Thrombinzeit
V.	Vena

---

## 9 Literaturverzeichnis

1. **De Lorenzo F, Noorani A, Kakkar VV** (2001)  
Current trends in the management of thromboembolic events.  
*Qjm* 94:179-185
2. **Rosendaal FR** (1997)  
Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis.  
*Thromb Haemost* 78:1-6
3. **Virchow R** (1856)  
Thrombose und Embolie. Gefässentzündung und septische Infektion.  
*Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt*
4. **Seligsohn U, Lubetsky A** (2001)  
Genetic susceptibility to venous thrombosis.  
*N Engl J Med* 344:1222-1231
5. **Kazama M, Tahara C, Suzuki Z, Gohchi K, Abe T** (1981)  
Abnormal plasminogen, a case of recurrent thrombosis.  
*Thromb Res* 21:517-522
6. **Bick RL, Pegram M** (1994)  
Syndromes of hypercoagulability and thrombosis: a review.  
*Semin Thromb Hemost* 20:109-132
7. **Egeberg O** (1965)  
Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia.  
*Thromb Diath Haemorrh* 13:516-530



- 
8. **Beck EA, Charache P, Jackson DP (1965)**  
A new inherited coagulation disorder caused by an abnormal fibrinogen ('fibrinogen Baltimore').  
*Nature* 208:143-145
  9. **Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C (1981)**  
Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease.  
*J Clin Invest* 68:1370-1373
  10. **Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD, Callas P, West B (1989)**  
The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred.  
*Blood* 73:712-717
  11. **Broekmans AW, Veltkamp JJ, Bertina RM (1983)**  
Congenital protein C deficiency and venous thromboembolism. A study of three Dutch families.  
*N Engl J Med* 309:340-344
  12. **Comp PC, Esmon CT (1984)**  
Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S.  
*N Engl J Med* 311:1525-1528
  13. **Broekmans AW, Bertina RM, Reinalda-Poot J, Engesser L, et al. (1985)**  
Hereditary protein S deficiency and venous thrombo-embolism. A study in three Dutch families.  
*Thromb Haemost* 53:273-277
  14. **Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH (1984)**  
Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease.  
*Blood* 64:1297-1300

- 
15. **Koeleman BP, Reitsma PH, Bertina RM** (1997)  
Familial thrombophilia: a complex genetic disorder.  
*Semin Hematol* 34:256-264
  16. **Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ** (1993)  
Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C.  
*Proc Natl Acad Sci U S A* 90:1004-1008
  17. **Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, et al.** (1994)  
Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.  
*Nature* 369:64-67
  18. **Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM** (1996)  
A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.  
*Blood* 88:3698-3703
  19. **Butenas S, van't Veer C, Mann KG** (1999)  
"Normal" thrombin generation.  
*Blood* 94:2169-2178
  20. **Smirnov MD, Safa O, Esmon NL, Esmon CT** (1999)  
Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin.  
*Blood* 94:3839-3846
  21. **Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, et al.** (1985)  
The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency.  
*Am J Hum Genet* 37:1-31

22. **Ray JG** (1998)  
Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease.  
*Arch Intern Med* 158:2101-2106
  
23. **Simioni P, Prandoni P, Burlina A, Tormene D, et al.** (1996)  
Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis. A case-control study.  
*Thromb Haemost* 76:883-886
  
24. **den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, et al.** (1996)  
Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis.  
*N Engl J Med* 334:759-762
  
25. **den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM** (1998)  
Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis.  
*Thromb Haemost* 80:874-877
  
26. **Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, Aubry ML, et al.** (1999)  
Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes.  
*Thromb Haemost* 81:506-510
  
27. **Ratnoff OD, Colopy JE** (1955)  
A familial hemorrhagic trait associated with a deficiency of a clot-promoting fraction of plasma.  
*J Clin Invest* 34:602-613
  
28. **Ikkala E, Myllyla G, Nevanlinna HR** (1971)  
Rare congenital coagulation factor defects in Finland.  
*Scand J Haematol* 8:210-215

- 
29. **Zeerleder S, Schloesser M, Redondo M, Wuillemin WA, et al.** (1999)  
Reevaluation of the incidence of thromboembolic complications in congenital factor XII deficiency--a study on 73 subjects from 14 Swiss families.  
*Thromb Haemost* 82:1240-1246
30. **Lammle B, Wuillemin WA, Huber I, Krauskopf M, et al.** (1991)  
Thromboembolism and bleeding tendency in congenital factor XII deficiency--a study on 74 subjects from 14 Swiss families.  
*Thromb Haemost* 65:117-121
31. **Ratnoff OD, Busse RJ, Sheon RP** (1968)  
The demise of John Hageman.  
*N Engl J Med* 279:760-761
32. **Baumann R, Straub PW** (1968)  
Congenital deficiency of Hageman factor (clotting factor XII). Report on the first two families found in Switzerland.  
*Helv Med Acta* 34:313-326
33. **McPherson RA** (1977)  
Thromboembolism in Hageman trait.  
*Am J Clin Pathol* 68:420-423
34. **Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD** (1983)  
Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias: a report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases.  
*Medicine (Baltimore)* 62:248-255
35. (1997)  
Inherited thrombophilia: memorandum from a joint WHO/International Society on Thrombosis and Haemostasis meeting.  
*Bull World Health Organ* 75:177-189

- 
36. **Conley CL, Hartmann RC** (1952)  
A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus.  
*J Clin Invest* 31:621-622
37. **Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA** (1963)  
Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants.  
*J Lab Clin Med* 62:416-430
38. **Triplett DA** (1993)  
Antiphospholipid antibodies and thrombosis. A consequence, coincidence, or cause?  
*Arch Pathol Lab Med* 117:78-88
39. **Seligsohn U, Zivelin A** (1997)  
Thrombophilia as a multigenic disorder.  
*Thromb Haemost* 78:297-301
40. **Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM** (1994)  
Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families.  
*Blood* 84:1031-1035
41. **van Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, Bayston TA, et al.** (1996)  
Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency.  
*Thromb Haemost* 75:417-421
42. **Kemkes-Matthes B, Oehler G** (2001)  
Blutgerinnung und Thrombose  
3., neu bearbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
43. **Abildgaard U** (1969)  
Binding of thrombin to antithrombin III.  
*Scand J Clin Lab Invest* 24:23-27

- 
44. **Loew A, Voller H, Riess H** (2002)  
[Thrombophilia--diagnostic steps and therapeutic consequences after deep vein thrombosis].  
*Dtsch Med Wochenschr* 127:273-278
45. **Heeb MJ, Kojima Y, Greengard JS, Griffin JH** (1995)  
Activated protein C resistance: molecular mechanisms based on studies using purified Gln506-factor V.  
*Blood* 85:3405-3411
46. **Barthels M, Poliwoda H** (1997)  
Gerinnungsanalysen: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen  
*5. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York*
47. **Shen L, He X, Dahlbäck B** (1997)  
Synergistic cofactor function of factor V and protein S to activated protein C in the inactivation of the factor VIIIa - factor IXa complex -- species specific interactions of components of the protein C anticoagulant system.  
*Thromb Haemost* 78:1030-1036
48. **de Visser MC, Rosendaal FR, Bertina RM** (1999)  
A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis.  
*Blood* 93:1271-1276
49. **Wassermann A, Neisser A, Bruck C** (1906)  
Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis.  
*Dtsch Med Wochenschr* 32:745-746

- 
50. **Love PE, Santoro SA** (1990)  
Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance.  
*Ann Intern Med* 112:682-698
51. **Triplett DA** (1995)  
Antiphospholipid-protein antibodies: laboratory detection and clinical relevance.  
*Thromb Res* 78:1-31
52. **Triplett DA** (1995)  
Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies (APA).  
*Thromb Haemost* 74:329-337
53. **Small P** (1988)  
Severe hemorrhage in a patient with circulating anticoagulant, acquired hypoprothrombinemia, and systemic lupus erythematosus.  
*Arthritis Rheum* 31:1210-1211
54. **Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, et al.** (1992)  
Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis.  
*Ann Intern Med* 117:997-1002
55. **Triplett DA** (1989)  
Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss.  
*Am J Reprod Immunol* 20:52-67
56. **Dudley DJ, Branch DW** (1989)  
New approaches to recurrent pregnancy loss.  
*Clin Obstet Gynecol* 32:520-532
57. **Scott JR, Rote NS, Branch DW** (1987)  
Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death.  
*Obstet Gynecol* 70:645-656

- 
58. **den Heijer M, Keijzer MB** (2001)  
Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis.  
*Clin Chem Lab Med* 39:710-713
59. **Cattaneo M** (1999)  
Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis.  
*Thromb Haemost* 81:165-176
60. **Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ** (1993)  
Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia.  
*Am J Clin Nutr* 57:47-53
61. **Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, et al.** (1996)  
Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians.  
*Circulation* 94:2410-2416
62. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, et al.** (1995)  
A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase.  
*Nat Genet* 10:111-113
63. **Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM** (1994)  
High prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with juvenile venous thrombosis.  
*Arterioscler Thromb* 14:1080-1083
64. **Rosendaal FR** (1997)  
Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction.  
*Semin Hematol* 34:171-187



- 
65. **Martinelli I** (2001)  
Risk factors in venous thromboembolism.  
*Thromb Haemost* 86:395-403
66. **Zivelin A, Griffin JH, Xu X, Pabinger I, et al.** (1997)  
A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis.  
*Blood* 89:397-402
67. **Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, Kornbrot N, et al.** (1998)  
A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene.  
*Blood* 92:1119-1124
68. **Koeleman BP, van Rumpft D, Hamulyak K, Reitsma PH, Bertina RM** (1995)  
Factor V Leiden: an additional risk factor for thrombosis in protein S deficient families?  
*Thromb Haemost* 74:580-583
69. **Zoller B, Berntsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlbäck B** (1995)  
Resistance to activated protein C as an additional genetic risk factor in hereditary deficiency of protein S.  
*Blood* 85:3518-3523
70. **De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, et al.** (1999)  
The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation.  
*N Engl J Med* 341:801-806
71. **Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, et al.** (1997)  
Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism.  
*Circulation* 95:1777-1782

- 
72. **De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S, Rossi E, et al.** (1999)  
Prevalence of mild hyperhomocysteinaemia and association with thrombophilic genotypes (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease.  
*Br J Haematol* 106:564-568
73. **Lodi S, Isa L, Pollini E, Bravo AF, Scalvini A** (1984)  
Defective intrinsic fibrinolytic activity in a patient with severe factor XII-deficiency and myocardial infarction.  
*Scand J Haematol* 33:80-82
74. **Penny WJ, Colvin BT, Brooks N** (1985)  
Myocardial infarction with normal coronary arteries and factor XII deficiency.  
*Br Heart J* 53:230-234
75. **Hughes GR** (1983)  
Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant.  
*Br Med J (Clin Res Ed)* 287:1088-1089
76. **Harris EN** (1987)  
Syndrome of the black swan.  
*Br J Rheumatol* 26:324-326
77. **Alarcon-Segovia D** (1992)  
Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome.  
*J Rheumatol* 19:1778-1781
78. **Tirado I, Mateo J, Soria JM, Oliver A, et al.** (2001)  
Contribution of prothrombin 20210A allele and factor V Leiden mutation to thrombosis risk in thrombophilic families with other hemostatic deficiencies.  
*Haematologica* 86:1200-1208

- 
79. **Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, Kyrle PA, et al.** (1998)  
Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V Leiden.  
*Blood Coagul Fibrinolysis* 9:85-89
80. **Emmerich J, Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Juhan-Vague I, et al.** (1997)  
Clinical features in 36 patients homozygous for the ARG 506-->GLN factor V mutation.  
*Thromb Haemost* 77:620-623
81. **Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, et al.** (1996)  
Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia.  
*Lancet* 348:913-916
82. **Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Mannucci PM** (2002)  
Recurrent late fetal death in women with and without thrombophilia.  
*Thromb Haemost* 87:358-359
83. **Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, et al.** (1996)  
The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women.  
*Thromb Haemost* 75:387-388
84. **Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, et al.** (1998)  
Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss.  
*Ann Intern Med* 128:1000-1003
85. **Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, et al.** (1999)  
Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy.  
*N Engl J Med* 340:9-13

- 
86. **Douketis JD, Kearon C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS** (1998)  
Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism.  
*Jama* 279:458-462
87. **Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, et al.** (1996)  
The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis.  
*Ann Intern Med* 125:1-7
88. **Makris M, Preston FE, Beauchamp NJ, Cooper PC, et al.** (1997)  
Co-inheritance of the 20210A allele of the prothrombin gene increases the risk of thrombosis in subjects with familial thrombophilia.  
*Thromb Haemost* 78:1426-1429
89. **Lensing AW, Prins MH** (1999)  
Recurrent deep vein thrombosis and two coagulation factor gene mutations: quo vadis?  
*Thromb Haemost* 82:1564-1566
90. **Pinede L, Cucherat M, Duhaut P, Ninet J, Boissel JP** (2000)  
Optimal duration of anticoagulant therapy after an episode of venous thromboembolism.  
*Blood Coagul Fibrinolysis* 11:701-707
91. **Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, et al.** (1996)  
Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy.  
*Lancet* 348:423-428
92. **van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E** (1993)  
Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors.  
*Arch Intern Med* 153:1557-1562

- 
93. **Landefeld CS, Beyth RJ** (1993)  
Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention.  
*Am J Med* 95:315-328
  
  94. **Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD** (1995)  
Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota.  
*Mayo Clin Proc* 70:725-733
  
  95. **Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonell MB, et al.** (1996)  
The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics.  
*Ann Intern Med* 124:970-979
  
  96. **Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS** (1998)  
Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin.  
*Am J Med* 105:91-99
  
  97. **White RH, Beyth RJ, Zhou H, Romano PS** (1999)  
Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis.  
*Am J Med* 107:414-424
  
  98. **Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C** (1998)  
Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.  
*Chest* 114:511S-523S
  
  99. **Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, et al.** (1995)  
A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group.  
*N Engl J Med* 332:1661-1665

- 
100. **Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, et al.** (1995)  
Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis.  
*Thromb Haemost* 74:606-611
101. **Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, et al.** (1999)  
A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism.  
*N Engl J Med* 340:901-907
102. **Walker ID, Greaves M, Preston FE** (2001)  
Investigation and management of heritable thrombophilia.  
*Br J Haematol* 114:512-528
103. **Kemkes-Matthes B** (2001)  
[Diagnosis of thrombophilia].  
*Zentralbl Chir* 126:433-437
104. **Federman DG, Kirsner RS** (2001)  
An update on hypercoagulable disorders.  
*Arch Intern Med* 161:1051-1056
105. **Heijboer H, Brandjes DP, Buller HR, Sturk A, ten Cate JW** (1990)  
Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis.  
*N Engl J Med* 323:1512-1516
106. **Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, et al.** (2000)  
The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both.  
*Br J Haematol* 111:1223-1229

- 
107. **Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Kemkes-Matthes B** (2001)  
Gießener Thrombophilie-Studie: Häufigkeit und Schwere thrombembolischer  
Komplikationen bei verschiedenen hereditären Gerinnungsdefekten.  
*Medizinische Klinik 96 (Abstract-Band I):138*
108. **Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, et al.** (2002)  
Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated  
with late pregnancy wastage.  
*Fertil Steril 77:342-347*
109. **Koster T, Rosendaal FR, Briet E, van der Meer FJ, et al.** (1995)  
Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but  
clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study).  
*Blood 85:2756-2761*
110. **Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J** (1997)  
Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected  
patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on  
Thrombophilia (EMET-Study).  
*Thromb Haemost 77:444-451*
111. **Faioni EM, Valsecchi C, Palla A, Taioli E, et al.** (1997)  
Free protein S deficiency is a risk factor for venous thrombosis.  
*Thromb Haemost 78:1343-1346*
112. **Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, et al.** (1993)  
Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden  
Thrombophilia Study.  
*Lancet 342:1503-1506*
113. **Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH** (1995)  
High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein  
C resistance).  
*Blood 85:1504-1508*

- 
114. **Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, et al.** (1999)  
Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:511-518
115. **den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, et al.** (1995)  
Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis?  
*Lancet* 345:882-885
116. **Laffan MA, Tuddenham EG** (1997)  
Inherited thrombophilias.  
*Qjm* 90:375-378
117. **Halbmayer WM, Mannhalter C, Feichtinger C, Rubi K, Fischer M** (1992)  
The prevalence of factor XII deficiency in 103 orally anticoagulated outpatients suffering from recurrent venous and/or arterial thromboembolism.  
*Thromb Haemost* 68:285-290
118. **Winter M, Gallimore M, Jones DW** (1995)  
Should factor XII assays be included in thrombophilia screening?  
*Lancet* 346:52
119. **Comp PC, Thurnau GR, Welsh J, Esmon CT** (1986)  
Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy.  
*Blood* 68:881-885
120. **Malm J, Laurell M, Dahlbäck B** (1988)  
Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception.  
*Br J Haematol* 68:437-443



- 
121. **Lowe GD, Rumley A, Woodward M, Reid E, Rumley J** (1999)  
Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample--associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables.  
*Thromb Haemost 81:918-924*
122. **Kemkes-Matthes B** (1992)  
Acquired protein S deficiency.  
*Clin Investig 70:529-534*
123. **Faioni EM, Franchi F, Asti D, Sacchi E, et al.** (1993)  
Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: interference in a protein S functional assay.  
*Thromb Haemost 70:1067-1071*
124. **Faioni EM, Franchi F, Asti D, Mannucci PM** (1996)  
Resistance to activated protein C mimicking dysfunctional protein C: diagnostic approach.  
*Blood Coagul Fibrinolysis 7:349-352*
125. **de Moerloose P, Reber G, Bouvier CA** (1988)  
Spuriously low levels of protein C with a Protac activation clotting assay.  
*Thromb Haemost 59:543*
126. **Simioni P, Lazzaro A, Zanardi S, Girolami A** (1991)  
Spurious protein C deficiency due to antiphospholipid antibodies.  
*Am J Hematol 36:299-301*
127. **Thaler E, Lechner K** (1981)  
Antithrombin III deficiency and thromboembolism.  
*Clin Haematol 10:369-390*
128. **Hirsh J, Piovella F, Pini M** (1989)  
Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features.  
*Am J Med 87:34S-38S*

- 
129. **Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, Henderson P, Blajchman MA** (1992)  
Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review.  
*Ann Intern Med* 116:754-761
130. **Thomas DP, Roberts HR** (1997)  
Hypercoagulability in venous and arterial thrombosis.  
*Ann Intern Med* 126:638-644
131. **Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, et al.** (1998)  
Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families.  
*Blood* 92:2353-2358
132. **Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Pralle H, Kemkes-Matthes B** (2000)  
Giessen thrombophilia study: manifestation age of different types of thrombophilia.  
*Ann Hematol* 79 (Suppl. 1):A 85
133. **Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Pralle H, Kemkes-Matthes B** (2001)  
Giessen thrombophilia study: frequency and severity of thromboembolic complications in hereditary thrombophilia.  
*Ann Hematol* 80 (Suppl. 1):A 21
134. **Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, De Stefano V, et al.** (1999)  
Genetic risk factors for superficial vein thrombosis.  
*Thromb Haemost* 82:1215-1217
135. **Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D, Mannucci PM** (1997)  
Low prevalence of factor V:Q506 in 41 patients with isolated pulmonary embolism.  
*Thromb Haemost* 77:440-443

- 
136. **Turkstra F, Karemaker R, Kuijter PM, Prins MH, Buller HR** (1999)  
Is the prevalence of the factor V Leiden mutation in patients with pulmonary embolism and deep vein thrombosis really different?  
*Thromb Haemost 81:345-348*
137. **Vandenbroucke JP, Bertina RM, Holmes ZR, Spaargaren C, et al.** (1998)  
Factor V Leiden and fatal pulmonary embolism.  
*Thromb Haemost 79:511-516*
138. **Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, Margaglione M, et al.** (2001)  
Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism.  
*Thromb Haemost 86:809-816*
139. **Bombeli T, Basic A, Fehr J** (2002)  
Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems.  
*Am J Hematol 70:126-132*
140. **Espinoza J, Llamas P, Fernandez de Velasco J, Soto C, et al.** (2001)  
Prothrombin 20210A-associated thrombosis may need concurrency of another prothrombotic factor.  
*Thromb Res 102:381-383*
141. **Boyer C, Wolf M, Vedrenne J, Meyer D, Larrieu MJ** (1986)  
Homozygous variant of antithrombin III: AT III Fontainebleau.  
*Thromb Haemost 56:18-22*
142. **Chowdhury V, Lane DA, Mille B, Auburger K, et al.** (1994)  
Homozygous antithrombin deficiency: report of two new cases (99 Leu to Phe) associated with arterial and venous thrombosis.  
*Thromb Haemost 72:198-202*

- 
143. **Reitsma PH** (2000)  
Genetic heterogeneity in hereditary thrombophilia.  
*Haemostasis 30 Suppl 2:1-10*
144. **Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, Marlar RA, et al.** (1990)  
Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans.  
*J Pediatr 117:750-753*
145. **Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, et al.** (1990)  
Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency.  
*Lancet 335:61-62*
146. **Ezer U, Misirlioglu ED, Colba V, Ogoz E, Kurt C** (2001)  
Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C deficiency.  
*Pediatr Hematol Oncol 18:453-458*
147. **Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, Cappucci G, et al.** (1999)  
Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism.  
*Thromb Haemost 82:1583-1587*
148. **Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, et al.** (2002)  
The incidence of recurrent venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden is related to concomitant thrombophilic disorders.  
*Br J Haematol 116:625-631*
149. **Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, et al.** (2001)  
Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis.  
*Blood Coagul Fibrinolysis 12:713-720*

- 
150. **Madonna P, Piemontino U, De Stefano V, Albisinni R, et al.** (2001)  
Coexistence of thrombophilic gene polymorphisms among 559 unrelated consecutive patients with a history of thrombosis.  
*Thromb Res 101:317-319*
151. **Eldor A** (2001)  
Thrombophilia, thrombosis and pregnancy.  
*Thromb Haemost 86:104-111*
152. **Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M** (1996)  
Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy.  
*Br J Haematol 92:473-478*
153. **Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B** (1995)  
Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives.  
*Am J Obstet Gynecol 173:210-213*
154. **Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW, Fox EA, et al.** (1996)  
Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden.  
*Am Heart J 131:1145-1148*
155. **Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, et al.** (1996)  
Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis.  
*Ann Intern Med 125:955-960*
156. **Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, et al.** (1999)  
Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause.  
*Thromb Haemost 82:6-9*

- 
157. **Schmidt-Mathiesen H, Hepp H** (1998)  
Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis  
9., völlig neu bearbeitete Auflage. Schattauer, Stuttgart-New York
158. **Stirrat GM** (1990)  
Recurrent miscarriage.  
*Lancet* 336:673-675
159. **Pickering W, Holmes ZR, Regan L, Cohen H** (1998)  
Normal prevalence of the G20210A prothrombin gene mutation in women with  
recurrent miscarriage.  
*Br J Haematol* 102:250
160. **Bloomenthal D, von Dadelszen P, Liston R, Magee L, Tsang P** (2002)  
The effect of factor V Leiden carriage on maternal and fetal health.  
*Cmaj* 167:48-54
161. **Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V** (2002)  
How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy  
outcome? A systematic review.  
*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101:6-14
162. **Raziel A, Kornberg Y, Friedler S, Schachter M, et al.** (2001)  
Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with  
recurrent pregnancy loss.  
*Am J Reprod Immunol* 45:65-71
163. **Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsamen H, et al.** (2001)  
Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin  
mutation increases the risk in the first trimester.  
*Am J Reprod Immunol* 46:124-131

164. **Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Kemkes-Matthes B** (2001)  
Giessen thrombophilia study: pregnancy outcome in thrombophilia.  
*Ann Hematol 80 (Suppl. I):A 20*
165. **Ogueh O, Chen MF, Spurll G, Benjamin A** (2001)  
Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia.  
*Int J Gynaecol Obstet 74:247-253*
166. **Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Kemkes-Matthes B** (2001)  
Giessen thrombophilia study: Pregnancy outcome in thrombophilia.  
*Thromb Haemost 86 (Suppl. July):P3035*
167. **Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS** (2000)  
Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin.  
*Thromb Haemost 83:693-697*
168. **Blumenfeld Z, Weiner Z, Lorber M, Sujov P, Thaler I** (1991)  
Anticardiolipin antibodies in patients with recurrent pregnancy wastage: treatment and uterine blood flow.  
*Obstet Gynecol 78:584-589*

## **10 Anhang**

### **Erklärung**

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“



# Danksagung

Ich möchte mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben, sei es nun durch sachliche Ratschläge oder aufbauende Worte.

Vor allem danke ich Frau Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes für die Überlassung des Arbeitsthemas, sowie für ihre hervorragende Betreuung und unverzichtbaren Ratschläge, Hilfsbereitschaft, Geduld und ihre immer wieder motivierende Art.

Besonders danken möchte ich Frau M. Nees, die mir in organisatorischen Dingen und mit einem immer offenen Ohr während der gesamten Zeit zur Seite stand.

Ein Dankeschön geht auch an Frau M. Keizl von der ambulanten Aufnahme der Medizinischen Klinik für die Unterstützung beim Suchen der Ambulanzkarten.

Auch danke ich Herrn Pabst vom Zentrum für medizinische Informatik für seine Beratung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

# Lebenslauf

**Name:** Ricarda Glaum

**Anschrift:** Bahnstraße 6, 35428 Langgöns

**Geb.:** am 23. Juli 1976 in Wetzlar/Lahn

**Eltern:** Dr. Karlheinz Glaum, Zahnarzt  
Christel Glaum, geb. Scharnagl, Berufsschullehrerin

**Familienstand:** ledig

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

**Bildungsweg:** 1982-1988  
Grund- Haupt- und Realschule mit Förderstufe  
MPS Oberer Hüttenberg, Kirch-, Pohl-Göns

1988-1995  
Weidigschule, Gymnasium, Butzbach

6/1995 Abschluß: Abitur

WS 1995/96 – WS 2001/02  
Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen

9/1997      Ärztliche Vorprüfung

3/1999      Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

3/2001      Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

4/2001-3/2002 Absolvierung des Praktischen Jahres

1. Chirurgie in Bologna
2. HNO in Bad Hersfeld
3. Innere Medizin in Bad Hersfeld

5/2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Ab SS 2002

Studium der Zahnmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

**Preise:** 4/2001 Preisträgerin des Young Master's Turnier der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM),  
bester Beitrag aus dem Bereich Angiologie

**Präsentation von Teilen der Promotionsarbeit:**

2/2000 44. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. in Freiburg/Deutschland

Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Pralle H, Kemkes-Matthes B (2000) Giessen thrombophilia study: manifestation age of different types of thrombophilia.  
*Ann Hematol 79 (Suppl. 1):A 85*

2/2001 45. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. in Düsseldorf/Deutschland

Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Kemkes-Matthes B (2001) Giessen thrombophilia study: pregnancy outcome in thrombophilia.  
*Ann Hematol 80 (Suppl. 1):A 20*

Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Pralle H, Kemkes-Matthes B (2001) Giessen thrombophilia study: frequency and severity of thromboembolic complications in hereditary thrombophilia.

*Ann Hematol 80 (Suppl. 1): A 21*

4/2001 107. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Wiesbaden/Deutschland

Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Kemkes-Matthes B (2001) Gießener Thrombophilie-Studie: Häufigkeit und Schwere thromboembolischer Komplikationen bei verschiedenen hereditären Gerinnungsdefekten.

*Medizinische Klinik 96 (Abstract-Band I):138*

7/2001 18. Kongress der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) in Paris/Frankreich

Glaum R, Matzdorff A, Keller C, Kemkes-Matthes B (2001) Giessen thrombophilia study: Pregnancy outcome in thrombophilia.

*Thromb Haemost 86 (Suppl. July): P3035*

10/2003 Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (SGH/SGMO, DGHO, ÖGHO) in Basel/Schweiz

Kemkes-Matthes B, Glaum R, Kühnel G, Pralle H (2003) Giessen Thrombophilia Study – An update: Manifestation age of thromboembolism.

*Onkologie 26 (Sonderheft 5): 25*