

Thrombophilie und Abortneigung

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

vorgelegt von
Antje Dorothea Zimmermann
aus Linden

Gießen 2007

Aus dem Interdisziplinärem Schwerpunkt für Hämostaseologie

Leiter: Frau Prof. Dr. B. Kemkes-Matthes

des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH

Standort: Gießen

Gutachter:

Frau Prof. Dr. B. Kemkes-Matthes

Gutachter:

Herr Prof. Dr. Tinneberg

Tag der Disputation:

20.12.2007

Meinen Eltern und Johannes

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Allgemeine Einführung	1
1.2	Geschichte des Blutgerinnungssystems und seiner Störungen	2
1.2.1	Historische Entwicklung der Gerinnungskaskade	2
1.2.2	Entdeckung thrombophiler Diathesen	4
1.3	Thrombophile Diathesen	7
1.3.1	Gliederung thrombophiler Diathesen	7
1.3.2	Häufigkeit thrombophiler Diathesen	8
1.3.3	Beschreibung thrombophiler Diathesen	9
1.4	Gerinnung und Schwangerschaft	14
1.5	Abort	17
1.5.1	Wiederholter Spontanabort	17
1.5.2	Ätiologie	18
1.5.3	Vorgänge in der Plazenta	19
1.6	Aktueller Wissensstand	20
1.7	Zielsetzung	22
2	PATIENTINNEN	23
2.1	Patientinnenkollektiv	23
2.2	Kontrollkollektiv	23
3	MATERIALIEN UND METHODEN	24
3.1	Datenerhebung	24
3.2	Bestimmungsmethoden und verwendete Tests	26
3.2.1	Koagulometrische Verfahren	26
3.2.2	Messung mittels chromogener Substrate	30
3.2.3	ELISA (Enzyme Linked Immunsorbent Assay)	31
3.2.4	Molekulargenetik	32
3.2.5	Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay	34
3.3	Datenerfassung und statistische Auswertung	34

4	ERGEBNISSE	35
4.1	Demographische Daten	35
4.2	Verteilung thrombophiler Diathesen	40
4.3	Abort- und Geburtenverteilung im Hinblick auf die Diagnosen	46
4.4	Thrombosevorbelastung im Bezug auf die Diagnosen.....	50
4.5	Sonstige Ätiologien für Aborte.....	56
4.6	Statistische Auswertung.....	56
5	DISKUSSION	59
5.1	Nachweis thrombophiler Diathesen bei Patientinnen und Kontrollen .	59
5.1.1	aPC-Resistenz/ FVL-Mutation.....	60
5.1.2	Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)	62
5.1.3	MTHFR-Polymorphismus (C677T)/ Hyperhomocysteinämie	63
5.1.4	Kombinierte Defekte	65
5.1.5	Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel.....	67
5.1.6	Faktor-XII-Mangel	68
5.1.7	Plasminogen-Mangel	69
5.1.8	Antiphospholipidsyndrom (APS)	69
5.2	Rolle der eigenen und familiären Thrombosevorbelastung	70
5.3	Schwachpunkte und Stärken/ Kritik.....	72
5.4	Schlussfolgerung.....	74
5.5	Ausblick/ Therapie.....	77
6	ZUSAMMENFASSUNG	80
7	SUMMARY	81
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	82
9	LITERATURVERZEICHNIS	84
10	ANHANG	110
11	DANKSAGUNG	111
12	LEBENS LAUF	112

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Einführung

Thrombophile Diathesen - angeboren oder erworben - werden als mögliche Risikofaktoren für Aborte beschrieben. Der damit verbundene Tod ihres Kindes, vor oder nach der Geburt, stellt für Eltern stets einen entscheidenden Einschnitt in ihr Leben und eine große Belastung dar (Beutel 1993).

Von den klinisch erkannten Schwangerschaften enden 10 bis 15% mit Aborten, die sich in der Regel vor der 14. Schwangerschaftswoche (SSW) ereignen (Fausett, Branch 2002). Die Wahrscheinlichkeit für eine Frau einen Abort zu erleiden beträgt mehr als 20%, die für zwei oder mehrere Aborte 2 bis 5% und die für drei oder mehrere Aborte 1 bis 2% (Branch et al. 1992; Clifford et al. 1994; Cook, Pridham 1995; Lee, Silver 2000; Pabinger, Vormittag 2005; Younis et al. 1997). Trotz der Möglichkeit intensive und kostspielige, klinische und labordiagnostische Untersuchungen durchzuführen, bleiben immer noch mehr als 60% der Aborte ungeklärt (Kutteh et al. 1999; Vinantier et al. 2001). Dies ist nicht nur für Paare, sondern auch für Ärzte sehr unbefriedigend. Sie können keine adäquaten Therapiemaßnahmen zur zukünftigen Abortvermeidung und zur Reduktion der Gefahr für Mutter und Kind während der Schwangerschaft einleiten.

Es stehen mehrere ätiologische, abortauslösende Faktoren - in verschiedenen Bereichen - zur Diskussion. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Assoziation thrombophiler Diathesen zu Aborten, da angenommen wird, dass einige der thrombophilen Störungen - hereditärer oder erworbener Art - das Risiko für ungünstige Schwangerschaftsausgänge (wie z.B. Aborte) ansteigen lassen (Kupfermanc et al. 1999). Vorhandene Daten belegen, dass Diagnose und Management bei Paaren mit zwei oder mehreren Aborten zu den schwierigen Bereichen der reproduktiven Medizin gehören, wobei in den letzten 15 bis 20 Jahren ein wenig Boden gewonnen werden konnte. Bereits im Jahre 1967 fordert Hofmann: „Grundsätzlich beinhaltet jegliche Form mütterlicher Blutgerinnungsstörung eine Gefährdung der Frucht. Jeder Fall von ungeklärtem Abort oder habituellen Aborten bei fraglicher Blutgerinnungsstörung ist einer ins einzelnen Detail gehenden Klärung der Gerinnungsverhältnisse zu unterwerfen“ (Hofmann 1967) und spricht damit das Thema dieser Arbeit an.

Im weiteren Fortgang der Einleitung wird zunächst auf die historische Entwicklung des Gerinnungssystems und die Entdeckung thrombophiler Diathesen eingegangen. Die Defekte im Gerinnungssystem und dessen Veränderungen während der Schwangerschaft werden beschrieben bevor die Überleitung zur Definition und Ätiologie des Abortes stattfindet. Daran schließt sich eine Beschreibung der Vorgänge im plazentaren System an. Bevor die Einleitung mit den Zielsetzungen und Fragestellungen endet, wird in kurzer Ausführung der aktuelle Wissensstand dargelegt.

1.2 Geschichte des Blutgerinnungssystems und seiner Störungen

1.2.1 Historische Entwicklung der Gerinnungskaskade

Erste Beobachtungen zur Blutgerinnung wurden bereits in der Viersäftelehre beschrieben, die in der Hippokratischen Schrift „Über die Natur des Menschen“ aus der Elementenlehre des Empedokles (490 bis 430 v. Chr.) weiterentwickelt wurde (Bauer, Mall 1995). Erst im 17. Jahrhundert entdeckte Willis (1659), dass Serum vom Fibringerinnsel getrennt werden kann. Die fadenartige Natur des Materials, welches ein Gerinnsel ausmacht, wurde 1666 von Malpighi beschrieben (Just et al. 2002). Im Jahre 1701 formulierte Steven Blankaart (1650-1702) in seiner Opera Medica, Theorica, Practica et Chirurgica:

"Viele Krankheiten entstehen durch ein Übermaß der Säuren im Blut. Wenn sich Partikel verhaken und nicht mehr recht bewegen können, oder auch durch Abkühlung des Blutes, entstehen gefährliche Gefäßverstopfungen in der Peripherie". Der entscheidende Schritt in der Identifizierung einzelner Gerinnungskomponenten war die Entdeckung von Thrombin, dem Schlüsselenzym der Gerinnungskaskade (Abbildung 1.1), durch Buchanan (1845) und Schmidt (1861). Diese im frischen Serum oder in Gerinnseln vorhandene Substanz war in der Lage, Blut durch Ausfällung von Fibrin zur Gerinnung zu bringen (Just et al. 2002). Fibrinogen wurde 1859 von Denis durch Aussalzen von Plasma mit Natriumchlorid gefunden.

Alexander Schmidt verfasste 1892 in seinem Werk „Zur Blutlehre“ eine Gerinnungstheorie.

In dieser schildert er die Abspaltung des Thrombin vom Prothrombin durch zymoplastische Substanzen.

Das Thrombin spaltet eine fibrinoplastische Substanz (Paraglobulin) in eine fibrinogene Substanz, die in einen flüssigen Farbstoff überführt wird. Dieser wird durch Plasmasalze gefällt und unlöslich. Schließlich stellte Paul Morawitz im Jahre 1904 die Grundzüge des noch heute gültigen Gerinnungsschemas auf. Er teilte die Gerinnung in zwei Phasen ein:

1. Phase : Prothrombin $\xrightarrow{+ \text{Thrombokinas e und Calcium}}$ Thrombin

2. Phase : Fibrinogen $\xrightarrow{+ \text{Thrombin}}$ Fibrin

Damit legte er den Grundstein der plasmatischen Gerinnungstheorie. Diese wurde im weiteren Verlauf des 20. Jahrhunderts um Fibrinolyse, Aktivatoren und Inhibitoren erweitert und führte zu der in jedem modernen Lehrbuch abgebildeten Gerinnungskaskade, die in Abbildung 1.1 wiedergegeben ist (Bauer, Mall 1995). Sie verdeutlicht das Zusammenspiel von Koagulation, Antikoagulation und Fibrinolyse.

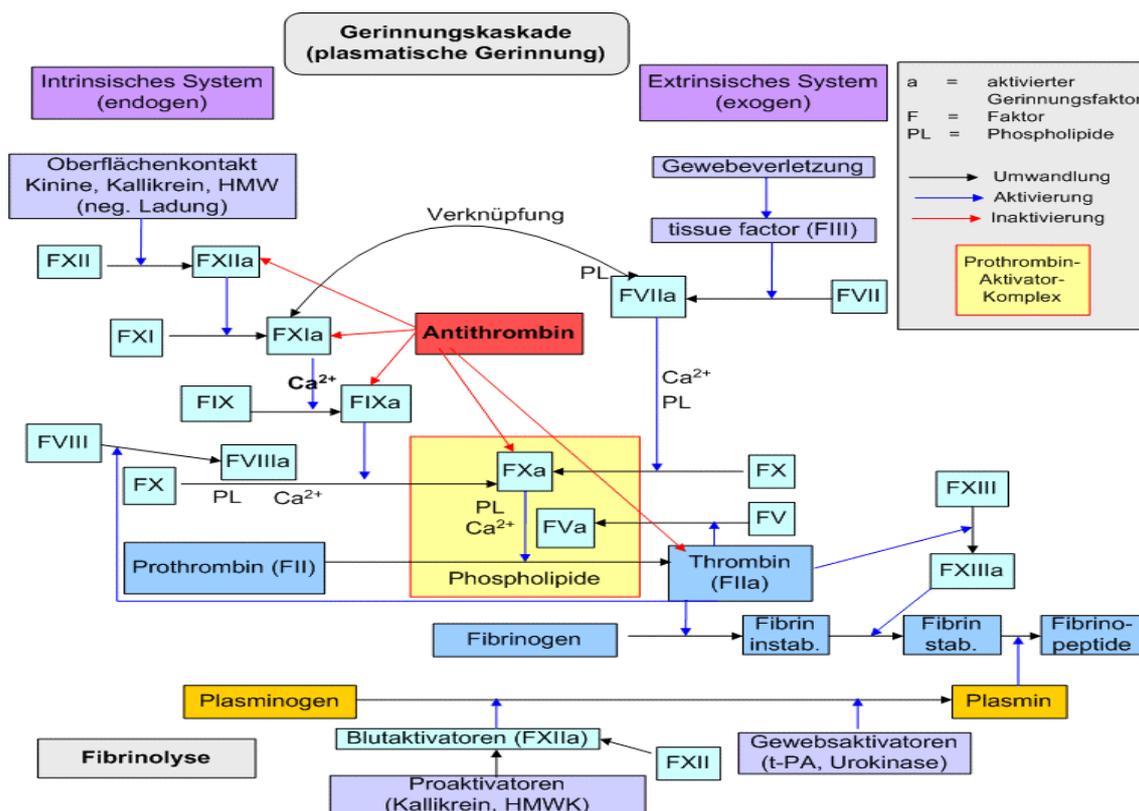


Abbildung 1.1 Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade

Dargestellt ist der Ablauf der Hämostase von der Gefäßverletzung bis zur Thrombusbildung und Fibrinolyse. Zusätzlich sind die Angriffsorte des Antithrombins an bestimmten Faktoren angegeben.

Die Thrombinbildung kann über zwei Reaktionswege erfolgen, dem Extrinsic- und dem Intrinsic-System (Barthels, Poliwoda 1998). Beide Blutgerinnungssysteme werden von den meisten Autoren aus didaktischen Gründen als getrennte Abläufe mit gemeinsamer Endstrecke beschrieben (Abbildung 1.1). Nach heutigen Erkenntnissen ist diese Unterteilung jedoch nicht mehr angebracht. In vivo existiert aufgrund verschiedener Querverbindungen beider Systeme eine scharfe Trennung nicht. Die plasmatische Gerinnung wird wahrscheinlich durch Gewebsthromboplastin (tissue factor), stimulierte Monozyten und Endothelzellen aktiviert (Hiller et al. 2002). An diesem Prozess sind Faktoren des intrinsischen Systems sekundär über eine positive Rückkopplung beteiligt. Das intrinsische System scheint ein Laboratoriumsartefakt zu sein, der durch die Kontaktaktivierung mit Fremdoberflächen (z.B. Glas) entdeckt wurde (Barthels, Poliwoda 1998).

Thrombozytäres und plasmatisches Gerinnungssystem werden als Hämostasesystem zusammengefasst. Der Begriff „Hämostase“ beinhaltet alle Reaktionen, die zu einer effektiven Blutstillung beitragen. Neben der plasmatischen Gerinnungskaskade gehören das Fibrinolysesystem und weitreichender die Gefäßwand und Blutzirkulation dazu (Müller-Berghaus 1998). Störungen dieser komplexen Systeme von Aktivatoren und Inhibitoren können entweder zu einer hämorrhagischen Diathese (Blutungsneigung) oder Thrombophilie (Neigung zur Blutgerinnungsbildung) führen.

1.2.2 Entdeckung thrombophiler Diathesen

Der Begriff Thrombophilie beschreibt eine Reihe von Erkrankungen, die - angeboren oder erworben - eine kontinuierliche „Übergerinnung“ mit Tendenz zu thrombotischen Verschlüssen haben (Heilmann, Rath 2002; Pabinger 2004). Die Thromboseentstehung ist auf drei Mechanismen zurückzuführen (Virchow-Trias 1859):

- Veränderungen der Gefäßwand (Alteration der Gefäßintima)
- Veränderungen der Blutströmung (Stase)
- Veränderungen der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität)

Ausgehend von dieser Trias beruht die Ätiologie venöser thromboembolischer Ereignisse auf dem Zusammenwirken erworbener und genetischer Risikofaktoren und daraus resultierender Risikokonstellationen (Rosendaal 1999).

Entdeckung hereditärer Thrombophilie

Im Jahre 1965 schlug Egeberg die Bezeichnung „hereditäre Thrombophilie“ vor, als er den Antithrombin (AT)-Mangel entdeckte, die erste bekannte genetische Ursache von familiär gehäuft vorkommender Thrombophilie (Egeberg 1965).

1981 folgte der Bericht über einen Protein-C-Mangel und die Entdeckung des Protein-S-Mangels (Griffin et al. 1981).

Ein hereditärer Defekt des Protein-C-Systems wurde 1993 im Zusammenhang mit familiär gehäuft auftretenden venösen Thrombosen beschrieben (Dahlbäck et al. 1993). Dahlbäck und Kollegen entdeckten, dass das Plasma von Mitgliedern einer Familie mit Thrombophilie nicht auf zugeführtes aktiviertes Protein C mit einer Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) reagierte. Kurze Zeit später erfolgte der Nachweis, dass in den meisten Fällen die aPC-Resistenz mit einer Punktmutation auf dem Faktor-V-Gen verbunden ist. Diese Mutation wurde nach dem Ort ihrer Entdeckung in den Niederlanden Faktor-V-Leiden-Mutation genannt (Bertina et al. 1994). Homozygotität für die thermolabile Variante C677T der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), die zu Hyperhomocysteinämie führt, wurde 1995 durch Frosst entdeckt. Bereits 1993 wurde die Hyperhomocysteinämie mit Frühaborten in Zusammenhang gebracht (Wouters et al. 1993). Auf der Suche nach weiteren genetischen Thrombophilie markern wurde 1996 der Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) gefunden (Poort et al. 1996; Ruef, Katus 2003).

Die ersten Ergebnisse über eine Assoziation thrombophiler Störungen zu Aborten wurden 1996 veröffentlicht (Preston et al. 1996; Rai et al. 1996b; Sanson et al. 1996). Darauf folgten weitere Studien, die die Zusammenhänge zwischen FVL-Mutation, Prothrombin-(G20210A)-, MTHFR-(C677T)-Polymorphismus, Antithrombin-, Protein-C-, Protein-S-Mangel und Abortneigung untersuchten (Kupfermanc et al. 1999; Gris et al. 1997; Grandone et al. 1997; Martinelli et al. 2000; Younis et al. 2000; Pihusch et al. 2001; Alonso et al. 2002).

Entdeckung erworbener Thrombophilie

Die Geschichte der Antiphospholipid-Antikörper (aPL) reicht bis 1906 zurück, als Wassermann einen Komplementbindungstest zum Nachweis von „Reagin“ im Serum von Syphilis-Kranken vorstellte. Als verantwortliches Antigen für diese Reaktion wurde 1941 von Pangborn „Cardiolipin“ beschrieben, ein negativ geladenes Phospholipid (Pangborn 1941).

Anfang der 50er Jahre beobachteten Conley und Hartmann, dass Personen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) falsch positive Teste für Syphilis aufwiesen (Conley, Hartmann 1952). Gleichzeitig wurde bei Patienten mit SLE erstmals eine Gerinnungsstörung beschrieben. Sie äußert sich laborchemisch in Verlängerung der partiellen Plasmathrombinzeit (PTT), geht klinisch aber mit einer gesteigerten Thromboseneigung einher (Laurell, Nilsson 1957; Bowie et al. 1963). Später konnte nachgewiesen werden, dass hierfür Antikörper (AK) verantwortlich sind, die mangels Identifizierung "Lupus-Antikoagulans" (LA) genannt wurden (Feinstein, Rapaport 1972). Parallel dazu wurden bei Patienten mit Thrombosen gehäuft positive Cardiolipinwerte gefunden. In den 80er Jahren kristallisierte sich immer mehr heraus, dass LA und Cardiolipin-Antikörper (ACA) sich gegen Phospholipide richten und thromboembolische Komplikationen verursachen (Thiagarajan et al. 1980).

Dafür prägten Harris und Hughes den Begriff "Antiphospholipidsyndrom" (APS) und entwarfen erste Richtlinien zur Diagnose des APS (Harris et al. 1986). Diese sahen vor, dass zur Bestätigung der Diagnose „APS“ sowohl klinische wie auch serologische Kriterien vorliegen müssen.

Eine Überarbeitung dieser Definition erfolgte 1996 auf der Konsensuskonferenz in Sapporo (Wilson et al. 1999), worauf in Kapitel 1.1.3, in der Beschreibung des APS, näher eingegangen wird. In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend deutlich, dass weitere Antikörperspezifitäten beim Antiphospholipidsyndrom eine Rolle spielen. Diese Antikörper sind vor allem gegen β 2-Glykoprotein und Phosphatidylserin gerichtet.

Die Verbindung zwischen erworbenem APS und Aborten wurde im Jahre 1985 durch Branch und Kollegen beschrieben (Branch et al. 1985).

1.3 Thrombophile Diathesen

In Europa sind etwa 15% der Bevölkerung Träger einer oder mehrerer hereditärer Thrombophilie-Risikofaktoren (Greer 2000). Diese erhöhen die basale Gerinnungsaktivierung und verstärken so die Thromboseneigung des Individuums. Durch Kombination thrombophiler Defekte mit exogenen Faktoren, wie z.B. Rauchen, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Operation oder Trauma erhöht sich das Thromboserisiko deutlich (Finan et al. 2002; Pabinger 2004).

1.3.1 Gliederung thrombophiler Diathesen

(nach Adelberg, Kuller 2002; Heilmann 2004; Kupferminc et al. 2004; Pabinger 2004; Ruef, Katus 2003)

Hereditäre Gerinnungsstörungen

- Resistenz gegen aktiviertes Protein C (aPC-Resistenz) verursacht durch Faktor-V-Leiden-Mutation (FVL-Mutation)
- Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)
- Methylentetrahydrofolatreduktase-Polymorphismus (C677T) (MTHFR-Polymorphismus)/ Hyperhomocysteinämie

Hereditäre oder erworbene Gerinnungsstörungen

- Antithrombin-Mangel (AT-Mangel)
- Protein-C-Mangel (PC-Mangel)
- Protein-S-Mangel (PS-Mangel)
- Faktor-XII-Mangel (FXII-Mangel)
- Plasminogen-Mangel
- Hyperhomocysteinämie

Erworbene Gerinnungsstörungen

- Antiphospholipidsyndrom (APS)
- aPC-Resistenz

1.3.2 Häufigkeit thrombophiler Diathesen

Die Prävalenz einzelner Gerinnungsdefekte in der Normalbevölkerung und bei Patienten mit venösem thromboembolischem Ereignis zeigt Tabelle 1.1. Ebenso ist das um ein vielfaches erhöhte Risiko für venösen Thromboembolismus (Odds Ratio) bei Vorliegen des jeweiligen Gerinnungsdefektes dargestellt.

Die Tabelle wurde modifiziert nach: Bertina et al. 1994; Dahlbäck 1995; Frosst et al. 1995; Halbmayer et al. 1994; Kemkes-Matthes, Oehler 2001; Kujovich 2004; Pabinger, Vormittag 2005; Ruef, Katus 2003; Seligsohn, Lubetsky 2001; Zoller, Dahlbäck 1994.

Tabelle 1.1 Häufigkeit von Gerinnungsdefekten

Die Tabelle zeigt die Prävalenz einzelner Gerinnungsdefekte in der Normalbevölkerung und bei Patienten mit venösem thromboembolischem Ereignis, sowie das um ein vielfaches erhöhte Risiko (Odds Ratio) für venösen Thromboembolismus (VTE).

Gerinnungsdefekt	Normalbevölkerung (%)	Patienten mit einem VTE (%)	Risiko-Erhöhung für VTE (OR)
FVL-Mutation			
heterozygot	3-8	19-40	4-10
homozygot	0,02-0,1	1,5-3	50-100
erworbene aPC-Resistenz	8-11	20-50	2-4
Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)			
heterozygot	1-4	2-18	2-5
MTHFR-Polymorphismus (C677T)			
heterozygot	46	?	?
homozygot	10-20	11-12	?
Hyperhomocysteinämie	5-10	10-25	2-3
Antithrombin-Mangel	0,02-0,1	1-5	4-20
Protein-C-Mangel	0,14-0,5	3-5	4-8
Protein-S-Mangel	0,2?	2-6	2-10
Faktor-XII-Mangel	1,5-3	?	?
Antiphospholipidsyndrom	2-3?	10-15	9

1.3.3 Beschreibung thrombophiler Diathesen

aPC-Resistenz/ FVL-Mutation

Die FVL-Mutation wird durch Punktmutation im Faktor-V-Gen verursacht. Diese kodiert an Position 506 des Faktor-V-Moleküls, an der aktiviertes Protein C Faktor Va spaltet, einen Austausch der Aminosäure Arginin für Glutamin (Bertina et al. 1994). Das durch die Mutation entstandene Faktor-Va-Leiden-Protein ist dadurch weniger aPC-sensitiv als ein normaler Faktor Va (Bertina et al. 1994). Daher wird der durch die Mutation entstandene Faktor Va mit einer 10fachen langsameren Rate inaktiviert und bleibt länger in der Zirkulation (Abbildung 1.2). Daraus resultiert eine erhöhte Thrombinerzeugung und damit ein prothrombotischer Zustand (Brenner et al. 1999). Die FVL-Mutation ist für 95% der Fälle von aPC-Resistenz verantwortlich (Bertina et al. 1994).

Erworbene aPC-Resistenz ist mit dem Lupus Antikoagulans und hohen Konzentrationen des Gerinnungsfaktors VIII assoziiert (Laffan und Manning, 1996).

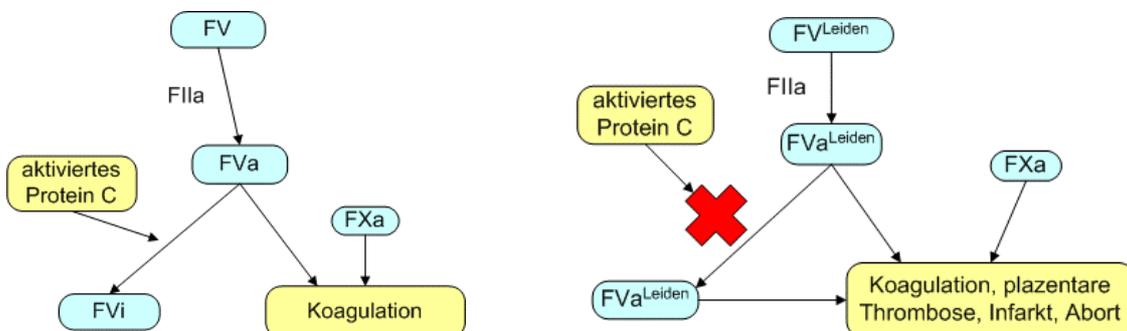


Abbildung 1.2 Schema der FVL-Mutation

Die linke Grafik zeigt die Inaktivierung des Faktors Va zu Faktor Vi, während in der rechten Grafik der FVa mutiert vorliegt (FVa^{Leiden}) und durch das aktivierte Protein C nicht mehr inaktiviert werden kann. Dadurch steigen die FVa-Spiegel an, was mit einer verstärkten Koagulation verbunden ist.

Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)

Der Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), eine Prothrombingen-Punktmutation (Position 20210 G→A), ist mit hohen Plasmakonzentrationen von Prothrombin (Faktor II) verbunden (Poort et al. 1996). Dies führt zu einem erhöhten Thromboembolierisiko.

MTHFR-Polymorphismus (C677T)/ Hyperhomocysteinämie

Der Metabolismus des Homocysteins erfolgt Vitamin-B12-abhängig über die Methylentetrahydrofolat-Reduktase oder Vitamin-B6-abhängig über die Cystathionin- β -Synthetase (Ray, Laskin 1999; Ruef, Katus 2003). Homocystein wird dabei entweder zu Methionin remethyliert oder zu Cystathionin transsulfuriert (Abbildung 1.3).

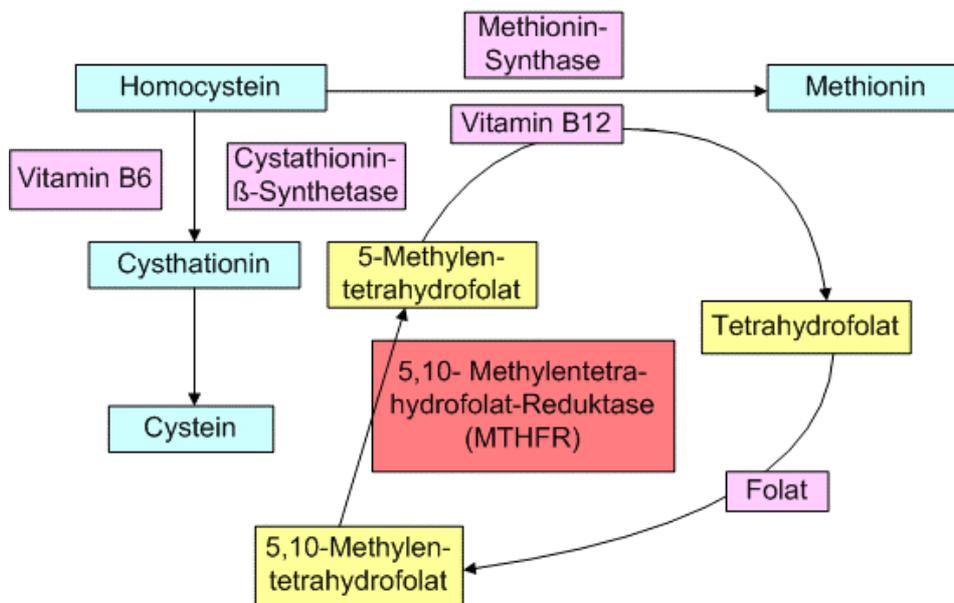


Abbildung 1.3 Schematische Darstellung des Homocysteinmetabolismus

Dargestellt ist der Abbau des Homocysteins, der auf zwei verschiedenen Wegen beruht. Entscheidend ist die Umwandlung zu Methionin über die Methionin-Synthase und den Vitamin-B12-Stoffwechsel. Bei Vorliegen eines MTHFR-Polymorphismus (C677T) ist dieser Schritt verlangsamt und es fällt vermehrt Homocystein an. Daraus resultiert eine Hyperhomocysteinämie.

Mild angehobene Homocysteinkonzentrationen werden zum einen durch die 677 C zu T Variante in der genkodierenden MTHFR (homozygoter Defekt) verursacht. Diese führt zur Produktion einer thermolabilen Variante des Enzyms MTHFR, wodurch eine Erniedrigung der Enzymaktivität um 50% entsteht (Frosst et al. 1995; Ruef, Katus 2003). Zum anderen kann eine milde Hyperhomocysteinämie durch Mangel an Vitamin B6 (Pyridoxin), Vitamin B12 (Transcobalamin) und Folsäure-Kofaktoren des Homocysteinmetabolismus, zum Beispiel durch Diät, verursacht werden (Lockwood 2002; Ruef, Katus 2003).

Erhöhte Homocystein-Spiegel ($>15 \mu\text{mol/l}$) können angeboren oder erworben sein (Aubard et al. 2000; Frosst et al. 1995). Die schwere angeborene Form wird meist durch einen homozygoten Defekt der Cystathionin- β -Synthetase (0,3 bis 1,4% der Bevölkerung) hervorgerufen. Sie ist mit erhöhtem Risiko besonders für arterielle Thrombosen vergesellschaftet (Pabinger 2004).

Erhöhte Homocysteinkonzentrationen führen durch Einwirkung auf Endothelzellfunktionen zu prokoagulatorischen Veränderungen des Gerinnungssystems, wie in Abbildung 1.4 (modifiziert nach Herrmann 2002) dargestellt ist (Nishinaga et al. 1993; Fryer et al. 1993; Dardik et al. 2000).

Die Homocystein-induzierte Reduktion der Thrombomodulinexpression auf der endothelialen Oberfläche inhibiert die Aktivierung von Protein C (Lentz, Sadler 1991). Die erniedrigte Protein C-Aktivierung wiederum inhibiert die Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa (Rodgers, Kane 1986), woraus eine vermehrte Bildung von Prothrombin-Aktivator-Komplex und dadurch eine verstärkte Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und schließlich eine gesteigerte Fibrinbildung resultiert (Dardik et al. 2000).

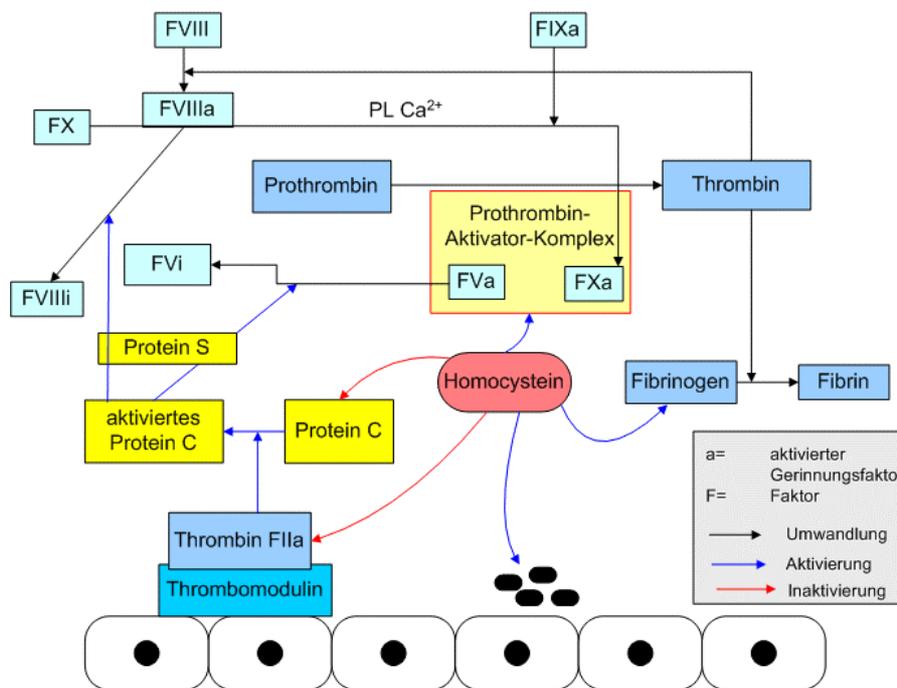


Abbildung 1.4 Einfluss des Protein C, Protein S und des Homocysteins auf die Gerinnungskaskade

Zum einen ist der Einfluss des Homocysteins auf die Gerinnungskaskade, zum anderen die Inaktivierung des Faktor Va durch aktiviertes Protein C mit Protein S als Kofaktor dargestellt.

Kombinierte Defekte

Kombinierte Defekte können sich aus Kombinationen aller Gerinnungsdefekte - von angeborenen und erworbenen - ergeben (Brenner et al. 1996). Daten der letzten Jahre legen nahe, dass eine manifeste Thrombophilie häufig eine multigenetische Störung ist (Blumenfeld, Brenner 1999).

Das bedeutet, dass in Thrombophiliekollektiven die Kombination von zwei oder mehreren genetischen Defekten relativ häufig ist und sich dadurch das Risiko für thromboembolische Ereignisse steigert.

Antithrombin-Mangel

Antithrombin ist ein natürlich vorkommender Serinproteasehemmer. Er inaktiviert Thrombin und die Faktoren IXa, Xa, XIa und XIIa und begrenzt dadurch die Gerinnungsaktivierung (Blumenfeld, Brenner 1999). Mangel an Antithrombin führt zur Steigerung der Gerinnungsaktivität mit klinischer Thromboseneigung (Heilmann, Rath 2002).

Protein-C- und Protein-S-Mangel

Protein C und Protein S sind Vitamin-K-abhängige Serinproteasehemmer, die in der Leber synthetisiert werden. Die Synthese von Protein S erfolgt zusätzlich in Endothelzellen und Megakaryozyten (Adelberg, Kuller 2002; Bertina et al. 1994). Phospholipidbindendes Protein C wird durch Bindung von Thrombin an den Endothelzellrezeptor Thrombomodulin zu aktiviertem Protein C gespalten (Adelberg, Kuller 2002). Aktiviertes Protein C ist ein natürlich vorkommender Gerinnungsinhibitor, der zur Balance von Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsinhibitoren im Blutkreislauf wesentlich ist (Dahlbäck et al. 1993). Es inaktiviert mit Protein S als Kofaktor die prokoagulatorischen Faktoren Va (Abbildung 1.4) und VIIIa (durch Spaltung von Überresten des Arginins) und bewirkt dadurch eine Thrombinreduzierung (Kalafatis et al. 1994). Dieses führt zu erheblich verminderter Fibrinbildung. Bei Mangel an Protein C und/ oder Protein S resultiert erhöhte Gerinnungsaktivität (Dahlbäck 1995).

Faktor-XII-Mangel

Faktor XII ist eine Serinprotease, die im Plasma als inaktive Vorstufe zirkuliert und in die Initiation der Blutgerinnungskaskade sowie der Fibrinolyse involviert ist (Coppola et al. 1996). Obwohl der Faktor-XII-Mangel eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) mit sich bringt, sind Blutungsereignisse nicht mit dem Faktor-XII-Mangel verbunden (Pauer et al. 2003). Einige Autoren ziehen Faktor-XII-Mangel als Risikofaktor für Thromboembolismus in Betracht (Coppola et al. 1996, Pauer et al. 2003).

Antiphospholipidsyndrom (APS)

Antiphospholipid-Antikörper (aPL-AK) sind eine Familie von Autoantikörpern, die mit negativ geladenen Phospholipiden (Cardiolipin, β 2-Glykoprotein) reagieren (Branch, Khamashta 2003; Carreras et al. 2000; Pabinger 2004). Die zwei klinisch am häufigsten vorkommenden aPL-AK sind das Lupus-Antikoagulans (LA) und die Anticardiolipin-Antikörper (ACA).

Potentieller Mechanismus der Thrombose-Entstehung beim APS ist die Bindung von aPL-AK an Phospholipid-bindende Proteine, z.B. dem β 2-Glykoprotein, auf Zelloberflächen. Die β 2-Glykoproteine verändern die Zellaktivierung durch Inhibition der aPC-Aktivität (Ieko et al. 1999). Auf diese Weise beeinflussen sie die physiologischen antithrombotischen Mechanismen (Carreras, Forastiero 1996; Levine et al. 2002). Komplexbildung der ACA mit dem anti- β 2-Glykoprotein und Phospholipiden führt zu weiterer Inhibition der aPC-Aktivität. Diese Komplexbildung ist möglicherweise Ursache für einen inhibitorischen Effekt der aPL-AK auf bestimmte antithrombotische Wege (Ieko et al. 1999).

Die Klassifikation des Antiphospholipidsyndroms (APS) erfolgt in Anlehnung an die 1998 beim internationalen Symposium in Japan aufgestellten Sapporo-Kriterien, die in Tabelle 1.2 dargestellt sind (Wilson et al. 1999). Es wird durch das Vorhandensein von mindestens einem klinischen und einem serologischen Kriterium (zweifach positiv im Abstand von mindestens sechs Wochen) definiert.

Das Antiphospholipidsyndrom kann als Primärzustand, ohne andere Autoimmunkrankheiten, die mit ihm verbunden sind, oder als Sekundärzustand bei Patienten mit einer Autoimmunkrankheit, insbesondere beim systemischen Lupus erythematoses, auftreten (Yap et al. 1998).

Tabelle 1.2 Sapporo-Kriterien des Antiphospholipidsyndroms (APS)**Sapporo-Kriterien des APS (Wilson et al. 1999)****Klinische Kriterien**

1. **Thrombosen** (arteriell, venös, kleine Gefäße), durch bildgebende Verfahren oder histopathologisch bestätigt
2. **Geburtshilflliche Kriterien**
 - ein oder mehrere Kindsverluste nach der 10. SSW
 - drei oder mehrere konsekutive Spontanaborte vor der 10. SSW nach Ausschluss anatomischer, hormoneller und chromosomaler Ursachen
 - eine oder mehrere Frühgeburt/en vor der 34. SSW bei Präeklampsie oder Eklampsie
3. autoimmune Thrombozytopenie
4. andere vorübergehende ischämische Attacken, Amaurosis fugax, Livedo reticularis, Chorea, Coombs' positive hämolytische Anämie

Serologische Kriterien

1. **Lupus-Antikoagulans (LA)**, ermittelt durch Phospholipid-abhängige Gerinnungstests
2. **Anticardiolipin-Antikörper (ACA)** der IgG- und/ oder IgM-Isotypen, gemessen mit einem standardisierten ELISA für β 2-Glykoprotein-I-abhängige ACA (mittlerer oder hoher Titer)

1.4 Gerinnung und Schwangerschaft

Gerinnungsveränderungen während der Schwangerschaft

Die Schwangerschaft ist mit größeren Veränderungen in der Blutgerinnung verbunden. Es entwickelt sich ein Zustand der Hyperkoagulabilität, der durch Zunahme der Spiegel von Gerinnungsfaktoren und Verringerung der Spiegel natürlich vorkommender Gerinnungsinhibitoren zu Veränderungen des fibrinolytischen Systems führt (Clark et al. 1998; Kemkes-Matthes 2001; Stirling et al. 1984). Das Risiko für thromboembolische Komplikationen ist während der Schwangerschaft 4-10fach höher als bei nicht-schwangeren Frauen gleichen Alters (Kujovich 2004). Die Lungenembolie ist die häufigste Todesursache in der Schwangerschaft (Kemkes, Oehler 2001).

Die erhöhte Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft ist aber auch von Nutzen, da sie mit reduziertem Blutverlust unter der Geburt bei Plazenta-Ablösung verbunden ist (Kemkes, Oehler 2001; Kujovich 2004).

Die Veränderungen des plasmatischen Gerinnungssystems in der Schwangerschaft betreffen hauptsächlich erhöhte Konzentrationen einzelner Gerinnungsfaktoren (I,II,V,VIII:c und vWF), die spätestens ab der 20. SSW kontinuierlich ansteigen (Abbildung 1.5). Gegen Ende der Schwangerschaft erreichen sie Werte zwischen 160 und 310% der Norm (Kemkes-Matthes 2001). Im fibrinolytischen System erhöhen sich die Plasminogenspiegel (Heilmann, Rath 2002; Kemkes, Oehler 2001). Die Faktoren IX, X und XII steigen ebenfalls auf Werte von 110 bis 190% der Norm an (Abbildung 1.5).

Es findet eine Erniedrigung der physiologischen Gerinnungsinhibitoren statt, die sich durch signifikante Reduktion der Protein-S-Aktivität und durch erworbene aPC-Resistenz manifestiert (Brenner 2004; Heilmann, Rath 2002). Ein Anstieg des Faktors Vc um 29% wurde von der 6. bis 11. SSW zu der 36. bis 40. SSW beobachtet ($p=0,01$) (Clark et al. 1998). Auch Stirling et al. (1984) stellten eine Erhöhung des Faktors Vc in der Frühschwangerschaft und sofort nach der Geburt fest. Dagegen verändern sich Protein-C- und Antithrombin-Spiegel während der normalen Schwangerschaft nicht, wie in Abbildung 1.5 dargestellt (Kemkes-Matthes 2001). Homocystein-Spiegel fallen normalerweise um 30 bis 50% in der Schwangerschaft (Kang et al. 1986).

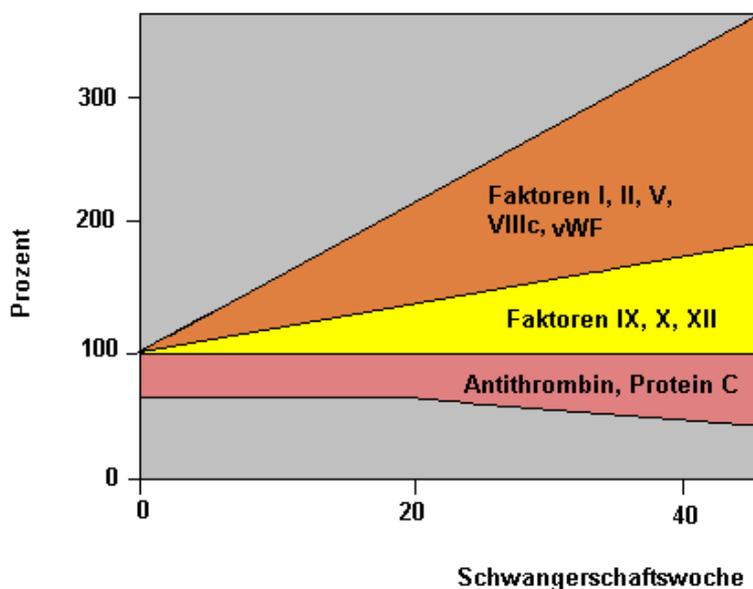


Abbildung 1.5 Physiologische Veränderungen der Gerinnung in der Schwangerschaft

Grafisch dargestellt sind die physiologischen Veränderungen der Spiegel der Gerinnungsfaktoren im Laufe der Schwangerschaft.

Die Änderungen der Hämostase in der Schwangerschaft sind somit zunächst als nicht pathologisch anzusehen. Die Diagnostik echter pathologischer Gerinnungsstörungen in der Schwangerschaft wird dadurch erschwert, dass die oberen Referenzbereiche nicht ausreichend definiert sind, um pathologische von normalen Änderungen während der Schwangerschaft mit ausreichender Sicherheit abzugrenzen. Der Zweifelsfall erfordert daher eine klinische Entscheidung abhängig von Laborparametern des Gerinnungssystems (Heilmann, Rath 2002).

Die Ursachen für diese prokoagulatorischen Veränderungen während der Schwangerschaft werden in lokal ablaufenden Gerinnungsvorgängen in der Plazenta, wie notwendige Fibrin-Ablagerung in der plazentaren Gefäßwand zur „Geburtsvorbereitung“ (Kemkes-Matthes, Oehler 2001), der Freisetzung plazentaren Thromboplastins, darüber hinaus aber auch in hormonellen Veränderungen sowie Induktion einer Akuten-Phase-Reaktion gesehen (Hiller et al. 2002). Das hämostatische System spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft, vor allem während der Ovulation, Implantation und Plazentation (Rai et al. 2001).

Sobald eine Schwangerschaft eingesetzt hat, wird eine intakte plazentare Zirkulation durch dynamische Balance zwischen Koagulation und fibrinolytischen System aufrecht erhalten (Regan, Rai 2002). Dies ist zur Stabilisierung der Basalplatte und Aufrechterhaltung der adäquaten Perfusion des intervillösen Raumes mit Vermeidung überschüssiger Fibrinablagerungen (Jewolf et al. 1982) von Nutzen. Die umbiliko-plazentare Zirkulation nimmt zwischen der 8. und 10. SSW zu. Da in diesem Gestationsalter die Plazenta den Dottersack in seiner Ernährungsfunktion weitestgehend ablöst (Gris et al. 2004), besteht zu dieser Zeit erhöhte Vulnerabilität gegenüber prokoagulatorischen Veränderungen.

Zum Zeitpunkt der Geburt nähern sich die Faktoren wieder dem Normalspiegel. Nach fünf bis acht Wochen haben sich alle durch die Schwangerschaft veränderten Gerinnungsproteine normalisiert (Seligsohn, Lubetsky 2001).

Einfluss mütterlicher Thrombophilie auf die Schwangerschaft

Die physiologische Gerinnungsveränderung während der Schwangerschaft kann in Interaktion mit erworbener oder hereditärer Thrombophilie ungünstige Ereignisse wie venöse Thromboembolien, Präeklampsie oder einen Schwangerschaftsverlust verursachen (Greer 2003; Kujovich 2004). Das thromboembolische Risiko für Frauen mit angeborener oder erworbener Thrombophilie ist während einer Schwangerschaft höher als das Risiko für Frauen ohne Defekte (Greer 1999).

Ein erfolgreicher Ausgang der Schwangerschaft ist abhängig von einer zufriedenstellenden Entwicklung und anhaltenden Funktion der Plazenta. Diese Prozesse erfordern die Etablierung eines adäquaten fetomaternalen Kreislaufsystems mit einem Gleichgewicht zwischen gerinnungsfördernden und gerinnungshemmenden Mechanismen. Seit bekannt ist, dass dieses System durch Störungen der Hämostase, die zu einem prothrombotischen Zustand führen, gefährdet werden kann, wird angenommen, dass mütterliche Thrombophilie ein Risikofaktor für Aborte sein kann (Preston et al. 1996).

Daher können hereditäre oder erworbene Thrombophilien zu einer plazentaren Störung führen, die sich als Abort manifestiert (Vossen et al. 2004).

1.5 Abort

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als Fehlgeburt die Ausstoßung bzw. Entfernung eines Feten aus der Gebärmutter bis zu einem Gewicht von 500 g, etwa entsprechend der 24. SSW (Beck et al. 1998). Die Grenze für den Frühabort liegt bei einschließlich der 12. SSW. Als Spätabort wird ein Abort von der 13. bis zur 23. SSW bezeichnet. Ab der 24. SSW ereignet sich ein intrauteriner Fruchttod (IUFT) bzw. eine Totgeburt oder eine Frühgeburt.

1.5.1 Wiederholter Spontanabort

Rezidivierende Schwangerschaftsverluste, auch bezeichnet als rekurrende Spontanaborte (RSA) oder wiederholte Aborte, können definiert werden als zwei, wie in unserer Studie, drei oder mehrere konsekutive Aborte (ACOG 2001).

In jüngster Zeit wird wiederholter Spontanabort (WSA) definiert durch drei oder mehrere Aborte vor dem 30. Lebensjahr oder zwei oder mehrere Aborte nach dem 30. Lebensjahr (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG, 2004). Laut WHO wird der habituelle Abort als drei oder mehrere aufeinander folgende Aborte vor der 20. SSW definiert (Blumenfeld, Brenner et al. 1999; Hohlagschwandtner et al. 2003; Pandey 2005). Bei dieser Definition wird jedoch die Tatsache nicht berücksichtigt, dass das Abortrisiko bei Frauen über 30 Jahre mit einem Faktor von 1,5 sprunghaft ansteigt (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG, 2004).

Das Risiko eines Abortes in der ersten Schwangerschaft kann bis zu 70% betragen, wobei 50 bis 60% unbemerkt beziehungsweise nur biochemisch dokumentierbar auftreten (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG, 2004). Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Gefahr eines weiteren Abortes ungefähr 12 bis 24% nach einem Abort (Von Wolff, Strowitzki 2005), 24% nach zwei, 30% nach drei und 40% nach vier nachfolgenden Spontanaborten beträgt (Regan et al. 1989).

1.5.2 Ätiologie

Die mütterlichen Abortursachen, vor allem die anatomischen, fanden vor 1960 bevorzugte Beachtung. Diese wurden im Hinblick auf die lückenlose Erfassung möglicher Abortursachen bis zu einem gewissen Grade überbewertet (Hofmann 1967). Erst die darauffolgenden Studien ließen eine deutliche Schwerpunktverschiebung mit gleichzeitigem Hinzutreten zahlreicher Gesichtspunkte erkennen, die dem Fehlgeburtenproblem neue Akzente verliehen. Die Feststellung, dass wiederholte Spontanaborte eine multifaktorielle Störung sind, gewann an Bedeutung.

Bezogen auf Studien der letzten Jahre kann die Ätiologie von wiederholten Aborten in mehr als 50% der Fälle bestimmt werden und umfasst genetische (z.B. Chromosomenaberrationen), uterine (z.B. Uterusseptum), endokrine (z.B. Diabetes mellitus, Hyperthyreose), infektiöse (z.B. Cytomegalie-Virus) und pharmakologische Faktoren.

Auch Rauchen, Alkoholkonsum, Exposition durch Umweltfaktoren, psychologische Traumata und stressreiches Leben spielen eine Rolle (Cramer, Wise 2000; Kutteh et al. 1999; Lee, Silver 2000; Pandey et al. 2005; Roberts, Murphy 2000; Rushworth et al. 2000; Steck et al. 1997; Tartakover-Matalon et al. 2003). Die Gefahr für einen Abort erhöht sich auch mit dem Alter der Mutter. Eine Frau über 40 Jahre trägt das 5-7fache Risiko im Vergleich zu einer 20 bis 24 Jahre alten Frau (Andersen et al. 2000).

Studien der letzten Jahre lassen erkennen, dass hämostaseologische Störungen (Thrombophilie) und autoimmune Abweichungen (Antiphospholipid-syndrom) eine wichtige Rolle im Rahmen der Pathogenese von Schwangerschaftskomplikationen, wie Aborten und intrauterinen Fruchttoden, spielen (Cramer, Wise 2000; Finan et al. 2002; Foka et al. 2000; Grandone et al. 1997; Kutteh et al. 1999; Murphy et al. 2000; Pandey et al. 2005; Preston et al. 1996; Rey et al. 2003; Reznikoff-Etievant et al. 2001; Ridker et al. 1998; Tartakover-Matalon et al. 2003; Wrambsy 2000; Younis et al. 2000).

1.5.3 Vorgänge in der Plazenta

Plazentainfarkte bei Frauen mit thrombophilen Störungen und Aborten weisen darauf hin, dass Mikrothromben in den maternalen Zotten und Fibrinablagerungen im intervillösen Raum der Plazenta zu fetaler Hypoperfusion, Hypoxie und fetalem Tod führen (Dizon-Townson et al. 1997b; Finan et al. 2002; Kujovich 2004; Kupferminc et al. 1999; Rai et al. 1996a; Salafia et al. 1993).

Thrombosen der Plazentazotten sind multikausaler Natur (Rai et al. 2001).

In Zusammenhang mit FVL-Mutation sind Thrombosen der Plazenta beschrieben worden (Dizon-Townson et al. 1997b; Rai et al. 1996a). Ebenso können erhöhte Homocystein-Spiegel durch Veränderungen in der Vaskularisation der Chorion- und Dezidualzotten zu einer mangelhaften Implantation des Embryos führen und Frühaborte verursachen (De la Calle et al. 2003; Nelen et al. 2000b). Ursachen für das frühzeitige Absterben des Feten bei einem APS sind meist Mikrothromben in der Plazentaregion oder Fusionsstörungen des Syncytio- und Zytotrophoblasten sowie Minderexpression von Annexin V auf Trophoblastzellen (Heilmann, Rath 2002; Rand et al. 1994), einem körpereigenen Antikoagulans (Rand et al. 1994).

1.6 Aktueller Wissensstand

Über die letzten zehn Jahre hinaus haben sich Daten angesammelt, die auf eine mögliche Verbindung zwischen Thrombophilie und Abort hinweisen (Brenner, Blumenfeld 1997a). Frauen mit thrombophilen Störungen haben ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und andere pathologische Schwangerschaftsausgänge. Dieses Risiko variiert je nach Art der Thrombophilie (Rey et al. 2003).

In vielen Fall-Kontroll-Studien wird eine Verbindung zwischen hereditären thrombophilen Diathesen und Aborten diskutiert.

Als erstes berichtete eine europäische Studie (EPCOT-Studie) von erhöhter Inzidenz fetaler Verluste in einem Kollektiv von Frauen mit Thrombophilie. Die Untersucher analysierten bei 571 Frauen mit hereditärer Thrombophilie und 541 Kontrollen den Ausgang der Schwangerschaft (Preston et al. 1996). Insgesamt zeigte sich eine Assoziation zwischen Thrombophilie und Aborten. Ein erhöhtes Abortrisiko bestand bei Vorliegen eines Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangels sowie bei kombinierten Defekten. Für die FVL-Mutation konnte die EPCOT-Studie keine Assoziation zu wiederholten Aborten, sondern nur zu Totgeburten, nachweisen. Die Assoziation der FVL-Mutation zu Aborten belegten aber zwei kleinere Studien in den darauffolgenden Jahren (Grandone et al. 1997; Younis et al. 2000).

Im Jahre 2001 untersuchten Rai und Kollegen 904 Frauen mit mindestens drei Frühaborten und 207 Frauen mit mindestens einem Spätabort (>12. SSW). Sie beobachteten eine Verbindung zwischen erworbener aPC-Resistenz und Früh- bzw. Spätaborten, konnten dieses aber nicht für die angeborene aPC-Resistenz basierend auf der FVL-Mutation zeigen. Der Grund für diese widersprüchlichen Daten hinsichtlich der FVL-Mutation ist teilweise auf die Auswahl und Anzahl der Patientinnen zurückzuführen.

Die Metaanalyse von Rey und Kollegen (2003), die 31 Studien umfasste, zeigte sowohl eine Verbindung der Frühaborte (OR 2,0; 95% CI 1,1-3,6) als auch der Spätaborte (OR 7,8; 95% CI 2,8-21,7) mit der FVL-Mutation. Ähnliches galt für Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) und Protein-S-Mangel, aber nicht für MTHFR-Polymorphismus (C677T), Protein-C- und Antithrombin-Mangel.

Daten aus mehreren Studien belegten, dass das APS bei 5 bis 40% der Frauen mit wiederholtem Spontanabort zu finden ist (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG, 2004; Haywood, Brown 1991; Vinatier et al. 2001).

Die Ergebnisse eines Reviews über elf Studien von Krabbendam und Kollegen (2005) deuteten an, dass erhöhte Homocystein-Spiegel, das APS (im zweiten Trimester) und die FVL-Mutation (Spätabort) mit wiederholtem Abort verbunden sind. Für andere Thrombophilien (MTHFR-Polymorphismus (C677T), Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel) konnte diese Beziehung nicht belegt werden bzw. sie wurden nicht ausreichend untersucht. Studien über den Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) erbrachten unterschiedliche Ergebnisse.

Aufgrund dieser kontroversen Resultate, vor allem hinsichtlich FVL-Mutation und MTHFR-Polymorphismus (C677T), soll der Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Abortneigung in unserer Arbeit näher beleuchtet werden.

1.7 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Verbindung zwischen hereditären und erworbenen thrombophilen Diathesen und Abortneigung zu untersuchen.

Fragestellungen:

Sind thrombophile Diathesen im untersuchten Abortpatientinnenkollektiv nachweisbar? Wenn ja, welche?

Treten thrombophile Diathesen bei Patientinnen mit Aborten im Vergleich zu den Kontrollpatientinnen seltener oder häufiger auf?

Wie häufig sind Mehrfachdefekte? Welche Kombinationen werden gefunden?

Spielt der MTHFR-Polymorphismus (C677T) eine Rolle? Alleine oder in Kombination mit erhöhten Homocysteinwerten?

Variieren die Beziehungen zwischen thrombophilen Störungen und Aborten bezüglich Anzahl (einfach, mehrfach) und Zeitpunkten der Aborte (früh, spät)?

Bestehen Unterschiede in der Prävalenz thrombophiler Störungen zwischen Abortpatientinnen ohne und denen mit einer Vorgeschichte von venösen Thromboembolien und/ oder familiärer Thromboseneigung?

2 PATIENTINNEN

2.1 Patientinnenkollektiv

Die retrospektive Analyse ergab eine Zahl von 139 Patientinnen, die in die Studie aufgenommen wurden. Diese Patientinnen stellten sich im Zeitraum von 1995 bis 2004 in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen (Abteilung Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie) mit der Frage nach einer thrombophilen Diathese als Abortursache vor. Vielfach bestand der Wunsch nach erneuter Schwangerschaft. Die Vorstellung der Patientinnen erfolgte nachdem einige weitere für einen Abort in Frage kommende Ursachen (Gynäkologie, Genetik, Infektiologie, Hormonstatus) abgeklärt waren. In einzelnen Fällen wurden fehlende Untersuchungen angeordnet.

Bedingung für die Aufnahme in die Studie war, dass die Patientin mindestens einen Abort vor der 24. SSW erlitten hat. Ferner mussten eine Anamneseerhebung, wie im Kapitel 3.1 beschrieben, eine Laboruntersuchung auf Vorliegen einer thrombophilen Diathese erfolgt und eine Diagnose bis zum Abschluss der Studie gestellt worden sein. Thromboembolische Ereignisse vor Eintreten des ersten Abortes stellten keine Ausschlusskriterien dar. Ebenso wurden keine Alterseingrenzungen vorgenommen. Nicht bei allen Patientinnen standen die gesamten Anamnese- und Untersuchungsergebnisse zur Verfügung.

2.2 Kontrollkollektiv

Die Daten der Kontrollgruppe wurden im Zeitraum von Mai bis Dezember 2004 im Zentrum für Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen in Zusammenarbeit mit der Abteilung Kardiologie/ Angiologie erhoben.

Das Kontrollkollektiv besteht aus 70 nicht schwangeren Frauen der Normalbevölkerung, die ebenfalls laborchemisch auf Vorliegen einer Gerinnungsstörung untersucht wurden.

3 MATERIALIEN UND METHODEN

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung basierte auf der retrospektiven Analyse der Ambulanzakten der 139 Patientinnen. Unter Beachtung der in der Einleitung beschriebenen Fragestellungen wurden Daten zur Person, Anamnese und Untersuchung, sowie Ergebnisse von Laboruntersuchungen erhoben. Letztere bildeten die Grundlage für die Zuordnung der Patienten zu den Gruppen der verschiedenen thrombophilen Diathesen.

Klinische Daten

Nach Kemkes-Matthes, Oehler (2001) ist die ausführliche und exakte Anamneseerhebung bei Abklärung von Gerinnungsproblemen mindestens ebenso wichtig wie die klinische Untersuchung und Laboruntersuchung. In diesem Rahmen ist es von besonderer Bedeutung, eine Familienanamnese in Bezug auf das gehäufte Auftreten thromboembolischer Ereignisse in der direkten Verwandtschaft (Geschwister, Eltern, Großeltern) durchzuführen, um Hinweise auf hereditäre bzw. erworbene Störungen zu erhalten.

Da in dieser Studie die Vorstellung der Patientinnen aufgrund eines Abort-Vorliegens mit Frage nach einer Gerinnungsursache erfolgte, wurde bei der Anamneseerhebung der Schwerpunkt auf die Schwangerschaftsanamnese und Thrombosevorgeschichte gelegt (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 Anamneseerhebung

Anamneseerhebung
<ul style="list-style-type: none"> • Daten zur Person (Geschlecht, Geburtsdatum), Vorstellungsgrund • Schwangerschaftsanamnese <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl Schwangerschaften - Anzahl Schwangerschaftsausgänge (Geburt, Abort, Abruption, IUFT) - Jahr und Schwangerschaftswoche der Schwangerschaftsausgänge (Erfassung der Schwangerschaftsparameter in absoluten Zahlen) • Vorerkrankungen (einschließlich chromosomale Veränderungen, Infektionen, endokrinologische und gynäkologische Erkrankungen) • Operationen (einschließlich gynäkologische Eingriffe); Medikamente • Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> - Häufigkeit, Lokalisation - Alter bei Erstmanifestation - Familienanamnese

Laborparameter

Zur Untersuchung des Vorliegens thrombophiler Risikofaktoren wurden bei den 139 Patientinnen bei Erstvorstellung und zu weiteren Zeitpunkten anhand der entnommenen Blutproben im Gerinnungslabor des Zentrums für Innere Medizin Laboruntersuchungen durchgeführt. Eine genaue Festlegung der Zeitpunkte und Wiederholungen einer Blutentnahme erfolgte nicht.

Anhand der Ergebnisse laborchemischer Untersuchungen wurden die Patientinnen den zur Diagnosestellung in Frage kommenden thrombophilen Defekten zugeordnet. Neben denen im Kapitel 1.3.1 genannten thrombophilen Defekten konnte noch die Diagnose "Mehrfachdefekt" und "kein nachweisbarer Defekt" gestellt werden. Bei allen Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder des Ausschlusses einer Gerinnungsstörung keine Schwangerschaft vor.

Abweichungen von den Normwerten wurden als pathologisch angesehen und damit Diagnose-stützend gewertet. Das Kontrollkollektiv wurde ebenfalls im Hinblick auf die oben genannten thrombophilen Defekte untersucht. Die Bestimmung der Faktor-XII-Werte und der Homocysteinwerte erfolgte hier nicht.

Probengewinnung und –verarbeitung

Die Blutentnahme (BE) erfolgte beim sitzenden Patienten nach kurzer venöser Stauzeit mit einem 21-Gauge Butterfly-Venenpunktionsbesteck durch möglichst exakte Venenpunktion im Bereich der Ellenbeuge bzw. des Handrückens.

Pro Patientin wurde ein Citrat-Gerinnungsröhrchen à 5 ml (je neun Teile frisch entnommenes Blut wurden mit je einem Teil Natriumcitratlösung gemischt). Durch mehrfaches vorsichtiges Kippen der Entnahmeröhrchen wurde das Blut sorgfältig mit der Antikoagulantienlösung vermengt. Anhand dieses Citratröhrchens erfolgte die Bestimmung der Gerinnungsparameter (Quick, aPTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, Faktor XII, Protein C, Protein S, aPC-Ratio, Antithrombin und APA Schnelltest/ ELISA) im Citratplasma.

Weiterhin wurden zwei EDTA-Röhrchen à 5 ml Blut zur Bestimmung des Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), der FVL-Mutation und des MTHFR-Polymorphismus (C677T) abgenommen. Zuletzt erfolgte die Entnahme eines Natrium-Fluorid-Röhrchen à 2 ml zur Messung des Homocysteinwertes im Serum.

Ergänzend zur Untersuchung auf die vorherigen genannten Störungen, fand im EDTA-Blut eine Bestimmung der Parameter des kleinen Blutbildes (Hämatokrit, Hämoglobin, Leukozytenzahl, Monozyten, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozytenzahl, Erythrozytenzahl) statt. Die Bestimmung erfolgte im hämatologischen Labor mit dem Gerät Coulter, Max M von der Firma Beckmann-Coulter (Krefeld, Deutschland).

3.2 Bestimmungsmethoden und verwendete Tests

Die Durchführung der Tests und Verwendung der Reagenzien wurde gemäß der Firmenangaben vorgenommen.

3.2.1 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. Diese wird am BCS-Gerät (Behring-Coagulation-Systems) in Sekunden gemessen.

Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick:

Thromborel® S der Firma Dade Behring Marburg GmbH; Bestell-Nr.: OUHP

Der Quick-Test ist ein Globaltest zur Prüfung des exogenen Systems (Faktoren II, V, VII, X) und des Fibrinogens. Die Fibrinbildung wird durch Zugabe von Gewebsthromboplastinen und Kalziumionen zum Testansatz gestartet. Die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird in Sekunden gemessen und in Prozent Gerinnungsaktivität (= Quick-Wert) bzw. als Internationale Normalisierte Ratio (INR) angegeben.

Referenzbereich: 70 - 130% d.N. bzw. 0,8 - 1,2 INR

Aktivierete partielle Thromboplastinzeit (aPTT):

Pathrombin® SL der Firma Dade Behring, Marburg; Bestell-Nr.: OQGS

Die aPTT erfasst Faktoren des endogenen Systems sowie Fibrinogen und die Kontaktfaktoren.

Durch Zugabe von Oberflächenaktivatoren (z.B. Kollagen, Basalmembranen)/ Phospholipiden wird eine Kontaktaktivierung der Gerinnungskaskade imitiert. Durch Zugabe von Calcium erfolgt die Auslösung der Gerinnungsreaktion. Auch hier wird die Zeit bis zur Gerinnungsbildung bestimmt.

Referenzbereich: 26 – 36 Sekunden

Thrombinzeit (TZ):

BC-Thrombin-Reagenz der Firma Dade Behring Marburg; Bestell-Nr.: OWNA

Zur Überprüfung der Endphase der Blutgerinnung wird das Plasma mit einer Thrombinlösung inkubiert. Es kommt zur Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, während alle anderen Schritte der Gerinnungskaskade umgangen werden.

Die Thrombinzeit lässt Rückschlüsse auf eine ungenügende oder pathologische Fibrinbildung zu.

Referenzbereich: 16 - 21 Sekunden

Fibrinogen:

Multifibren® U der Firma Dade Behring Marburg; Bestell-Nr.: OWZG

Die quantitative Bestimmung von Fibrinogen im Plasma erfolgt mittels der koagulometrischen Methode nach Clauss. Citratplasma wird soweit verdünnt, dass die Fibrinogenkonzentration 0,1 – 0,5 g/l beträgt. In diesem Bereich korreliert die Fibrinogenkonzentration mit der gemessenen Gerinnungszeit. Der Gerinnungsvorgang wird mit Zugabe von Thrombin in hoher Konzentration ausgelöst. Die Gerinnungszeit ist proportional zur Menge an Fibrinogen.

Referenzbereich: 150 - 400 mg/dl

Gerinnungsfaktor XII:

Gerinnungsfaktor-XII-Mangelplasma (human) der Firma Dade Behring, Marburg (Bestell-Nr. OSDG) und Pathromtin® SL der Firma Dade Behring, Marburg (Bestell-Nr. OQGS)

Das zu untersuchende Patientenplasma wird mit Faktor-XII-Mangelplasma und einer PTT-Reagenz inkubiert. Durch Zusatz von Calcium erfolgt die Auslösung des Gerinnungsvorganges.

Die Aktivität des Faktors XII im Patientenplasma ist der limitierende Faktor für die Fibrinbildungsgeschwindigkeit. Fehlt Faktor XII im Patientenplasma kann der im Mangelplasma fehlende Faktor XII nicht ersetzt werden. Eine Verlängerung der aPTT gibt Hinweise auf eine verminderte Faktor-XII-Aktivität. Diese wird in % der Norm über eine Bezugskurve ermittelt. Die Bezugskurve wird mit verdünntem Standard-Human-Plasma oder einem Normalplasma-Pool in Mischung mit dem Faktor-XII-Mangelplasma erstellt.

Referenzbereich: 70 - 150% d.N.

Protein-S-Aktivität (PS):

Protein S-Reagenz (Ac) der Firma Dade Behring Marburg; Bestell-Nr.: OQCE

Anwendungszweck ist die Bestimmung der funktionellen Aktivität von freiem Protein S im Plasma.

Patientenplasma wird mit Protein-S-Mangelplasma und einer bestimmten Menge an aktiviertem Protein C koinkubiert. Der Faktor-X-Aktivator aktiviert mit Calciumchlorid die Gerinnungskaskade auf der Stufe des Faktors X. FXa sorgt mit dem restlichen Teil des Faktors Va für die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Durch Thrombin erfolgt die Umsetzung von Fibrinogen bzw. des chromogenen Substrates. Die Verlängerung der Gerinnungszeit ist proportional zur Protein-S-Aktivität in der Probe. Der Gerinnungszeitpunkt wird mechanisch oder photometrisch (bei 405 nm) bestimmt.

Entscheidend für die Definition eines Protein-S-Mangels ist die Bestimmung der Protein-S-Aktivität in zwei voneinander unabhängigen Messungen. Erst anschließend sollte eine Konzentrationsbestimmung erfolgen.

Referenzbereich: 70 - 130% d.N.

Aktiviertes Protein C (aPC-Ratio):

ProC APC der Firma Dade Behring Marburg; Bestell-Nr.: OQKF

Eine Punktmutation im Faktor-V-Gen führt zu einem Faktor V mit einer verzögerten Inaktivierbarkeit durch aktiviertes Protein C (aPC-Resistenz). Der Test dient zur Bestimmung der Sensitivität der aPTT auf aktiviertes Protein C. Die Plasmaprobe wird mit einem Faktor-V-Mangelplasma gemischt und ein aPTT-Reagenz zugegeben.

Nach Inkubation wird die Gerinnung durch Zugabe einer Mischung von Calciumchlorid und aPC gestartet. Aktiviertes Protein C und sein Kofaktor Protein S inaktivieren die prokoagulatorischen Kofaktoren VIIIa und Va (Abbildung 3.1). Die Gerinnungszeit (aPTT) bis zur Gerinnelbildung verlängert sich. In Plasmen mit verringerter aPC-Sensitivität ist die Gerinnungszeit weniger stark verlängert.

Die Angabe der Ergebnisse erfolgt meist als aPC-Ratio (aPC-R). Diese ergibt sich aus dem Verhältnis der Gerinnungszeit (aPTT) in Anwesenheit und Abwesenheit von aPC. Werte unter 2,0 sind verdächtig auf das Vorliegen einer aPC-Resistenz.

Normbereich: > 2,0 (aPC-R)

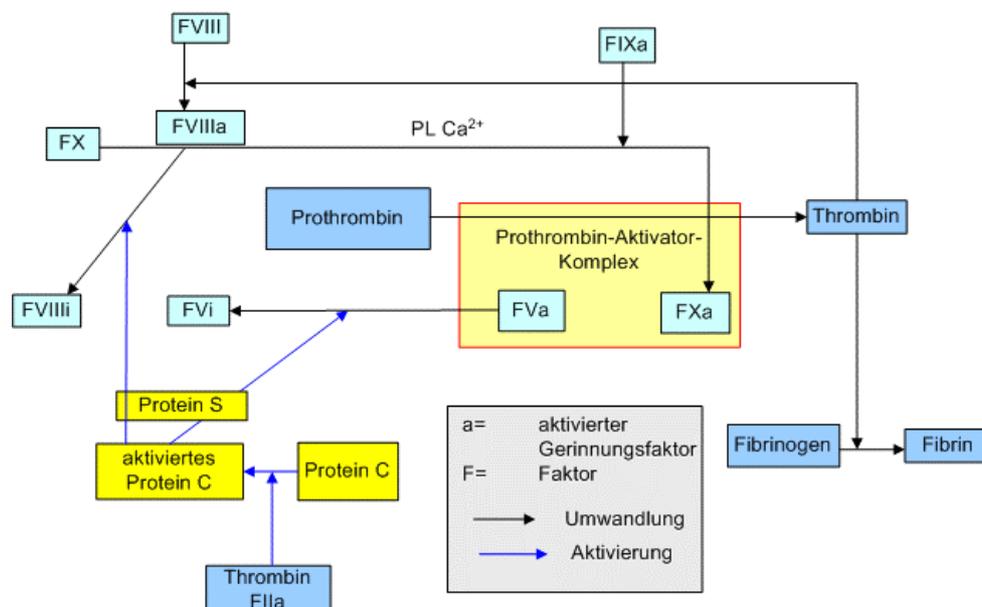


Abbildung 3.1 Protein-C-/ Protein-S-System

Dargestellt sind die Angriffspunkte des aktivierten Protein C (aPC) und Protein S in der Gerinnungskaskade.

Antiphospholipid-Antikörper-Schnelltest:

DVVtest® der American Diagnostica GmbH, D-64391 Pfungstadt; Bestell-Nr.: 810

Diese Methode wird im Wasserbad bei 37°C manuell koagulometrisch durchgeführt. Sie dient dem qualitativen Nachweis von Lupus-Antikoagulans (LA) in Plasmaproben und ist nur für die In-vitro-Diagnostik geeignet.

Lupus Antikoagulans ist dadurch charakterisiert, dass seine störende Wirkung auf die Funktion der Enzymkomplexe der Gerinnung phospholipidabhängig ist. Einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines APS liefert die verlängerte aPTT. In Gegenwart von Phospholipiden und Calcium-Ionen führt das Gift der Russell-Viper im Plasma direkt zur Aktivierung von FX zu FXa und zum Umsatz von Fibrinogen in Fibrin mit anschließender Gerinnungsbildung. Dieser direkte Aktivierungsweg ist unabhängig von Faktoren des extrinsischen und intrinsischen Wegs der Gerinnungsaktivierung. Die Gerinnungszeit verlängert sich, wenn in der Patientenprobe LA vorhanden sind. Liegt die Gerinnungszeit im Normbereich, sind in der Probe keine LA vorhanden. Der Test gilt als negativ.

Referenzbereich: 31 – 44 Sekunden

3.2.2 Messung mittels chromogener Substrate

Chromogene Substrate sind mit dem Farbstoff p-Nitroanilin verknüpfte synthetische Peptide, die für das jeweilige zu bestimmende Enzym eine hohe Spezifität haben. Die Faktorenbestimmung beruht auf der spezifischen Enzymwirkung der zu messenden Substanz. Durch Enzymeinwirkung wird aus dem chromogenen Substrat Farbstoff freigesetzt, der eine Extinktionsänderung bewirkt. Dieses ist am BCS-Gerät photometrisch messbar.

Antithrombin (AT):

Berichrom® Antithrombin III (A) der Firma Dade Behring Marburg GmbH;
Bestell-Nr.: OWWR 15+17

Dieser Test dient der quantitativen Bestimmung der funktionellen Aktivität von Antithrombin im Plasma. Antithrombin wird im ersten Schritt mittels Heparin in einen Inhibitor vom Soforttyp überführt.

In diesem Zustand inaktiviert es im Überschuss vorgelegtes Thrombin. Als Produkt entsteht ein Thrombin-Restgehalt, der mittels Spaltung eines chromogenen Substrates bestimmt wird. Die gemessene Absorptionsänderung ist umgekehrt proportional der AT-Aktivität.

Referenzbereich: 75 - 125% d.N.

Plasminogen:

Berichrom® Plasminogen der Firma Dade Behring Marburg; Bestell-Nr.: OUCA

Plasminogen der Probe wird durch eine Streptokinase in Plasminogenaktivator (Streptokinase-Plasmin-Komplex) überführt. Dieser hydrolysiert ein chromogenes Substrat. Die Absorptionzunahme ist proportional der Plasminogenaktivität.

Referenzbereich: 75 - 150% d.N.

Protein C-Aktivität (PC):

Berichrom® Protein C der Firma Dade Behring Marburg; Bestell-Nr.: OUVV

Protein C der Patientenprobe wird nach Aktivierung durch einen spezifischen Protein-C-Aktivator (Schlangengift) amidolytisch bestimmt. Das entstandene aktivierte Protein C spaltet chromogenes Substrat, was zu einem Farbumschlag führt. Dieser wird bei 405 nm am Photometer bestimmt. Die Zunahme der Extinktion ist direkt proportional zur Protein-C-Konzentration im Plasma.

Referenzbereich: 70 - 130 % d.N.

3.2.3 ELISA (Enzyme Linked Immunsorbent Assay)**Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und/ oder IgM:**

Asserachrom® APA IgG, M der Firma Diagnostica Stago, 92600 Asnières-Sur-Seine (France); Bestell-Nr.: 00253

Dieser Test erfolgt durch die Sandwich-Technik des EIA, bekannt als „Enzymgebundener Immunoassay“ (ELISA). Das Reagenzgefäß wird mit Antikörpern beschichtet, an die sich eventuell im Plasma zu bestimmende Antigene binden. Durch Zugabe von Peroxidase, die sich an den Antigen-Antikörper-Komplex (Sandwich-Komplex) anlagert, kommt es zu einer Farbstoffreaktion, die photometrisch gemessen wird. Sollen mit diesem Verfahren Antikörper bestimmt werden, so dient fixiertes Antigen als Träger. Bei Zugabe der Probe in das Röhrchen wird der Antikörper vom Festphase-fixierten Antigen gebunden.

Nach Auswaschen der ungebundenen Probenbestandteile werden gegen humanes IgG und IgM gerichtete enzymgebundene Antikörper als markierte Liganden zugesetzt.

Diese binden unter Bildung eines Sandwich an den Antigen-gebundenen Antikörper. Die Menge gebundener Ligand ist proportional der Antikörperkonzentration der Probe.

Referenzbereich: IgG < 5 GPL units/ ml; IgM < 5 MPL units/ ml

Im Asserachrom® APA IgG, M Kit positiv diagnostizierte Antiphospholipid-Antikörper-Spiegel (IgM oder IgG-Klassen) im Plasma, werden durch den **Asserachrom® APA Kit** (Bestellnr. 00252) spezifischer untersucht.

Zum Beschichten der Streifen unter definierten Bedingungen wird eine Mischung verschiedener Typen von Phospholipiden (Cardiolipin, Phosphatidsäure, Phosphatidylserin) benutzt. Dieses Vorgehen erlaubt die höchst mögliche Reaktivität mit den im Plasma erhöht vorliegenden Antiphospholipid-Antikörpern. Die Mischung wird in Kontakt mit einer stabilisierenden Lösung gebracht, die β 2-Glykoprotein enthält, was sich selbst in die Phospholipidschicht bindet. Das Ergebnis ist der Effekt, der durch die in der Testprobe gegenwärtige Immunglobulinklasse erzeugt wird, sowie deren Konzentration und Reaktivität mit dem Phospholipid- β 2-Glykoprotein-I-Komplex.

Die Untersuchung auf Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms erfolgt an mindestens zwei Zeitpunkten, deren Abstand mehr als sechs Wochen getrennt zu der vorangegangenen Schwangerschaft liegen muss. Bei Frauen mit einem positiven Test für LA- oder ACA-Titer wird durch eine zweite Probenentnahme ein Bestätigungstest mindestens acht Wochen nach der initialen Probe gefordert, um die Diagnose „APS“ zu bestätigen.

3.2.4 Molekulargenetik

Molekularbiologische Nachweise beruhen auf Identifizierung genetischer Mutationen, sowie Unterscheidung zwischen hetero- und homozygoter Merkmalsausprägung. Zunächst erfolgt aus einer EDTA- oder Citrat-Blutprobe die Isolierung der DNA des Patienten.

Mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) (Patent der Firma Hoffmann La-Roche) wird als nächstes eine Multiplex-Amplifizierung von Fragmenten der jeweiligen Faktoren durchgeführt.

Dazu werden mit Biotin markierte Primer benötigt, die spezifisch für den untersuchten Genort sind. Sie sind im jeweiligen GenoType® Kit enthalten. Es entstehen DNA-Fragmente, die als Ausgangsmaterial für reverse Hybridisierung verwendet werden. Während dieser Hybridisierung bindet denaturierte amplifizierte DNS an Gensonden, die für Wildtyp- und mutierte Sequenz der beiden untersuchten Gene sowie verschiedene Kontrollzonen auf Nitrocellulosestreifen vorliegen. Die denaturierte amplifizierte DNS bindet nur bei 100% komplementärer Sequenz an das Amplifikat. Dieser Schritt wird durch einen hochspezifischen Waschschrift gewährleistet.

Nach dem Waschschrift wird das Hybrid aus Gensonde und Biotin-markiertem Amplifikat mit einem Streptavidin-Alkalische-Phosphatase-Komplex angefärbt.

Die Auswertung des Tests erfolgt durch Vergleich des Bandenmusters mit Hilfe einer mitgelieferten Schablone. Eine Markierung, die direkt mit einer Reaktionszone des Streifens übereinstimmt, gilt als sicher identifiziert. Homozygote Merkmalsträger weisen dabei ausschließlich eine Entwicklung der jeweiligen Mutations-Reaktionszone auf, während bei heterozygoten Patienten zusätzlich die Wildtyp-Zone entwickelt ist. Mittels reverser Hybridisierung wird die Position des Gens genetisch charakterisiert. Die Mutationen sind entweder hetero- oder homozygot oder nicht ausgeprägt, wobei letzteres die normale Form darstellt. Dieses Verfahren dient zur einfachen und sicheren Identifizierung von Trägern der Faktor-V-Leiden-Mutation, des Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) und/ oder des MTHFR-Polymorphismus (C677T).

MTHFR- Polymorphismus (C677T):

ThromboType®-Kit, GenoType®-Kit der Firma ADS (Advanced Diagnostic Systems) GmbH, Nehren (Deutschland); Vertrieb über Hain Lifescience GmbH, Nehren (Art.-Nr.: 252)

Faktor-V-Leiden und Faktor-II (Prothrombin)-Polymorphismus (G20210A):

ThromboType®-Kit, DNA.STRIP®-Kit der Firma ADS GmbH, Nehren (Deutschland); Vertrieb über Hain Lifescience GmbH, Nehren (Art.-Nr.: 241)

3.2.5 Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay

Gesamt-Homocystein:

IMX® SYSTEM der Firma ABBOTT Diagnostics Division GmbH in Wiesbaden-Delkenheim (Bestell-Nr.: 3D39-20)

Homocystein wurde nach dem Prinzip des Fluoreszenzpolarisationsimmunoassays (FPIA) am Imx Analysengerät im Serum bestimmt.

Zunächst wird gebundenes, oxidiertes Homocystein mit Dithiothreitol-DDT und Adenosin zu freiem Homocystein reduziert. Dieses wird enzymatisch mit Hilfe der SAH-Hydrolase zu S-Adenosyl-L-Homocystein umgewandelt. Darauf erfolgt die Zugabe von markierten Fluoreszin-Tracer und anti-S-Adenosyl-L-Homocystein-Antikörpern (monoklonal von Mäusen). Das in der Patientenprobe vorhandene S-Adenosyl-Homocystein und die markierten Tracer konkurrieren um die Bindungsstellen der monoklonalen Antikörper.

Die Bestimmung der Intensität des polarisierten Fluoreszenzlichtes erfolgt mittels eines optischen Meßsystems. Die Auswertung wird an einer vorher erstellten 4-Punkt-Kalibrierungskurve (4PLC) vorgenommen.

Referenzbereich: 5 - 15 µmol/l; >19 µmol/l erhöhtes Thrombose-Risiko

3.3 Datenerfassung und statistische Auswertung

Anamnestische Angaben und Resultate der Laboruntersuchungen wurden in einer Access-Datenbank erfasst. Teile der Datei wurden zur Auswertung mit dem Statistik-Programm SPSS (**S**tatistic **P**rogram for **S**ocial **S**ciences) für Windows (Version 11.5) in eine Excel-Datei überführt.

Zu den jeweiligen aus den Fragestellungen resultierenden Hypothesen wurden weiterhin die p-Werte aus einer Vier-Felder-Tafel mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test), teilweise auch mit dem Fisher-Exact-Test berechnet.

Zur Entscheidung wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt, d.h. $p=0,05$. Ergebnisse mit $p<0,05$ wurden als signifikant, mit $p<0,01$ als hochsignifikant bezeichnet.

Außerdem wurde jeweils die Odds Ratio (OR) angegeben und zu jeder OR ein 95%-Konfidenzintervall (95% CI) ermittelt, an welchem zu erkennen ist, ob die OR außerhalb des erwarteten Bereiches liegt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Demographische Daten

Es werden 139 Abortpatientinnen untersucht, die zur Abklärung einer thrombophilen Diathese in der Gerinnungsambulanz des Zentrums für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorstellig wurden.

Die Kontrollgruppe besteht aus 70 gesunden Probandinnen, wie im Kapitel 2 Patientinnen beschrieben.

Altersverteilung

Das Alter des Patientinnenkollektivs zum Zeitpunkt der Thrombophilie-Diagnostik liegt bei einem Mittelwert (MW) von $35,8 \pm 9,1$ Jahren.

Bei Durchführung der Labordiagnostik von Gerinnungsstörungen besteht im Erwachsenenalter kein Unterschied bezüglich der Referenzbereiche. Daher wird das Patientinnenkollektiv dieser Studie anhand des Alters zum Zeitpunkt des ersten Abortes beschrieben. Es liegt bei einem Median von 29 Jahren. Der Mittelwert beträgt $28,8 \pm 5,7$ Jahre (Abbildung 4.1). Die jüngste Patientin ist zum Zeitpunkt ihres ersten Abortes 16 Jahre, die älteste 43 Jahre alt.

Bei elf Patientinnen konnte das Alter zum Zeitpunkt des Abortgeschehens nicht ermittelt werden. Daher liegt der Stichprobenumfang n in dieser Berechnung bei 128 Patientinnen.

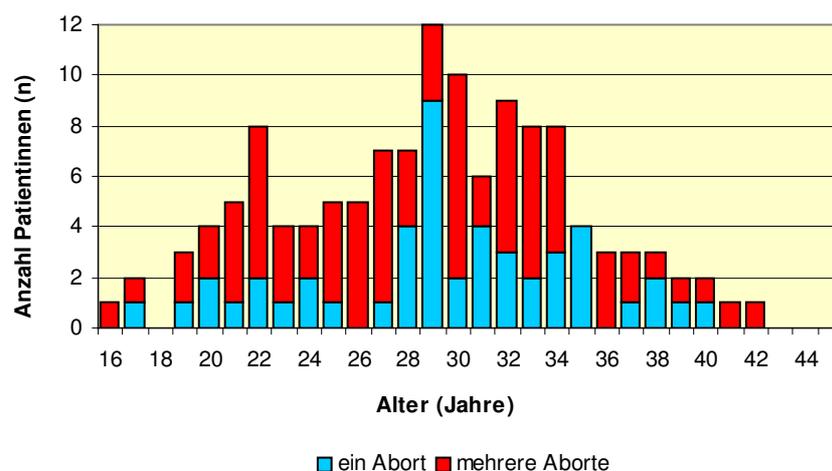


Abbildung 4.1 Altersverteilung zum Zeitpunkt des ersten Abortes

Dargestellt ist die Altersverteilung der Abortpatientinnen ($n=128$) zum Zeitpunkt des ersten Abortes, unterteilt in Patientinnen mit einem (blau) oder mehreren Aborten (rot).

Das Durchschnittsalter der 70 gesunden Frauen der Kontrollgruppe liegt zum Zeitpunkt der Untersuchung bei einem Median von 26 Jahren. Der Mittelwert beträgt $28,7 \pm 7,2$ Jahre mit einer Verteilung von 22 bis 50 Jahren (Abbildung 4.2). Diese Werte zeigen eine vergleichbare Altersverteilung zwischen Patientinnen- und Kontrollkollektiv.

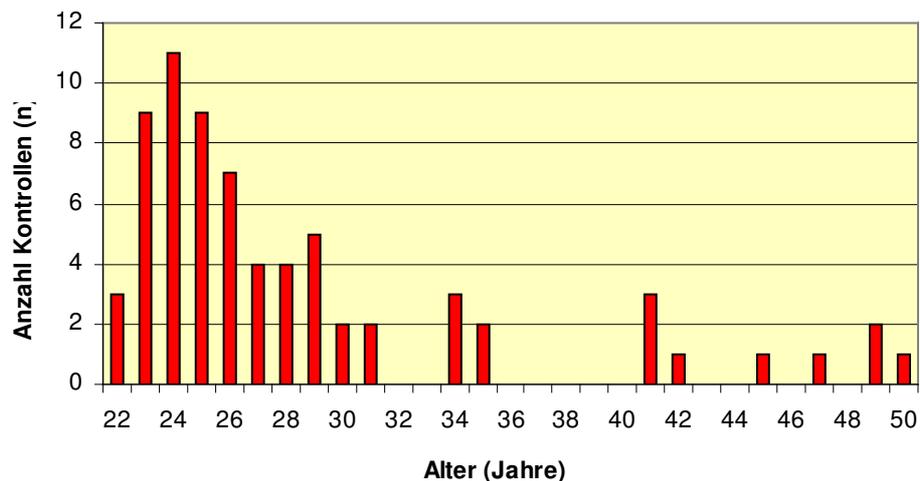


Abbildung 4.2 Altersverteilung im Kontrollkollektiv

Dargestellt ist die Altersverteilung der Frauen des Kontrollkollektivs (n=70) zum Zeitpunkt der Gerinnungsuntersuchung.

Abortanamnese

Die 139 Patientinnen erlitten insgesamt 316 Fehlgeburten. Die Abortanzahl reicht pro Patientin von einem bis zu zehn Aborten. Der Median liegt bei zwei Aborten. Durchschnittlich findet sich im Gesamtkollektiv ein Mittelwert von 2,3 Fehlgeburten mit einer Standardabweichung von $\pm 1,4$ Aborte pro Patientin.

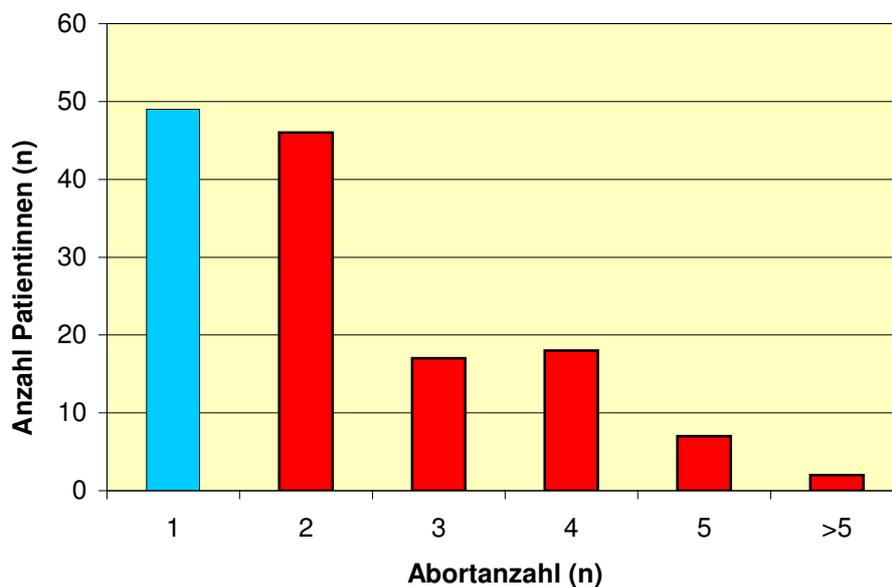
Die Einteilung in einen oder wiederkehrende Aborte ergibt 49 von 139 (35,2%) Patientinnen mit einem Abort und 90 von 139 (64,8%) Patientinnen mit zwei und mehreren Aborten.

In der Tabelle 4.1 und der Abbildung 4.3 sind die Aufschlüsselungen von einem bis zu mehr als fünf Aborten und die jeweilige dazugehörige Patientinnenzahl bzw. der Anteil an Patientinnen ersichtlich.

Tabelle 4.1 Abortverteilung im Patientinnenkollektiv

Die Tabelle gibt die Häufigkeit (absolute Zahlen) und den Anteil von Patientinnen mit einem bis zu mehr als fünf Aborten im untersuchten Patientinnenkollektiv (n=139) wieder.

Abortanzahl	Anzahl/ Anteil der Patientinnen	
1	49	35,2%
2	46	33,1%
3	17	12,2%
4	18	12,9%
5	7	5,0%
> 5	2	1,4%

**Abbildung 4.3 Abortverteilung im Patientinnenkollektiv**

Dargestellt ist die Häufigkeit von Patientinnen mit einem bis zu fünf und mehr Aborten im untersuchten Patientinnenkollektiv (n=139).

Die Abortzeitpunkte reichen von der ersten bis zur 23. SSW. Die meisten Aborte ereigneten sich in der 9. SSW (Abbildung 4.4). Der Mittelwert liegt bei $10,4 \pm 3,2$ Schwangerschaftswochen.

Die Einteilung in Frühaborte und Spätaborte ergibt 189 Frühaborte (82,5%) bis einschließlich der 12. SSW und 40 Spätaborte (17,5%) vor der 24. SSW.

Bei den Frühaborten liegt der Mittelwert bei $8,9 \pm 2,2$ Schwangerschaftswochen, bei den Spätaborten bei $17,2 \pm 2,8$ Wochen.

87 Zeitpunkte der jeweiligen Aborte konnten aufgrund fehlender Angaben nicht ermittelt werden.

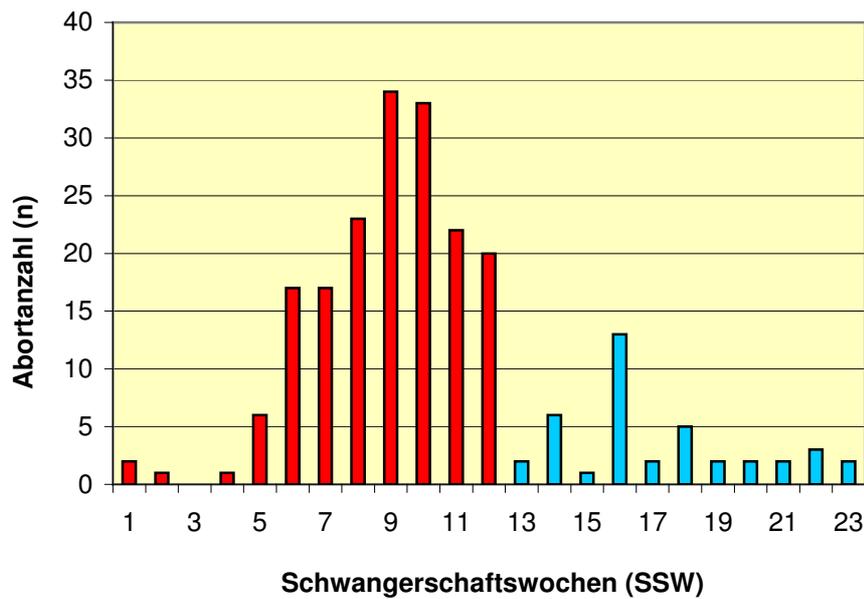


Abbildung 4.4 Abortverteilung bezogen auf die Schwangerschaftswochen

Dargestellt sind die Abortereignisse (n=316) in der jeweiligen Schwangerschaftswoche (1-23), in der sie eingetreten sind. Frühaborte (n=189) sind rot, Spätaborte (n=40) blau unterlegt.

Unter den Abortpatientinnen finden sich 79,2% (73/99) frühabortierende, 9,6% (12/99) spätabortierende und 11,2% (14/99) früh- und spätabortierende. Bei 40 Patientinnen konnte der Zeitpunkt der Aborte nicht ermittelt werden (Abbildung 4.5).

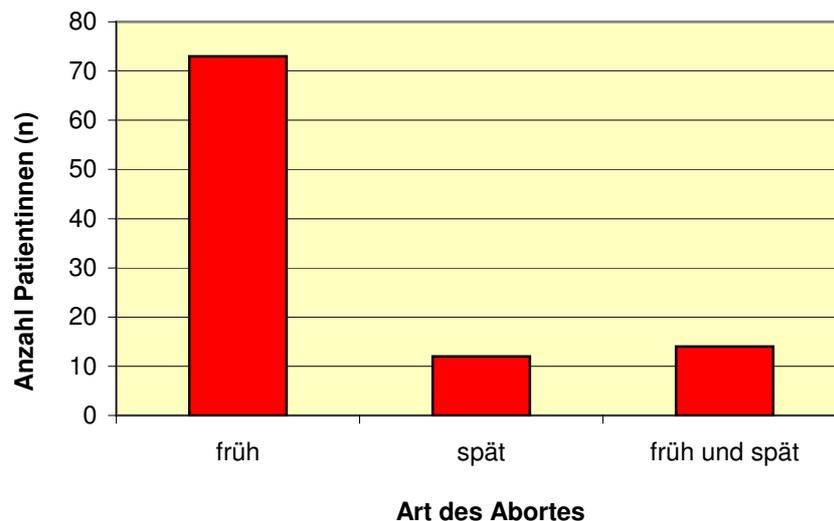


Abbildung 4.5 Einteilung in früh- und spätabortierende Patientinnen

Dargestellt ist die Einteilung der Patientinnen (n=99) in Frühabortierende (bis einschließlich 12. SSW), in Spätabortierende (bis zur 24. SSW) und in Früh- und Spätabortierende.

Schwangerschaftsparameter

Anamnestisch liegen bei den 139 Patientinnen insgesamt 461 Schwangerschaften vor. Den 316 Aborten (68,6%) stehen 129 Lebendgeburten (28%) gegenüber (Abbildung 4.6). Zusätzlich endeten zwölf Schwangerschaften (2,6%) mit intrauterinem Fruchttod. Vier Schwangerschaften (0,8%) wurden durch Abruption beendet.

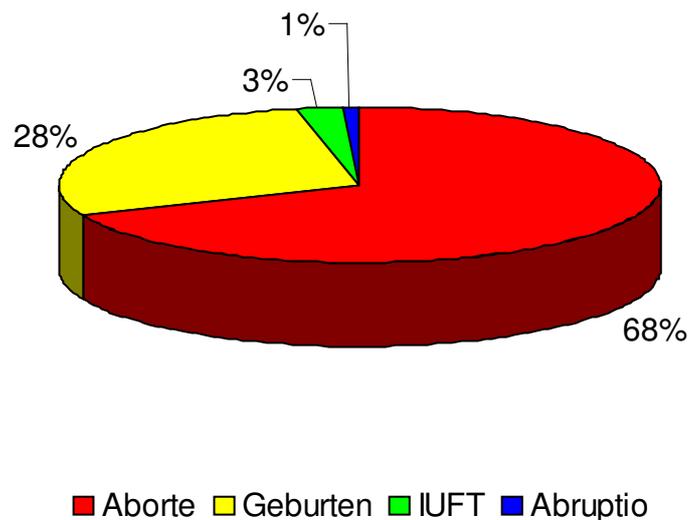


Abbildung 4.6 Schwangerschaftsverläufe

Dargestellt ist der Anteil von Geburten, Aborten, intrauterinen Fruchttoden (IUFT) und Schwangerschaftsabbrüchen (Abruption) im Patientinnenkollektiv (n=139) bezogen auf die Gesamtzahl der erhobenen Schwangerschaften (n=461).

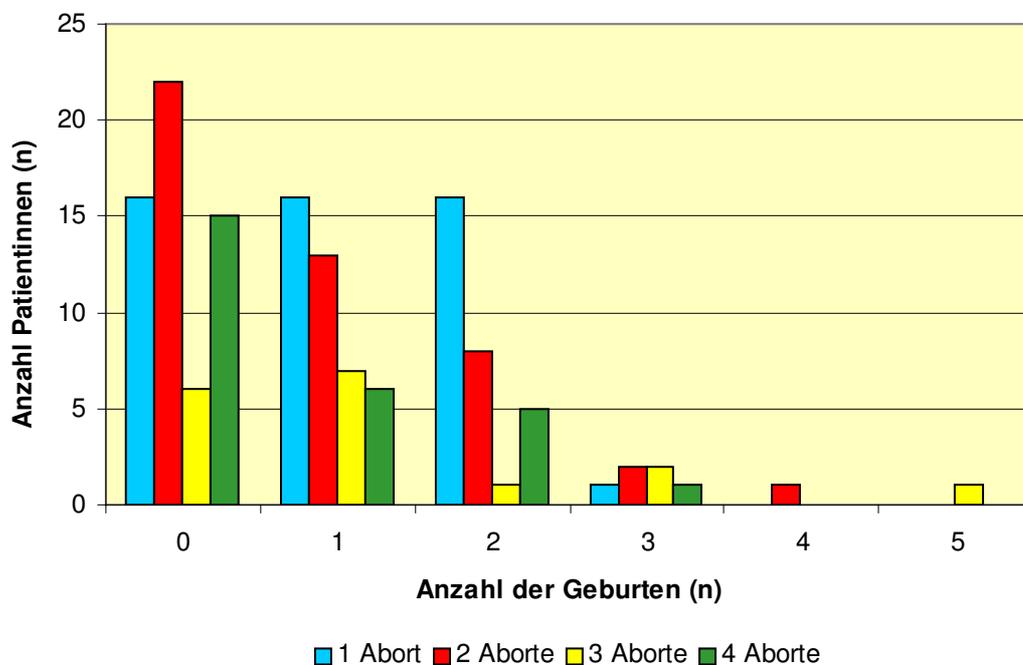
Insgesamt haben 80 der 139 (57,6%) Patientinnen lebende Kinder geboren. Die Geburtenzahl reicht von einer bis zu fünf Geburten. Der Median liegt bei einer Geburt. Im Mittelwert werden 0,9 Kinder pro Patientin geboren mit einer Standardabweichung von $\pm 1,0$ Geburt.

Keine Lebendgeburt neben den Aborten weisen 59 der 139 (42,4%) Patientinnen auf. Eine Lebendgeburt zeigen 42 der 80 (30,2%) Patientinnen. Zwei Lebendgeburten ereigneten sich bei 30 (21,6%) Patientinnen und drei und mehrere Geburten bei acht (5,8%) Patientinnen (Tabelle 4.2 bzw. Abbildung 4.7).

Tabelle 4.2 Aborte- und Geburtenverteilung

Dargestellt sind die Häufigkeiten (absolute Zahlen) von Aborten und Geburten und deren Kombinationen im Abortpatientinnen-Kollektiv (n=139).

Geburtenanzahl	1 Abort	2 Aborte	3 Aborte	4-10 Aborte	Gesamt
0	16	22	6	15	59
1	16	13	7	6	42
2	16	8	1	5	30
3	1	2	2	1	6
4	0	1	0	0	1
5	0	0	1	0	1
Gesamt	49	46	17	18	139

**Abbildung 4.7 Aborte- und Geburtenverteilung**

Dargestellt sind die Kombinationen aus einem (blau), zwei (rot), drei (gelb), vier (grün) Aborten bezogen auf die Geburtenzahl (n=1-5) pro Patientin im Patientinnenkollektiv (n=139).

4.2 Verteilung thrombophiler Diathesen

Thrombophile Diathesen werden bei 100 von 139 (71,9 %) Abortpatientinnen nachgewiesen. Bei 83 (59,7%) Patientinnen werden thrombophile Risikofaktoren und bei 17 (12,2%) Patientinnen autoimmunologische Auffälligkeiten (APS) diagnostiziert. Bei 39 (28,0%) Patientinnen kann kein Defekt nachgewiesen werden, wie in folgender Abbildung 4.8 dargestellt.

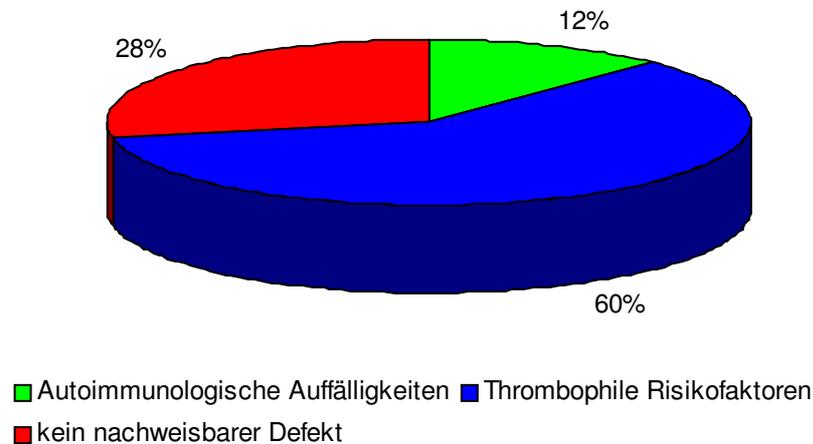


Abbildung 4.8 Nachweis thrombophiler Diathesen

Dargestellt ist der Nachweis thrombophiler Diathesen im Patientinnenkollektiv (n=139) unterteilt in thrombophile Risikofaktoren, autoimmunologische Auffälligkeiten oder keinen nachweisbaren Defekt.

In der Kontrollgruppe erfolgt bei 38 der 70 (54,3%) Frauen der Nachweis thrombophiler Risikofaktoren. Bei 32 (45,7%) der Frauen wird kein Defekt gefunden.

Einzeldefekte zeigen 84 von 139 (61,8%) Patientinnen und 34 von 70 (48,6%) Kontrollen. Doppeldefekte liegen bei 16 der 139 (11,5%) Patientinnen und vier der 70 (5,7%) Kontrollen vor.

aPC-Resistenz/ FVL-Mutation

APC-Resistenz mit FVL-Mutation wird bei 35 der 139 (25,2%) Patientinnen und bei vier der 70 (5,7%) der Kontrollen nachgewiesen. MTHFR-Polymorphismus (C677T) zeigen zusätzlich 15 der 35 FVL-Patientinnen und zwei der vier Kontrollen (Tabelle 4.3).

Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)

Heterozygoten Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) zeigen vier der 139 Patientinnen und zwei Kontrollen (Tabelle 4.5). Bei einer der vier Patientinnen und zwei Kontrollen liegt zusätzlich ein MTHFR-Polymorphismus (C677T) vor (Tabelle 4.3).

MTHFR-Polymorphismus (C677T)

MTHFR-Polymorphismus (C677T) haben 53 von 139 (38,1%) Patientinnen. FVL-Mutation zeigen zusätzlich 15 der 53 (28,3%) MTHFR-Polymorphismus (C677T) tragenden Patientinnen. Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) liegt zusätzlich bei einer der 53 Patientinnen vor. Im Kontrollkollektiv erfolgt bei 36 (51,4%) Frauen der Nachweis MTHFR-Polymorphismus (C677T). Davon liegt bei zwei Frauen zusätzlich eine FVL-Mutation und bei weiteren zwei Frauen ein Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) vor (Tabelle 4.3).

Kombinierte Defekte

Bei 16 (11,5%) Patientinnen und vier (5,7%) Kontrollen wird ein Mehrfachdefekt nachgewiesen. Die Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) liegt bei 15 Patientinnen und zwei Kontrollen vor (Tabelle 4.3).

Eine Patientin und zwei Kontrollen haben einen MTHFR- und Prothrombin-Polymorphismus (Doppeldefekt 2).

Sonstige Defekte

Antithrombin-Mangel haben zwei der 139 Patientinnen. Bei zwei der 139 Patientinnen liegt Protein-S-Mangel und bei weiteren zwei Patientinnen Faktor-XII-Mangel vor. Eine Patientin zeigt Plasminogen-Mangel. In der Kontrollgruppe findet sich keine dieser thrombophilen Störungen. Protein-C-Mangel wird weder im Patientinnen- noch im Kontrollkollektiv nachgewiesen.

Antiphospholipidsyndrom

Ein APS wird bei 17 der 139 (12,2%) Patientinnen und bei keiner der Kontrollen nachgewiesen (Tabelle 4.3). Ein primäres APS liegt bei 16 der 17 Patientinnen vor, während das sekundäre APS bei einer Patientin mit systemischen Lupus erythematodes (SLE) zu finden ist.

Der Nachweis thrombophiler Störungen im Kollektiv der 139 Abortpatientinnen und 70 Kontrollen ist mit Berücksichtigung kombinierter Defekte in Tabelle 4.3 und Abbildung 4.9 und ohne Berücksichtigung kombinierter Defekte in Tabelle 4.4 bzw. Abbildung 4.10 dargestellt.

Tabelle 4.3 Verteilung thrombophiler Diathesen im Abortpatientinnen- und Kontrollkollektiv mit Berücksichtigung kombinierter Defekte

Anzahl und Anteil der Patientinnen (n=139) und Kontrollen (n=70), die positiv für einen Defekt getestet wurden, bezogen auf das jeweilige Gesamtkollektiv, sind in der Tabelle dargestellt. Es werden folgende thrombophile Diathesen (Diagnosen) unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T), Doppeldefekt 1, Doppeldefekt 2, Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII-Mangel, Plasminogen-Mangel, Antiphospholipidsyndrom und ohne nachweisbaren Defekt. Die Doppeldefekte unterscheiden sich in der Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Diagnosen	Abortpatientinnen		Kontrollen	
	n	%	n	%
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	20	14,4	2	2,9
Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)	3	2,2	0	0
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	37	26,6	32	45,7
Doppeldefekt 1 (aPCR+MTHFR)	15	10,8	2	2,9
Doppeldefekt 2 (MTHFR+PTm)	1	0,7	2	2,9
Antithrombin-Mangel	2	1,4	0	0
Protein-S-Mangel	2	1,4	0	0
Faktor-XII-Mangel	2	1,4	0	0
Plasminogen-Mangel	1	0,7	0	0
Antiphospholipidsyndrom	17	12,2	0	0
Ohne nachweisbaren Defekt	39	28,0	32	45,7

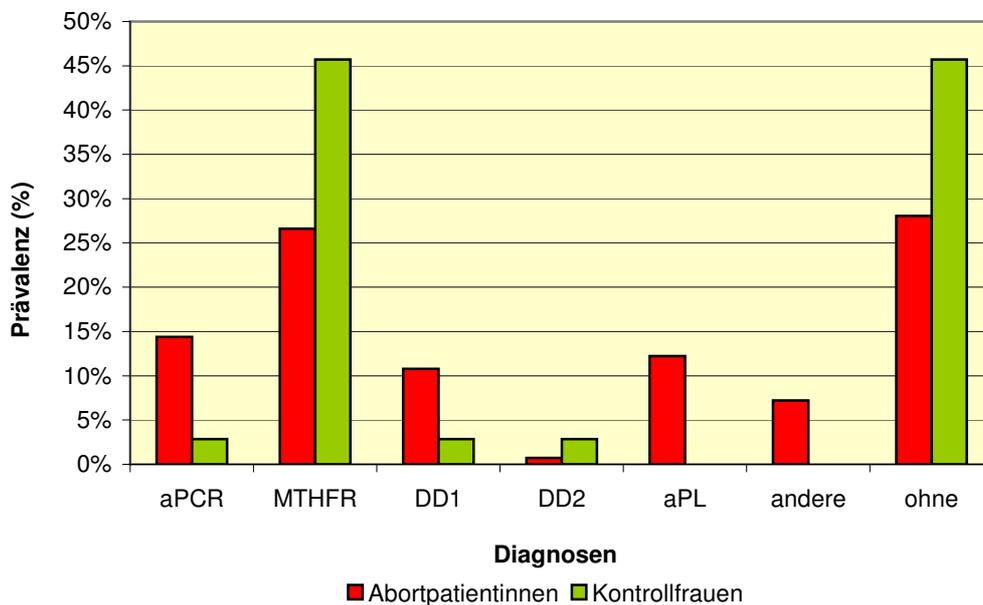


Abbildung 4.9 Verteilung thrombophiler Diathesen im Abortpatientinnen- und Kontrollkollektiv mit Berücksichtigung kombinierter Defekte

Dargestellt ist die Verteilung der thrombophilen Störungen im Abortkollektiv (n=139) und Kontrollkollektiv (n=70). Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antiphospholipidsyndrom (aPL), andere Defekte (andere), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in der Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2). Die anderen Störungen beziehen sich auf Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII- und Plasminogen-Mangel.

Tabelle 4.4 Verteilung thrombophiler Diathesen im Abortpatientinnen- und Kontrollkollektiv ohne Berücksichtigung kombinierter Defekte

Dargestellt ist die Verteilung thrombophiler Diathesen im Abortpatientinnenkollektiv (n=139) bzw. Kontrollkollektiv (n=70) ohne Berücksichtigung der kombinierten Defekte (DD1 und DD2). Die Häufigkeiten einzelner thrombophiler Diathesen, aus denen sich die kombinierten Defekte bilden, werden zu den entsprechenden Gruppen addiert. Bei Bildung der Summe der Prozente ergibt sich aufgrund mehrfacher Zählung der Patientinnen mit Doppeldefekten ein Prozentsatz größer 100%. An thrombophilen Diathesen (Diagnosen) werden unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation, MTHFR-Polymorphismus (C677T), Antiphospholipidsyndrom, andere Defekte, ohne nachweisbaren Defekt. Die anderen Störungen beziehen sich auf Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII- und Plasminogen-Mangel.

Diagnosen	Patientinnen		Kontrollen	
	n	%	n	%
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	35	25,2	4	5,7
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	53	38,1	36	51,4
Antiphospholipidsyndrom	17	12,2	0	0
Andere Defekte	11	7,9	2	2,9
Ohne nachweisbaren Defekt	39	28,0	32	45,7

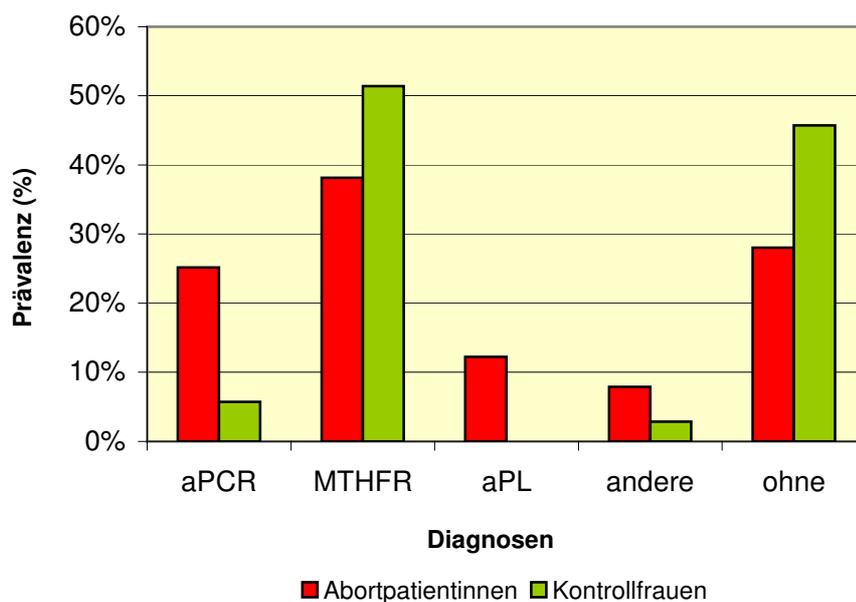


Abbildung 4.10 Verteilung thrombophiler Diathesen im Abortpatientinnen- und Kontrollkollektiv ohne Berücksichtigung kombinierter Defekte

Dargestellt ist die Verteilung thrombophiler Diathesen im Abortpatientinnen (n=139)- bzw. Kontrollkollektiv (n=70) ohne Berücksichtigung kombinierter Defekte (DD1 und DD2). Die Häufigkeiten einzelner thrombophiler Diathesen, aus denen sich die kombinierten Defekte bilden, werden zu den entsprechenden Gruppen addiert. Bei Bildung der Summe der Prozente ergibt sich aufgrund mehrfacher Zählung der Patientinnen mit Doppeldefekten ein Prozentsatz größer 100%. An thrombophilen Diathesen werden unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Antiphospholipidsyndrom (aPL), andere Defekte (andere), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die anderen Störungen beziehen sich auf Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII- und Plasminogen-Mangel.

Heterozygote/ homozygote Ausprägung der Gendefekte

Die im folgenden dargestellte Tabelle 4.5 zeigt den Nachweis heterozygoter und homozygoter Defekte im Abortpatientinnen- und Kontrollkollektiv. Die Verteilung heterozygoter Genmutationen im Kollektiv der Patientinnen und Kontrollen wird aus Abbildung 4.11 ersichtlich.

Tabelle 4.5 Heterozygote/ homozygote Defekte

Dargestellt ist die Einteilung der Genmutationen in heterozygote und homozygote Defekte bei Abortpatientinnen (n=139) und Kontrollen (n=70). Die Häufigkeiten sind absolute Zahlen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Diagnose	Abortpatientinnen		Kontrollen	
	heterozygot	homozygot	heterozygot	homozygot
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	20	0	2	0
Prothrombin-Polymorphismus	3	0	0	0
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	27	10	28	4
DD1 (aPCR+MTHFR)	14	1	2	0
DD2 (MTHFR+PTm)	1	0	2	0

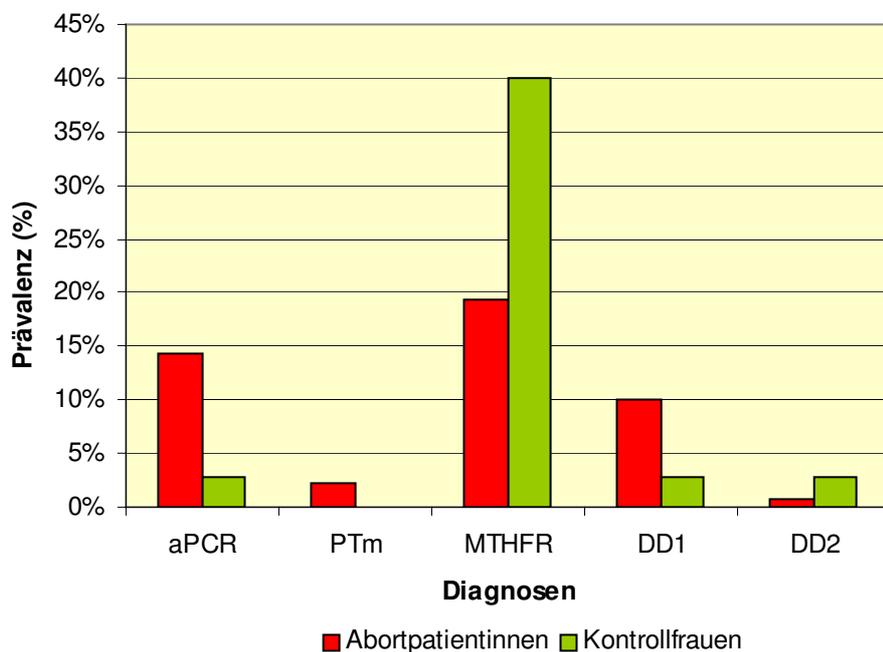


Abbildung 4.11 Heterozygote Genmutationen bei Patientinnen und Kontrollen

Dargestellt ist die Verteilung heterozygoter Defekte bei Abortpatientinnen (n=139) und Kontrollen (n=70). Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Der Nachweis heterozygoter FVL-Mutation erfolgt bei 34 der 139 (24,5%) Patientinnen und der homozygoter Mutation bei einer Patientin (0,7%). Die vier Kontrollen sind alle heterozygote Träger (Abbildung 4.12).

Heterozygoter MTHFR-Polymorphismus (C677T) findet sich bei 42 der 139 (30,2%) der Patientinnen und bei 32 der 70 (45,7%) Kontrollen.

Homozygoter MTHFR-Polymorphismus (C677T) liegt bei elf der 139 (7,9%) Patientinnen und vier der 70 (5,7%) Kontrollen vor (Abbildung 4.12).

Ein erhöhter Homocysteinwert wird in zwei Fällen der homozygoten Gruppe der Patientinnen bestimmt. Alle anderen Homocysteinwerte liegen im Referenzbereich (<15µmol/l).

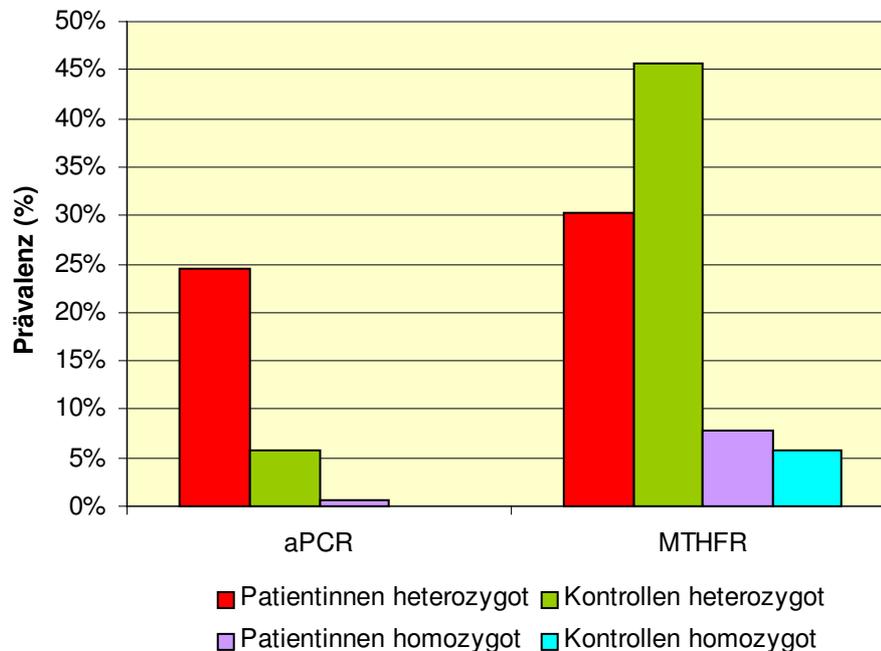


Abbildung 4.12 Hetero-/ homozygote Ausprägung der FVL-Mutation und des MTHFR-Polymorphismus (C677T)

Dargestellt ist der Anteil der Patientinnen und Kontrollen mit hetero-/ homozygoter Ausprägung der FVL-Mutation (aPCR) und des MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR) bezogen auf das Patientinnen (n=139)- bzw. Kontrollkollektiv (n=70).

4.3 Abort- und Geburtenverteilung im Hinblick auf die Diagnosen

Die Verteilung thrombophiler Diathesen im Kollektiv der Abortpatientinnen, die einen oder mehrere Aborte erlitten haben, zeigen Tabelle 4.6 bzw. Abbildung 4.13.

Tabelle 4.6 Anzahl der Patientinnen mit einem bis zu zehn Aborten im Bezug zu thrombophilen Diathesen

Dargestellt ist die Verteilung der Patientinnen (n=139), die einen oder bis zu zehn Aborten erlitten haben, bezogen auf die nachgewiesenen thrombophilen Störungen. Die Häufigkeiten sind absolute Zahlen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII-Mangel, Plasminogen-Mangel, Antiphospholipidsyndrom, ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Diagnosen	1 Abort	2 Aborte	3 Aborte	4-10 Aborte
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	10	6	2	2
Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)	0	2	0	1
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	14	10	5	7
DD1 (aPCR+MTHFR)	6	4	2	3
DD2 (MTHFR+PTm)	0	0	0	1
Antithrombin-Mangel	1	0	0	1
Protein-S-Mangel	1	1	0	0
Faktor-XII-Mangel	1	0	0	1
Plasminogen-Mangel	1	0	0	0
Antiphospholipidsyndrom	3	6	3	5
Ohne nachweisbaren Defekt	12	17	5	5

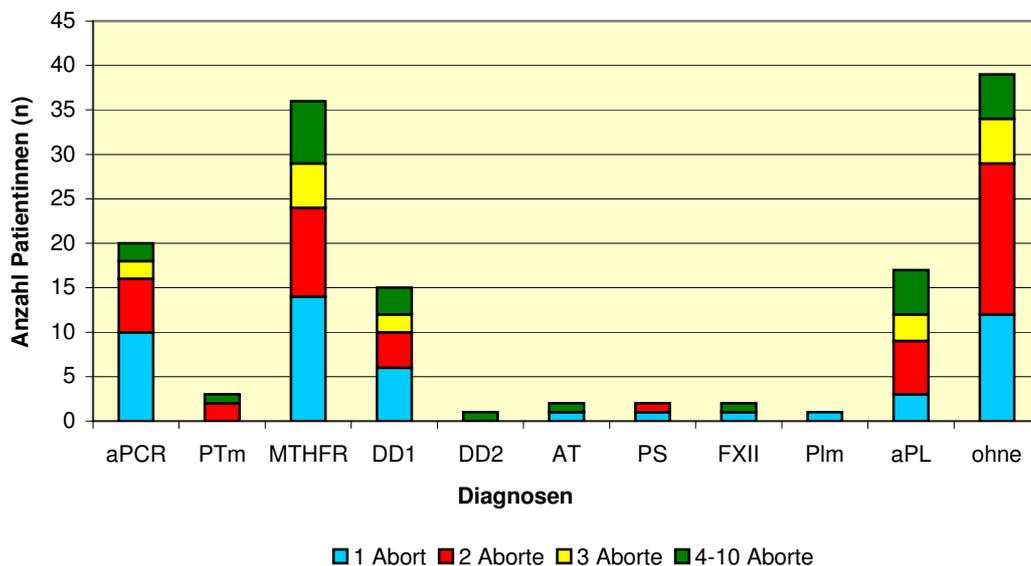


Abbildung 4.13 Anzahl der Patientinnen mit einem bis zu zehn Aborten im Bezug zu thrombophilen Diathesen

Dargestellt ist die Verteilung der Patientinnen (n=139), die einen oder bis zu zehn Aborten erlitten haben, bezogen auf die nachgewiesenen thrombophilen Störungen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII-Mangel, Plasminogen-Mangel, Antiphospholipidsyndrom, ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Die Einteilung der Patientinnen in einmalig oder rezidivierend abortierend bezogen auf die nachweisbaren thrombophilen Störungen ergibt, dass bei Vorliegen eines APS häufig Mehrfachaborte eintreten.

Für die weiteren Störungen lässt sich keine Tendenz zu einmaligen oder rezidivierenden Aborten finden (Tabelle 4.7 bzw. Abbildung 4.14).

Tabelle 4.7 Nicht rezidivierende oder rezidivierende Aborte

Dargestellt ist die Verteilung der Patientinnen (n=139) mit einem oder mehreren Aborten bezogen auf die nachgewiesenen thrombophilen Störungen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII-Mangel, Plasminogen-Mangel, Antiphospholipidsyndrom, ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Diagnosen	1 Abort		>1 Abort	
	n	%	n	%
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	10	7,2	10	7,2
Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)	0	0	3	2,2
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	14	10,1	22	15,8
DD1 (aPCR+MTHFR)	6	4,3	9	6,5
DD2 (MTHFR+PTm)	0	0	1	0,7
Antithrombin-Mangel	1	0,7	1	0,7
Protein-S-Mangel	1	0,7	1	0,7
Faktor-XII-Mangel	1	0,7	1	0,7
Plasminogen-Mangel	1	0,7	0	0
Antiphospholipidsyndrom	3	2,2	14	10,1
Ohne nachweisbaren Defekt	12	8,6	27	19,4

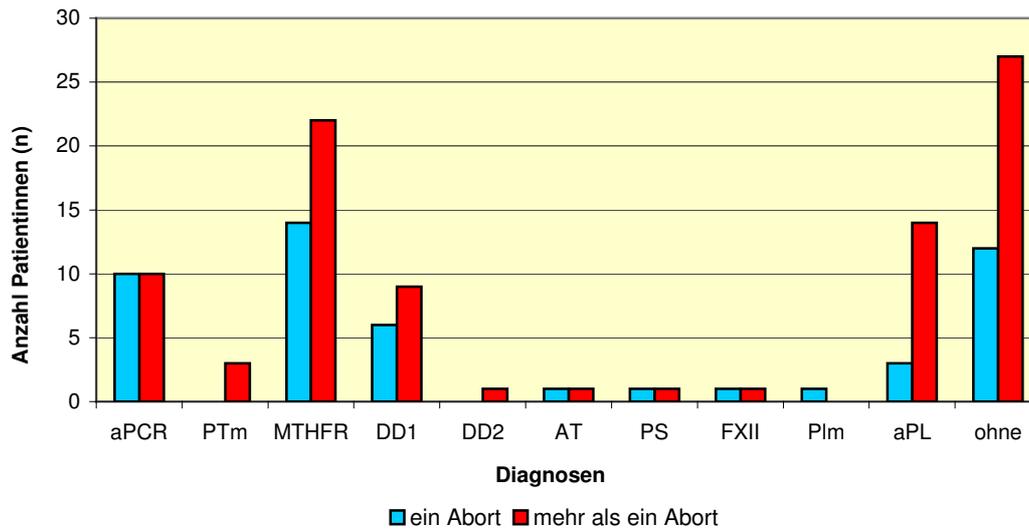


Abbildung 4.14 Nicht rezidivierende oder rezidivierende Aborte

Dargestellt ist die Verteilung der Patientinnen (n=139) mit einem oder mehreren Aborten bezogen auf die nachgewiesenen thrombophilen Störungen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antithrombin-Mangel (AT), Protein-S-Mangel (PS), Faktor-XII-Mangel (FXII), Plasminogen-Mangel (Plm), Antiphospholipidsyndrom (aPL), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Die Verteilung der 189 Frühaborte (bis zur 12. SSW) und 40 Spätaborte (bis zur 23. SSW) auf die Diagnosen ergibt keine Tendenz einzelner Störungen zu bestimmten Zeitpunkten der Aborte, obwohl die Mehrheit der Aborte im ersten Trimester erfolgt (Tabelle 4.8 bzw. Abbildung 4.15).

Tabelle 4.8 Einteilung in Früh- und Spätaborte bezüglich Diagnosen

Dargestellt ist die Verteilung der Früh- und Spätaborte auf die thrombophilen Diathesen im Patientinnenkollektiv (n=139). Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII-Mangel, Plasminogen-Mangel, Antiphospholipidsyndrom, ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Diagnosen	Frühabort	Spätabort	Unbekannt	Gesamt
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	24	3	9	36
Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)	2	4	2	8
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	66	12	13	91
DD1 (aPCR+MTHFR)	21	4	8	33
DD2 (MTHFR+PTm)	4	2	0	6
Antithrombin-Mangel	5	0	0	5
Protein-S-Mangel	1	0	2	3
Faktor-XII-Mangel	1	0	4	5
Plasminogen-Mangel	0	0	1	1
Antiphospholipidsyndrom	28	7	11	46
Ohne nachweisbaren Defekt	37	8	37	82

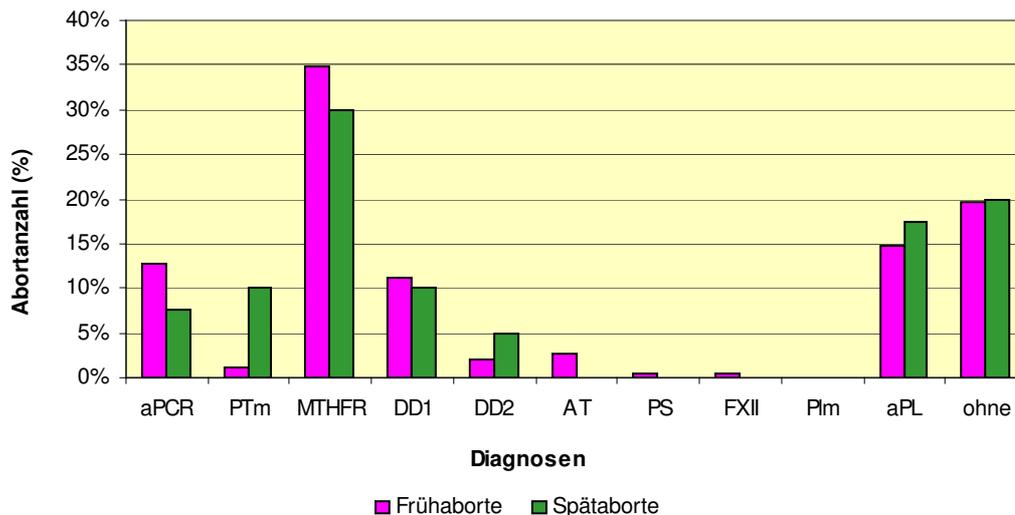


Abbildung 4.15 Einteilung in Früh- und Spätaborte bezüglich Diagnosen

Dargestellt ist die Verteilung der Früh- und Spätaborte (%) auf die thrombophilen Diathesen im Patientinnenkollektiv (n=139). Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antithrombin-Mangel (AT), Protein-S-Mangel (PS), Faktor-XII-Mangel (FXII), Plasminogen-Mangel (Plm), Antiphospholipidsyndrom (aPL), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

4.4 Thrombosevorbelastung im Bezug auf die Diagnosen

Eigene Thromboseanamnese

Thromboembolische Ereignisse vor Eintreten ihres ersten Abortes zeigen 19 der 139 (13,7%) Abortpatientinnen. Das Alter bei Erstmanifestation liegt bei einem Median von 24 Jahren und Mittelwert von 24,5 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 5,8$. Die Altersspanne reicht von 17 bis 35 Jahren (Abbildung 4.16).

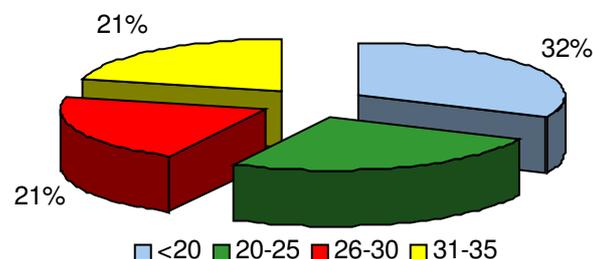


Abbildung 4.16 Altersverteilung der Patientinnen mit Thrombosevorgeschichte

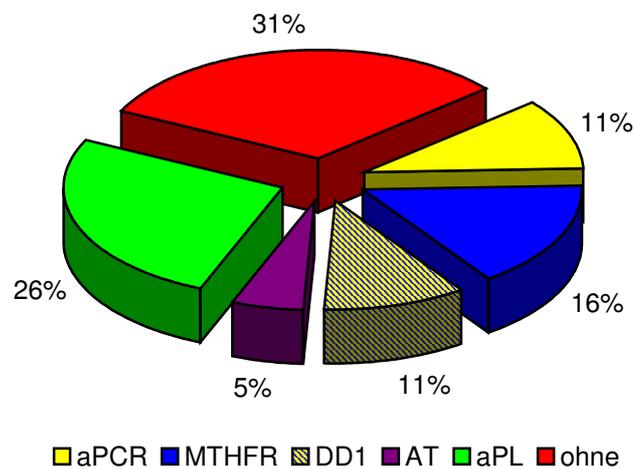
Dargestellt ist die Altersverteilung (in Prozent) der Patientinnen (n=19) zum Zeitpunkt der Erstmanifestation eines thromboembolischen Ereignisses vor Eintreten des ersten Abortes.

Die Verteilung der Häufigkeit des Vorliegens der einzelnen thrombophilen Diathesen bei den Patientinnen mit thromboembolischen Ereignissen vor dem ersten Abortgeschehen wird in der Tabelle 4.9 bzw. der Grafik 4.17 dargestellt.

Tabelle 4.9 Verteilung der Thrombosepatientinnen auf die Gerinnungsstörungen

Dargestellt sind Abortpatientinnen (n=19), die vor dem ersten Abortereignis eine thromboembolische Komplikation zeigten, und deren nachgewiesene Störungen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Antithrombin-Mangel (AT), Antiphospholipidsyndrom (aPL), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus aPC-Resistenz/ FVL-Mutation und MTHFR-Polymorphismus (C677T) (Doppeldefekt 1).

Diagnosen	Patientinnenanzahl (n=19)/ -anteil	
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	2	10,5%
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	3	15,8%
DD1 (aPCR+MTHFR)	2	10,5%
Antithrombin-Mangel	1	5,2%
Antiphospholipidsyndrom	5	26,3%
Ohne nachweisbaren Defekt	6	31,5%

**Abbildung 4.17 Zuordnung der Thrombosepatientinnen zu Gerinnungsstörungen**

Dargestellt ist der Prozentanteil der Abortpatientinnen (n=19), die vor dem ersten Abortereignis eine thromboembolische Komplikation zeigten, und die Verteilung derer nachgewiesenen Störungen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Antithrombin-Mangel (AT), Antiphospholipidsyndrom (aPL), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Der Doppeldefekt setzt sich zusammen aus Kombination von MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1).

Der Vergleich zwischen dem gesamten Abortpatientinnenkollektiv (n=139) und demselben Kollektiv ohne die 19 vorbelasteten Patientinnen (n=120) zeigt, dass durch Belassen der Patientinnen mit thromboembolischer Vorgeschichte (Tabelle 4.10) in der Studie die Ergebnisse nicht verfälscht werden (Abbildung 4.18). Der Ausschluss der Patientinnen ergibt keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Nachweises thrombophiler Störungen.

Tabelle 4.10 Häufigkeit thrombophiler Diathesen im Patientinnen-Kollektiv (n=120) ohne thromboembolisch vorbelastete Patientinnen (n=19)

Dargestellt werden die Häufigkeiten thrombophiler Störungen im Kollektiv der Abortpatientinnen (n=120) ohne die 19 Frauen mit thromboembolischer Vorgeschichte vor Eintreten der ersten Abortes. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antiphospholipidsyndrom (aPL), andere Defekte (andere), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus aPC-Resistenz/ FVL-Mutation und MTHFR-Polymorphismus (C677T) (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm) (Doppeldefekt 2). Die anderen Störungen beziehen sich auf Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII- und Plasminogen-Mangel.

Diagnosen	Patientinnen (n)
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	18
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	34
DD1 (aPCR+MTHFR)	13
DD2 (MTHFR+PTm)	1
Antiphospholipidsyndrom	12
Andere Defekte	9
Ohne nachweisbaren Defekt	33

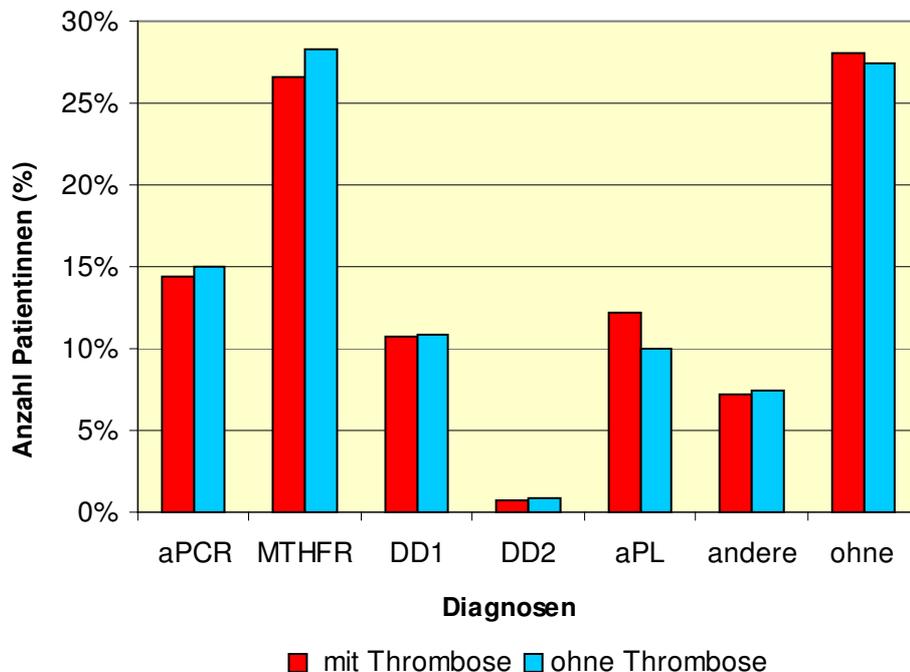


Abbildung 4.18 Anteil thrombophiler Diathesen im Patientinnenkollektiv (n=139) verglichen mit dem Kollektiv ohne thromboembolisch vorbelastete Patientinnen (n=120)

Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antiphospholipidsyndrom (aPL), andere Defekte (andere), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2). Die anderen Störungen beziehen sich auf Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Antithrombin-, Protein-S-, Faktor-XII- und Plasminogen-Mangel.

Familiäre Thromboseneigung

Familiär gehäuft auftretende thromboembolische Ereignisse liegen bei 46 der 139 (33,0%) Patientinnen vor. Fünf der 46 (10,9%) Patientinnen zeigen zusätzlich thromboembolische Ereignisse vor Eintritt des ersten Abortes.

41 von 46 Patientinnen sind selbst nicht erkrankt und werden im Rahmen der Familienuntersuchung diagnostiziert.

Eine positive Familienanamnese verteilt sich auf die thrombophilen Defekte wie in der Tabelle 4.11 und in der Abbildung 4.19 dargestellt.

Tabelle 4.11 Familiäre Thrombosevorbelastung

Dargestellt ist die Anzahl der Abortpatientinnen mit familiärer Thromboseneigung (n=46) und zusätzlich eigener Thrombosevorgeschichte im Hinblick auf die Gerinnungsstörungen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Faktor-XII-Mangel (FXII), Antiphospholipidsyndrom (aPL), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Diagnosen	Patientinnen mit	
	familiärer Thrombosevorbelastung	zusätzlicher eigener Thrombosevorbelastung
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	7	1
Prothrombin-Polymorphismus	3	0
MTHFR-Polymorphismus	12	1
DD1 (aPCR+MTHFR)	7	1
Faktor-XII-Mangel	2	0
Antiphospholipidsyndrom	4	0
Ohne nachweisbaren Defekt	11	2

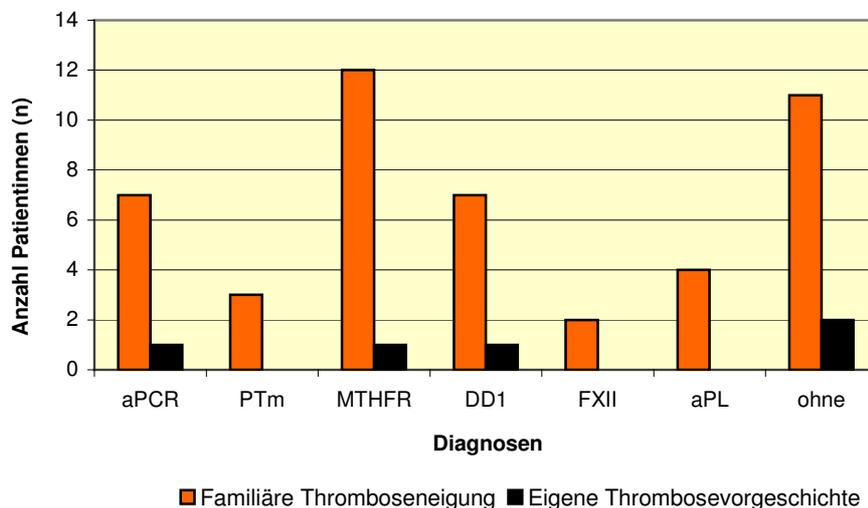


Abbildung 4.19 Familiäre Thrombosevorbelastung

Dargestellt ist die Anzahl der Abortpatientinnen mit familiärer Thromboseneigung und zusätzlich eigener Thrombosevorgeschichte im Hinblick auf die Gerinnungsstörungen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Faktor-XII-Mangel (FXII), Antiphospholipidsyndrom (aPL), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2).

Eigene- und familiäre Thrombosevorbelastung

Positive familiäre- oder eigene Thromboseanamnese findet sich bei 60 der 139 (43,2%) Abortpatientinnen. Von diesen 60 Patientinnen zeigen 41 Patientinnen eine familiäre Thrombosevorbelastung, 14 Patientinnen eine Vorgeschichte thromboembolischer Ereignisse und fünf Patientinnen weisen beides auf. Ohne nachweisbare Gerinnungsstörung bleiben trotz dieser thrombophilen Vorbelastung 15 von 60 (25%) Patientinnen. Die bei den übrigen 45 Patientinnen nachgewiesenen Defekte sind in Tabelle 4.12 aufgelistet.

Tabelle 4.12 Patientinnen mit eigener und familiärer Thromboseneigung

Dargestellt sind die Patientinnen, die sowohl eine eigene und/oder familiäre Thromboseneigung haben, bezogen auf die in diesem Kollektiv von 60 Abortpatientinnen nachgewiesenen Diagnosen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Antithrombin-Mangel (AT), Faktor-XII-Mangel (FXII), Antiphospholipidsyndrom (aPL), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus aPC-Resistenz/ FVL-Mutation und MTHFR-Polymorphismus (C677T) (Doppeldefekt 1).

Diagnosen	Anzahl Patientinnen (n=60)
aPC-Resistenz/ FVL-Mutation	8
Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)	3
MTHFR-Polymorphismus (C677T)	14
DD1 (aPCR+MTHFR)	8
Antithrombin-Mangel	1
Faktor-XII-Mangel	2
Antiphospholipidsyndrom	9
Ohne nachweisbaren Defekt	15

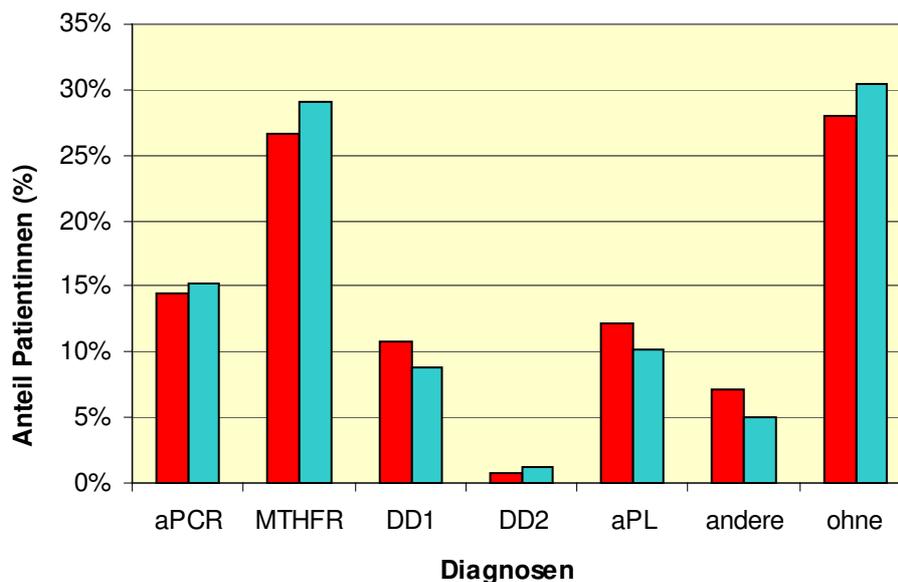
Die Gegenüberstellung der Abortpatientinnen-Kollektive mit bzw. ohne Einbeziehung der Patientinnen (n=60) mit positiver thromboembolischer Eigen- oder Familienanamnese ist in Tabelle 4.13 und Abbildung 4.20 dargestellt.

Der Nachweis thrombophiler Diathesen erfolgt im Abortpatientinnen-Kollektiv nach Ausschluss der 60 eigen oder familiär vorbelasteten Patientinnen mit einem Anteil von 69,6%. Ohne Ausschluss der 60 Patientinnen beträgt der Anteil 71,9%.

Tabelle 4.13 Gesamtkollektiv mit (n=139) bzw. ohne (n=79) Einbeziehung der 60 Patientinnen mit thromboembolischer Vorbelastung

Dargestellt ist die Häufigkeit von Abortpatientinnen mit bzw. ohne thromboembolische, eigene oder familiäre Vorbelastung bezogen auf die thrombophilen Diathesen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antiphospholipidsyndrom (aPL), andere Defekte (andere), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2). Die anderen Störungen beziehen sich auf Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (PTm), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII- und Plasminogen-Mangel.

Diagnosen	Abortpatientinnenkollektiv	
	ohne Ausschluss thrombotisch	mit Ausschluss thrombotisch
	vorbelasteter Patientinnen	vorbelasteter Patientinnen
aPC-Resistenz/FVL-Mutation	20	12
MTHFR-Polymorphismus	37	23
DD1 (aPCR+MTHFR)	15	7
DD2 (MTHFR+PTm)	1	1
Antiphospholipidsyndrom	17	8
Andere Defekte	10	4
Ohne nachweisbaren Defekt	39	24



- Gesamtkollektiv Abortpatientinnen (n=139)
- Abortpatientinnen ohne familiäre oder/und eigene Thrombosevorbelastung (n=79)

Abbildung 4.20 Gesamtkollektiv mit bzw. ohne thromboembolische Vorbelastung

Dargestellt ist der Vergleich des Gesamtkollektiv von Abortpatientinnen mit (n=139) bzw. ohne (n=79) thromboembolische eigene oder familiäre Vorbelastung bezogen auf die thrombophilen Diathesen. Es werden folgende thrombophile Diathesen unterschieden: aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (aPCR), MTHFR-Polymorphismus (C677T) (MTHFR), Doppeldefekt 1 (DD1), Doppeldefekt 2 (DD2), Antiphospholipidsyndrom (aPL), andere Defekte (andere), ohne nachweisbaren Defekt (ohne). Die Doppeldefekte unterscheiden sich in Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation (Doppeldefekt 1) bzw. MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) (Doppeldefekt 2). Die anderen Störungen beziehen sich auf Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII- und Plasminogen-Mangel.

4.5 Sonstige Ätiologien für Aborte

Weitere ätiologische Faktoren, die als Zusatzfaktoren bei der Abortproblematik eine Rolle spielen können, lagen bei sechs der 139 Patientinnen vor. Diese den Abort betreffenden Faktoren stehen in unmittelbarer zeitlicher Beziehung zu den Aborten. Sie sind zum Teil vor den Abortgeschehen in Erscheinung getreten oder wurden unmittelbar danach diagnostiziert. An gynäkologischen Problemen lagen bei zwei Patientinnen mit aPC-Resistenz/ FVL-Mutation und bei einer Patientin ohne Diagnose ein Uterusseptum vor. Ein Gestationsdiabetes wurde bei zwei von 139 Patientinnen ohne Gerinnungsstörung festgestellt. Eine Patientin zeigt zusätzlich zu einem Mehrfachdefekt (MTHFR-Polymorphismus (C677T) und FVL-Mutation) einen strukturell auffälligen Chromosomensatz mit einer balancierten Translokation. Dies ist von Bedeutung, da in Partnerschaften mit Translokationsträgern ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und Kinder mit unbalancierten Translokationen besteht, da es während der Meiose zu partiellen Mono- oder Trisomien kommen kann.

4.6 Statistische Auswertung

In die statistischen Untersuchungen werden die thrombophilen Diathesen MTHFR-Polymorphismus (C677T), aPC-Resistenz/ FVL-Mutation, Antithrombin-Mangel, Protein-S-Mangel, Antiphospholipidsyndrom, die kombinierten Defekte (DD1, DD2) und die Fälle ohne nachweisbare Diagnose mit einbezogen. Diese thrombophilen Diathesen werden im Hinblick auf ihre Prävalenz bei Abortpatientinnen und Kontrollen, im Vergleich der Kollektive ohne und mit den Patientinnen, die thrombotisch vorbelastet sind, sowie ihrer Beziehung zu den Aborten statistisch untersucht.

Keine statistisch gesicherten Aussagen lassen sich aufgrund geringer Fallzahlen zu den übrigen Defekten (Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Faktor-XII-Mangel, Plasminogen-Mangel) machen. Erwähnenswert ist immerhin, dass sie trotz ihrer teilweise sehr geringen Prävalenz in der Normalbevölkerung im Abortkollektiv zu finden sind.

Als Signifikanzniveau wird für alle Berechnungen mittels Chi-Quadrat-Test oder Fisher-Exact-Test 5% gewählt ($p < 0,05$).

Vergleich der Prävalenz thrombophiler Störungen mit Kontrollen

Die analysierten thrombophilen Diathesen finden sich im Abortpatientinnenkollektiv mit einer Häufigkeit von 71,9% verglichen mit 54,3% in der Kontrollgruppe. Der Vergleich dieser Gruppen mittels Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikant auffälligen p-Wert von 0,01 bei einer Odds Ratio (OR) von 2,2 (95% CI 1,2-3,9).

Die aPC-Resistenz mit heterozygoter FVL-Mutation ist bei den Patientinnen mit 24,5% und bei den Kontrollen mit 5,7% nachweisbar. Dieses zeigt einen hochsignifikanten Unterschied mittels Chi-Quadrat-Test bei einem p-Wert von $p < 0,001$ und OR von 5,5 (95% CI 1,9-16,3).

Antithrombin-Mangel liegt bei zwei der 139 (1,4%) Patientinnen vor. Der p-Wert von kleiner 0,01 weist trotz dieser geringen Fallzahl auf einen hochsignifikanten Zusammenhang hin.

Signifikante Bedeutung mit einem p-Wert von 0,02 findet sich auch bei Patientinnen mit Protein-S-Mangel. Der Anteil des Protein-S-Mangels im Patientinnen-Kollektiv beträgt 1,4%.

Der Nachweis des MTHFR-Polymorphismus (C677T) erfolgt mit 38,1% bei den Patientinnen und mit 51,4% bei den Kontrollen. Diese Zahlen liefern Hinweise darauf, dass der MTHFR-Polymorphismus (C677T) für ein erhöhtes Abortrisiko nicht verantwortlich ist. Der Anteil des homozygoten MTHFR-Polymorphismus (C677T) beträgt 7,9% im Abortpatientinnenkollektiv und 5,7% bei den Kontrollen. Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,6 und OR von 1,4 (95% CI 0,4-4,6) nichtsignifikant. Die heterozygote Mutation ist mit 30,2% im Kollektiv der Abortpatientinnen und mit 45,7% bei den Kontrollen zu finden. Der p-Wert von 0,027 lässt auf gegenläufig signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen schließen. Die Odds Ratio beträgt 0,5 bei einem 95% Konfidenzintervall von 0,28-0,93.

Kombinierte Defekte kommen mit einer Häufigkeit von 11,5% im Patientinnen-Kollektiv und mit 5,7% bei den Kontrollen vor. Dieser Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,2 und OR von 2,1 (95% CI 0,7-6,7) nichtsignifikant ausgeprägt.

Die Prävalenz des APS ist mit 12,2% bei den Patientinnen zu finden. Der p-Wert von 0,002 zeigt eine statistisch hochsignifikante Bedeutung.

Abortbeziehung zu thrombophilen Diathesen

Bezüglich der Beziehung zwischen thrombophilen Störungen und Aborten, hinsichtlich einfachen und rezidivierenden Aborten, lässt sich beim Vergleich kein signifikanter Unterschied finden ($p=0,67$).

Patientinnen mit einem Antiphospholipidsyndrom zeigen anhand der Prozentzahlen eine Tendenz zu rezidivierenden Aborten (64,8%), aber die Untersuchung mittels Fisher-Exact-Test bestätigte dieses nicht ($p=0,11$).

Obwohl der Nachweis von Frühaborten mit 82,5% deutlich höher ist als der von Spätaborten (17,5%), ergibt sich kein Hinweis darauf, dass thrombophile Defekte bevorzugt Frühaborte verursachen. Das Verhältnis thrombophiler Diathesen zu Früh- oder Spätaborten zeigt keinen Unterschied.

Abortpatientinnen ohne und mit eigener/ familiärer Thromboseanamnese

Der Vergleich der Verteilung thrombophiler Diathesen bei Patientinnen mit bzw. ohne thromboembolische Vorbelastung ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p=0,24$). Die Berechnung der prozentual auffälligen Werte des Antiphospholipidsyndroms mit dem Fisher-Exact-Test ist mit einem p-Wert von 0,06 nichtsignifikant.

Der Anteil thrombophiler Störungen im Abortpatientinnenkollektiv mit Ausschluss ($n=79$) bzw. ohne Ausschluss ($n=139$) der 60 thromboembolisch oder familiär vorbelasteten Patientinnen beträgt 69,6% vs. 71,9%. Die Verteilung einzelner thrombophiler Diathesen weist in beiden Kollektiven bei einem p-Wert von 0,71 keine signifikanten Unterschiede auf.

Dieses zeigt, dass der Ausschluss thromboembolisch vorbelasteter Patientinnen keine Unterschiede bezüglich der Häufigkeit thrombophiler Diathesen mit sich bringen würde.

5 DISKUSSION

Die Idee, Patientinnen mit idiopathischer Abortneigung hinsichtlich thrombophiler Diathesen zu untersuchen, entstand durch Beobachtung in der klinischen Praxis, dass FVL-Patientinnen gehäuft Aborte haben.

Daher stellte sich die Frage, wie häufig die FVL-Mutation und andere thrombophile Diathesen in Verbindung mit Abortneigung zu finden sind. Dazu wurden die im Kollektiv der Abortpatientinnen nachgewiesenen thrombophilen Störungen mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

5.1 Nachweis thrombophiler Diathesen bei Patientinnen und Kontrollen

In unserer Studie wurden thrombophile Diathesen bei 100 der 139 (71,9%) Frauen mit Abortleiden und bei 38 der 70 (54,3%) Kontrollpersonen (OR 2,2; 95% CI 1,2-3,9; $p=0,01$) nachgewiesen. In anderen Studien (Brenner et al. 1999; Sarig et al. 2002) lag die Prävalenz thrombophiler Störungen bei Frauen mit Spontanaborten zwischen 49 und 66%. Diese Werte weisen auf ein gehäuftes Auftreten von thrombophilen Störungen bei Patienten mit Aborten hin. Jedoch gibt es eine Reihe von Studien, die keine erhöhte Prävalenz thrombophiler Störungen im Abortpatientinnen-Kollektiv im Vergleich zur Kontrollgruppe fanden (Brenner, Blumenfeld 1997a; Carp et al. 2002; Kutteh et al. 1999).

Diskrepanzen in der Literatur finden sich auch hinsichtlich der Frage, ob Patientinnen mit nachgewiesener thrombophiler Störung eher zu Früh- oder Spätaborten neigen. In unserer Studie ereigneten sich die meisten Aborte in der 9. SSW mit einem Mittelwert von $10,4 \pm 3,2$ Schwangerschaftswochen (Abbildung 4.4). Diese Werte stimmen mit bekannter Vorstellung überein, dass die umbiliko-plazentare Zirkulation zwischen der 8. und 10. SSW zunimmt. In diesem Gestationsalter besteht erhöhte Vulnerabilität gegenüber prokoagulatorischen Veränderungen (Gris et al. 2004).

Obwohl sich die Mehrheit (82,5%) der Aborte in unserer Studie im ersten Trimester ereignete, ergeben sich keine Hinweise darauf, dass thrombophile Defekte bevorzugt Frühaborte verursachen. Das Verhältnis thrombophiler Diathesen zu Früh- oder Spätaborten zeigt keinen Unterschied.

Dies steht im Gegensatz zu Studien, die eine erhöhte Prävalenz thrombophiler Störungen bei Patientinnen mit Spätaborten belegten, auch wenn die Mehrheit der Aborte bei diesen Frauen ebenfalls im ersten Trimester auftrat (Grandone et al. 1997; Kutteh et al. 1999; Martinelli et al. 2000; Preston et al. 1996; Rai et al. 1996a; Rey et al. 2003; Reznikoff-Etievant et al. 2001; Tormene et al. 1999).

Die erhöhte Prävalenz von Spätaborten bei Frauen mit thrombophilen Polymorphismen verglichen mit denen ohne Mutation (28% vs. 14%; $p=0,007$) bestätigten auch Brenner und Kollegen (1999). Frühaborte ereigneten sich häufiger bei Patientinnen ohne thrombophile Polymorphismen (83% vs. 64%; $p=0,0004$). Mögliche Erklärung dafür ist, dass späte Schwangerschaftsverluste Thrombosen der plazentaren Zotten widerspiegeln können, auch bedingt durch erhöhte Konzentrationen einzelner Gerinnungsfaktoren gegen Ende der Schwangerschaft. Aborte im ersten Trimester dagegen sind häufiger auf andere Gründe, wie strukturelle und genetische Abnormalitäten, zurückzuführen (Alonso et al. 2002; Sarig et al. 2002).

5.1.1 aPC-Resistenz/ FVL-Mutation

Die FVL-Mutation wurde in unserer Studie häufiger im Kollektiv der Abortpatientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden (25,2% vs. 5,7%). Der Anteil von 5,7% FVL-Mutation in der Kontrollgruppe liegt verglichen mit dem Anteil von 3 bis 8% in der Bevölkerung Europas im erwarteten Bereich.

Eine homozygote Mutation trägt nur eine Patientin unserer Studie. Die übrigen 34 der 35 FVL-Patientinnen sind heterozygot, ebenso alle vier Kontrollen (Abbildung 4.12). Daher betrifft die Untersuchung des Zusammenhangs mit Aborten die heterozygote FVL-Mutation (24,5% vs. 5,7%).

In zahlreichen Fall-Kontroll-Studien (Brenner et al. 1997b; Brenner et al. 1999; Foka et al. 2000; Grandone et al. 1997; Reznikoff-Etievant et al. 2001; Ridker et al. 1998; Sarig et al. 2002; Souza et al. 1999; Tormene et al. 1999; Wramsby et al. 2000; Younis et al. 2000) und zwei Metaanalysen (Krabbendam et al. 2005; Rey et al. 2003) fanden sich hohe Prävalenzen der FVL-Mutation von bis zu 49% bei Frauen mit unerklärten Aborten verglichen mit bis zu 11% in der Kontrollgruppe. Dies entspricht den Ergebnissen unserer Studie, die ein häufigeres Auftreten von Aborten bei Schwangeren mit FVL-Mutation zeigten.

Die Odds Ratio von 5,5 (95% CI 1,9-16,3; $p < 0,001$) in unserer Studie steht mit weiteren Angaben einer 2-5fachen Risikoerhöhung für Aborte bei Vorliegen der FVL-Mutation in Einklang (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG, 2004).

Laut Brenner und Kollegen (1999) ist neben der heterozygoten auch die homozygote FVL-Mutation mit wiederkehrenden Aborten verbunden. Sie wiesen bei 32% israelischer Frauen mit Aborten und 10% der Kontrollen ohne Aborte eine FVL-Mutation nach (OR 4; 95% CI 1,8-8,8; $p < 0,001$). Bei 7% der Patientinnen und bei keiner der Kontrollen ergab sich ein homozygoter Defekt ($p = 0,012$). Eine andere Studie gab an, dass homozygote Mutationsträger für wiederkehrende Aborte ein 2fach höheres und für Totgeburten ein 5fach höheres Risiko haben als heterozygote Träger (Meinardi et al. 1999).

Patientinnen mit FVL-Mutation zeigen in unserer Studie keine erhöhte Abort-Prävalenz im ersten oder zweiten Trimester. Dieses bestätigten Younis und Kollegen (2000) in ihrer prospektiven Studie. Eine in den Jahren darauf folgende Metaanalyse über 31 Studien mit 2087 Frauen beschrieb eine Verbindung zwischen FVL-Mutation und zwei und mehreren Frühaborten (OR 2,1), Spätaborten (OR 7,8) und nicht wiederholten Spätaborten (OR 3,3) (Rey et al. 2003). Den signifikanten Zusammenhang zwischen FVL-Mutation und wiederholtem Abort vor der 10. SSW bekräftigte eine Studie über 260 Frauen mit zwei und mehreren Aborten. Es wurden 27 (10,3%) Patientinnen und 11 (4,6%) Kontrollen positiv getestet (Reznikoff-Etievant et al. 2001).

Andere Studien zeigten, dass FVL-Mutation mit keiner erhöhten Frequenz bei Frauen mit wiederkehrenden Aborten, insbesondere Frühaborten, gefunden wird (Balasch et al. 1997; Dizon-Townson et al. 1997a; Hashimoto et al. 1999; Kutteh et al. 1999; Lindqvist et al. 1999; Pauer et al. 1998; Preston et al. 1996). Zusammenfassend scheint es, dass FVL-Mutation mit idiopathischen Früh- und Spätaborten verbunden ist. Die Inkonsistenz der Ergebnisse zwischen den Studien kann durch Differenzen der Auswahlkriterien hinsichtlich Patientinnen und Kontrollen und der geringen Patientinnenanzahl verursacht sein.

Erworbene aPC-Resistenz

Es gibt Daten die belegen, dass erworbene aPC-Resistenz mit Früh- oder/ und Spätaborten in Zusammenhang steht (Dawood et al. 2003; Lindqvist et al. 2006; Rai et al. 2001).

In unserer Studie konnte keine erworbene aPC-Resistenz nachgewiesen werden. Alle Frauen mit pathologischer aPC-Ratio hatten eine FVL-Mutation.

Die Studie von Rai und Kollegen (2001) beschrieb eine signifikant häufigere erworbene aPC-Resistenz unter Frauen mit Frühaborten (8,8%; $p=0,02$) und denen mit Spätaborten (8,7%; $p=0,04$) verglichen mit den Kontrollen (3,3%). Im Gegensatz zur Häufigkeit der auf einer FVL-Mutation beruhenden aPC-Resistenz, die ähnlich unter Frauen mit Frühaborten (3,3%), mit Spätaborten (3,9%) und der Kontrollgruppe (4,0%) war. Daraus zogen die Untersucher den Schluss, dass erworbene, aber nicht kongenitale aPC-Resistenz (zurückzuführen auf FVL-Mutation) mit Früh- und Spätaborten verbunden ist.

Diese Resultate geben Anzeichen dafür, dass sich die Resistenz gegen aPC, die sich während der normalen Schwangerschaft entwickelt, bei Frauen mit FVL-Mutation oder bereits existierender erworbener aPC-Resistenz überlagern kann. Dadurch erhöht sich das Risiko für Aborte und andere thromboembolische Komplikationen.

5.1.2 Prothrombin-Polymorphismus (G20210A)

Die Prävalenz des Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) bei Frauen mit wiederholten Aborten (die Mehrheit im ersten Trimester) liegt bei 2 bis 11%, verglichen mit 0,8 bis 2% bei Frauen mit unkomplizierten Schwangerschaften (Foka et al. 2000; Pihusch et al. 2001; Raziel et al. 2001; Reznikoff-Etievant et al. 2001; Souza et al. 1999). Dies entspricht den Ergebnissen unserer Studie, wo der Nachweis des heterozygoten Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) bei vier von 139 (2,8%) Patientinnen und zwei von 70 (2,8%) Kontrollen erfolgte. Die geringen Fallzahlen lassen keine Aussage über die Bedeutung des Polymorphismus im Rahmen der Abortproblematik zu.

In der Metaanalyse von Rey et al. (2003) war der Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) mit 2-3fach erhöhtem Risiko für wiederholte Frühaborte und nicht-wiederholte Spätaborte verbunden.

Eine Assoziation des Polymorphismus zu Frühaborten bekräftigen auch Reznikoff-Etievant et al. (2001) und Pihusch et al. (2001). Letztere entdeckten den heterozygoten Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) häufiger bei 102 Patientinnen mit zwei und mehreren Frühaborten als bei 128 Kontrollen (6,7% vs. 0,8%; OR 8,5; 95% CI 1,0-71,7; $p=0,027$). Die signifikanten Ergebnisse für das erste Trimester können auf die Zusammensetzung der Studiengruppe zurückzuführen sein, während Studien zuvor eine relativ kleine Patientinnenzahl mit Frühaborten aufwiesen. Eine andere Studie belegte den heterozygoten Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) als Risikofaktor für Zweit- und Dritttrimesteraborte (Kupferminc et al. 2000).

Zahlreiche Fall-Kontroll-Studien fanden keine signifikante Assoziation zwischen Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) und fetalen Verlusten (Brenner et al. 1999; Carp et al. 2002; Dilley et al. 2002; Fatini et al. 2000; Hohlagschwandtner et al. 2003; Kutteh et al. 1999; Wramsby et al. 2000). Die kontroversen Ergebnisse, hinsichtlich der Rolle des Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) in der Abortproblematik, bestätigte auch Krabbendam (2005) in einem Review über elf Studien.

5.1.3 MTHFR-Polymorphismus (C677T)/ Hyperhomocysteinämie

In der Literatur finden sich zahlreiche widersprüchliche Berichte, die die Verbindung zwischen wiederkehrenden Aborten und MTHFR-Polymorphismus (C677T)/ Hyperhomocysteinämie betreffen. Hibbard war der erste Autor, der eine Assoziation zwischen Aborten und Veränderungen des Folsäure-Metabolismus beschrieb (1964). Eine Verbindung zwischen Hyperhomocysteinämie und unerklärten wiederholten Frühaborten wurde 1993 von Wouters et al. nachgewiesen. Die Ergebnisse der retrospektiven Studie von Quere et al. (1998) zeigten, dass Hyperhomocysteinämie eine Konsequenz der Interaktion zwischen primärem Gendefekt (MTHFR-(C677T)-Polymorphismus) und Ernährungszustand (Vitamin-B12-/ Folsäure-Mangel) ist.

Die Prävalenz des homozygoten MTHFR-Polymorphismus (C677T) liegt bei Frauen mit wiederholten Aborten zwischen 5 und 29% und im Kontrollkollektiv bei bis zu 16% (Foka et al. 2000; Kutteh et al. 1999). In unserer Studie finden sich unter 139 Abortpatientinnen 7,9% (11/139) und in der Kontrollgruppe 5,7% (4/70) homozygote Träger für das MTHFR-Gen (Abbildung 4.12).

Ein erhöhtes Abort-Risiko besteht nicht (OR 1,4; 95% CI 0,4-4,6; $p=0,6$). Andere Studien wiesen bei Vorliegen eines homozygoten MTHFR-Polymorphismus (C677T) eine Steigerung der Abort-Inzidenz auf das 1,4 bis 3,7fache nach (Nelen et al. 1997; Unfried et al. 2002).

Der Zusammenhang zwischen heterozygotem MTHFR-Polymorphismus (C677T) und wiederholten Aborten wurde 1999 von Lissak und Kollegen beschrieben. Sie betonten aber, dass weitere Studien nötig seien, um dieses zu bekräftigen. Im Jahre 2005 bestätigten Couto und Kollegen diese Verbindung. Die Prävalenz im Abortpatientinnen-Kollektiv lag bei 53,4% verglichen mit 29,5% in der Kontrollgruppe (Couto et al. 2005).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen einen gegenläufig signifikanten Unterschied zwischen heterozygotem MTHFR-Polymorphismus (C677T) und Aborten (OR 0,51; 95% CI 0,28-0,93; $p=0,027$). Der heterozygote MTHFR-Polymorphismus (C677T) spielt als Risikofaktor für die Entstehung von Aborten keine Rolle. Aufgrund der statistischen Zusammenhänge könnte angenommen werden, dass das Vorliegen eines heterozygoten MTHFR-Polymorphismus (C677T) sich als protektiver Faktor für Aborte darstellt. Für diese Hypothese findet sich aber keine stichhaltige wissenschaftliche und klinische Begründung. Insofern bleibt die Frage bestehen, ob es sich dabei nicht nur um einen rein statistischen Effekt handelt. Möglicherweise lassen sich für diese Hypothese bei eingehender Untersuchung schlüssige Zusammenhänge finden.

Weitere Studien sahen in der Hyperhomocysteinämie einen möglichen Grund für wiederholte Spontanaborte. Erhöhte Homocysteinwerte lagen bei 17 bis 27% der Frauen mit einem oder rezidivierenden Aborten vor, während in der Kontrollgruppe nur ein Anteil von 5 bis 16% nachgewiesen wurde. Die OR reichte von 3 bis 7 (Fatini et al. 2000; Gris et al. 2003; Nelen et al. 2000a).

In der Fall-Kontroll-Studie von Nelen et al. (2000a) wurden bei 123 Frauen, die zwei oder mehrere Aborte (<17. SSW) hatten und 104 gesunden Kontrollen die Homocysteinkonzentrationen im Plasma untersucht. Das Ergebnis belegte bei Vorliegen erhöhter Homocysteinwerte ein 3-4fach erhöhtes Risiko (OR 3,6; 95% CI 1,2-12,7) für wiederkehrende Frühaborte.

Kontrovers zu den vorherigen Ergebnissen gibt es Studien, die wiederholte Aborte und MTHFR-Polymorphismus (C677T)/ Hyperhomocysteinämie-Veränderung nicht miteinander verbinden (Brenner et al. 1999; Dilley et al.

2002; Gris et al. 1999; Hohlagschwandtner et al. 2003; Martinelli et al. 2000; Murphy et al. 2000; Rey et al. 2003; Wramsby et al. 2000). Das Fehlen einer Assoziation bestätigten auch Foka et al. (2000), die eine Prävalenz von 8 bis 15% unter 80 Patientinnen und 100 Kontrollen fanden (OR 0,4; 95% CI 0,1-1,2; $p=0,13$).

In der Studie von Holmes et al. (1999) waren 57 der 173 (32,9%) Patientinnen mit drei und mehreren aufeinander folgenden Aborten heterozygot und 14 der 173 (8,1%) Patientinnen homozygot für den MTHFR-Polymorphismus (C677T). Die Prävalenz des MTHFR-Polymorphismus (C677T) bei Abortpatientinnen unterschied sich nicht signifikant von der bei den Kontrollen. Für die Mutation waren 30 der 67 (44,8%) Kontrollen heterozygot und 6 von 67 (8,9%) homozygot (OR 0,9; 95% CI 0,3-2,4). Bei Foka und Kollegen ist unklar, ob die Frauen, wie bei Dilley und Holmes, Folsäure eingenommen haben. Daher kann die fehlende Verbindung zwischen MTHFR-Polymorphismus (C677T) und wiederholten Aborten auf Ergebnisse zurückzuführen sein, die durch den Homocystein-erniedrigenden Effekt der Folsäure beeinflusst wurden (Krabbendam et al. 2005).

Eine Studie verwies darauf, dass Homocystein-Spiegel abgestufte Risikoeffekte haben und Spiegel größer als 15 $\mu\text{mol/l}$ in der 8. bis 9. SSW ein 7fach erhöhtes Risiko von Schwangerschaftsverlusten mit sich bringen (OR 7,3; 95 CI 3,0-17,4; $p<0,001$) (Gris et al. 2003). In unserer Studie hatten nur zwei Patientinnen erhöhte Homocysteinwerte. Aufgrund dieser geringen Fallzahlen kann keine Aussage über die Bedeutung der Hyperhomocysteinämie in der Abortproblematik getroffen werden.

5.1.4 Kombinierte Defekte

Erworbene wie hereditäre thrombophile Risikofaktoren sind häufig und treten daher auch oft kombiniert auf. Zum Beispiel liegt Heterozygotität für FVL-Mutation und Prothrombin-Polymorphismus (G20210A) in ungefähr einem von 1000 Individuen vor.

Es ist bekannt, dass Kombinationen heterozygoter FVL-Mutation und familiärem Antiphospholipidsyndrom das Thrombose-Risiko erhöhen (Brenner et al. 1996). Ähnliches ist für FVL-Mutation und MTHFR-Polymorphismus (C677T) gezeigt worden (Mandel et al. 1996).

Auch der wiederholte idiopathische Abort scheint ein multifaktorieller Prozess zu sein. Das Abort-Risiko steigt, wenn zwei oder mehrere thrombophile Defekte vorliegen (Preston et al. 1996). In einem Review von Kujovich et al. (2004) lagen bei 8 bis 25% der Abortpatientinnen kombinierte thrombophile Defekte vor. Einige Studien zeigten, dass kombinierte thrombophile Diathesen einen 9 bis 12fachen Risikoanstieg für wiederholte Aborte verursachen (Alonso et al. 2002; Brenner et al. 1999; Preston et al. 1996). Frauen mit multiplen thrombophilen Defekten haben ein 14fach erhöhtes Risiko für Totgeburten, verglichen mit 2 bis 5fach höheren Risiko bei Vorliegen eines einzelnen Defektes (Preston et al. 1996).

Das häufigere Auftreten von Aborten bei Patientinnen mit kombinierten Defekten konnten unsere Untersuchungen nicht bestätigen. Kombinierte Defekte wurden bei 16 (11,5%) Patientinnen und vier (5,7%) Kontrollen nachgewiesen (OR 2,1; 95% CI 0,7-6,7; $p=0,2$). Die Kombination aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und FVL-Mutation wurde bei 15 Patientinnen und zwei Kontrollen diagnostiziert. Die homozygote Ausprägung der FVL-Mutation lag für eine Patientin vor. Heterozygoten MTHFR- plus heterozygoten Prothrombin-Polymorphismus zeigten eine Patientin und zwei Frauen der Kontrollgruppe (Tabelle 4.3 bzw. 4.5).

Brenner und Kollegen (1999) fanden heraus, dass die Frequenz der Kombination aus homozygotem MTHFR-Polymorphismus (C677T) und heterozygoter FVL-Mutation unter Frauen mit Aborten erhöht ist. Das legt nahe, dass diese Kombination möglicherweise das Abort-Risiko steigern kann. In deren Studie hatten sechs von 76 (8%) Frauen mit fetalen Verlusten mehr als einen thrombophilen Polymorphismus verglichen mit einer der 106 (1%) Kontrollen (OR 9,0; 95% CI 1,1-76,4; $p=0,02$). Diesen Ergebnissen stehen Untersuchungen von Hohlagschwandtner et al. (2003) gegenüber, die in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Murphy und Kollegen (2000) keine Interaktionen zwischen MTHFR-Polymorphismus (C677T) und FVL-Mutation bei Patientinnen mit wiederholten idiopathischen Aborten fanden.

Die Feststellung, dass die FVL-Mutation unabhängig des MTHFR-Polymorphismus (C677T) einen Risikofaktor für Thrombosen in der Schwangerschaft und für Aborte darstellt (Murphy et al. 2000), entspricht auch den Ergebnissen unserer Studie.

Bei Vorliegen eines kombinierten Defektes, bestehend aus MTHFR-Polymorphismus (C677T) und FVL-Mutation, scheint die Abortneigung auf die FVL-Mutation zurückzuführen sein.

5.1.5 Antithrombin-, Protein-C- und Protein-S-Mangel

In der Bevölkerung treten Mängel der natürlichen Antikoagulantien Protein C, Protein S und Antithrombin mit einer kombinierten Prävalenz von weniger als 1% auf. In unserer Studie wurden Antithrombin- und Protein-S-Mangel bei jeweils zwei der 139 Patientinnen diagnostiziert. In der Kontrollgruppe zeigte sich keine dieser thrombophilen Diathesen. Der Nachweis eines Protein-C-Mangels erfolgte weder bei Patientinnen noch im Kontrollkollektiv.

In einer Studie über thrombophile Familien endeten 22% der 188 Schwangerschaften von 60 Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-defizienten Frauen mit fetalen Verlusten, verglichen mit 11% von 202 Schwangerschaften der 69 nicht betroffenen Familienmitglieder. Dies weist bei Vorliegen der Mängel auf einen 2fachen (95% CI 1,2-3,3; $p < 0,003$) Anstieg des Abort-Risikos hin (Sanson et al. 1996). Frauen mit Antithrombin- oder Protein-C-Mangel (RR 2,5) haben ein höheres Risiko als Frauen mit Protein-S-Mangel (RR 1,5).

Das Risiko für Ersttrimester- und Zweittrimesteraborte ist bei Antithrombin-defizienten Frauen 2fach und das für Totgeburten 5fach erhöht (Preston et al. 1996). Antithrombin-Mängel sind auch mit Ersttrimesteraborten verbunden (Ogasawara et al. 2001). Unserer Studie zeigt für den Antithrombin-Mangel, im Vergleich zur Prävalenz dessen in der Normalbevölkerung, eine bedeutende Rolle ($p < 0,01$) im Rahmen der Abortproblematik. Dieses sollte mit größeren Fallzahlen in weiteren Studien überprüft werden, da das Ergebnis unserer Studie nur auf zwei Patientinnen mit Antithrombin-Mangel beruht. Aufgrund der geringen Prävalenz des Antithrombin-Mangels in der Bevölkerung gibt es keine Studien, die ausschließlich Patientinnen mit wiederholten Fehlgeburten und Antithrombin-Mangel untersucht haben (Adelberg, Kuller 2002).

Einige andere Studien beschrieben unter den Fällen und Kontrollen keinen Antithrombin-Mangel (Brenner, Blumenfeld 1997a; Coumans et al. 1999; Gris et al. 1999; Raziel et al. 2001).

Die European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT)-Studie berichtete, dass das Risiko für Totgeburten bei Vorliegen eines Protein-C- und Protein-S-Mangels (OR 2,3; 95% CI 0,6-8,3 und OR 3,3; 95% CI 1,0-11,3) leicht erhöht ist (Preston et al. 1996). Der Nachweis des Protein-S-Mangels erfolgte bei 5 bis 8% der Frauen mit Spätaborten verglichen mit bis zu 0,2% der Kontrollen. Das bedeutet 3 bis 40fachen Anstieg des Risikos (Gris et al. 1999; Many et al. 2002). Unsere Ergebnisse stützen die Bedeutung des Protein-S-Mangels in der Abortproblematik ($p=0,02$). Eine Metaanalyse belegte für Protein-S-Mangel-Patientinnen ein 15fach erhöhtes Gesamtrisiko für wiederholten Schwangerschaftsverlust und ein 7fach höheres Risiko für nicht-wiederkehrende Spätaborte nach der 22. SSW (Rey et al. 2003). Protein-C- und Antithrombin-Mangel waren, bezogen auf die wenigen eingeschlossenen Studien, nicht mit fetalen Verlusten assoziiert (Rey et al. 2003).

Kontrovers sind auch die Daten bezüglich Aborte im ersten Trimester. Eine Studie zeigte für diese Zeit eine Prävalenz des Protein-S-Mangels von 44,8% (Ogasawara et al. 2001), während in der EPCOT-Studie das Risiko für Frühaborte bei Protein-C- oder Protein-S-Mangel (OR 1,4; 95% CI 0,9-2,2 und OR 1,2; 95% CI 0,7-1,9) nicht erhöht war. Fetale Verluste kamen bei 29% der Frauen mit Protein-S-Mangel verglichen mit 23% in der Kontrollgruppe vor (Preston et al. 1996).

5.1.6 Faktor-XII-Mangel

Der Nachweis des Faktor-XII-Mangels erfolgte in unserer Studie bei 1,4% der Patientinnen. Die Fallzahl ist zu gering, um gesicherte Aussagen zu treffen.

Andere Studien beschreiben, dass verminderte Faktor-XII-Aktivität eine Bedeutung während der Schwangerschaft und unter der Geburt hat. Bei Frauen mit zwei oder mehreren Frühaborten ist die Abort-Prävalenz höher als im Kontrollkollektiv (Iinuma et al. 2002; Ogasawara et al. 2001). Dies berichteten auch Iinuma et al. (2002), die bei zehn von 83 (12%) japanischen Patientinnen und bei einer von 67 (1,5%) Kontrollen den Nachweis verminderter Faktor-XII-Aktivität erbrachten. Weitere Studien bestätigten bei Patientinnen mit wiederholten Aborten eine erhöhte Prävalenz des Faktor-XII-Mangels (9,4% bzw. 21,6%) (Gris et al. 1997; Bräulke et al. 1993).

Der prozentuelle Unterschied der Werte ergibt sich daraus, dass Gris et al. 500 Patientinnen untersuchten, während es bei Braulke et al. 37 Frauen waren. Yamada et al. (2000) fanden reduzierte Spiegel von Faktor XII nur bei 3% japanischer Frauen mit einer Vorgeschichte von zwei oder mehreren Aborten.

5.1.7 Plasminogen-Mangel

Der Nachweis eines Plasminogen-Mangels erfolgte bei einer von 139 Patientinnen. In der Literatur konnten keine Studien gefunden werden, die einen Zusammenhang zwischen Plasminogen-Mangel und Abortneigung untersucht haben. Die Fallzahl unserer Studie ist zu gering, um eine Aussage treffen zu können.

5.1.8 Antiphospholipidsyndrom (APS)

Die Suche nach erworbenen thromboembolischen und autoimmunen Ursachen für wiederholte Aborte ist durch die Entdeckung der Verbindung zwischen Antiphospholipid-Antikörpern (aPL-AK) - unterteilt in Lupus-Antikoagulans (LA) und Anticardiolipin-Antikörper (ACA) - und rezidivierenden Aborten, stark angestiegen (Blumenfeld et al. 1991; Haywood, Brown 1991; Topping et al. 1999). Für die Definition des Antiphospholipidsyndroms werden die 1999 aufgestellten Sapporo-Kriterien verwendet, die bereits in Tabelle 1.2 dargestellt wurden (Wilson et al. 1999).

Die Häufigkeit des Antiphospholipidsyndroms bei Frauen mit wiederholtem Spontanabort liegt zwischen 7 und 25% (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG, 2004; Vinatier et al. 2001). Die Prävalenz von ACA und LA bei Patientinnen mit wiederholten Aborten beträgt 5 bis 51% für ACA bzw. bis zu 20% für LA (Blumenfeld, Brenner 1999; Higashiro et al. 1998; Rai et al. 1995b; Vinatier et al. 2001). Die Inzidenz in der Normalbevölkerung liegt bei etwa 2% für ACA und bei 0,3 bis 5% für LA (Heilmann, Rath 2002).

Ein APS kann in unserer Studie bei 17 der 139 (12,2%) Patientinnen und bei keiner der Kontrollen festgestellt werden ($p=0,002$). Patientinnen mit APS zeigen eine Tendenz zu Mehrfachaborten, was Rai et al. (1995a) bereits belegen konnten.

Übereinstimmung besteht hinsichtlich der Verbindung zwischen aPL-AK und Aborten im zweiten Trimester (Haywood, Brown 1991; Simpson et al. 1998). Higashiro et al. (1998) berichteten, dass ACA häufiger bei Frauen mit rezidivierenden Spätaborten nachweisbar sind.

Die prospektive Studie von Simpson et al. (1998) belegte bei 87 Patientinnen mit bereits erfolgten Spätaborten und 173 Kontrollen mit Lebendgeburten, dass aPL-AK, insbesondere ACA, nicht mit erhöhtem Risiko von Frühaborten assoziiert sind. In den Schwangerschaften, die mit fetalen Verlusten endeten, wurden ACA (>16 GPL/ml) mit einem Anteil von 5,7% gefunden, verglichen mit 5,2% bei Lebendgeburten. Demgegenüber stellten zwei Studien dar, dass annähernd die Hälfte der aPL-assoziierten Aborte im ersten Trimester geschieht (Rai et al. 1995a).

Der Ausgang der Schwangerschaft unbehandelter Frauen mit einer Vorgeschichte von wiederholten Aborten und in Verbindung mit Vorliegen eines APS hat keine gute Prognose. In prospektiven Studien lag die Abortrate ohne Therapie bei 90% (Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG 1999; Branch et al. 1992; Rai 1995a). Die Lebendgeburtenrate unter einer Kontrollgruppe aPL-negativer Frauen mit wiederholtem Abort dagegen lag bei 66% (Regan, Rai 2002). Es zeigt sich, dass bei unbehandelten, LA-positiven Frauen eine erfolgreiche Schwangerschaft mit gesunden, lebenden, voll-ausgereiften Neugeborenen ein seltenes Ereignis ist, was in weniger als 15% der Fälle vorkommt (Blumenfeld et al. 1991).

5.2 Rolle der eigenen und familiären Thrombosevorbelastung

Thromboembolisch vorbelastet waren in unserer Studie 60 der 139 (43,2%) Abortpatientinnen. Davon zeigten 41 Patientinnen eine familiäre Thromboseneigung, 14 Patientinnen thromboembolischer Ereignisse vor dem ersten Abort und fünf Patientinnen wiesen beides auf. Trotz dieser thromboembolischen Vorbelastung blieben 15 von 60 (25%) Patientinnen ohne nachweisbare Diagnose einer Gerinnungsstörung.

Die Gegenüberstellung der Patientinnenkollektive mit (n=139) bzw. ohne die 19 Patientinnen (n=120) mit thromboembolischen Komplikationen vor Eintreten des ersten Abortes erbrachte keinen Unterschied in der Häufigkeit thrombophiler Diathesen (Abbildung 4.18).

Ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit thrombophiler Diathesen ergab die Gegenüberstellung der Abortpatientinnen-Kollektive mit (n=139) bzw. ohne Einbeziehung der Patientinnen (n=60) mit positiver thromboembolischer Eigen- oder Familienanamnese (Abbildung 4.20).

Aus diesen Vergleichen lässt sich schließen, dass der nicht erfolgte Ausschluss dieser thromboembolisch-vorbelasteten Patientinnen aus der Studie keine Veränderung der Ergebnisse hinsichtlich Prävalenz und Verteilung thrombophiler Störungen im Abortpatientinnen-Kollektiv mit sich bringt. Vossen et al. (2004) bestätigten, dass eine Vorgeschichte des venösen Thromboembolismus (nur gegenwärtig bei Frauen mit Thrombophilie) das Risiko den Fetus zu verlieren nicht beeinflusst. In einer Studie, die den Schwangerschaftsausgang bei 345 Frauen mit Vorgeschichte von venösen Thromboembolien und 313 gesunden weiblichen Kontrollen ohne Vorgeschichte von Thrombosen untersuchte, unterschieden sich die Raten an Aborten und Totgeburten zwischen den Gruppen nicht. Es konnte kein erhöhtes Abortrisiko beruhend auf einer positiven Vorgeschichte venöser Thromboembolien nachgewiesen werden (Pabinger et al. 2002).

Diese Aussagen sind kontrovers zu denen von Regan und Rai (2002), die darauf hinweisen, dass der prädikative Wert von Studien, in denen Frauen mit Schwangerschaftsverlusten untersucht werden, schwach ist, wenn die Mehrheit der Einzelpersonen in diesen Studien in der Eigenanamnese oder Familiengeschichte venöse Thrombosen aufweist (Regan, Rai 2002). Auch Tormene et al. (1999) zeigten, dass Frauen mit persönlicher Thromboseanamnese und Nachweis einer FVL-Mutation ein um 2,3 erhöhtes Abortrisiko für fetalen Verlust des zweiten Trimesters haben (RR 2,3; 95 % CI 1,0-5,1). Sie erklärten ein Screening von Familienmitgliedern für ratsam, da Geschwister der thrombophilen Frauen mit FVL-Mutation auch ein erhöhtes Risiko für wiederholte Spontanaborte haben.

5.3 Schwachpunkte und Stärken/ Kritik

Nachteilig an der klinisch-retrospektiven Form dieser Arbeit war der mangelnde Einfluss auf die Art, Qualität und die Vollständigkeit der Daten.

Die Durchführung dieser Arbeit gestaltete sich in der Hinsicht schwierig, dass die Dokumentationen der Anamnesen unterschiedlich ausgeführt und teilweise unvollständig waren. Fehlende ärztliche Abschlussberichte und fehlende Angaben, den genauen Zeitpunkt des Abortes (SSW) betreffend, führten zu Lücken in der Datenerhebung. Weiterhin konnte nicht umfassend nachgeprüft werden, inwiefern alle Patientinnen vorab vollständig auf weitere Abort auslösende Faktoren, wie uterine und chromosomale Anomalien oder endokrine Störungen, untersucht wurden.

Ferner gestaltete sich der Vergleich der Ergebnisse vorliegender Studie mit denen anderer Studien, die sich mit verschiedenen thrombophilen Diathesen und ihrem potentiellen Risiko für Aborte befassten, schwierig. Die Studien unterschieden sich stark in der Weise, wie sie konstruiert, ausgeführt und analysiert wurden. In den Studien variierten die Definitionen von idiopathisch wiederholtem Spontanabort (fluktuierend zwischen zwei und drei konsekutiven Aborten) und die Einteilung in Früh- und Spätaborte. Manche Studien scheiterten daran diese Einteilung vorzunehmen. Viele der Studien bezogen sich ausschließlich auf die wiederholten Aborte, ohne die einfachen Spontanaborte zu beachten. Ebenso unterschieden sich Ein- und Ausschlusskriterien (z.B. hinsichtlich SSW, Thrombosevorbelastung, Alter) und Studienmethoden. Die meisten Studien schlossen eine zu geringe Anzahl an Frauen mit ein, was zu Fehlern führte (Regan, Rai 2002). Größere Fallzahlen wären wünschenswert. Auch ethnologische und geographische Differenzen beeinflussten die Ergebnisse, sowie der Zeitpunkt der Testdurchführung, während der Schwangerschaft oder direkt nach einem Abort (Topping et al. 1999).

Eine schlecht angepasste Kontrollgruppe wirkte sich ebenfalls nachteilig auf die Validität der Ergebnisse aus. Negativ zu erwähnen ist, dass die Kontrollgruppe unserer Studie nicht auf Vorliegen thromboembolischer Ereignisse oder Schwangerschaften und deren Ausgang befragt wurde. Es besteht die Möglichkeit neben einer altersangepassten Kontrollgruppe, wie in dieser Studie durchgeführt, eine Kontrollgruppe postmenopausaler Frauen zu bilden.

Einige Studien wählten letztere Variante, um auf diesem Wege mögliche zukünftige Aborte nach Einschluss der Frauen in die Studie ausschließen zu können (Martinelli et al. 2000; Unfried et al. 2002). Allerdings führte die Beschränkung der Kontrollpopulation auf ältere Frauen bei prospektiven Studien auch zu Fehlern, da sie die Prävalenz der Mutationen durch frühe Erkrankungen und Tod der Frauen reduzieren konnte. Bei einer Kontrollgruppe bestehend aus altersangepassten Frauen (Brenner et al. 1999; Foka et al. 2000; Kutteh et al. 1999; Souza et al. 1999) war dagegen das Risiko gegeben, dass einige dieser Frauen nach Beendigung der Studie Aborte erfahren.

Zusätzlich ist zu bedenken, dass wiederholte Aborte eine multifaktorielle Erkrankung darstellen. Diese Tatsache schließt die Möglichkeit nicht aus, dass Patientinnen, deren Abort auf die Identifizierung eines einzelnen Grundes zurückzuführen ist, keine anderen Faktoren haben, die zur Genese der Aborte beitragen. Diese Tatsache stellte eine weitere Ursache der Variation zwischen den Studien dar. Einige Studien untersuchten das Vorliegen anderer zugrunde liegender Pathologien, die Aborte erklären konnten, wie z.B. Chromosomenaberrationen, Infektionen, hormonelle Dysfunktion und anatomische Abnormalitäten, während andere dies nicht taten. Das Verknüpfen dieser Studien für Analysen konnte einen Vorteil gegenüber der untersuchten Population bedeuten und den Effekt der Thrombophilie verdünnen.

In einer Gruppe von Abortpatientinnen, bei denen eine solche Selektion durchgeführt wurde ergab sich eine höhere Prävalenz der FVL-Mutation (Brenner 1999), verglichen mit Kohorten von Abortpatientinnen bei denen ohne Selektion (Ridker et al. 1998). Im Patientinnenkollektiv unserer Studie wurden thrombophile Diathesen mit einem Anteil von 71,9% gefunden. Bei 3% dieser Patientinnen lagen zusätzliche Gründe vor (siehe Kapitel 4.5). Aufgrund dieser geringen Prozentzahl wurden die Patientinnen in der Studie belassen. Foka und Kollegen (2000) wiesen darauf hin, dass die Prävalenz der FVL-Mutation und des Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), unabhängig von der Existenz zusätzlicher Pathologien, prädisponierend für Aborte ist.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass in unserer Studie der Aspekt des Rauchens und dessen mögliches Potential Aborte zu verursachen nicht beachtet wurde.

Diese zuvor erwähnten Punkte sollten bei der Betrachtung der Ergebnisse unserer Studie und der weiteren Literatur Berücksichtigung finden. Sie können die sich widersprechenden Ergebnisse, zwischen den existierenden Studien über thrombophile Diathesen und wiederholten Aborten, erklären.

5.4 Schlussfolgerung

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass thrombophile Diathesen bei der Mehrzahl der Frauen mit idiopathischen Aborten zu finden sind.

Von den thrombophilen Polymorphismen ist die heterozygote Form für FVL-Mutation hochsignifikant mit Aborten verbunden (OR 5,5; 95% CI 1,9-16,3; $p < 0,001$). Antithrombin-Mangel und Protein-S-Mangel sind trotz geringer Fallzahlen von hochsignifikanter ($p < 0,01$) bzw. signifikanter ($p = 0,02$) Bedeutung im Rahmen der Abortproblematik. Der Nachweis von 12,2% des Antiphospholipidsyndroms bestätigt die Ergebnisse bekannter Untersuchungen, die eine Assoziation des APS zu Aborten belegen. Das Antiphospholipidsyndrom zeigt eine Tendenz zu rezidivierenden Aborten, während dies für die übrigen Defekte nicht gefunden wurde.

Heterozygoter MTHFR-Polymorphismus (C677T) kann nicht als Abort-Auslöser angesehen werden. Im Gegenteil, die im Vergleich zum Patientinnenkollektiv in der Kontrollgruppe erhöhte Prävalenz des heterozygoten MTHFR-Polymorphismus (C677T) zeigt eine gegenläufig signifikante Beziehung zu den Aborten. Das würde bedeuten, dass das Vorliegen eines heterozygoten MTHFR-Polymorphismus (C677T) einem Abortgeschehen vorbeugt. Allerdings stellt sich bei dieser Hypothese die Frage, ob das nicht nur ein rein statistischer Effekt ist, da eine wissenschaftliche oder klinische Begründung dafür nicht gegeben werden kann. Eine signifikante Assoziation des homozygoten MTHFR-Polymorphismus (C677T) zu Aborten wurde in unserer Studie nicht nachgewiesen. Sie ist aber Gegenstand der Diskussion anderer Studien (Nelen et al. 1997; Unfried et al. 2002).

Auch das erhöhte thrombotische Risiko für Mehrfachdefekte konnte nicht belegt werden.

Ebenso stehen einzelne Gerinnungsdefekte nicht in Zusammenhang mit Aborten in einem bestimmten Trimester. Der Vergleich mit vorhandener Literatur lässt schlussfolgern, dass erhöhtes Risiko während der gesamten Schwangerschaft besteht, wenngleich das Risiko im zweiten und dritten Trimester höher zu sein scheint (Kujovich 2004). Abortpatientinnen mit einer eigenen oder thromboembolischen Vorbelastung zeigen keine höhere Prävalenz thrombophiler Störungen.

Die drei thrombophilen Defekte, die nach Auswertung unserer Studie und der vorhandenen Literatur am häufigsten mit Aborten einhergehen, sind aPC-Resistenz mit FVL-Mutation, ohne FVL-Mutation und das APS (Sarig et al. 2002). Trotz zahlreicher Studien bleibt das wahre Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei Frauen mit hereditären und erworbenen thrombophilen Defekten weiterhin unbekannt (Regan, Rai 2002).

Die Prävalenz von Lebendgeburten wurde in der Studie von Brenner et al. (1999) mit einem Anteil von 17% und in unserer Studie mit einem Anteil von 28% aller Schwangerschaften nachgewiesen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass die Kollektive aus Patientinnen bestehen, die alle mit Aborten vorbelastet sind. Die Werte zeigen, dass trotz des durch die Defekte erhöhten Risikos für fetale Verluste die Gesamtwahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis hoch ist. In unserer Studie haben 57,6% der Abortpatientinnen mindestens eine Lebendgeburt.

In der normalen Schwangerschaft ist daher ein Routine-Screening bezüglich des hereditären thrombophilen Risikos und routinemäßige Thromboseprophylaxe nicht indiziert (Heilmann 2004). Entscheidungen über Testdurchführung und prophylaktische Antikoagulation sollten anhand des individuellen Risiko-Nutzen-Verhältnis (wie z.B. persönliche oder familiäre Thrombosevorgeschichte, aus vorherigen Schwangerschaften bekannte Komplikationen wie wiederholte Aborte, Präeklampsie assoziiert mit thrombophilen Diathesen) abgewogen werden (Kujovich 2004). Gerinnungshemmende Therapien sind mit hohen Kosten und potentiellen Nebenwirkungen für Mutter und Kind verbunden. Der individuelle Nutzen bleibt fraglich (Heilmann 2004).

Derzeit werden in der Literatur folgende Indikationen für ein Thrombophilie-Screening als medizinisch notwendig und ökonomisch vertretbar (kosteneffektiv) angesehen (Heilmann 2004; Pabinger 2004):

- Thrombose in der Schwangerschaft
- Thromboembolien in der Eigen- (≤ 45 Lebensjahr) oder Familienanamnese
- Schwangerschaftserkrankungen, wie Präeklampsie und HELLP-Syndrom (auch in der Anamnese bei wiederholter Schwangerschaft)
- bei wiederholten Spontanaborten im ersten Trimenon, Abort im zweiten Trimenon, wiederholten intrauterinen Fruchttoden
- schwerer oder wiederholter intrauteriner Wachstumsretardierung

Empfohlene Basisdiagnostik zur Abklärung hämostaseologischer Ursachen eines Schwangerschaftsverlustes sind: aPL-AK, aPC-Resistenz/ FVL-Mutation, Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), Protein S, Faktor XII. Bei zusätzlichem Vorliegen einer Thromboseanamnese der Patientin oder von Verwandten ersten Grades, oder bei Vorliegen histologischer Plazentainfarkte sollte die Diagnostik erweitert werden: Protein C, Antithrombin, MTHFR-Polymorphismus (C677T)/ Homocystein, Fibrinogen, Faktor VIII. Desweiteren sollte die Laboruntersuchung auf das Vorliegen einer thrombophilen Diathese frühestens sechs Wochen nach der letzten Schwangerschaft erfolgen, da durch die Schwangerschaft die Gerinnungsparameter verfälscht sein können (Von Wolff, Strowitzki 2005).

Schlussfolgernd bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse unserer Arbeit mit der Thrombophilie, insbesondere der FVL-Mutation und des Antiphospholipid-syndroms, einen potentiellen Grund für Aborte beleuchten. Künftige Studien mit größeren Fallzahlen sollten diese Verbindung untersuchen, diskutieren und nach weiteren bislang unbekanntem thrombophilen Risikofaktoren suchen. Patientinnen mit Abortneigung sollten im Rahmen der Abortdiagnostik auf das Vorliegen thrombophiler Diathesen untersucht werden. Dabei ist es von Bedeutung nicht nur den einzelnen dominierenden prothrombotischen Defekt, sondern die multikausale Ätiologie von Schwangerschaftsverlusten zu berücksichtigen. Wünschenswert wäre die Entwicklung von Strategien, die die Anzahl an Aborten im betroffenen Thrombophilie-Kollektiv verringern.

5.5 Ausblick/ Therapie

Zukünftige Untersuchungen auf diesem Gebiet sollten sich mit verschiedenen Aspekten, wie zum Beispiel mit der Entstehung plazentarer Gefäßpathologien bei Frauen mit Thrombophilie, befassen. Es ist unklar, warum einige Frauen mit Thrombophilie gestationale Gefäßpathologien zeigen, während andere dies nicht tun. Es ist möglich, dass dies durch lokale Faktoren verursacht wird, die Koagulation, Fibrinolyse und Gefäßtonus auf dem Niveau der plazentaren Zotten beeinflussen (Brenner 2003).

Ein weiterer Punkt ist die Forschung nach noch unbekanntem Faktoren, die mit wiederholten Aborten verbunden sein könnten. Laut Brenner (2003) können 30 bis 50% der Schwangerschaftsgefäßpathologien nicht durch Thrombophilie erklärt werden. Neue Beobachtungen im Thrombophilie-Zusammenhang weisen darauf hin, dass Polymorphismen im Thrombomodulin-Gen und endothelialen Protein-C-Rezeptorgenen (Franchi et al. 2001; Nakabayashi et al. 1999), Homozygotie für Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 4G oder FXIII 34 Leu-Polymorphismus sowie erhöhte Spiegel von zirkulierenden prokoagulant Mikropartikeln (Dossenbach-Glaninger et al. 2003) mit wiederholten Aborten verbunden sein können. Eine Rolle spielt ferner der Mangel an Protein Z (Gris et al. 2002), einem Vitamin-K-abhängigen Plasmaprotein, welches als Kofaktor für die Inaktivierung von Faktor X durch einen Protein-Z-abhängigen Protease-Inhibitor dient (Kemkes-Matthes, Oehler 2001).

Schließlich sollten prospektive klinische Studien zur antithrombotischen Behandlung durchgeführt und allgemeingültige Strategien entwickelt werden, die den Ausgang einer Schwangerschaft für Thrombophilie-belastete Frauen verbessern. Bis zum Abschluss solcher Studien sollte antithrombotische Prophylaxe nur bei ausgewählten Frauen mit Thrombophilie und unerklärten wiederholten Aborten unter strenger Indikationsstellung in Erwägung gezogen werden (Kujovich 2004).

Daten belegen, dass niedermolekulare Heparine (NMH), insbesondere Enoxaparin, bei Frauen mit wiederholten Aborten und nachgewiesener Thrombophilie zu deutlichem Anstieg an Lebendgeburten führen. Sie stellen eine wichtige Therapieoption neben niedrig dosierter Acetylsalicylsäure dar (Brenner et al. 2000; Carp et al. 2003; Gris et al. 2004).

Offene Fragen bestehen hinsichtlich Langzeitanwendung, Dosierung und Einfluss niedermolekularer Heparine auf Schwangerschaftskomplikationen.

Bei Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms werden erfolgreichere Schwangerschaftsausgänge unter Therapie mit niedermolekularem Heparin und Aspirin im Vergleich zur Kombination aus Glukokortikoiden und Aspirin beschrieben (Cowchock et al. 1992; Sammaritano 2005).

Nelen und Kollegen (1998) empfehlen für Frauen mit einer Serie wiederholter Aborte unklarer Genese für acht Wochen die Gabe von 500mg Folsäure und Vitamin B12 pro Tag, da therapeutische Normalisierung der Homocystein-Spiegel zu einer Normalgeburt führen kann.

Für die Entscheidung, ob eine Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft durchgeführt werden soll, ist die Bestimmung des individuellen Thromboserisikos notwendig. In Deutschland wurde von der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung innerhalb der Arbeitsgruppe „Thrombophiles Risiko in der Schwangerschaft“ ein Risikokatalog erarbeitet, der aber noch durch prospektive Studien abgesichert werden muss (Tabelle 5.1).

Je nach Art, genetischer Ausprägung und Kumulation von Risikofaktoren können schwangere Patientinnen in Risikogruppen stratifiziert werden. Kein allgemeiner Konsensus besteht bezüglich der Dosierung der NMH in den einzelnen Risikogruppen (Heilmann, Rath 2002).

Eine zukünftige Aufgabe wird sein, die „Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft“ hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten bezogen auf die jeweilig nachgewiesene thrombophile Diathese zu überarbeiten. Bislang fehlen eindeutige Richtlinien über Notwendigkeit, Zeitpunkt und Dauer einer antikoagulatorischen Therapie bei Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie und Abortneigung.

Tabelle 5.1 Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe in der Schwangerschaft (GTH-Konsensus 2001) (in Anlehnung an Heilmann et al. 2002)

Risiko	Patientinnen	Prophylaxe
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit familiärer Thromboseanamnese • Patientinnen mit thrombophilen Defekten ohne eigene und familiäre Thromboseanamnese 	NMH-Prophylaxe post partum (mind. 6 Wochen); in der Schwangerschaft physikalische Methoden (Kompressionsstrümpfe, Venengymnastik etc.)
Mittel	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit Thrombose in der Anamnese ohne hereditäres thrombophiles Risiko • Patientinnen mit WSA oder schwerer Präeklampsie/ HELLP-Syndrom und Thrombophilie (angeboren und erworben, einschließlich APS) ohne Thrombose in der Anamnese • Patientinnen mit homozygoter FVL-Mutation ohne Thrombose in der Anamnese 	NMH während der Schwangerschaft und post partum (mind. 6 Wochen); Tagesdosis z.B.: <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg Enoxaparin (Clexane®) • 3000 Anti-Xa Certoparin (Mono-Embolex®) • 0.3 ml Nadroparin (Fraxiparin®) • 2500-5000 Anti Xa E Dalteparin (Fragmin®)
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen mit Herzklappenersatz* • Patientinnen mit Thrombose in der aktuellen Schwangerschaft* • Patientinnen mit wiederholter Thrombose in der Anamnese oder laufender Antikoagulation wegen zurückliegender Thrombose oder aus anderen Indikationen (z.B. Vorhofflimmern) • Patientinnen mit homozygoter FVL-Mutation oder kombinierten thrombophilen Defekten und einer Thrombose in der Anamnese • Patientinnen mit AT-Mangel mit und ohne Thrombose <p>(*gesonderte Empfehlungen)</p>	NMH therapeutisch während der Schwangerschaft und post partum (hochdosiert) oder post partum orale Antikoagulation. Peripartal unfraktioniertes Heparin i.v., aPTT adjustiert. Tagesdosis z.B.: <ul style="list-style-type: none"> • 2x 40 mg Enoxaparin (Clexane®) • 40-60 Anti-Xa E/kg Nadroparin • 5000-10000 Anti-Xa E Dalteparin (Fragmin®)

6 ZUSAMMENFASSUNG

Thrombophile Diathesen - angeboren oder erworben - werden als mögliche Risikofaktoren für Aborte beschrieben. In der vorliegenden Studie wurde die kontrovers diskutierte Verbindung zwischen einzelnen thrombophilen Störungen und deren Neigung, Aborte zu verursachen, untersucht.

Auf das Vorliegen einer Gerinnungsstörung wurden 139 Patientinnen (MW 28,8 ± 5,7 Jahre) mit einem oder mehreren Aborten (vor der 24. SSW) und 70 gesunde Frauen (MW 28,7 ± 7,2 Jahre) laborchemisch untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass thrombophile Störungen bei Abortpatientinnen mehr prävalent sind, als bei Kontrollen (71,9% vs. 54,3%; $p=0,01$).

Hochsignifikant war vor allem das Vorliegen aktivierter Protein C (aPC)-Resistenz beruhend auf der Faktor-V-Leiden (FVL)-Mutation (25,2% vs. 5,7%; OR 5,5; 95% CI 1,9-16,3; $p<0,001$). Antithrombin- und Protein-S-Mangel waren trotz geringer Fallzahlen von hochsignifikanter ($p<0,01$) bzw. signifikanter ($p=0,02$) Bedeutung. Eine Assoziation des heterozygoten (30,2% vs. 45,7%) oder homozygoten (7,9% vs. 5,7%) Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)-Polymorphismus (C677T) und kombinierter Defekte (11,5% vs. 5,7%) zu Aborten ließ sich nicht nachweisen.

Die Inzidenz des Antiphospholipidsyndroms (12,2%) und dessen Tendenz zu rezidivierenden Aborten war mit Daten früherer Studien, bezogen auf die europäische Bevölkerung, vergleichbar. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnten hinsichtlich des Prothrombin-Polymorphismus (G20210A), des Faktor-XII-Mangels und des Plasminogen-Mangels keine statistisch signifikanten Aussagen getroffen werden.

Eine bevorzugte Neigung zu Früh- oder Spätaborten wurde für keine der thrombophilen Störungen sicher nachgewiesen. Der Ausschluss eigener oder familiär thromboembolisch vorbelasteter Patientinnen brachte keine Veränderungen des Anteils thrombophiler Störungen im untersuchten Kollektiv mit sich.

Aufgrund unserer Studienergebnisse und unter Berücksichtigung vorhandener Literatur zeichnet sich die wichtige Bedeutung der Thrombophilie, insbesondere der FVL-Mutation und des Antiphospholipidsyndroms, im Zusammenhang mit dem Abortleiden ab.

7 SUMMARY

Thrombophilic states - inherited and acquired - are thought to cause miscarriages. In the present study, we examined the controversially discussed connection between individual thrombophilic disorders and their inclination to causing miscarriages.

139 women (mean age $28,8 \pm 5,7$ years) who had experienced one or more miscarriages (before the 24th gestational week) and 70 healthy women (mean age $28,7 \pm 7,2$ years) were examined for thrombophilic disorders using conventional laboratory procedures.

Thrombophilic disorders were more prevalent in patients suffering from miscarriages than in healthy women (71.9% vs. 54,3%; $p=0,01$).

The pathological activated protein C (aPC)-ratio based on the factor V Leiden (FVL)-mutation (25,2% vs. 5,7%; OR 5,5; 95% CI 1,9-16,3; $p<0,001$) was highly significant. Deficiencies of antithrombin and protein S were highly significant ($p<0,01$) and significant ($p=0,02$) respectively, despite the small number of cases involved. Association of heterozygous (30,2% vs. 45,7%) or homozygous (7,9% vs. 5,7%) methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)-polymorphism (C677T) and combined defects (11,5% vs. 5,7%) to miscarriages were not confirmed. The incidence of antiphospholipid syndrome (12,2%) and its association with recurrent miscarriages was comparable to data from earlier studies with respect to European population. Because of low numbers involved, we could not draw binding conclusions regarding prothrombin-polymorphism (G20210A), factor XII- and plasminogen-deficiencies.

Thrombophilic disorders were not preferentially inclined to early or late miscarriages and exclusion of patients with own or familial histories of thromboembolism had no effect on the overall percentage of thrombophilic disorders in the study group.

Based on our observations and reports from previous studies, we conclude that thrombophilia is a possible cause for miscarriage, especially the FVL-mutation and antiphospholipid syndrome.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

In der Literatur allgemein übliche Abkürzungen finden hier keine Erwähnung.

a	aktivierter Faktor
Abb.	Abbildung
ACA	Anticardiolipin-Antikörper
AK	Antikörper
aPCR	aPC-Resistenz
aPC-Resistenz	aktiviertes Protein C/ Resistenz gegen aktiviertes Protein C
aPL	Antiphospholipidsyndrom
aPL-AK	Antiphospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit/ activated thromboplastin time
AT	Antithrombin
BE	Blutentnahme
BCS	Behring Coagulation System
Ca	Calcium
DD1	Doppeldefekt 1 (MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ FVL-Mutation)
DD2	Doppeldefekt 2 (MTHFR-Polymorphismus (C677T) und aPC-Resistenz/ Prothrombin-Polymorphismus)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
d.N.	der Norm
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintriäcetylrat
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
et al.	et alii/ und andere
F	Faktor
FPIA	Fluoreszenzpolarisationsimmunoassay
FVL-Mutation	Faktor-V-Leiden-Mutation
FXII	Faktor XII
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostase
ID	Identity/ Identität

IgG/ IgM	Immunglobulin G/ Immunglobulin M
INR	International normalized ratio
IUFT	intrauteriner Fruchttod
i.v.	intravenös
LA	Lupus-Antikoagulans
MCV	mean corpuscular volumne/ mittleres Volumen eines Erythrozyten
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
MW	Mittelwert
NMH	Niedermolekulare Heparine
OR	Odds Ratio
PC	Protein C
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion/ polymerase change reaction
Plm	Plasminogenmangel
PS	Protein S
PT	Prothrombinzeit/ prothrombin time
PTm	Prothrombin-Polymorphismus
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RSA	rekurrierender Spontanabort
SAH	S-Adenosyl-L-Homocystein
SLE	systemischer Lupus Erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
TF	tissue factor
TPZ	Thromboplastinzeit
TZ	Thrombinzeit
v. Chr.	vor Christus
vs.	Versus
VTE	venöser Thromboembolismus
vWF	von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization/ Weltgesundheitsorganisation
WSA	wiederholter Spontanabort

9 LITERATURVERZEICHNIS**Adelberg AM, Kuller JA.**

Thrombophilias and recurrent miscarriage.

Obstet Gynecol Surv 2002 Oct; 57(10): 703-709

Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Corte JR, Rodriguez MJ, Pinto CR.

Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses.

Am J Obstet Gynecol 2002; 187(5): 1337-1342

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).

Management of recurrent early pregnancy loss.

ACOG practice bulletin no. 24. Washington, DC: 2001 Feb

Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M.

Maternal age and fetal loss: population based register linkage study.

Br Med J 2000; 320: 1708-1712

Arbeitsgemeinschaft Immunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe).

Stellungnahme zur Diagnostik und Therapie des wiederholten Spontanabortes (WSA).

FRAUENARZT 1999; 40: 467 ff., aktualisiert Juli 2004

Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M.

Hyperhomocysteinemia and pregnancy- review of our present understanding and therapeutic implications.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 Dec; 93(2): 157-165

Balash J, Reverter JC, Fábregues F, Tassies D, Rafel M, Creus M, Vanrell JA.

First-trimester repeated abortion is not associated with activated protein C resistance.

Hum Reprod 1997; 12: 1094–1097

Barthels M, Poliwoda H.

Gerinnungsanalysen.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1998

Bauer AW, Mall K.

Hämostase, Thrombose und Embolie: Historische Konzepte zur Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung.

Hämostaseologie 1995; 15: 92-99

Beck L, Heywinkel E, Mikat-Drozchynski B.

Embryonalentwicklung, Anlagestörungen, Abort und Abortursachen.

Gynäkologe 1998; 31(9): 813 – 819

Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH.

Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C.

Nature 1994; 369: 64–67

Beutel ME.

Trauer und depressive Reaktion nach dem Verlust einer Schwangerschaft - Risikomerkmale, therapeutischer Bedarf, Prognose.

Medizinische Dissertation, Technische Universität München, 1993

Blumenfeld Z, Brenner B.

Thrombophilie- associated pregnancy wastage.

Fertil Steril 1999; 72(5): 765-774

Blumenfeld Z, Weiner Z, Lorber M, Sujov P, Thaler I.

Anticardiolipin antibodies in patients with recurrent pregnancy wastage: treatment and uterine blood flow.

Obstet Gynecol 1991; 78: 584-589

Bowie EJW, Thompson JH, Pascuzzi CA, Owen CA.

Thrombosis in SLE despite circulating anticoagulants.

J Lab Clin Med 1963; 9: 416-430

Branch DW, Khamashta MA.

Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies.

Obstet Gynecol 2003; 101: 1333–1344

Branch DW, Scott JR, Kochenour NK, Hershgold M.

Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant.

N Engl J Med 1985; 313: 1322-1326

Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR.

Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience.

Obstet Gynecol 1992; 80: 614-620

Braulke I, Pruggmayer M, Melloh P, Hinney B, Kostering H, Gunther E.

Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion: new subpopulation of recurrent aborters?

Fertil Steril 1993 Jan; 59(1): 98-101

Brenner B, Blumenfeld Z.

Thrombophilia and fetal loss.

Blood Rev 1997a Jun; 11(2): 72-79

Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS.

Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin.

Thromb Haemost 2000 May; 83(5): 693-697

Brenner B, Mandel H, Lanir N, Younis J, Rothbart H, Ohel G, Blumenfeld Z.

Activated protein C resistance can be associated with recurrent fetal loss.

Br J Haematol 1997b Jun; 97(3): 551-554

Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis Y, Blumenfeld Z, Lanir N.

Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause.

Thromb Haemost 1999; 82: 6-9

Brenner B, Vulfsons SL, Lanir N, Nahir M.

Coexistence of familial antiphospholipid syndrome and factor V Leiden-impact on thrombotic diathesis.

Br J Haematol 1996; 94: 166-167

Brenner B.

Haemostatic changes in pregnancy.

Thromb Res 2004; 114(5-6): 409-414

Brenner B.

Thrombophilia and pregnancy loss.

Thromb Res 2003; 108: 197-202

Carp H, Dolitzky M, Inbal A.

Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia.

Thromb Haemost 2003; 1: 433-438

Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A.

Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss.

Hum Reprod 2002 Jun; 17(6): 1633-1637

Carreras LO, Forastiero RR, Martinuzzo ME.

Which are the best biological markers of the antiphospholipid-syndrome?

J Autoimmun 2000; 15: 163-172

Carreras LO, Forastiero RR.

Pathogenic role of anti-protein-phospholipid antibodies.

Haemostasis 1996; 26: 340-357

Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID.

Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy.

Thromb Haemost 1998; 79: 1166–1170

Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L.

An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases.

Hum Reprod 1994 Jul; 9(7): 1328-1332

Conley CL, Hartmann RC (1952)

A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematoses.

J Clin Invest 1952; 31: 621-622

Cook CL, Pridham DD.

Recurrent pregnancy loss.

Curr Opin Obstet Gynecol 1995; 7: 357–366

Coppola R, Cristilli P, Cugno M, Ariens RA, Mari D, Mannucci PM.

Measurement of activated factor XII in health and disease.

Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7: 530-535

Coumans AB, Huijgens PC, Jakobs C, Schats R, de Vries JI, van Pampus MG, Dekker GA.

Haemostatic and metabolic abnormalities in women with unexplained recurrent abortion.

Hum Reprod 1999 Jan; 14(1): 211-214

Couto E, Barini R, Zaccaria R, Annicchino-Bizzacchi JM, Passini Junior R, Pereira BG, Silva JC, Pinto e Silva JL.

Association of anticardiolipin antibody and C677T in methylenetetrahydrofolate reductase mutation in women with recurrent spontaneous abortions: a new path to thrombophilia?

Sao Paulo Med J 2005 Jan; 123(1): 15-20

Cowchock FS, Reece EA, Baldan D, Branch DW, Plouffe L.

Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low dose heparin treatment.

Am J Obstet Gynecol 1992;166:1318–1327

Cramer DW, Wise LA.

The epidemiology of recurrent pregnancy loss.

Semin Reprod Med 2000; 18: 331-339

Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ.

Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to active protein C: prediction of a cofactor to activated protein C.

Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1004–1008

Dahlbäck B.

Inherited thrombophilia: resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism.

Blood 1995; 85: 607-614

Dardik R, Varon D, Tamarin I, Zivelin A, Salomon O, Shenkman B, Savion N.

Homocysteine and oxidized low density lipoprotein enhanced platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions: distinct mechanisms of thrombogenic modulation.

Thromb Haemost 2000; 83: 338-344

Dawood F, Farquharson R, Quenby S, Toh CH.

Acquired activated protein C resistance may be a risk factor for recurrent fetal loss.

Fertil Steril 2003 Sept; 80(3): 649-650

De la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E.

Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 Apr 25; 107(2): 125-134

Dilley A, Benito C, Hooper WC, Austin H, Miller C, El-Jamil M, Cottrell S, Benson J, Evatt BL, Patterson-Barnett A, Eller D, Philipp C.

Mutations in the factor V, prothrombin and MTHFR genes are not risk factors for recurrent fetal loss.

J Matern Fetal Neonatal Med 2002 Mar; 11(3): 176-182

Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K.

The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage.

J Reprod Immunol 1997a; 34: 217-223

Dizon-Townson DS, Meline L, Nelson LM, Varner M and Ward K.

Fetal carriers of the factor V Leiden mutation are prone to miscarriage and placental infarction.

Am J Obstet Gynecol 1997b; 177(2): 402-425

Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, Huber J, Hopmeier P.

Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss.

Clin Chem 2003; 49: 1081-1086

Egeberg O.

Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia.

Thromb Diath Haemorrh 1965; 13: 516-520

Fatini C, Gensini F, Battaglini B, Prisco D, Cellai AP, Fedi S, Marcucci R, Brunelli T, Mello G, Parretti E, Pepe G, Abbate R.

Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility.

Blood Coagul Fibrinolysis 2000; 11(7): 657-662

Fausett MB, Branch DW.

Autoimmunity and pregnancy loss.

Immunol Allergy Clin North Am 2002 Aug; 22(3): 599-621

Feinstein DI, Rapaport SI.

Acquired inhibitors of blood coagulation.

Prog Hemost Thromb 1972; 1: 75-95 (*Hämostaseologie* 2005)

Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY.

Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population.

Am J Hematol 2002 Dec; 71(4): 300-305

Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, Karavida A, Agorastos T, Zournatzi V, Makris PE, Bontis J, Kotsis A.

Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages.

Hum Reprod 2000 Feb; 15(2): 458-462

Franchi F, Biguzzi E, Cetin I, Facchetti F, Radaelli T, Bozzo M, Pardi G, Faioni EM.

Mutations in the thrombomodulin and endothelial protein C receptor genes in women with late fetal loss.

Br J Haematol 2001 Sep; 114(3): 641-646

Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rozen R.

A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase.

Nat Genet. 1995; 10: 111–113

Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM.

Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells.

Arterioscler Thromb 1993; 13: 1327–1333

Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addeda M, Cappucci G, Vecchione G, Sciannone N, Pavone G, Di Minno G.

Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses.

Thromb Haemost 1997 May; 77(5): 822-824

Greer IA.

Thrombophilia: implications for pregnancy outcome.

Thromb Res 2003 Jan; 109(2-3): 73-81

Greer IA.

The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine.

N Engl J Med 2000; 342: 424-425

Greer IA.

Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues.

Lancet 1999; 353: 1258-1265

Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS.

Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease.

J Clin Invest 1981; 68: 1370–1373

Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Mares P.

Low molecular weight heparin versus low dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder.

Blood 2004; 103: 3695-3699

Gris JC, Perneger TV, Quere I, Mercier E, Fabbro-Peray P, Lavigne-Lissalde G, Hoffet M, Dechaud H, Boyer JC, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Daures JP, Mares P, Dauzat M.

Antiphospholipid/ antiprotein antibodies, hemostasis-related autoantibodies, and plasma homocysteine as risk factors for a first early pregnancy loss: a matched case-control study.

Blood 2003; 102: 3504-3513

Gris JC, Quéré I, Déchaud H, Mercier E, Pincon C, Hoffet M, Vasse M, Marès P.

High frequency of protein Z deficiency in patients with unexplained early fetal loss.

Blood 2002; 99: 2606-2608

Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, Mercier E, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Hoffet M, Berlan J, Daures JP, Mares P.

Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent. The Nimes Obstetricians and Haematologists Study 5 (NOHA 5).

Thromb Haemost 1999; 81: 891-899

Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, Tailland ML, Brun S, Courtieu C, Biron C, Hoffet M, Hedon B, Mares P.

Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages.

The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study.

Thromb Haemost 1997; 77(6): 1096-1103

Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Mannhalter C, Strohmer E, Baumgarten K, Fischer M.

The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors.

Thromb Haemost 1994; 71: 68–72

Harris EN, Chan JKH, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GRV.

Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia.

Arch Intern Med 1986; 146: 2153-2156

Hashimoto K, Shizusawa Y, Shimoya K, Ohashi K, Shimizu T, Azuma C, Murata Y.

The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion.

Hum Reprod 1999 Jul; 14(7): 1872-1874

Haywood L, Brown MD.

Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss.

Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 1-17

Heilmann L, Rath W.

Thrombophilie in der Schwangerschaft.

Unimed Bremen 2002

Heilmann L, Rath W, von Tempelhoff GF, Harenberg J, Breddin HK, Riess H, Schramm W.

Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft.

Dtsch Arztebl 2002, 99: A 424-432 [Heft 7]

Heilmann L.

Hämostasestörungen in Geburtshilfe und Frauenheilkunde.

Hämostaseologie 2004; 24: 252-260

Herrmann W.

Die Bedeutung der Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor für degenerative Erkrankungen: ein Überblick.

J Ernährungsmed 2002; 4(1): 7-14 (Ausgabe für Österreich)

Hibbard BM.

The role of folic acid in pregnancy: with particular reference to anemia, abruption and abortion.

J Obstet Gynaecol Br Commonwealth 1964; 71: 529–542

Higashiro M, Takakuwa K, Arakawa M, Tamura M, Yasuda M, Tanaka K.

Anti-cardiolipin antibody and anti-cardiolipin beta-2-glycoprotein I antibody in patients with recurrent fetal miscarriage.

J Perinat Med 1998; 26(5): 384-389

Hiller E, Riess H, Kurnik K.

Hämorrhagische Diathese und Thrombose.

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 2002

Hofmann D.

Die Fehlgeburt.

Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien 1967

Hohlagschwandtner M, Unfried G, Heinze G, Huber JC, Nagele F, Tempfer C.

Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage.

Fertil Steril 2003 May; 79(5): 1141-1148

Holmes ZR, Regan L, Chilcott I, Cohen H.

The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss.

Br J Haematol 1999 Apr; 105(1): 98-101

Ieko M, Ichikawa K, Triplett DA, Matsuura E, Atsumi T, Sawada KI, Koike T.
β₂-glycoprotein I is necessary to inhibit protein C activity by monoclonal antibodies.

Arthritis Rheum 1999; 42: 167-174

Iinuma Y, Sugiura-Ogasawara M, Makino A, Ozaki Y, Suzumori N, Suzumori K.

Coagulation factor XII activity, but not an associated common genetic polymorphism (46C/T), is linked to recurrent miscarriage.

Fertil Steril 2002 Feb; 77(2): 353-356

Jewolf F, Carreras LO, Moennan P.

Decidual vasculopathy and extensive placental infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss, and a lupus anticoagulant.

Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 829-834

Just M, Laux V, Seiffge D.

Zur Geschichte der Blutgerinnung und Thrombose.

Herz-Kreislauf Transparenz (Hämostasie und Thrombose). Aventis 2002; 5-6

Kalafatis M, Rand M, Mann K.

The mechanism of inactivation of human factor V and human factor Va by activated protein.

Can J Biol Chem 1994; 269: 1869-1880

Kang SS, Wong PW, Zhou JM, Cook JY.

Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women.

Metabolism 1986; 35: 889-891

Kemkes-Matthes B.

Veränderungen des Gerinnungssystems in der Schwangerschaft.

Z Kardiol 2001; 90(4): IV/45-IV/48

Kemkes-Matthes B, Oehler G.

Blutgerinnung und Thrombose.

3. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 2001

Krabbendam I, Franx A, Bots ML, Fijnheer R, Bruinse HW.

Thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a critical appraisal of the literature.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005 Feb; 118(2): 143-153

Kujovich JL.

Thrombophilia and pregnancy complications.

Am J Obstet Gynecol 2004 Aug; 191(2): 412-424

Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB.

Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy.

N Engl J Med 1999 Jan; 340(1): 9-13

Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Jul 29; 341(5): 384

Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, Yaron Y, Wolman I, Eldor A.

High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss.

Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79(11): 963–967

Kupferminc MJ, Rimon E, Ascher-Landsberg J, Lessing JB, Many A.

Perinatal outcome in women with severe pregnancy complications and multiple thrombophilias.

J Perinat Med 2004; 32(3): 225-227

Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR.

Hypercoagulable state mutation analysis in with patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss.

Fertil Steril 1999; 71(6): 1048–1053

Laffan MA, Manning R.

The influence of factor VIII on measurement of activated protein C resistance.
Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7: 761–765

Laurell AB, Nilsson IM.

Hypergammaglobulinaemia, circulating anticoagulant and biologic false positive Wassermann reaction.
J Lab Clin Med 1957; 49: 694-707

Lee RM, Silver RM.

Recurrent pregnancy loss: Summary and clinical recommendations.
Semin Reprod Med 2000; 18: 433-440

Lentz SR, Sadler JE.

Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine.
J Clin Invest 1991; 88: 1906–1914

Levine JS, Branch DW, Rauch J.

The antiphospholipid syndrome.
N Engl J Med 2002; 346: 752-763

Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsàl K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B.

Activated protein C resistance (FV:Q⁵⁰⁶) and pregnancy.
Thromb Haemost 1999; 81: 532-537

Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B.

Activated protein C resistance - in the absence of factor V Leiden - and pregnancy.
Thromb Haemost 2006 Feb;4(2):361-366

Lissak A, Sharon A, Fruchter O, Kassel A, Sanderovitz J, Abramovici H.

Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss.

Am J Obstet Gynecol 1999 Jul; 181(1): 126-130

Lockwood CJ.

Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm.

Obstet Gynecol 2002; 99: 333-341

Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, Fowler B, Seligsohn U.

Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden: effect on thrombosis.

N Engl J Med 1996; 334: 763–768

Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupfermine MJ.

Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia.

Obstet Gynecol 2002 May; 99(5): 684-687

Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci PM.

Mutations in coagulations factors in women with unexplained late fetal loss.

N Engl J Med 2000; 343: 1015-1018

Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, van Pampus EC, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J.

Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation.

Ann Intern Med 1999; 130: 736-739

Müller-Berghaus G.

Regulation und Dysregulation des Hämostasesystems.

In: Thomas L (Hrsg.). Labor und Diagnose. TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/ Main 1998

Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS.

Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy.

Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol 2000; 20(1): 266-270

Nakabayashi M, Yamamoto S, Suzuki K.

Analysis of thrombomodulin gene polymorphism in women with severe early-onset preeclampsia.

Semin Thromb Hemost 1999; 25: 473-479

Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK.

Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss.

Obstet Gynecol 2000a Apr; 95(4): 519-524

Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Boers GH, Eskes TK.

Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages.

J Nutr 1998 Aug; 128(8): 1336-1341

Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK.

Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss.

Hum Reprod 2000b Apr; 15(4): 954-960

Nelen WL, van der Molen EF, Blom HJ, Heil SG, Steegers EA, Eskes TK.

Recurrent early pregnancy loss and genetic-related disturbances in folate and homocysteine metabolism.

Br J Hosp Med 1997; 58: 511–513

Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K.

Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells.

J Clin Invest 1993; 92: 1381–1386

Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K.

Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage.

Fertil Steril 2001 May; 75(5): 916-919

Pabinger I.

Thrombophilie.

Hämostaseologie 2004; 24: 234-241

Pabinger I, Vormittag R.

Thrombophilia and pregnancy outcomes.

J Thromb Haemost 2005; 3: 1603-1610

Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A.

Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism.

Blood 2002; 100: 1060-1062

Pandey MK, Rani R, Agrawal S.

An update in recurrent spontaneous abortion.

Arch Gynecol Obstet 2005 Aug; 272(2): 95-108

Pangborn MC.

A new serologically active phospholipid from beef heart.

Proc Soc Exp Biol Med 1941; 48: 484-486

Pauer HU, Burfeind P, Kostering H, Emons G, Hinney B.

Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions.

Fertil Steril 2003 Sep; 80(3): 590-594

Pauer HU, Neesen J, Hinney B.

Factor V Leiden and its relevance in patients with recurrent abortions.

Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 629

Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rubsamen H, Rogenhofer N, Hasbargen U, Hiller E, Thaler CJ.

Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester.

Am J Reprod Immunol 2001 Aug; 46(2): 124-131

Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM.

A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis.

Blood 1996; 88: 3689-3703

Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharrer I, Schulman S, van der Meer FJ.

Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia.

Lancet 1996 Oct; 348(9032): 913-916

Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC.

A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages.

Fertil Steril 1998; 69: 152–154

Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriott K, Regan L.

Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage.

Hum Reprod 2001; 16: 961–965

Rai RS, Clifford K, Cohen H, Regan L.

High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies.

Hum Reprod 1995a Dec; 10(12): 3301-3304

Rai RS, Regan L, Chitolie A, Donald JG, Cohen H.

Placental thrombosis and second trimester miscarriage in association with activated protein C resistance.

Br J Obstet Gynaecol 1996a; 103: 842-844

Rai R, Regan L, Hadley E, Dave M, Cohen H.

Second-trimester pregnancy loss is associated with activated C resistance.

Br J Haematol 1996b Feb; 92(2): 489-490

Rai RS, Regan L, Clifford K, Pickering W, Dave M, Mackie I, McNally T, Cohen H.

Antiphospholipid antibodies and β 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach.

Hum Reprod 1995b; 10: 2001-2005

Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, Lockwood CJ.

Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion.

Am J Obstet Gynecol 1994 Dec; 171(6): 1566-1572

Ray JG, Laskin CA.

Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review.

Placenta 1999 Sep; 20(7): 519-529

Raziel A, Kornberg Y, Friedler S, Schachter M, Sela BA, Ron-El R.

Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss.

Am J Reprod Immunol 2001 Feb; 45(2): 65-71

Regan L, Braude PR, Trembath PL.

Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion.

Br Med J 1989; 299(6698): 541-545

Regan L, Rai R.

Thrombophilia and pregnancy loss.

J Reprod Immunol 2002 May-Jun; 55(1-2): 163-180

Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I.

Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis.

Lancet 2003; 361(15): 901-908

Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J.

Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage.

Br J Obstet Gynaecol 2001 Dec; 108(12): 1251-1254

Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA.

Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss.

Ann Intern Med 1998 Jun; 128(12): 1000–1003

Roberts CP, Murphy AA.

Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss.

Semin Reprod Med 2000; 18: 357-362

Rodgers GM, Kane WH.

Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator.

J Clin Invest 1986; 77: 1909-1916

Rosendaal FR.

Venous thrombosis: a multicausal disease.

Lancet 1999; 353: 1453-1457

Ruef J, Katus HA.

Venöse Thrombose und Thrombophilie.

Hämostaseologie 2003; 23: 186-198

Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L.

Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies.

Hum Reprod 2000; 15: 1637-1639

Salafia C, Maier D, Vogel C, Pezzullo J, Burns J, Silberman L.

Placental and decidual histology in spontaneous abortion: Detailed description and correlations with chromosome number.

Obstet Gynecol 1993; 82: 295–303

Sammaritano LR.

Antiphospholipid syndrome: Review.

South Med J 2005 Jun; 98 (6): 617-625

Sanson BJ, Friederich PW, Simoni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, ten Cate JW, Prins MH.

The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C- and protein S-deficient women.

Thromb Haemost 1996; 75: 387-388

Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B.

Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage.

Fertil Steril 2002 Feb; 77(2): 342-347

Schmidt A.

Zur Blutlehre.

Leipzig 1892

Seligsohn U, Lubetsky A.

Genetic susceptibility to venous thrombosis.

N Engl J Med 2001; 344: 1222-1231

Simpson JL, Larson SA, Chesney C, Lanley MR, Metzger B, Aarons J, Holmes LB, Jovanovic-Peterson L, Knopp R, Mills JL.

Lack of association between antiphospholipid antibodies and first trimester spontaneous abortion: prospective study of pregnancies detected within 21 days of conception.

Fertil Steril 1998 May; 69: 814-820

Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco RF.

Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion.

Hum Reprod 1999 Oct; 14(10): 2448-2450

Steck T, Bussen S, Marzusch K.

Strategien zur Abortprophylaxe bei einer Vorgeschichte mit wiederholten Fehlgeburten. I. Epidemiologie, genetische und anatomische Abortursachen.

Fertilität 1997; 13: 7-16

Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW.

Homeostasis in normal pregnancy.

Thromb Haemost 1984; 52(2): 176-182

Tartakover-Matalon SH, Blank M, Levy Y, Carp HJA, Arad A, Burek L, Grunebaum E, Sherer Y, Ornoy A, Refetoff S, Weiss RE, Rose NR, Shoenfeld Y.

The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice.

Hum Reprod 2003; 18:1094-1099

Thiagarajan P, Shapiro SS, De-Marco L.

Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant.

J Clin Invest 1980; 66: 397-405

Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Greaves M.

Marked variation in antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationships to pregnancy outcome.

Hum Reprod 1999 Jan; 14(1): 224-228

Tormene D, Simoni P, Prandoni P, Luni S, Innella B, Sabbion P, Girolami A.

The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation.

Thromb Haemost 1999; 82: 1237-1239

Unfried G, Griesmacher A, Weismuller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB.

The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage.

Obstet Gynecol. 2002 Apr; 99(4): 614-619

Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL.

Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 May; 96(1): 37-50

Von Wolff M, Strowitzki T.

Recurrent miscarriages – a multifactorial disease.

Gynäkol Endokrinol 2005; 3: 7-17

Vossen CY, Preston FE, Conrad J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJM, Pabinger I, Palareti G, Scharrer I, Souto JC, Svensson P, Walker ID, Rosendaal FR.

Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study.

J Thromb Haemost 2004; 2: 592-596

Wilson W, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA.

International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop.

Arthritis Rheum 1999; 42: 1309-1311

Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK.

Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss.

Fertil Steril 1993; 60: 820-825

Wramsby ML, Sten-Linder M, Bremme K.

Primary habitual abortions are associated with high frequency of Factor V Leiden mutation.

Fertil Steril 2000 Nov; 74(5): 987-991

Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Kishida T, Hoshi N, Kobashi G, Sakuragi N, Fujimoto S.

Factor XII deficiency in women with recurrent miscarriage.

Gynecol Obstet Invest 2000; 49(2): 80-83

Yap C, Yeoh SC, Viegas OAC.

Antiphospholipids and pregnancy- a review.

Sing Med J 1998 July; 39: 331-334

Younis JS, Brenner B, Ohel G, Tal J, Lanir N, Ben-Ami M.

Activated protein C resistance and factor V Leiden mutation can be associated with first-as well as second-trimester recurrent pregnancy loss.

Am J Reprod Immunol 2000 Jan; 43(1): 31-35

Younis JS, Ohel G, Brenner B, Ben-Ami M.

Familial thrombophilia- the scientific rationale for thromboprophylaxis in recurrent pregnancy loss?

Hum Reprod 1997; 12: 1389-1390

Zoller B, Dahlbäck B.

Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis.

Lancet 1994; 343: 1536-1538

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.“

11 DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit entstand am Interdisziplinären Schwerpunkt für Hämostaseologie des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH (Standort: Gießen) unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes.

Für die Überlassung dieses faszinierenden und spannenden Themengebietes, die mir in zahlreichen Gesprächen gebotenen Anregungen und Hilfen, für die Teilnahme an den Kongressen, und für die stets überaus freundliche, großzügige und menschliche Unterstützung und Betreuung möchte ich Frau Prof. Dr. Kemkes-Matthes herzlich danken.

In meinen Dank möchte ich weitere Personen einschließen:

- Frau Mascha Nees, Frau Gitta Kühnel und alle Mitarbeiter des Interdisziplinären Schwerpunkt für Hämostaseologie, die als erste Ansprechpartner bei organisatorischen Angelegenheiten und Fragen jederzeit hilfsbereit zur Verfügung standen und die Laboruntersuchungen durchführten.
- Herrn Dr. Bohlmann von der Universitäts-Frauenklinik Tübingen, der mit Geduld meine Fragen beantwortete und jederzeit zum kritischen Meinungsaustausch bereit war.
- Frau PD Dr. Grüßner vom Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Giessen und Herrn Charles Omwandho von der Universität Nairobi, die mit ihren Ideen entscheidend zur Überarbeitung und Veröffentlichung des Papers beitrugen.
- Herrn Dr. Grebe aus der Medizinischen Klinik I/ Abteilung Angiologie, der in Zusammenarbeit mit dem Gerinnungslabor und den vielen Freiwilligen für die Entstehung des Kontrollkollektivs verantwortlich war.
- Herrn Pabst vom Institut für medizinische Informatik und meinen Vater für ihre Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Arbeit.
- Das Mitarbeiterteam der Gerinnungsambulanz, die sich freundlicherweise bereit zeigten mich in das Archiv- und Aktensystem einzuführen.
- Alle die, die sich bereit erklärten diese Arbeit Korrektur zu lesen.

Als letztes möchte ich mich bei allen bedanken, die ein großes Interesse an dem Thema der Arbeit zeigten und mich über die Jahre hinweg bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt haben. Mit ihren für Laien sehr speziellen Fragen oder Experten-Ratschlägen waren sie mir alle eine wertvolle Hilfe.

Ein besonders lieber Dank an meine Eltern, Oma, Margrit, Georg und Johannes.

12 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Antje Dorothea Zimmermann
Adresse	Goethestrasse 22, 35440 Linden
Geburtsdatum und –ort	14. November 1980, Gießen
Staatsangehörigkeit	Deutsch
Familienstand	Ledig

Schulbildung

1987 - 1991	Grundschule in Großen-Linden
1991 - 1997	Anne-Frank-Schule in Linden
1997 - 2000	Gymnasiale Oberstufe der Liebigsschule in Gießen
Juni 2000	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Hochschulstudium

09 / 2000	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
03 / 2003	Ärztliche Vorprüfung in Gießen
02 / 2006 – 01 / 2007	Absolvierung des Praktischen Jahres <ol style="list-style-type: none">1. Augenheilkunde, Universitätsklinikum Gießen2. Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus, Gießen3. Chirurgie, Evangelisches Krankenhaus, Gießen
04 / 2007 – 05 / 2007	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Gießen

Beruf

15 / 08 / 2007	Beginn der Tätigkeit als Assistenzärztin an der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort: Gießen
----------------	--

Präsentation von Teilen der Dissertation / Publikationen

- 02 / 2006 50. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) in Basel/ Schweiz.
Zimmermann A, Kühnel G, Grebe M, Kemkes-Matthes B (2006). Thrombophilic disorders and miscarriage.
Hämostaseologie 26 (Suppl. I): A 39
- 02 / 2005 49. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) in Mannheim/ Deutschland.
Zimmermann A, Kühnel G, Bohlmann MK, Kemkes-Matthes B (2005). Thrombophilia and spontaneous abortion – an update. *Hämostaseologie 25 (Suppl. I): P 90*
- 10 / 2004 Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie (SGH/SGMO, DGHO, ÖGHO) in Innsbruck/ Österreich.
Zimmermann A, Kühnel G, Bohlmann MK, Kemkes-Matthes B (2004). Thrombophilia and spontaneous abortion.
Onkologie 27(Suppl. 3): 101
- 02 / 2004 48. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V. (GTH) in Hamburg/ Deutschland.
Zimmermann A, Kühnel G, Kemkes-Matthes B (2004). Thrombophilia and spontaneous abortion.
Hämostaseologie 24 (Suppl. I): A 64