

Aus dem
Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H. Eichler

**Thrombophilie und ihre Bedeutung
für Abort und venöse Thrombembolie
in der Schwangerschaft**

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät

Der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2010

Vorgelegt von:
Stephen Zewinger
Geboren am 27.02.1981 in Worms

- 1. Tag der Promotion:**
- 2. Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Menger**
- 3. Berichterstatter:**

Abkürzungsverzeichnis	6
1 Zusammenfassung	7
1.1 Zusammenfassung.....	7
1.2 Summary.....	9
2 Einleitung	11
3 Material und Methodik	16
3.1 Studiendesign.....	16
3.2 Untersuchte Ereignisse, Zusammensetzung und Rekrutierung der Patienten- und Kontrollgruppe.....	16
3.3 Untersuchte Parameter.....	18
3.3.1 Übersicht der untersuchten Parameter.....	18
3.3.2 Labordiagnostische Parameter.....	19
3.3.2.1 Antithrombin-Aktivität.....	19
3.3.2.2 Antiphospholipid-Antikörper.....	19
3.3.2.3 5,10-Methylenetetrahydrofolat Reduktase-Mutation (MTHFR-Mutation).....	19
3.3.2.4 Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.....	20
3.3.2.5 Prothrombin G20210A-Mutation.....	20
3.3.2.6 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 4G/5G (PAI-1 4G/5G)-Genpolymorphismus.....	21
3.3.2.7 Protein S.....	21
3.3.2.8 Homocystein im Serum.....	22
3.3.2.9 Faktor V A4070G (HR2)-Mutation.....	22
3.4 Statistische Methoden.....	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Demographische Parameter.....	24
4.2 Häufigkeiten.....	24
4.2.1 Häufigkeiten der Veränderungen im Hämostasesystem.....	24
4.2.1.1 Antithrombin-Mangel.....	24
4.2.1.2 Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.....	25
4.2.1.3 Faktor V A4070G (HR2)-Mutation.....	26
4.2.1.4 Prothrombin G20210A-Mutation.....	27
4.2.1.5 freies Protein S.....	28
4.2.1.6 gebundenes Protein S.....	29
4.2.1.7 MTHFR C677T-Mutation.....	30
4.2.1.8 Homocystein im Serum.....	31
4.2.1.9 PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus.....	32
4.2.1.10 Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgG.....	33
4.2.1.11 Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgM.....	34
4.2.2 Kombiniertes Auftreten von Thrombophilieparametern.....	35
4.2.2.1 Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM in Kombination.....	36
4.2.2.2 Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Faktor V A4070G (HR2) in Kombination.....	37
4.2.2.3 Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination.....	38
4.2.2.4 Faktor V G1691A (Leiden) und MTHFR C677T in Kombination.....	39
4.2.2.5 Faktor V G1691A (Leiden) und PAI-1 4G/5G in Kombination.....	40
4.2.2.6 PAI-1 4G/5G und Prothrombin G20210A in Kombination.....	41
4.2.2.7 PAI-1 4G/5G, Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination..	42
4.2.2.8 Prothrombin G20210A und MTHFR C677T in Kombination.....	43
4.2.3 Häufigkeiten der Aborte und venösen Thrombembolie.....	44
4.2.3.1 Aborte.....	44
4.2.3.2 Venöse Thrombembolien (VTE).....	45
4.2.3.3 Aborte und venöse Thrombembolien.....	46
4.3 Gruppenvergleiche.....	47
4.3.1 Vergleich zwischen Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv.....	47
4.3.1.1 Kontrollkollektiv versus Patienten mit venöser Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft.....	47
4.3.1.2 Kontrollkollektiv versus Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft.....	49
4.3.1.3 Kontrollkollektiv versus Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.....	52
4.3.1.4 Kontrollkollektiv versus Patienten mit Abort ohne VTE.....	54
4.3.1.5 Kontrollkollektiv versus Patienten mit Abort und VTE.....	56
4.3.1.6 Kontrollkollektiv versus Patienten mit Abort(en).....	58
4.3.2 Vergleiche innerhalb des Patientenkollektivs.....	60

4.3.2.1	Patienten mit venöser Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft versus
	Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft.....	60
4.3.2.2	Patienten mit venöser Thrombembolie versus Patienten mit Aborten.....	62
4.3.2.3	Patienten mit Aborten ohne venöser Thrombembolie versus Patienten mit Aborten
	und venöser Thrombembolie.....	64
4.3.2.4	Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft versus
	Patienten mit Aborten und venöser Thrombembolie	66
4.3.2.5	Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft versus
	Patienten mit Aborten ohne venöser Thrombembolie	68
4.3.2.6	Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft versus
	Patienten mit Aborten.....	69
4.3.2.7	Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft
	versus Patienten mit Aborten ohne venöser Thrombembolie.....	70
4.3.2.8	Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft
	versus Patienten mit Aborten	71
4.3.3	Vergleiche zwischen Wildtyp und heterozygoter Mutation.....	73
4.3.3.1	Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.....	73
4.3.3.2	Prothrombin G20210A-Mutation.....	75
4.3.3.3	PAI-1 4G/5G-Mutation.....	77
4.3.4	Vergleiche zwischen Wildtyp und homozygoter Mutation.....	79
4.3.4.1	Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.....	79
4.3.4.2	Prothrombin G20210A-Mutation.....	81
4.3.4.3	PAI-1 4G/5G-Mutation.....	82
4.3.5	Vergleiche zwischen heterozygoter und homozygoter Mutation.....	84
4.3.5.1	Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.....	84
4.3.5.2	Prothrombin G20210A-Mutation.....	86
4.3.5.3	PAI-1 4G/5G-Mutation.....	87
5	Diskussion	88
5.1	Abort	88
5.2	Venöse Thrombembolie	89
5.3	Thrombophilie.....	89
5.4	Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation	92
5.4.1	Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und Abort.....	92
5.4.2	Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und venöse Thrombembolie	93
5.4.3	Vergleiche der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation im
	Patientenkollektiv.....	94
5.4.4	Zusammenfassung der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation	95
5.5	Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation.....	96
5.5.1	Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation und Abort	96
5.5.2	Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation und venöse Thrombembolie.....	97
5.5.3	Vergleiche der Faktor V A4070G (HR2)-Mutation im Patientenkollektiv.....	97
5.5.4	Zusammenfassung der Faktor V A4070G (HR2)-Mutation.....	98
5.6	Die Prothrombin G20210A-Mutation.....	99
5.6.1	Die Prothrombin G20210A-Mutation und Abort.....	99
5.6.2	Die Prothrombin G20210A-Mutation und venöse Thrombembolie	99
5.6.3	Vergleiche der Prothrombin G20210A-Mutation im Patientenkollektiv	100
5.6.4	Zusammenfassung der Prothrombin G20210A-Mutation	100
5.7	Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus	102
5.7.1	Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus und Abort.....	102
5.7.2	Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus und venöse Thrombembolie.....	102
5.7.3	Vergleiche des PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus im Patientenkollektiv.....	103
5.7.4	Zusammenfassung des PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus.....	103
5.8	Die Antiphospholipid-Antikörper (APA) IgG und IgM	104
5.8.1	Die APA IgG, IgM und Abort.....	104
5.8.2	Die APA IgG, IgM und venöse Thrombembolie.....	104
5.8.3	Vergleiche von APA IgG und APA IgM im Patientenkollektiv	105
5.8.4	Zusammenfassung von APA IgG und APA IgM	105
5.9	Der Antithrombin-Mangel (Mangel an AT III).....	107
5.10	Die Homocystein-Erhöhung im Serum	107
5.11	Die MTHFR C677T-Mutation.....	108

5.11.1	Die MTHFR C677T-Mutation und Abort	108
5.11.2	Die MTHFR C677T-Mutation und venöse Thrombembolie.....	108
5.11.3	Vergleiche der MTHFR C677T-Mutation im Patientenkollektiv.....	109
5.11.4	Zusammenfassung der MTHFR C677T-Mutation.....	109
5.12	Der Protein S-Mangel	110
5.12.1	Der Protein S-Mangel und Abort.....	110
5.12.2	Der Protein S-Mangel und venöse Thrombembolie.....	111
5.12.3	Vergleiche eines Protein S-Mangels im Patientenkollektiv	111
5.12.4	Zusammenfassung des Protein S-Mangels.....	112
5.13	Das kombinierte Auftreten einzelner Mutationen.....	113
5.13.1	Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und Faktor V A4070G (HR2)-Mutation in Kombination.....	113
5.13.2	Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und Prothrombin G20210A-Mutation in Kombination	114
5.13.3	Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und der PAI-1 4G/5G Genpolymorphismus in Kombination	115
5.13.4	Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus und die Prothrombin G20210A-Mutation in Kombination	115
5.13.5	Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus, die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und die Prothrombin G20210A-Mutation in Kombination	116
5.13.6	Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und die MTHFR C677T-Mutation in Kombination.....	116
5.13.7	Die Prothrombin G20210A-Mutation und die MTHFR C677T-Mutation in Kombination.....	117
5.14	Zusammenfassung der Diskussion und Schlussfolgerung	119
6	Literaturverzeichnis	122
7	Publikationen	129
7.1	Originalartikel.....	129
7.2	Kongressbeiträge (Poster).....	129
8	Dank.....	130
9	Lebenslauf.....	131
10	Anhang	133

Abkürzungsverzeichnis

MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Protein
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
APC-Resistenz	Resistenz gegen aktiviertes Protein C
ATIII-Mangel	Mangel an Antithrombin III
Faktor Xa	aktivierter Faktor X
Faktor IIa	aktivierter Faktor II
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
APA	Antiphospholipid-Antikörper
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. <i>high performance liquid chromatography</i> , HPLC)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
AP	Alkalische Phosphatase
RR	Relatives Risiko
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
VTE	venöse Thrombembolie

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Die venöse Thrombembolie und der Abort sind häufige Komplikationen mit besonderer Auswirkung auf Morbidität und Mortalität in der Schwangerschaft. Im Gegensatz zur Thrombophilie im Allgemeinen wurden Unterschiede in der Bedeutung verschiedener genetischer Mutationen und anderer thrombophiler Dispositionsfaktoren auf den Abort oder die venöse Thrombembolie in der Schwangerschaft bisher nicht ausreichend beschrieben. Mit den vorliegenden Untersuchungen soll daher der Zusammenhang zwischen Thrombophilie und venöser Thrombembolie beziehungsweise Abort unter Berücksichtigung dieser Fragestellung geprüft werden.

Es wurden einerseits Patientinnen mit einer positiven Anamnese für venöse Thrombembolien innerhalb oder außerhalb einer Schwangerschaft, sowie andererseits Patientinnen mit mindestens einem Abort (bis zur 24. Schwangerschaftswoche) in der Vorgeschichte in das Untersuchungsprogramm eingeschlossen. Insgesamt wurden 366 Patientinnen im Alter von 19 bis 45 Jahren (Mittelwert: 34,62 Jahre) untersucht. Zur labordiagnostischen Abklärung der Thrombophilie wurden genetische Analysen bezüglich der Mutationen Faktor V G1691A (Typ Leiden), Faktor V A4070G (HR2), Prothrombin G20210A, MTHFR C677T und des PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus durchgeführt. Weiterhin wurden Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM, Antithrombin, freies und gebundenes Protein S und Homocystein im Serum untersucht. Die Patientendaten wurden mit einem Kontrollkollektiv verglichen.

Für das Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation konnte ein hohes Risiko, sowohl für Aborte (Relatives Risiko 4,37), als auch venöse Thrombembolien innerhalb und außerhalb einer Schwangerschaft beobachtet werden (Relatives Risiko 5,14 und 5,01). Die homozygoten Varianten gehen mit einem weiteren Risikozuwachs einher. Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation stellt einen Risikofaktor von geringer Bedeutung dar, der ausschließlich für thrombembolische Ereignisse in der Schwangerschaft im Vergleich zu Ereignissen außerhalb einer Schwangerschaft erhöht war. Das thrombophile Risiko bei der Prothrombin G20210A-Mutation ist niedriger als bei der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation. Im Zusammenhang mit Aborten lässt sich keine signifikante Risiko-Steigerung nachweisen, wohl aber für venöse Thrombembolien innerhalb der Schwangerschaft (Relatives Risiko 3,48). Für den PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus als Parameter des Fibrinolyse-Systems ist kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Aborten zu beobachten, wohl aber in Verbindung mit venösen Thrombembolien außerhalb einer Schwangerschaft (Relatives Risiko 3,89). Die MTHFR C677T-Mutation zeigt ein mäßiggradig erhöhtes Risiko für Aborte (Relatives Risiko 2,24) und venöse Thrombembolien (Relatives Risiko 3,96). Die

Bedeutung dieser Mutation in der Schwangerschaft ist jedoch bei mehrheitlicher Folsäure-Medikation mit Homocystein-senkender Wirkung nicht sicher zuzuordnen. Eine Risikosteigerung dieser Mutation in Kombination mit anderen Genvarianten für eine Thrombembolie in der Schwangerschaft oder für einen Abort kann nicht nachgewiesen werden. Das gemeinsame Auftreten der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation mit der Prothrombin G20210A-Mutation führt zu einem deutlich gesteigerten venösen Thrombembolierisiko in der Schwangerschaft (Relatives Risiko 7,92) und im geringeren Ausmaß für den Abort. Der Protein S-Mangel, sowohl bezogen auf freies als auch gebundenes Protein S, geht mit einem Relativen Risiko von 1,47 bis 2,43 gleichermaßen mit einer erhöhten Gefahr für venöse Thrombembolien und für Aborte einher. Hereditäre Antithrombin-Defekte konnten nicht nachgewiesen werden. Erhöhte Antiphospholipid-Antikörper, insbesondere in Verbindung mit der IgM-Klasse, bedeuten ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombembolien und in noch stärkerem Ausmaß für Aborte (Relatives Risiko bis 3,0). Beim Vergleich der untersuchten Kollektive zeigt sich, dass die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation sowohl für Aborte als auch für Thrombosen/Embolien ein weitgehend äquivalentes Risiko-Niveau aufweist. Dies trifft orientierend auch für die MTHFR C677T-Mutation und für den Protein S-Mangel zu. Hiervon unterscheidet sich jedoch die Prothrombin G20210A-Mutation, die offenbar für den Abort eine untergeordnete Rolle spielt und nur bei venösen Thrombembolien innerhalb und außerhalb einer Schwangerschaft mit einem signifikant gesteigerten Risiko einhergeht. Auch die PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismen bedeuten eine Risikosteigerung für venöse Thrombembolien außerhalb der Schwangerschaft und nicht für die Abortneigung. Weiterhin sind vermehrte Antiphospholipid-Antikörper, insbesondere IgM, häufiger mit Aborten als mit venösen Thrombembolien assoziiert.

Zusammenfassend ist die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation der stärkste Risikofaktor für venöse Thrombembolien in der Schwangerschaft und für Aborte. Die weiteren untersuchten Thrombophilieparameter bedeuten ein geringeres, jedoch signifikant gesteigertes Risiko auf teils äquivalentem, teils unterschiedlichem Niveau beim Vergleich innerhalb der untersuchten Kollektive. Dies lässt den Schluss auf teilweise unterschiedliche Pathomechanismen von Abort und Thrombembolie zu.

In diesem Zusammenhang wird die Entstehung von Aborten offenbar von prothrombotischen Aktivitäten ausschließlich auf Faktor V-Ebene beeinflusst, wohingegen venöse Thrombembolien sowohl durch Faktor V- und Prothrombin-steigernde Aktivitäten, als auch durch Störungen der Fibrinolyse begünstigt werden.

1.2 Summary

Venous thromboembolism and abortion are common complications in pregnancy involving increased morbidity and mortality. Unlike in general studies of thrombophilia, differences between abortion and venous thromboembolism as a result of thrombophilic disorders have not yet been sufficiently characterized. Our present study, therefore, should clarify this question by analyzing the relationship between thrombophilia and venous thromboembolism or abortion, respectively.

Patients with a positive history of venous thromboembolism during or outside of pregnancy on the one side, and patients with one or more abortions (up to 24th week of gestation) on the other side, were included into the study. A total of 366 patients, age between 19 and 45 years (mean age: 34,62 years), were investigated. The laboratory diagnosis of thrombophilia included genetic analyses of mutations of factor V G1691A (type Leiden)-mutation, factor V A4070G (HR2)-mutation, prothrombin G20210A-mutation, MTHFR C677T-mutation and PAI-1 4G/5G-genpolymorphism. Furthermore antiphospholipid-antibodies, class IgG and IgM, antithrombin III, protein S and serum homocystein were investigated. Patients data were compared with controls.

The factor V G1691A (type Leiden)-mutation was associated with a high risk for abortions (relative risk 4.37) and for venous thromboembolism during and outside of pregnancy (relative risk 5.14 and 5.01), as well. The risk was intensified by a homozygous variant. The factor V A4070G (HR2)-mutation was a less important risk factor being exclusively increased in thromboembolic events during pregnancy compared to outside pregnancy. The thrombophilic risk of prothrombin G20210A-mutation is lower compared with the factor V G1691A (type Leiden)-mutation. There was no significant risk for abortion arising from prothrombin G20210A-mutation, however, this risk was enhanced with venous thromboembolism during pregnancy (relative risk 3.48). The PAI-1 4G/5G-genotype as a parameter of the fibrinolysis system showed no relationship between the occurrence of abortions, in contrast to venous thromboembolism outside of pregnancy (relative risk 3.89). The MTHFR C677T-mutation is associated with a moderately increased risk for abortions (relative risk 2.24) and venous thromboembolism (relative risk 3.96). The relevance of this mutation in pregnancy, however, is questionable, since most patients received a substitution with folic acid, leading to a lowering of homocystein-levels. Furthermore there is no evidence of increasing the risk of thromboembolism during pregnancy or for abortions by this mutation in combination with other genetic variants. The combined occurrence of factor V G1691A (type Leiden)-mutation with the prothrombin G20210A-mutation causes a markedly increased risk for venous thromboembolism during pregnancy (relative risk 7.92) and for abortion, to a less degree. Protein S deficiency including free and bound Protein S is similarly associated, by a relative risk of 1.47 to 2.43, with more frequent venous

thromboembolism and abortions as well. Hereditary antithrombin deficiency could not be proven. Elevated antiphospholipid-antibodies, in particular combined with IgM class, are showing evidence of an increased risk of venous thromboembolism and, to a more pronounced degree, of abortion (relative risk up to 3.0).

By comparing the patient groups, it could be demonstrated, that factor V G1691A (type Leiden)-mutation is associated with an equivalent risk level for both abortion and thromboembolism. This also applies for MTHFR C677T-mutation and protein S deficiency. The prothrombin G20210A-mutation on the other hand is showing a significantly increased risk exclusively in venous thromboembolism during and outside pregnancy, but not in abortion. The PAI-1 4G/5G-genotype, as well, is associated with an increased risk of venous thromboembolism outside of pregnancy but not in abortion. Furthermore, increased antiphospholipid-antibodies, in particular IgM class, are more frequently associated with abortion than with venous thromboembolism.

In summary the factor V G1691A (type Leiden)-mutation includes the highest risk for venous thromboembolism in pregnancy and abortion. All the other thrombophilia parameters represent a lower, but significantly increased risk, being sometimes on a similar, and sometimes on a different level, by comparing the various patient groups. It is concluded, therefore, that the pathomechanism of abortion and thromboembolism are dissimilar to a certain extent. In this regard, the occurrence of abortion is obviously influenced exclusively by increased prothrombotic activities on the factor V level, whereas venous thromboembolism is intensified by factor V and prothrombin increasing activities, as well as by fibrinolysis malfunction.

2 Einleitung

In der Literatur ist weitläufig bekannt, dass eine Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für Thrombembolien einhergeht. Im Gerinnungssystem kommt es unter den physiologischen Bedingungen der Schwangerschaft zur Ausbildung einer Hyperkoagulabilität. Dies trägt dazu bei, Blutungskomplikationen in der Schwangerschaft und bei der Geburt vorzubeugen. Andererseits werden hierdurch auch thrombembolische Ereignisse begünstigt, die ein Risiko für die maternale, aber auch die fetale Morbidität und Mortalität bedeuten [1-3].

Eine Thrombophilie beschreibt eine erhöhte Tendenz für die Entstehung von Thrombosen oder Embolien. Man unterscheidet, wie nachstehend beschrieben, zwischen hereditären und erworbenen Dispositionsfaktoren. In der Schwangerschaft stehen venöse Verschlussereignisse in Form von tiefen Becken-Bein-Venenthrombosen und Lungenembolien im Vordergrund. Arterielle Verschlussereignisse spielen eine untergeordnete Rolle. Insgesamt wird das Risiko für venöse Thrombembolien in der Schwangerschaft als fünffach höher im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen angegeben [4]. Neben der vorher genannten Hyperkoagulabilität kommen venöse Stauungserscheinungen durch die Schwangerschaft und andere pathogenetische Mechanismen in Frage. Das vorgenannte Thrombembolierisiko durch die Schwangerschaft allgemein wird beim Vorliegen einer zusätzlichen thrombophilen Disposition noch weiter gesteigert. Eindeutige quantitative Angaben sind je nach Thrombophilieparameter nicht einheitlich [5]. Eine Bewertung dieser Frage soll auch Gegenstand dieser Dissertation sein.

Neben dem bereits erwähnten Risikofaktor „Schwangerschaft“ für eine Thrombose spielen ebenfalls eine Vielzahl von Bedingungen eine Rolle, die die Entstehung von Thrombosen begünstigen. Hierbei handelt es sich um sogenannte Expositionsfaktoren, wie zum Beispiel Immobilisation, Einnahme von Hormonen und anderen Medikamenten, aber auch mechanische Ursachen. Von den genannten Expositionsfaktoren ist die Thrombophilie als sogenannter Dispositionsfaktor abzugrenzen. In Bezug auf eine venöse Thrombophilie ist bereits eine Vielzahl von laborchemischen Markern beschrieben. Die hereditären Thrombophilien umfassen den Protein C-, Protein S- und Antithrombin-Mangel. Hierzu gehören auch die viel häufigeren genetischen Varianten, wie Mutationen im Faktor V-Gen, insbesondere dem Typ Leiden, Prothrombin-Mutationen oder Genpolymorphismen des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors (PAI-1), sowie genetische Veränderungen im Homocystein-Stoffwechsel. Diese Parameter sind im Allgemeinen Bestandteil eines diagnostischen Thrombophilie-Programmes. Neben thrombembolischen Ereignissen gehört auch der Abort zu den klinisch relevanten Komplikationen einer Schwangerschaft. Insbesondere die rezidivierende Abortneigung stellt eine klinisch relevante Herausforderung in der Schwangerschaftsbetreuung dar. Beim sogenannten spontanen rezidivierenden Abort ist die

Ursache vielfach unklar. In einigen Fällen ist das Auftreten von Antiphospholipid-Antikörpern oder der Lupus-Antikoagulantien nachweislich mit einer Erhöhung der Abortrate verbunden [5]. Antiphospholipid-Antikörper bedeuten eine erworbene thrombophile Disposition und sind auch außerhalb einer Schwangerschaft für eine Vielzahl arterieller und venöser thrombembolischer Ereignisse verantwortlich. Weiterhin ist auch bekannt, dass einige der vorgenannten Thrombophilieparameter eine Abortneigung begünstigen [3, 6, 7].

Die hier vorliegende Dissertation beschäftigt sich nun mit der Frage, ob Gemeinsamkeiten in der Pathogenese eines Abortes und in der Pathogenese einer venösen Thrombembolie im Zusammenhang mit Thrombophilien bestehen. Zu diesem Zweck sollte ein Patientenkollektiv prospektiv auf das Vorkommen von hereditären Thrombophilien und erworbenen thrombophilen Dispositionsfaktoren, die wegen eines Abortereignisses und/oder einer venösen Thrombembolie zugewiesen wurden, untersucht werden. Hierbei ist der Vergleich der thrombophilen Risikokonstellation zwischen Thrombosen in der Schwangerschaft und Abortneigung eine zentrale Fragestellung. Es soll geprüft werden, ob die Pathogenese des Abortes Übereinstimmungen oder Unterschiede zur Genese von venösen Thrombembolien aufweist.

Folgende Parameter sind Gegenstand dieser Untersuchung: Die Faktor V G1691A-Mutation, auch bekannt als Faktor V Typ Leiden nach dem Ort seiner Entdeckung, ist mit einer Prävalenz von ca. 1:20 für den heterozygoten Defekt der verbreitetste erbliche Risikofaktor für venöse Thrombosen in der Normalbevölkerung. Natürlich bestehen regionale Unterschiede in der Allelfrequenz [8]. Die Faktor V G1691A-Mutation ist eine vererbte Punktmutation im Faktor V-Gen und führt zu einem Faktor V mit einer verzögerten Inaktivierbarkeit durch aktiviertes Protein C, bedingt durch den Basenaustausch von Adenin statt Guanin an Position 1691 des Faktor V-Gens. Dieses Phänomen wurde auch unter dem Begriff APC-Resistenz bekannt [9]. Die Vererbung erfolgt autosomal co-dominant [10]. Erstmals entdeckt und publiziert wurde diese Punktmutation von Dahlback et al [11] im Jahre 1993.

Neben der zuvor behandelten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation existiert eine weitere Mutation im Faktor V-Gen an Position 4070, die als Faktor V A4070G (HR2)-Mutation bekannt geworden ist. Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation ist eine weitere Sequenzvariation, die ebenfalls mit der APC-Resistenz und Disposition für venöse Thrombembolien in Zusammenhang gebracht wird. Zuerst beschrieben wurde diese Mutation von Lunghi et al [12] und Bernardi et al [13].

Außerdem berücksichtigt wurde die Prothrombin G20210A-Mutation, erstmals beschrieben im Jahr 1996 durch Poort et al [14] als eine Punktmutation im Chromosom 11. Diese

Punktmutation führt zum Austausch von Adenin gegenüber Guanin an Position 20210 der 3'-codierten Sequenz des Prothrombin-Gens. Daraus resultiert eine Steigerung der Synthese des Prothrombins (Faktor II). Durch die erhöhte Prothrombinaktivität werden vermehrt Thromben gebildet. Die Vererbung erfolgt dominant. Die Inzidenz schwangerschaftsassoziierter venöser Thrombembolien wird auf 1:1000 bis 1:2000 Schwangerschaften geschätzt [4]. Eine heterozygote Mutation des Prothrombin-Gens hingegen scheint mit einem schwangerschaftsassozierten Thromboserisiko von annähernd 1:400 einherzugehen [15]. Eine Studie von Meglic et al [16] beschreibt eine erhöhte Prävalenz von erblichen Thrombophiliedefekten, so auch die Prothrombin G20210A-Mutation, bei schwangerschaftsassozierten venösen Thrombembolien.

Eine weitere wichtige Mutation ist die Punktmutation im MTHFR-Gen an Position 677 als eine der heute bekanntesten Einflußgrößen für Normabweichungen im Homocystein-Stoffwechsel. Diese autosomal-rezessiv vererbte Punktmutation wurde 1995 entdeckt. Sie befindet sich in der Region des Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Gens, die für die Folsäurebindungsstelle zuständig ist. Diese Mutation besitzt weniger als 50% der Aktivität des Wildtyp-MTHFR. Es resultiert eine thermolabile Variante des Enzyms. In der homozygoten Ausprägung (MTHFR T677T) führt dies zu einer Erhöhung des Homocysteins um etwa 25% im Vergleich zur heterozygoten (MTHFR C677T)- oder Wildtyp (MTHFR C677C)-Variante [17]. Innerhalb der europäischen Bevölkerung tritt diese Mutation mit 30-40% relativ häufig auf, etwa 10%-15% sind homozygot [17-20].

Ebenfalls in den Untersuchungen dieser Studie berücksichtigt wurde der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus. Das Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Protein (PAI-1) gehört zu den Serin-Proteaseinhibitoren. Dieser hemmt in seiner Hauptfunktion den gewebspezifischen Plasminogen-Aktivator. Dieser wiederum ist der wesentliche proteolytische Aktivator des Plasminogens. Somit ist eine erhöhte PAI-1-Aktivität im Plasma mit einer Verminderung der fibrinolytischen Kapazität verbunden. Der Genpolymorphismus 4G/5G (4 oder 5 Guanosin-Nukleotide) in der Position 675 der Promotor-Region des PAI-1-Gens, beeinflusst die Transkriptionsrate des Gens durch Bindung an spezielle Transkriptionsfaktoren. Hieraus resultiert eine Erhöhung der Inhibitorkonzentration im Plasma mit nachfolgender Verminderung der fibrinolytischen Aktivität des Plasminogenaktivators. Als klinisches Korrelat entsteht hiernach eine erhöhte Disposition für Thrombosen und kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem bei homozygoten Trägern des 4G/4G-Genotyps [21, 22].

Außerdem fand ein Mangel an Antithrombin (ATIII-Mangel) in dieser Studie Berücksichtigung. Das Antithrombin gehört zu den Inhibitoren des Hämostasesystems. Antithrombin hemmt den aktivierten Faktor X (Faktor Xa) und Thrombin (Faktor IIa). Eine Mangel an Antithrombin führt zu einer deutlichen Thromboseneigung. Der Antithrombin-Mangel wurde bereits 1965

als erster thrombophiler Risikofaktor identifiziert [23]. Jedoch ist ein Antithrombin-Mangel relativ selten. Tait et al [24] untersuchte 9669 Blutspender und fand 16 Fälle eines kongenitalen Antithrombin-Mangels.

Ebenso von Bedeutung für diese Studie war ein Mangel an Protein S, dies beinhaltet sowohl freies Protein S, als auch gebundenes Protein S. Das Protein S ist ein Vitamin K-abhängiges Glykoprotein, das in der Leber synthetisiert wird. Seine Wirkung entfaltet sich als Kofaktor des Protein C. Der Mangel an Protein S wird seit den frühen 1980er Jahren mit Thrombophilie in Zusammenhang gebracht [25].

Des Weiteren in die Untersuchungen mit einbezogen wurde eine Erhöhung der Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgG und IgM. Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom ist charakterisiert durch den Nachweis von sogenannten Antiphospholipid-Antikörpern im Blut in Verbindung mit Gefäßverschlussereignissen. Zu den Antiphospholipid-Antikörpern zählen die Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulantien (Lupus-Antikoagulans), Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper, sowie Antikörper, die zu einer falsch positiven serologischen Reaktion im Bluttest für Syphilis führen. Es wird zwischen einer primären und sekundären Form unterschieden. In der primären Form kommt es zur Bildung der Antiphospholipid-Antikörper ohne das Vorliegen einer Grunderkrankung, wohingegen beim sekundären Antiphospholipid-Syndrom eine Grunderkrankung vorliegt, die die Bildung der Antiphospholipid-Antikörper bedingt. Zu diesen Grunderkrankungen zählt eine Reihe von Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel der systemische Lupus erythematodes, Mischkollagenosen, die chronische Polyarthrit, das Sjögren-Syndrom oder die Sklerodermie. Des Weiteren wird die Bildung von Antiphospholipid-Antikörpern bei einigen Infektionen, wie zum Beispiel Hepatitis A und C, HIV, Syphilis oder einer bakteriellen Sepsis, beobachtet. Auch Medikamente können das Auftreten von Antiphospholipid-Antikörpern bedingen. Dazu zählen unter anderem Phenothiazine, Phenytoin, Chinine, Amoxicillin, Alpha-Interferon oder Propranolol. Ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom gilt als erwiesen, wenn eine Kontrolluntersuchung im zeitlichen Abstand erneut positiv ausfällt. Die Antiphospholipid-Antikörper sind Immunglobuline, deren Spezifität gegen anionische Phospholipide gerichtet ist. Sie liegen in der Regel als Immunglobulin IgG, M oder A, aber auch in einer Kombination, vor. Die klinischen Hauptmanifestationen des Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms umfassen Thrombosen, Thrombozytopenien und wiederholte Aborte [26].

Weiterhin ist eine Erhöhung von Homocystein im Serum als vaskulärer Risikofaktor zu nennen. Die Aminosäure Homocystein wurde erstmals 1932 von du Vigneaud [27] beschrieben. Seit den 60er Jahren wird sie mit verschiedenen Erkrankungen, unter anderem metabolischen Störungen, in Zusammenhang gebracht [28]. Homocystein ist

Zwischenprodukt des Aminosäure-Stoffwechsels und entsteht durch S-Demethylierung von Methionin. Erhöhte Homocystein-Spiegel bedingen ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse [29]. Unter anderem konnte festgestellt werden, dass Folsäure eine Homocystein-senkende Wirkung aufweist [30, 31].

Das Untersuchungsprogramm der hier vorliegenden Studie soll darüber hinaus auch das kombinierte Vorliegen mehrerer der genannten Thrombophilieparameter umfassen und ihre Auswirkung auf eine Steigerung des Risikos für Thrombembolien und Abort näher diskutieren.

In der Literatur ist ein Vergleich von thrombophilen Dispositionsparametern zwischen Abort und venöser Thrombembolie in der Schwangerschaft bisher nicht beschrieben. Diese Dissertation soll dazu beitragen, unter dieser Fragestellung das Verständnis über die Bedeutung der Thrombophilie in der Schwangerschaft zu vertiefen und zu erweitern.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Es wurden Patientinnen mit einer Indikation zur labormedizinischen Thrombophiliediagnostik zwischen den Jahren 2000 und 2006 in ein prospektives Untersuchungsprogramm eingeschlossen. Hierbei wurden venöse Thrombembolien während einer Schwangerschaft, sowie unabhängig von einer Schwangerschaft, eingeschlossen. Als weiteres Kollektiv wurden Patientinnen mit mindestens einem Abort als Schwangerschaftskomplikation untersucht. Die anamnestischen und diagnostischen Parameter werden nachfolgend angegeben. Ebenfalls wurde das Patientenkollektiv in folgende Untergruppen kategorisiert: Patientinnen mit einer venösen Thrombembolie innerhalb einer Schwangerschaft, Patientinnen mit einer venösen Thrombembolie außerhalb einer Schwangerschaft und Patientinnen mit einem Abort als Schwangerschaftskomplikation. Es erfolgte danach der Vergleich mit einer Kontrollgruppe von gesunden Individuen aus dem Bereich der Blutspende.

3.2 Untersuchte Ereignisse, Zusammensetzung und Rekrutierung der Patienten- und Kontrollgruppe

Die Rekrutierung der Patientengruppe erfolgte über die hämostaseologische Ambulanz des Institutes für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar. Hierbei wurden Patientinnen herangezogen, die mit einer klinischen Indikation zur Abklärung einer Thrombophilie bei stattgehabtem Ereignis im Sinne einer Thrombose oder eines Abortes in der Anamnese vorstellig wurden. Es wurden Patientinnen mit einem Abort bis zur 24. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Dies umfasst insbesondere Patientinnen mit einem Abort bis einschließlich der 12. Schwangerschaftswoche. Eine Schwangerschaft, sowie das Vorliegen eines Abortes wurden nach gynäkologisch-fachärztlichen Kriterien diagnostiziert.

In Bezug auf ein thrombembolisches Ereignis wurden Patientinnen mit einer Thrombose des tiefen Venensystems in dieser Studie aufgenommen. Dies schließt Thrombosen im venösen Gebiet des Becken-Bein-Bereiches, sowie Thrombosen im venösen Gebiet des Arm-Schulter-Bereiches, mit ein. Ebenfalls berücksichtigt wurden Thrombosen der oberen und unteren Hohlvene, sowie aller Organvenen. Weiterhin wurden Lungenarterienembolien als venöse thrombembolische Ereignisse in die Untersuchungen eingeschlossen. Alle venösen Verschlussereignisse wurden durch bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel einer

duplexsonographischen Untersuchung, Phlebographie, Angiographie, Lungen-Szintigraphie oder Lungen-Computertomographie (Spiral-CT) gesichert.

Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von 476 gesunden Individuen aus dem Blutspenden-Bereich im regionalen südwest-deutschen Raum. Thrombembolische Ereignisse oder Aborte sind in der Vorgeschichte dieser Kontrollen als nicht bekannt auszuschließen.

3.3 Untersuchte Parameter

3.3.1 Übersicht der untersuchten Parameter

Parameter	Verfahren	Probenmaterial	Reagenz
Antithrombin Aktivität	Photometrisch	Citrat-Plasma	ImmunoChrom ATIII modular A1 [®] (Technoclone [®] / Wien, Austria)
Antiphospholipid-Antikörper	ELISA	Citrat-Plasma	Asserachrom APA [®] (Diagnostica Stago [®] / Asnières sur Seine, France)
Faktor V G1691A (Typ Leiden)	PCR	EDTA-Vollblut	ThromboType [®] plus (HAIN Lifescience [®] / Nehren, BRD)
Faktor V A4070G (HR2)	PCR	EDTA-Vollblut	Reagenzkit Factor V HR2 Q-PCR Alert kit (Nanogen Advanced diagnostics s.r.l. / Turin, Italien)
Prothrombin G20210A	PCR	EDTA-Vollblut	ThromboType [®] plus (HAIN Lifescience [®] / Nehren, BRD)
MTHFR C677T	PCR	EDTA-Vollblut	ThromboType [®] plus (HAIN Lifescience [®] / Nehren, BRD)
PAI-1 4G/5G	PCR	EDTA-Vollblut	GenoType [®] PAI-1 (HAIN Lifescience [®] / Nehren, BRD)
Homocystein	HPLC	Serum	Reagenzienkit Nr. 45000 für die HPLC-Analytik von Homocystein im Plasma/Serum (Chromsystems [®] / München, BRD)
Protein S, frei	Latex-Reagenz	Citrat-Plasma	Free Protein S - Kit (Instrumentation Laboratory / Kirchheim, BRD)
Protein S, gebunden	Elektroimmundiffusion	Citrat-Plasma	Eidfix [®] Protein S (Technoclone [®] / Wien, Austria)

Tabelle 1
Untersuchte Parameter. Übersicht.

3.3.2 Labordiagnostische Parameter

3.3.2.1 Antithrombin-Aktivität

Die Bestimmung der Antithrombin Aktivität erfolgt indirekt mittels Inhibition von Thrombin. Dazu wird das in der Probe vorhandene Antithrombin durch Zusatz von Heparin in einen Inhibitor vom Soforttyp überführt und die nach einer kurzen Inkubationszeit verbleibende Restmenge des zugesetzten Enzyms mittels Spaltung eines chromogenen Substrats bestimmt. Die gemessene Absorptionsänderung ist umgekehrt proportional der Antithrombin Aktivität.

Verwandte Reagenzien: Immunochrom AT III modular A1[®] der Firma Technoclone[®] / Wien

Benötigtes Probenmaterial: Citrat-Plasma

Normalbereich: 70-120% (Mittelwert \pm 2 Standardabweichung)

Gerät: Gerinnungsautomat BCS, Dade Behring[®] / Eschborn, BRD

3.3.2.2 Antiphospholipid-Antikörper

Der Nachweis von Phospholipid-Antikörpern basiert auf einer ELISA-Technik. Dazu wird eine Mikroplatte verwendet, die mit Phospholipiden bedeckt und dann getränkt wird. Die Plasmaslösungen werden eingebracht und dann für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Die Phospholipid-Antikörper binden, wenn vorhanden, an die ELISA Mikroplatte und werden mit Hilfe eines zweiten Antikörpers, einem gegen den Menschen gerichteten IgG / IgA / IgM Antikörper der Ziege, der mit Peroxidase gekoppelt ist, und OPD/H₂O₂ als Substrat versehen, detektiert.

Verwandte Reagenzien: Asserachrom APA[®] der Firma Diagnostica Stago[®] / Asnières sur Seine, France

Benötigtes Probenmaterial: Citrat-Plasma

Normalbereich: IgG Antikörper < 10 U/ml

IgM Antikörper < 9 U/ml

Gerät: SLT-Spectra Reader[®], TECAM[®] GmbH / Crailsheim, BRD

3.3.2.3 5,10-Methylentetrahydrofolat Reduktase-Mutation (MTHFR-Mutation)

Der Nachweis einer MTHFR C677T-Mutation unterteilt sich in drei Phasen: Zunächst erfolgt eine DNA-Isolierung aus dem Patientenmaterial. Hierfür wird Vollblut benötigt. Danach folgt die Multiplex-Amplifikation mit Biotin-markierten Primern. Zuletzt folgt die reverse Hybridisierung. Die Hybridisierung gliedert sich in mehrere Arbeitsschritte: Zunächst werden die Amplifikationsprodukte chemisch denaturiert. Der nächste Schritt ist eine Hybridisierung

der Biotin-markierten, einzelsträngigen Amplifikate an membrangebundene Sonden. Darauf folgt die Entfernung aller unspezifisch gebundenen Amplifikate und die Zugabe eines Streptavidin/Alkalische Phosphatase (AP)-Komplexes. Danach entsteht die AP-vermittelte Farbreaktion. Das so entstandene Bandenmuster kann mit Hilfe einer Schablone visuell ausgewertet werden.

Verwandte Reagenzien: ThromboType® plus der Firma HAIN Lifescience® / Nehren, BRD

Benötigtes Probenmaterial: EDTA-Vollblut

Gerät: Thermocycler®, TECAM® GmbH / Crailsheim, BRD

3.3.2.4 Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation

Der Nachweis einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation unterteilt sich in drei Phasen: DNA-Isolierung aus dem Patientenmaterial. Hierfür wird Vollblut benötigt. Danach folgt die Multiplex-Amplifikation mit Biotin-markierten Primern. Zuletzt folgt die reverse Hybridisierung. Die Hybridisierung gliedert sich in mehrere Arbeitsschritte: Zunächst werden die Amplifikationsprodukte chemisch denaturiert. Der nächste Schritt ist eine Hybridisierung der Biotin-markierten, einzelsträngigen Amplifikate an membrangebundene Sonden. Darauf folgt die Entfernung aller unspezifisch gebundenen Amplifikate. Und die Zugabe eines Streptavidin/Alkalische Phosphatase (AP)-Komplexes. Danach entsteht die AP-vermittelte Farbreaktion. Das so entstandene Bandenmuster kann mit Hilfe einer Schablone visuell ausgewertet werden.

Verwandte Reagenzien: ThromboType® plus der Firma HAIN Lifescience® / Nehren, BRD

Benötigtes Probenmaterial: EDTA-Vollblut

Gerät: Thermocycler®, TECAM® GmbH / Crailsheim, BRD

3.3.2.5 Prothrombin G20210A-Mutation

Der Nachweis einer Prothrombin G20210A-Mutation unterteilt sich in drei Phasen: DNA-Isolierung aus dem Patientenmaterial. Hierfür wird Vollblut benötigt. Danach folgt die Multiplex-Amplifikation mit Biotin-markierten Primern. Zuletzt folgt die reverse Hybridisierung. Die Hybridisierung gliedert sich in mehrere Arbeitsschritte: Zunächst werden die Amplifikationsprodukte chemisch denaturiert. Der nächste Schritt ist eine Hybridisierung der Biotin-markierten, einzelsträngigen Amplifikate an membrangebundene Sonden. Darauf folgt die Entfernung aller unspezifisch gebundenen Amplifikate. Und die Zugabe eines Streptavidin/Alkalische Phosphatase (AP)-Komplexes. Danach entsteht die AP-vermittelte Farbreaktion. Das so entstandene Bandenmuster kann mit Hilfe einer Schablone visuell ausgewertet werden.

Verwandte Reagenzien: ThromboType® plus der Firma HAIN Lifescience® / Nehren, BRD

Benötigtes Probenmaterial: EDTA-Vollblut

Gerät: Thermocycler[®], TECAM[®] GmbH / Crailsheim, BRD

3.3.2.6 Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 4G/5G (PAI-1 4G/5G)-Genpolymorphismus

Zum Nachweis einer PAI-1 4G/5G-Mutation wird zuerst der Genotyp mit einer allelspezifischen Hybridisierung und DNA-Sequenzierungstechniken bestimmt. Für die PCR werden vier verschiedene Primer verwendet. Die Primer setzen sich aus einem für die Insertion spezifischen Primer (5'-GTC TGG ACA CGT GGG GG-3') und einem Primer für die Deletion (5'-GTC TGG ACA CGT GGG GA-3') zusammen. Diese zwei Primer führen zu einem 139 Basenpaar-DNA-Fragment. Dies wird kombiniert mit einem Downstream-Primer (5'-TGC AGC CAG CCA CGT GAT TGT CTA G-3'). Der vierte Primer (5'-AAG CTT TTA CCA TGG TAA CCC CTG GT-3'), ein Upstream-Primer, wird als Positivkontrolle für die PCR verwendet.

Verwandte Reagenzien: GenoType[®] PAI-1 der Firma HAIN Lifescience[®] / Nehren, BRD

Benötigtes Probenmaterial: EDTA-Vollblut

Gerät: Thermocycler[®], TECAM[®] GmbH / Crailsheim, BRD

3.3.2.7 Protein S

Die Bestimmung des gebundenen und des freien Protein S erfolgt quantitativ mit Elektroimmundiffusion. Das Verfahren basiert auf der elektrophoretischen Wanderung eines Antigens auf einem, den entsprechenden Antikörper enthaltenen Argarosegels. Es entsteht ein lang gestrecktes, raketenförmiges Immunpräzipat. Die Länge des Präzipates ist proportional zur Konzentration des Antigens, wenn dieses in einem definierten, unverdünnten Volumen von 5µl aufgetragen wurde. Die Immunpräzipate werden durch Färbung sichtbar gemacht.

Verwandte Reagenzien: Eidfix[®] Free Protein S der Firma Technoclone[®] / Wien, Austria bzw. Free Protein S – Kit[®] der Firma Instrumentation Laboratory[®] / Kirchheim, BRD

Benötigtes Probenmaterial: Citrat-Plasma

Normalbereich: freies Protein S: 65-140%, gebundenes Protein S: 70-160%

Gerät: Freies Protein S → Gerinnungsautomat BCS, Dade Behring[®] / Eschborn, BRD

gebundenes Protein S → Rapidophor[®], Immuno[®] GmbH / Wien, Austria

3.3.2.8 Homocystein im Serum

Die Bestimmung des Homocysteins erfolgt chromatographisch auf einem isokratischen HPLC-System mit Fluoreszenz-Detektion. Zur Probenvorbereitung wird Homocystein aus seiner Proteinbindung in einem Reduktionsschritt freigesetzt und anschließend in einem Fällungsschritt mit anschließender Derivatisierung vorbereitet. Hierfür werden 100µl Plasma, 25µl Internal Standard und 25µl Reduction Reagent zusammengegeben. Anschließend wird die Lösung 2 Sekunden auf Vortex geschüttelt, danach 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Dieser Lösung werden 100µl Precipitation Reagenz zugefügt und für 30 Sekunden geschüttelt. Es folgt eine Zentrifugation bei 9000 x g. In einem separaten Reaktionsgefäß werden nun 100µl Derivatisierungslösung vorgelegt und mit 50µl Überstand der Zentrifugation gut durchgemischt. Anschließend wird für 10 Minuten bei +50°C bis +55°C inkubiert. Nach Abkühlung werden nun 20-50µl für 10 Minuten bei +50°C bis +55°C im Wasserbad inkubiert. Nach erneut Abkühlung werden 20-50µl in das HPLC-System injiziert. Verwandte Reagenzien: Reagenzienkit für die HPLC-Analytik von Homocystein im Plasma/Serum (Nr. 45000) der Firma Chromsystems®, Instruments and Chemicals GmbH / München, BRD

Benötigtes Probenmaterial: Serum

Normalbereich: bis 15 µmol/l

Gerät: Agilent-HPLC-System

3.3.2.9 Faktor V A4070G (HR2)-Mutation

Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation ist eine Mutation im Faktor V-Gen an Position 4070. Der Nachweis einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation unterteilt sich in drei Phasen: Zunächst erfolgt die DNA-Isolierung aus dem Patientenmaterial. Hierfür wird Vollblut benötigt. Danach folgt die Multiplex-Amplifikation mit Biotin-markierten Primern. Zuletzt folgt die reverse Hybridisierung. Die Hybridisierung gliedert sich in mehrere Arbeitsschritte: Zunächst werden die Amplifikationsprodukte chemisch denaturiert. Der nächste Schritt ist eine Hybridisierung der Biotin-markierten, einzelsträngigen Amplifikate an membrangebundene Sonden. Darauf folgt die Entfernung aller unspezifisch gebundenen Amplifikate und die Zugabe eines Streptavidin/Alkalische Phosphatase (AP)-Komplexes. Es entsteht die AP-vermittelte Farbreaktion. Das entstandene Bandenmuster wird mit Hilfe einer Schablone visuell ausgewertet.

Verwandte Reagenzien: Reagenzkit Factor V HR2 Q-PCR Alert kit (Nanogen Advanced diagnostics s.r.l. / Turin, Italien)

Benötigtes Probenmaterial: EDTA-Vollblut

Gerät: Thermocycler®, TECAM® GmbH / Crailsheim, BRD

3.4 Statistische Methoden

Alle diagnostischen Daten wurden in einer eigens für diese Studie programmierten Access®-Datenbank (Microsoft Office Access® 2003) mit zusätzlicher Verwendung eines Excel®-Datensystems (Microsoft Office Excel® 2003) erfasst. Die statistische Analyse der Daten wurde mit der Statistiksoftware SPSS® für Windows Version 13.0 durchgeführt. Die Analyse der Häufigkeitsverteilung erfolgte mittels einer 4-Felder-Tafel auf der Basis des Chi-Quadrat-Tests beziehungsweise des Fisher-Exakt-Tests. Als Signifikanzniveau wurde ein Wert $p < 0,05$ festgelegt. Hierbei wurde das Relative Risiko (RR) in Verbindung mit dem 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) ausgegeben.

Die graphischen Darstellungen wurden mit der Software GraphPad Prism® Version 4.00 angefertigt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Parameter

Die hier verwendete Patientengruppe, rekrutiert aus Patienten der hämostaseologischen Ambulanz des Institutes für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar, schloss insgesamt 366 Patientinnen ein. Diese befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einem Alter von 19 bis 45 Jahren (Mittelwert: 34,62 Jahre).

Die Kontrollgruppe bestand aus einem Kollektiv von 476 gesunden Individuen aus dem Blutspenden-Bereich im Alter von 21 bis 45 Jahren (Mittelwert 36,26 Jahre).

4.2 Häufigkeiten

4.2.1 Häufigkeiten der Veränderungen im Hämostasesystem

4.2.1.1 Antithrombin-Mangel

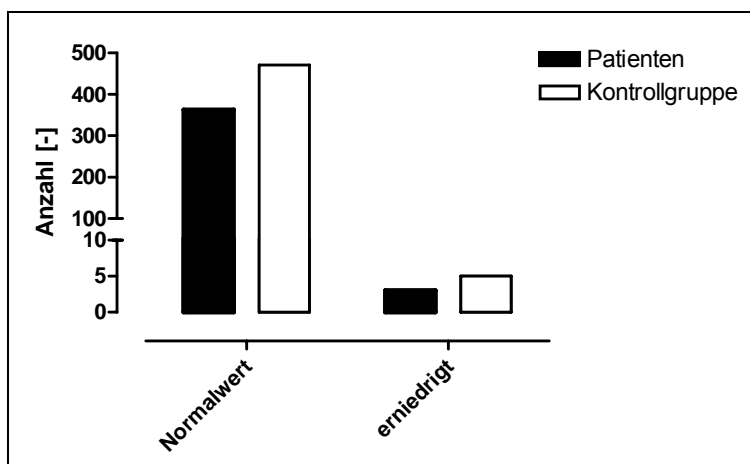


Abbildung 1
Häufigkeiten. Antithrombin-Mangel. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	366	476
Normalwert	363 (99,2%)	471 (98,9%)
erniedrigt	3 (0,8%)	5 (1,1%)

Tabelle 2
Häufigkeiten. Antithrombin-Mangel.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Normabweichungen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.2 Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation

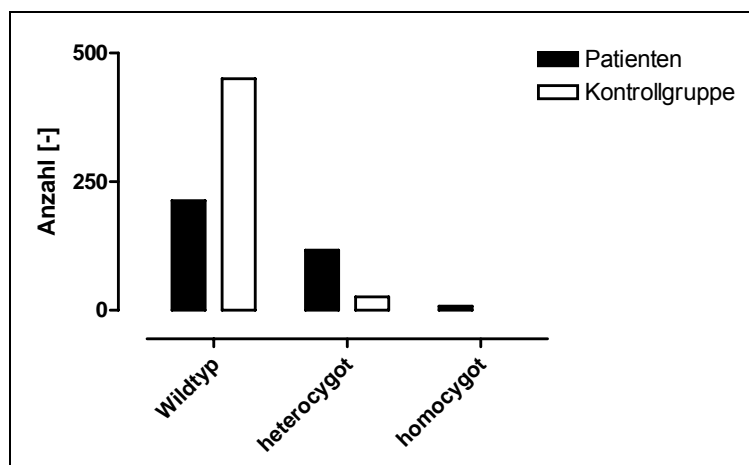


Abbildung 2
Häufigkeiten. Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.
Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	338	476
Wildtyp	213 (63,0%)	450 (94,5%)
Heterozygote Mutation	117 (34,6%)	26 (5,5%)
Homozygote Mutation	8 (2,4%)	0 (0,0%)
Mutationen (gesamt)	125 (37,0%)	26 (5,5%)

Tabelle 3
Häufigkeiten. Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Mutationen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.3 Faktor V A4070G (HR2)-Mutation

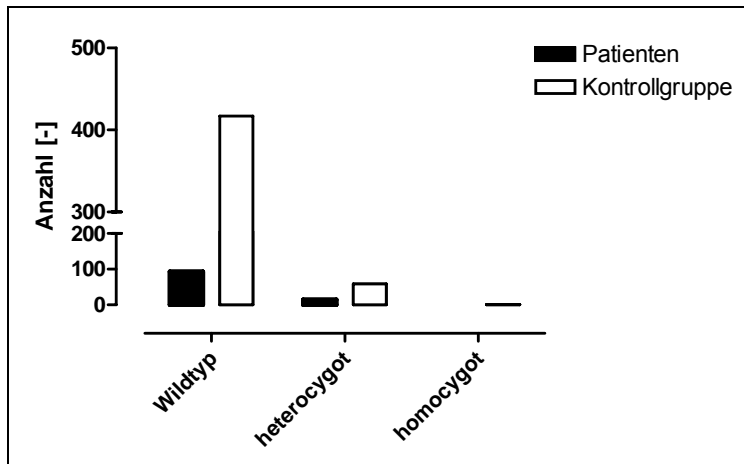


Abbildung 3
Häufigkeiten. Faktor V A4070G (HR2)-Mutation. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	107	476
Wildtyp	93 (86,9%)	417 (87,6%)
Heterozygote Mutation	14 (13,1%)	58 (12,2%)
Homozygote Mutation	0 (0,0%)	1 (0,2%)
Mutationen (gesamt)	14 (13,1%)	59 (12,4%)

Tabelle 4
Häufigkeiten. Faktor V A4070G (HR2)-Mutation.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Mutationen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.4 Prothrombin G20210A-Mutation

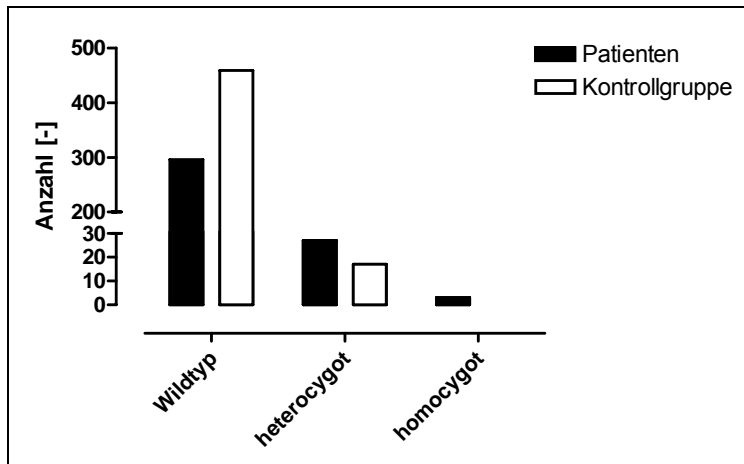


Abbildung 4
Häufigkeiten. Prothrombin G20210A-Mutation. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	326	476
Wildtyp	296 (90,8%)	459 (96,4%)
Heterozygote Mutation	27 (8,3%)	17 (3,6%)
Homozygote Mutation	3 (0,9%)	0 (0,0%)
Mutationen (gesamt)	30 (9,2%)	17 (12,4%)

Tabelle 5
Häufigkeiten. Prothrombin G20210A-Mutation.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Mutationen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.5 freies Protein S

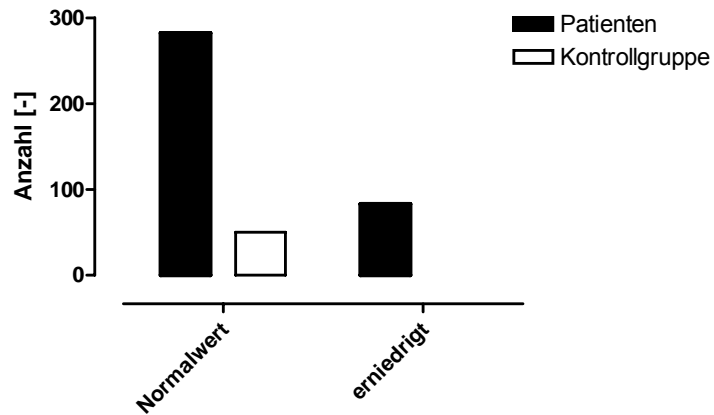


Abbildung 5
Häufigkeiten. Protein S, frei. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	365	50
Normalwert	282 (77,3%)	50 (100,0%)
erniedrigt	83 (22,7%)	0 (0,0%)

Tabelle 6
Häufigkeiten. freies Protein S.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Normabweichungen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.6 gebundenes Protein S

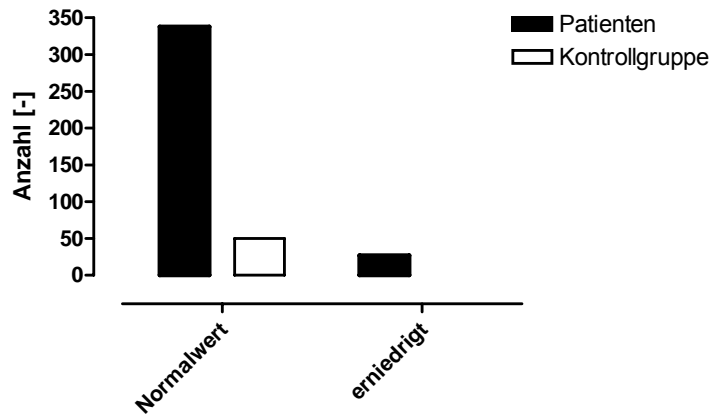


Abbildung 6
Häufigkeiten. Protein S, gebunden. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	365	50
Normalwert	338 (92,6%)	50 (100,0%)
erniedrigt	27 (7,4%)	0 (0,0%)

Tabelle 7
Häufigkeiten. gebundenes Protein S.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Normabweichungen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.7 MTHFR C677T-Mutation

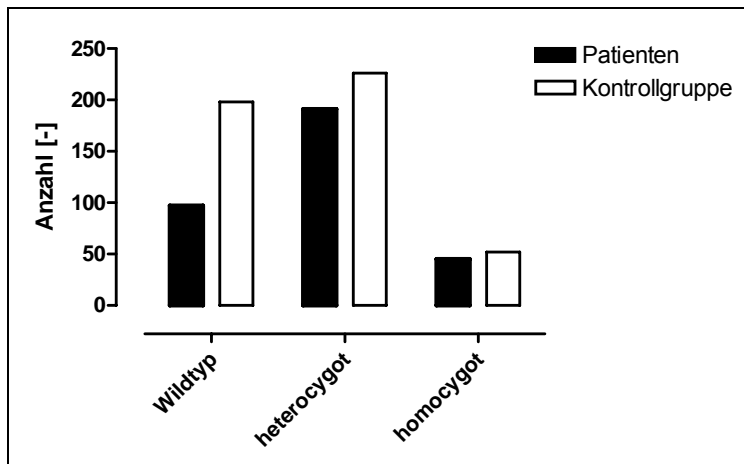


Abbildung 7
Häufigkeiten. MTHFR C677T-Mutation. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	333	476
Wildtyp	97 (29,1%)	198 (41,6%)
Heterozygote Mutation	191 (57,4%)	226 (47,5%)
Homozygote Mutation	45 (13,5%)	52 (10,9%)
Mutationen (gesamt)	236 (70,9%)	278 (58,4%)

Tabelle 8
Häufigkeiten. MTHFR C677T-Mutation.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Mutationen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.8 Homocystein im Serum

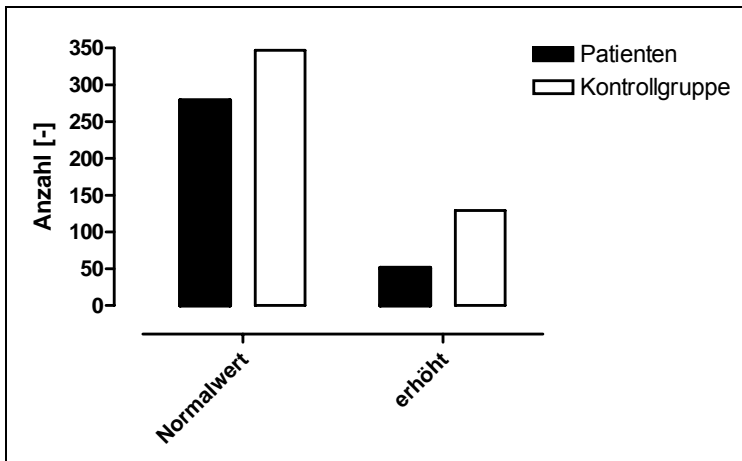


Abbildung 8
Häufigkeiten. Homocystein. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	330	476
Normalwert	279 (84,6%)	347 (72,9%)
erhöht	51 (15,5%)	129 (27,1%)

Tabelle 9
Häufigkeiten. Homocystein.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Normabweichungen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.9 PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus

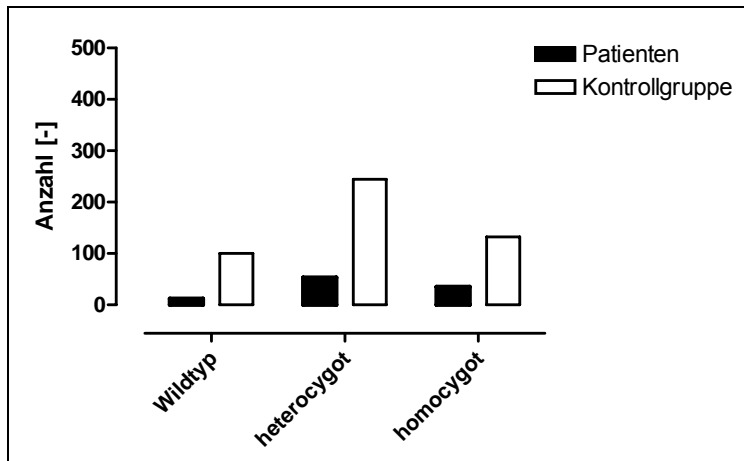


Abbildung 9
Häufigkeiten. PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	100	476
Wildtyp	12 (12,0%)	100 (21,0%)
Heterozygote Genvariante	53 (53,0%)	244 (51,3%)
Homozygote Genvariante	35 (35,0%)	132 (27,7%)
Genvarianten (gesamt)	88 (88,0%)	376 (79,0%)

Tabelle 10
Häufigkeiten. PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Mutationen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.10 Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgG

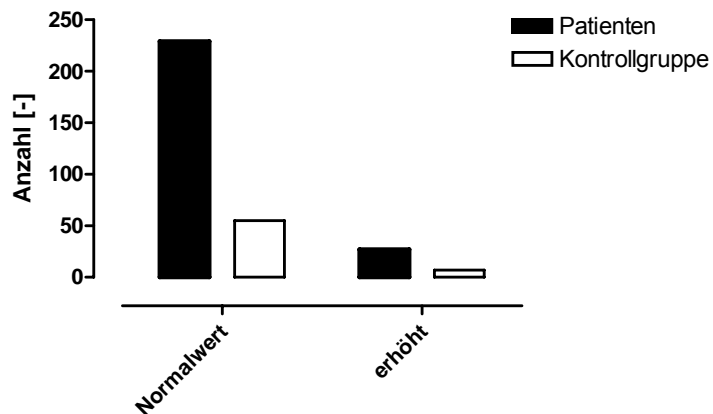


Abbildung 10
Häufigkeiten. Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgG.
Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	256	62
Normalwert	229 (89,5%)	55 (88,7%)
erhöht	27 (10,5%)	7 (11,3%)

Tabelle 11
Häufigkeiten. Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgG.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Normabweichungen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.1.11 Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgM

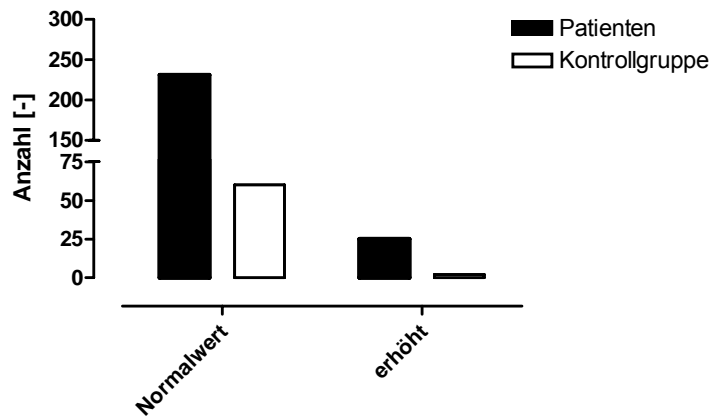


Abbildung 11
Häufigkeiten. Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgM.
Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	256	62
Normalwert	231 (90,2%)	60 (96,8%)
erhöht	25 (9,8%)	2 (3,2%)

Tabelle 12
Häufigkeiten. Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgM.

Die Verteilung der Häufigkeiten von Normabweichungen bei Patienten und Kontrollen geht aus den vorgenannten Daten hervor. Die Ergebnisse der statistischen Vergleichsanalysen bezogen auf Patienten nach Diagnosekriterien sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

4.2.2 Kombiniertes Auftreten von Thrombophilieparametern

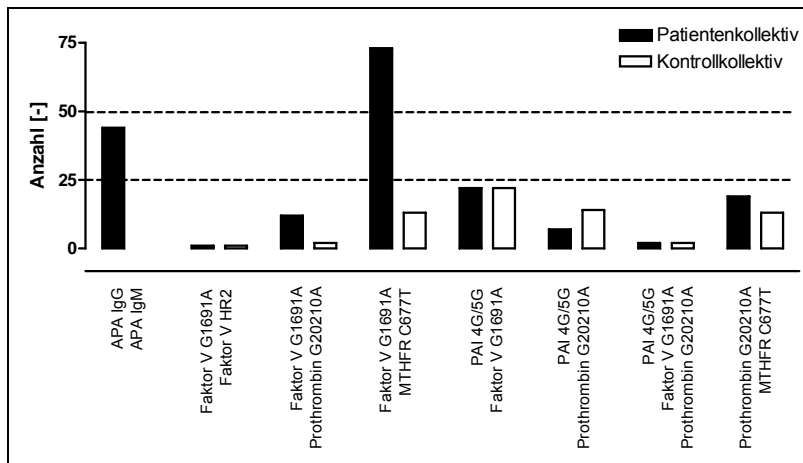


Abbildung 12

Anzahl. Kombiniertes Auftreten von Veränderungen im Hämostasesystem.

Kombination	Anzahl [-]	
	Patientenkollektiv	Kontrollkollektiv
APA IgG APA IgM	44	0
Faktor V G1691A Faktor V HR2	1	1
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	12	2
Faktor V G1691A MTHFR C677T	73	13
PAI 4G/5G Faktor V G1691A	22	22
PAI 4G/5G Prothrombin G20210A	7	14
PAI 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	2	2
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	19	13

Tabelle 13

Anzahl. Kombiniertes Auftreten von Veränderungen im Hämostasesystem.

4.2.2.1 Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM in Kombination

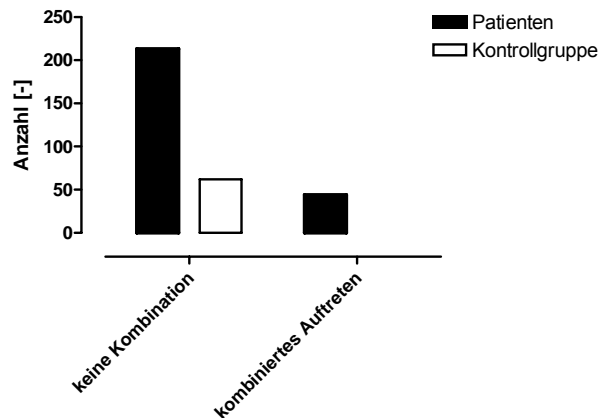


Abbildung 13

Anzahl. Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM in Kombination.
Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	257	62
kombiniertes Auftreten	44 (17,1%)	0 (0,0%)
keine Kombination	213 (82,9%)	62 (100,0%)

Tabelle 14

Häufigkeiten. Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Erhöhung der Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM wurde bei insgesamt 319 Patienten durchgeführt. Davon gehörten 257 der Patientengruppe und 62 der Kontrollgruppe an.

Bei 17,1% in der Patientengruppe (44 Patienten) und bei 0,0% in der Kontrollgruppe (0 Patienten) konnten gleichzeitig eine Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 44 Personen (13,8%) (Patienten: 44, Kontrollgruppe: 0), bei denen eine Erhöhung der Antiphospholipid-Antikörper der Klassen IgG und IgM gleichzeitig vorlag.

4.2.2.2 Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Faktor V A4070G (HR2) in Kombination

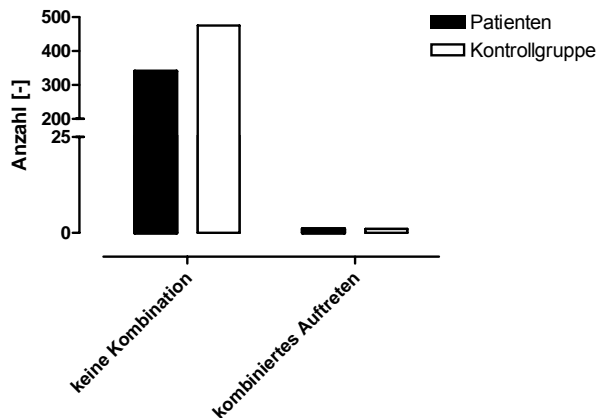


Abbildung 14

Anzahl. Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Faktor V A4070G (HR2)-Mutation in Kombination. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	341	476
kombiniertes Auftreten	1 (0,3%)	1 (0,2%)
keine Kombination	340 (99,7%)	475 (99,8%)

Tabelle 15

Häufigkeiten. Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Faktor V A4070G (HR2) in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation oder eine Faktor V A4070G (HR2)-Mutation wurde bei insgesamt 817 Individuen durchgeführt. Davon gehörten 341 der Patientengruppe und 476 der Kontrollgruppe an.

Bei 0,3% in der Patientengruppe (1 Patient) und bei 0,2% in der Kontrollgruppe (1 Patient) konnte gleichzeitig eine Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und eine Faktor V A4070G (HR2)-Mutation nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 2 Personen (0,2%) (Patienten: 1, Kontrollgruppe: 1), bei denen eine Mutation im Faktor V-Gen an Position 1691 und gleichzeitig eine Mutation im Faktor V-Gen an Position 4070 vorlag.

4.2.2.3 Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination

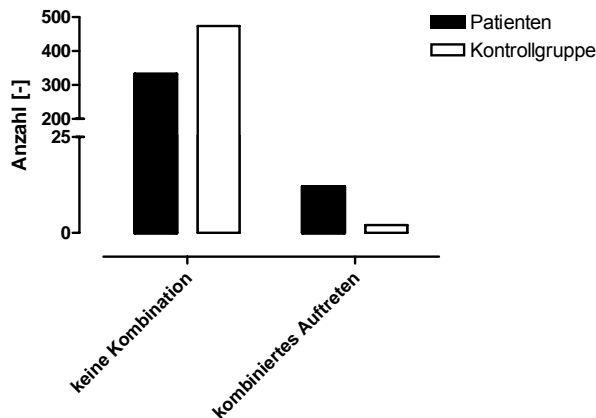


Abbildung 15

Anzahl. Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	344	476
kombiniertes Auftreten	12 (3,5%)	2 (0,4%)
keine Kombination	332 (96,5%)	474 (99,6%)

Tabelle 16

Häufigkeiten. Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation oder eine Prothrombin G20210A-Mutation wurde bei insgesamt 820 Individuen durchgeführt. Davon gehörten 344 der Patientengruppe und 476 der Kontrollgruppe an.

Bei 3,5% in der Patientengruppe (12 Patienten) und bei 0,4% in der Kontrollgruppe (2 Patienten) konnte gleichzeitig eine Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und eine Prothrombin G20210A-Mutation nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 14 Personen (1,7%) (Patienten: 12, Kontrollgruppe: 2), bei denen eine Mutation im Faktor V-Gen an Position 1691 und gleichzeitig eine Mutation im Prothrombin-Gen an Position 20210 vorlag.

4.2.2.4 Faktor V G1691A (Leiden) und MTHFR C677T in Kombination

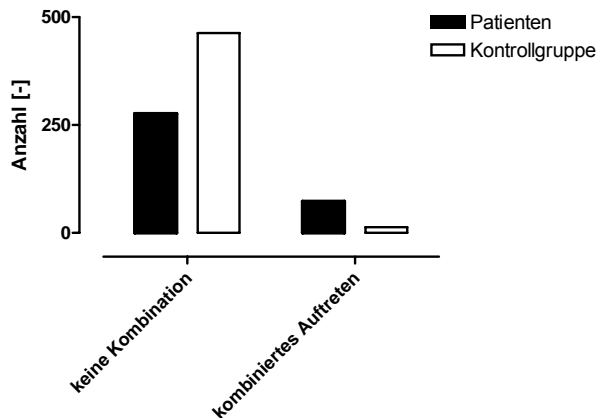


Abbildung 16

Anzahl. Faktor V G1691A (Typ Leiden) und MTHFR C677T in Kombination. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	349	476
kombiniertes Auftreten	73 (20,9%)	13 (2,7%)
keine Kombination	276 (79,1%)	463 (97,3%)

Tabelle 17

Häufigkeiten. Faktor V G1691A (Typ Leiden) und MTHFR C677T in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation oder eine Prothrombin G20210A-Mutation wurde bei insgesamt 825 Individuen durchgeführt. Davon gehörten 349 der Patientengruppe und 476 der Kontrollgruppe an.

Bei 20,9% in der Patientengruppe (73 Patienten) und bei 2,7% in der Kontrollgruppe (13 Patienten) konnte gleichzeitig eine Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und eine Prothrombin G20210A-Mutation nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 86 Personen (10,4%) (Patienten: 73, Kontrollgruppe: 13), bei denen eine Mutation im Faktor V-Gen an Position 1691 und gleichzeitig eine Mutation im MTHFR-Gen an Position 677 vorlag.

4.2.2.5 Faktor V G1691A (Leiden) und PAI-1 4G/5G in Kombination

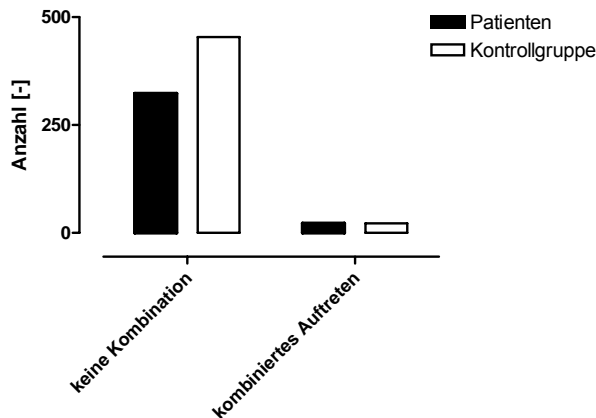


Abbildung 17
Anzahl. Faktor V G1691A (Leiden) und PAI-1 4G/5G in Kombination. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	345	476
kombiniertes Auftreten	22 (6,4%)	22 (4,6%)
keine Kombination	323 (93,6%)	454 (95,4%)

Tabelle 18
Häufigkeiten. Faktor V G1691A (Leiden) und PAI-1 4G/5G in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation oder einer PAI-1 4G/5G-Mutation wurde bei insgesamt 821 Individuen durchgeführt. Davon gehörten 345 der Patientengruppe und 476 der Kontrollgruppe an.

Bei 6,4% in der Patientengruppe (22 Patienten) und bei 4,6% in der Kontrollgruppe (22 Patienten) konnte gleichzeitig eine Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und eine PAI-1 4G/5G-Mutation nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 44 Personen (5,4%) (Patienten: 22, Kontrollgruppe: 22), bei denen eine Mutation im Faktor V-Gen auf Position 1691 und gleichzeitig eine Mutation im PAI-1 Gen vorlag.

4.2.2.6 PAI-1 4G/5G und Prothrombin G20210A in Kombination

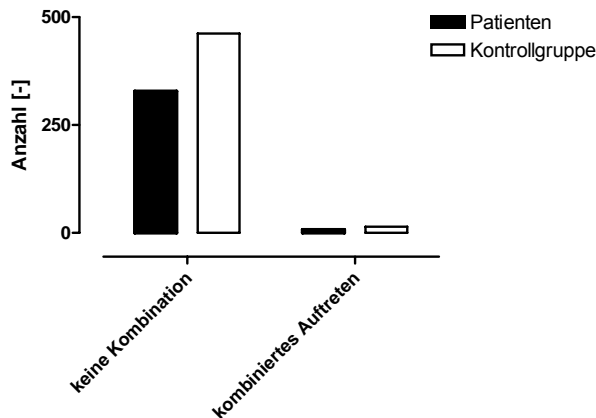


Abbildung 18

Anzahl. PAI-1 4G/5G und Prothrombin G20210A in Kombination. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	335	476
kombiniertes Auftreten	7 (2,1%)	14 (2,9%)
keine Kombination	328 (97,1%)	462 (97,1%)

Tabelle 19

Häufigkeiten. PAI-1 4G/5G und Prothrombin G20210A in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer PAI-1 4G/5G-Mutation oder einer Prothrombin G20210A-Mutation wurde bei insgesamt 811 Individuen durchgeführt. Davon gehörten 335 der Patientengruppe und 476 der Kontrollgruppe an.

Bei 2,1% in der Patientengruppe (7 Patienten) und bei 2,9% in der Kontrollgruppe (14 Patienten) konnte gleichzeitig eine PAI-1 4G/5G-Mutation und eine Prothrombin G20210A-Mutation nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 21 Personen (2,6%) (Patienten: 7, Kontrollgruppe: 14), bei denen eine Mutation im PAI-1 Gen und gleichzeitig eine Mutation im Prothrombin-Gen an Position 20210 vorlag.

4.2.2.7 PAI-1 4G/5G, Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination

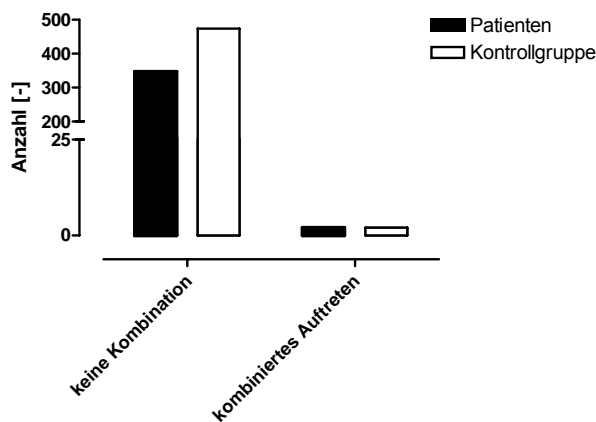


Abbildung 19

Anzahl. PAI-1 4G/5G, Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	349	476
kombiniertes Auftreten	2 (0,6%)	2 (0,4%)
keine Kombination	347 (99,4%)	474 (99,6%)

Tabelle 20

Häufigkeiten. PAI-1 4G/5G, Faktor V G1691A (Typ Leiden) und Prothrombin G20210A in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer PAI-1 4G/5G-Mutation, einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation oder einer Prothrombin G20210A-Mutation wurde bei insgesamt 825 Individuen durchgeführt. Davon gehörten 349 der Patientengruppe und 476 der Kontrollgruppe an.

Bei 0,6% in der Patientengruppe (2 Patienten) und bei 0,4% in der Kontrollgruppe (2 Patienten) konnte gleichzeitig eine PAI-1 4G/5G-Mutation, eine Faktor V-Mutation an Position 1691 und eine Prothrombin-Mutation an Position 20210 nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 4 Personen (0,5%) (Patienten: 2, Kontrollgruppe: 2), bei denen eine Mutation im PAI-1 Gen, im Faktor V-Gen an Position 1691 und gleichzeitig eine Mutation im Prothrombin-Gen an Position 20210 vorlag.

4.2.2.8 Prothrombin G20210A und MTHFR C677T in Kombination

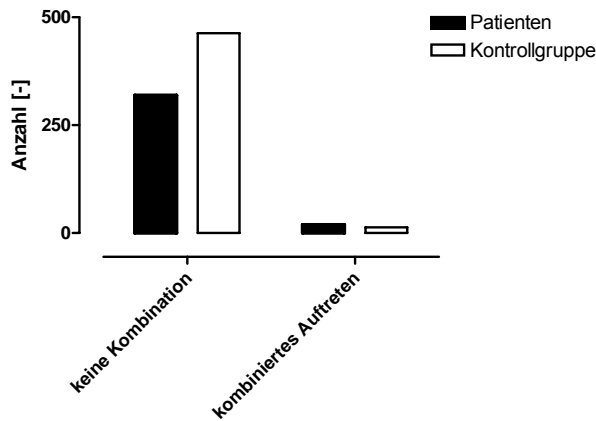


Abbildung 20
Anzahl. Prothrombin G20210A und MTHFR C677T in Kombination. Anzahl [-].

Anzahl [-]	Patienten	Kontrollgruppe
Untersuchte Personen	338	476
kombiniertes Auftreten	19 (5,6%)	13 (2,7%)
keine Kombination	319 (94,4%)	463 (97,3%)

Tabelle 21
Häufigkeiten. Prothrombin G20210A und MTHFR C677T in Kombination.

Eine Untersuchung auf das Vorliegen einer Prothrombin G20210A-Mutation und einer MTHFR C677T-Mutation wurde bei insgesamt 814 Individuen durchgeführt. Davon gehörten 338 der Patientengruppe und 476 der Kontrollgruppe an.

Bei 5,6% in der Patientengruppe (19 Patienten) und bei 2,7% in der Kontrollgruppe (13 Patienten) konnte gleichzeitig eine Prothrombin G20210A-Mutation und eine MTHFR C677T-Mutation nachgewiesen werden.

Dies ergibt eine Summe von 32 Personen (3,9%) (Patienten: 19, Kontrollgruppe: 13), bei denen eine Mutation im Prothrombin-Gen an Position 20210 und gleichzeitig eine Mutation im MTHFR-Gen an Position 677 vorlag.

4.2.3 Häufigkeiten der Aborte und venösen Thrombembolie

4.2.3.1 Aborte

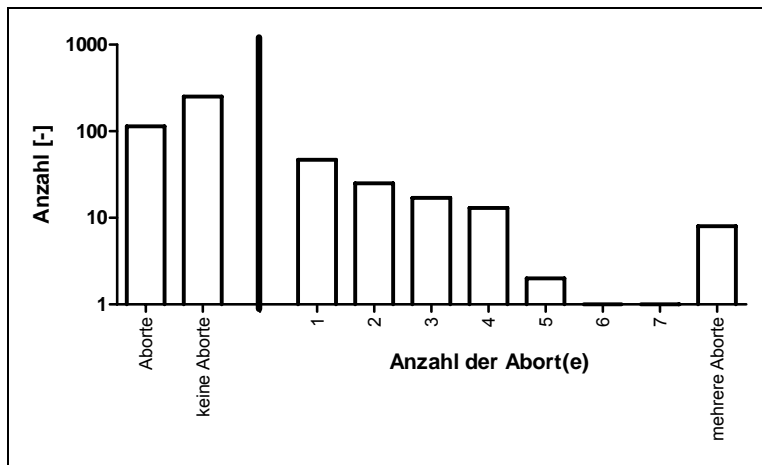


Abbildung 21
Häufigkeiten. Aborte.

Abort(e)	keine Abort(e)	Anzahl der Abort(e)							
		1	2	3	4	5	6	7	mehrere
114	252	47	25	17	13	2	1	1	8
Mittelwert 2,1 (95%-KI 1,9-2,4)									

Tabelle 22
Häufigkeiten. Aborte.

Insgesamt traten bei 114 Patientinnen Abort(e) auf. Bei 252 Patientinnen waren keine Aborte eruierbar.

Bei 47 Patientinnen trat ein Abort, bei 25 zwei Aborte, bei 17 drei Aborte, bei 13 vier Aborte, bei 2 fünf Aborte, bei 1 sechs Aborte und bei 1 sieben Aborte auf. 8 Patientinnen gaben mehrere Aborte (> 2) an. Dies entspricht einem Mittelwert von 2,1 Aborten (95%-KI 1,9-2,4).

4.2.3.2 Venöse Thrombembolien (VTE)

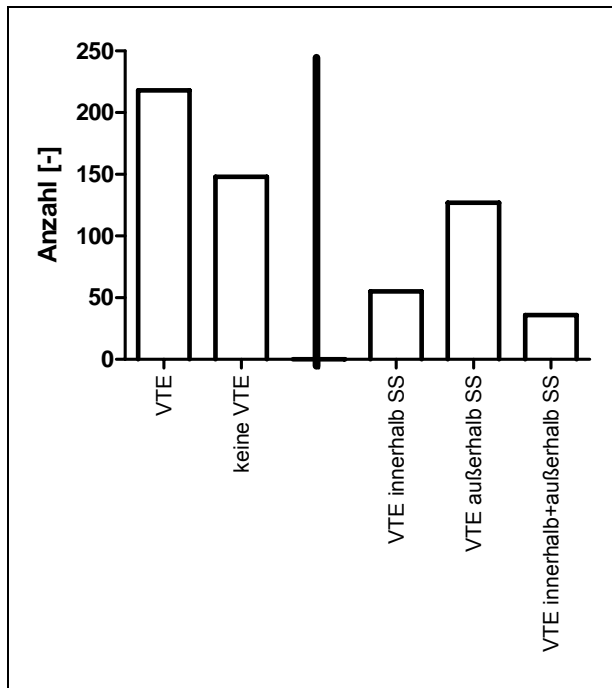


Abbildung 22
Häufigkeiten. Venöse Thrombembolien (VTE).

VTE	keine VTE	VTE innerhalb der Schwangerschaft	VTE außerhalb der Schwangerschaft	VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft
218	148	55	127	36

Tabelle 23
Häufigkeiten. Venöse Thrombembolien (VTE).

Bei 218 Patientinnen traten eine oder mehrere venöse Thrombembolien auf. Bei 148 Patientinnen war keine venöse Thrombembolie bekannt.

Eine venöse Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft trat bei 55 Patientinnen, eine venöse Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft bei 127 Patientinnen und bei 36 Patientinnen traten venöse Thrombembolien sowohl innerhalb als auch außerhalb der Schwangerschaft auf.

4.2.3.3 Aborte und venöse Thrombembolien

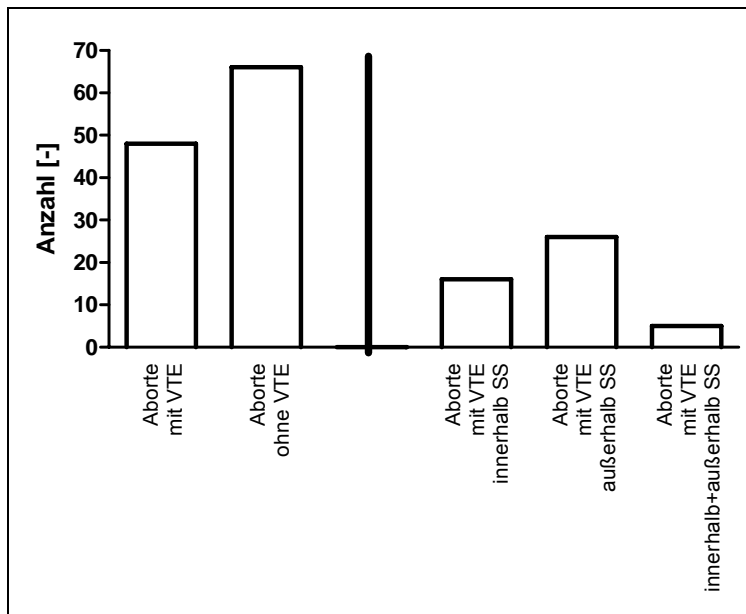


Abbildung 23

Häufigkeiten. Aborte und venöse Thrombembolien.

Aborte mit VTE	Aborte ohne VTE	Aborte mit VTE innerhalb der Schwangerschaft	Aborte mit VTE außerhalb der Schwangerschaft	Aborte mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft
48	66	16	26	5

Tabelle 24

Häufigkeiten. Aborte und venöse Thrombembolien (VTE).

Bei 48 Patientinnen traten sowohl Aborte als auch venöse Thrombembolien auf. Bei 66 Patientinnen traten Aborte ohne venöse Thrombembolien auf.

16 Patientinnen wiesen Aborte und venöse Thrombembolien innerhalb der Schwangerschaft auf, bei 26 Patientinnen waren Aborte und venöse Thrombembolien außerhalb der Schwangerschaft eruiert und bei 5 Patientinnen waren Aborte mit venöser Thrombembolie sowohl innerhalb als auch außerhalb der Schwangerschaft bekannt.

4.3 Gruppenvergleiche

4.3.1 Vergleich zwischen Patientenkollektiv und Kontrollkollektiv

4.3.1.1 Kontrollkollektiv versus Patienten mit venöser Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft

	Prävalenz im Kontrollkollektiv (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Frauen mit einer VTE außerhalb der Schwangerschaft (Patientenkollektiv) (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
	Prozent [%] **			
Faktor V G1691A	5,5	40,2	5,01 (3,73-6,71)	0,000
Faktor V A4070G (HR2)	12,4	5,3	0,41 (0,10-1,67)	0,145
Prothrombin G20210A	3,6	6,7	1,67 (0,87-3,20)	0,119
MTHFR C677T	58,4	75,9	1,96 (1,30-2,95)	0,000
PAI-1 4G/5G	79,0	93,9	3,89 (0,95-15,96)	0,023
Homocystein	27,1	15,1	0,54 (0,33-0,88)	0,005
Antithrombin	1,1	2,5	1,91 (0,77-4,75)	0,199
Protein S, frei	0,0	31,4	1,62 (1,41-1,85)	0,000
Protein S, gebunden	0,0	9,3	1,47 (1,32-1,63)	0,018
APA IgG	11,3	10,0	0,94 (0,57-1,55)	0,507
APA IgM	3,2	2,5	0,89 (0,33-2,40)	0,594
APA IgG APA IgM	0,0	11,3	1,87 (1,60-2,20)	0,005
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,2	0,0	*k.E.	0,815
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	1,8	2,72 (1,00-7,34)	0,160
Faktor V G1691A MTHFR C677T	2,7	21,4	4,06 (2,99-5,51)	0,000
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	4,6	8,3	1,61 (0,90-2,87)	0,102
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	1,9	0,68 (0,18-2,50)	0,413
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	0,0	*k.E.	0,657
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	2,7	4,6	1,53 (0,71-3,28)	0,226

Tabelle 25

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Frauen mit venösen Thrombembolien außerhalb der Schwangerschaft. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 5,5% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 40,2%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 5,01 (95%-KI: 3,73-6,71) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 58,4% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 75,9%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 1,96 (95%-KI: 1,30-2,95) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **PAI-1 4G/5G-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 79,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 93,9%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 3,89 (95%-KI: 0,95-15,96) signifikant ($p=0,023$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Homocystein-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 27,1% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 15,1%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 0,54 (95%-KI: 0,33-0,88) signifikant ($p=0,005$) unter dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des freien Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 31,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 1,61 (95%-KI: 1,41-1,85) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des gebundenen Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 9,3%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 1,47 (95%-KI: 1,32-1,63) signifikant ($p=0,018$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgG- und APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 11,3%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 1,87 (95%-KI: 1,60-2,20) signifikant ($p=0,005$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 2,7% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE außerhalb der Schwangerschaft) bei 21,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 4,06 (95%-KI: 2,99-5,51) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

4.3.1.2 Kontrollkollektiv versus Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft

	Prävalenz im Kontrollkollektiv (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Frauen mit einer VTE innerhalb der Schwangerschaft (Patientenkollektiv) (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Prozent [%] **				
Faktor V G1691A	5,5	30,8	5,14 (3,13-8,46)	0,000
Faktor V A4070G (HR2)	12,4	28,6	2,71 (0,88-8,38)	0,092
Prothrombin G20210A	3,6	14,3	3,48 (1,75-6,92)	0,004
MTHFR C677T	58,4	68,0	1,46 (0,83-2,57)	0,122
PAI-1 4G/5G	79,0	100	*k.E.	0,031
Homocystein	27,1	23,1	0,82 (0,45-1,52)	0,330
Antithrombin	1,1	0,0	*k.E.	0,578
Protein S, frei	0,0	23,6	2,19 (1,75-2,74)	0,000
Protein S, gebunden	0,0	10,9	2,02 (1,66-2,47)	0,018
APA IgG	11,3	7,9	0,77 (0,29-2,06)	0,428
APA IgM	3,2	13,2	2,01 (1,17-3,46)	0,071
APA IgG APA IgM	0,0	18,4	3,00 (2,25-4,00)	0,001
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,2	0,0	*k.E.	0,902
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	9,6	7,92 (4,60-13,62)	0,000
Faktor V G1691A MTHFR C677T	2,7	20,8	5,51 (3,27-9,29)	0,000
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	4,6	5,8	1,23 (0,41-3,68)	0,455
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	6,1	1,95 (0,67-5,64)	0,205
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	3,8	5,24 (1,90-14,46)	0,050
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	2,7	9,6	3,01 (1,36-6,66)	0,024

Tabelle 26

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Frauen mit venösen Thrombembolien innerhalb der Schwangerschaft. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 5,5% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 30,8%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 5,14 (95%-KI: 3,13-8,46) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Prothrombin G20210A-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 3,6% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 14,3%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 3,48 (95%-KI: 1,75-6,92) signifikant ($p=0,004$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **PAI-1 4G/5G-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 79,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 100%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft war nicht errechenbar, der p-Wert lag bei 0,031.

Für eine **Erniedrigung des freien Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 23,6%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 2,19 (95%-KI: 1,75-2,74) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des gebundenen Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 10,9%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 2,02 (95%-KI: 1,66-2,47) signifikant ($p=0,018$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgG- und APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 18,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 3,00 (95%-KI: 2,25-4,00) signifikant ($p=0,001$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer Prothrombin G20210A-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,4% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 9,6%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 7,92 (95%-KI: 4,60-13,62) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 2,7% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 20,8%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 5,51 (95%-KI: 3,27-9,29) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Prothrombin G20210A-Mutation in Kombination mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 2,7% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb der Schwangerschaft) bei 9,6%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 3,01 (95%-KI: 1,36-6,66) signifikant ($p=0,024$) über dem des Kontrollkollektivs.

4.3.1.3 Kontrollkollektiv versus Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft

	Prävalenz im Kontrollkollektiv (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Frauen mit einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft (Patientenkollektiv) (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
	Prozent [%]**			
Faktor V G1691A	5,5	38,9	7,51 (4,17-13,51)	0,000
Faktor V A4070G (HR2)	12,4	14,3	1,17 (0,27-5,11)	0,538
Prothrombin G20210A	3,6	17,6	4,54 (2,09-9,86)	0,002
MTHFR C677T	58,4	85,7	3,96 (1,56-10,20)	0,001
PAI-1 4G/5G	79,0	85,7	1,59 (0,19-13,03)	0,551
Homocystein	27,1	22,6	0,80 (0,35-1,80)	0,377
Antithrombin	1,1	0,0	*k.E.	0,693
Protein S, frei	0,0	16,7	2,67 (2,01-3,54)	0,004
Protein S, gebunden	0,0	5,6	2,47 (1,91-3,20)	0,172
APA IgG	11,3	8,3	0,78 (0,22-2,78)	0,516
APA IgM	3,2	4,2	1,20 (0,23-6,19)	0,630
APA IgG APA IgM	0,0	12,5	3,95 (2,73-5,72)	0,020
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,2	0,0	*k.E.	0,930
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	2,8	4,85 (0,95-24,79)	0,197
Faktor V G1691A MTHFR C677T	2,7	30,6	8,95 (5,02-15,96)	0,000
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	4,6	2,8	0,61 (0,09-4,24)	0,508
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	2,9	0,97 (0,14-6,64)	0,726
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	0,0	*k.E.	0,864
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	2,7	8,6	2,90 (0,99-8,49)	0,089

Tabelle 27

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Frauen mit venösen Thrombembolien innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 5,5% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft) bei

38,9%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 7,51 (95%-KI: 4,17-13,51) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Prothrombin G20210A-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 3,6% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft) bei 17,6%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 4,54 (95%-KI: 2,09-9,86) signifikant ($p=0,002$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 58,4% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft) bei 85,7%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 3,96 (95%-KI: 1,56-10,20) signifikant ($p=0,001$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des freien Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft) bei 16,7%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt mit 2,67 (95%-KI: 2,01-3,54) signifikant ($p=0,004$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgG- und APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft) bei 12,5%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 3,95 (95%-KI: 2,73-5,72) signifikant ($p=0,020$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 2,7% und im Patientenkollektiv (Frauen mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft) bei 30,6%. Das Relative Risiko für die Entwicklung einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft liegt mit 8,95 (95%-KI: 5,02-15,96) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

4.3.1.4 Kontrollkollektiv versus Patienten mit Abort ohne VTE

	Prävalenz im Kontrollkollektiv (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Frauen mit Abort ohne VTE (Patientenkollektiv) (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
	Prozent [%] **			
Faktor V G1691A	5,5	32,2	5,17 (3,29-8,13)	0,000
Faktor V A4070G (HR2)	12,4	15,4	1,28 (0,29-5,62)	0,498
Prothrombin G20210A	3,6	7,0	1,84 (0,74-4,61)	0,177
MTHFR C677T	58,4	78,3	2,35 (1,30-4,23)	0,002
PAI-1 4G/5G	79,0	80,0	1,06 (0,36-3,11)	0,587
Homocystein	27,1	15,9	0,54 (0,28-1,04)	0,035
Antithrombin	1,1	0,0	*k.E.	0,521
Protein S, frei	0,0	12,1	1,86 (1,56-2,22)	0,009
Protein S, gebunden	0,0	3,0	1,78 (1,51-2,10)	0,322
APA IgG	11,3	15,1	1,19 (0,70-2,00)	0,371
APA IgM	3,2	20,8	2,06 (1,48-2,85)	0,003
APA IgG APA IgM	0,0	28,3	2,63 (2,05-3,38)	0,000
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,2	1,7	4,53 (1,11-18,47)	0,212
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	3,3	4,59 (1,67-12,59)	0,064
Faktor V G1691A MTHFR C677T	2,7	16,4	4,38 (2,57-7,47)	0,000
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	4,6	1,6	0,36 (0,05-2,50)	0,225
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	1,7	0,59 (0,09-3,97)	0,484
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	0,0	*k.E.	0,780
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	2,7	5,0	1,71 (0,60-4,88)	0,262

Tabelle 28

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Frauen mit Abort ohne VTE. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 5,5% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort ohne VTE) bei 32,2%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) ohne VTE liegt mit 5,17 (95%-KI: 3,29-8,13) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 58,4% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort ohne VTE) bei 78,3%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) ohne VTE liegt mit 2,35 (95%-KI: 1,30-4,23) signifikant ($p=0,002$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Homocystein-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 27,1% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort ohne VTE) bei 15,9%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) ohne VTE liegt mit 0,54 (95%-KI: 0,28-1,04) signifikant ($p=0,035$) unter dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des freien Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort ohne VTE) bei 12,1%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) ohne VTE liegt mit 1,86 (95%-KI: 1,56-2,22) signifikant ($p=0,009$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 3,2% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort ohne VTE) bei 20,8%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) ohne VTE liegt mit 2,06 (95%-KI: 1,48-2,85) signifikant ($p=0,003$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgG- und APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort ohne VTE) bei 28,3%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) ohne VTE liegt mit 2,63 (95%-KI: 2,05-3,38) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 2,7% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort ohne VTE) bei 16,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) ohne VTE liegt mit 4,38 (95%-KI: 2,57-7,47) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

4.3.1.5 Kontrollkollektiv versus Patienten mit Abort und VTE

	Prävalenz im Kontrollkollektiv (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Frauen mit Abort und VTE (Patientenkollektiv) (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
	Prozent [%] **			
Faktor V G1691A	5,5	36,4	6,50 (3,84-11,02)	0,000
Faktor V A4070G (HR2)	12,4	22,2	1,99 (0,42-9,34)	0,316
Prothrombin G20210A	3,6	2,4	0,68 (0,10-4,66)	0,563
MTHFR C677T	58,4	78,6	2,44 (1,19-4,99)	0,007
PAI-1 4G/5G	79,0	100	*k.E.	0,077
Homocystein	27,1	17,8	0,61 (0,29-1,27)	0,117
Antithrombin	1,1	0,0	*k.E.	0,617
Protein S, frei	0,0	27,1	2,43 (1,88-3,13)	0,000
Protein S, gebunden	0,0	10,4	2,16 (1,74-2,69)	0,025
APA IgG	11,3	11,1	0,99 (0,43-2,27)	0,627
APA IgM	3,2	5,7	1,41 (0,51-3,90)	0,457
APA IgG APA IgM	0,0	13,9	3,00 (2,25-4,00)	0,006
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,2	0,0	*k.E.	0,915
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	2,3	4,01 (0,79-20,37)	0,233
Faktor V G1691A MTHFR C677T	2,7	20,5	5,82 (3,21-10,56)	0,000
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	4,6	8,9	1,86 (0,72-4,79)	0,178
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	0,0	*k.E.	0,293
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	0,0	*k.E.	0,835
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	2,7	0,0	*k.E.	0,312

Tabelle 29

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Frauen mit Abort mit VTE. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 5,5% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort und VTE) bei 36,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) und VTE liegt mit 6,50 (95%-KI: 3,84-11,02) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 58,4 % und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort und VTE) bei 78,6%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) und VTE liegt mit 2,44 (95%-KI: 1,19-4,99) signifikant ($p=0,007$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des freien Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort und VTE) bei 27,1%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) und VTE liegt mit 2,43 (95%-KI: 1,88-3,13) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des gebundenen Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort und VTE) bei 10,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) und VTE liegt mit 2,16 (95%-KI: 1,74-2,69) signifikant ($p=0,025$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgG- und APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort und VTE) bei 13,9%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) und VTE liegt mit 3,00 (95%-KI: 2,25-4,00) signifikant ($p=0,006$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 2,7% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort und VTE) bei 20,5%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) und VTE liegt mit 5,82 (95%-KI: 3,21-10,56) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

4.3.1.6 Kontrollkollektiv versus Patienten mit Abort(en)

	Prävalenz im Kontrollkollektiv (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Frauen mit Abort(en) (Patientenkollektiv) (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
	Prozent [%] **			
Faktor V G1691A	5,5	34,0	4,37 (3,21-5,96)	0,000
Faktor V A4070G (HR2)	12,4	18,2	1,53 (0,54-4,39)	0,299
Prothrombin G20210A	3,6	5,1	1,34 (0,61-2,95)	0,323
MTHFR C677T	58,4	78,4	2,24 (1,44-3,47)	0,000
PAI-1 4G/5G	79,0	87,1	1,74 (0,62-4,69)	0,200
Homocystein	27,1	16,7	0,60 (0,37-0,95)	0,014
Antithrombin	1,1	0,0	*k.E.	0,340
Protein S, frei	0,0	18,4	1,54 (1,36-1,73)	0,000
Protein S, gebunden	0,0	6,1	1,47 (1,32-1,63)	0,074
APA IgG	11,3	13,5	1,08 (0,75-1,57)	0,445
APA IgM	3,2	14,8	1,56 (1,22-2,00)	0,017
APA IgG APA IgM	0,0	22,5	1,90 (1,61-2,23)	0,000
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,2	1,0	2,81 (0,69-11,34)	0,327
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	2,9	3,42 (1,63-7,14)	0,043
Faktor V G1691A MTHFR C677T	2,7	18,1	3,79 (2,68-5,36)	0,000
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	4,6	4,6	1,00 (0,45-2,25)	0,580
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	1,0	0,37 (0,06-2,47)	0,221
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,4	0,0	*k.E.	0,664
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	2,7	2,9	1,05 (0,37-2,95)	0,569

Tabelle 30

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Frauen mit Abort(en). Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 5,5% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 34,0%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 4,37 (95%-KI: 3,21-5,96) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 58,4% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 78,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 2,24 (95%-KI: 1,44-3,47) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Homocystein-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 27,1% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 16,7%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 0,60 (95%-KI: 0,37-0,95) signifikant ($p=0,014$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Erniedrigung des freien Protein S** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 18,4%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 1,54 (95%-KI: 1,36-1,73) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 3,2% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 14,8%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 1,56 (95%-KI: 1,22-2,00) signifikant ($p=0,017$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **APA IgG- und APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,0% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 22,5%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 1,90 (95%-KI: 1,61-2,23) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer Prothrombin G20210A-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 0,4% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 2,9%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 3,42 (95%-KI: 1,63-7,14) signifikant ($p=0,043$) über dem des Kontrollkollektivs.

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in Kombination mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz im Kontrollkollektiv bei 2,7% und im Patientenkollektiv (Frauen mit Abort(en)) bei 18,1%. Das Relative Risiko für die Entwicklung von Abort(en) liegt mit 3,79 (95%-KI: 2,68-5,36) signifikant ($p=0,000$) über dem des Kontrollkollektivs.

4.3.2 Vergleiche innerhalb des Patientenkollektivs

4.3.2.1 Patienten mit venöser Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft versus Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft

	Prävalenz bei Patienten mit VTE außerhalb der Schwangerschaft (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
	Prozent [%] **		VTE außerhalb der SS	VTE innerhalb der SS	
Faktor V G1691A	40,2	30,8	1,14 (0,92-1,41)	0,75 (0,46-1,23)	0,164
Faktor V A4070G (HR2)	5,3	28,6	0,43 (0,14-1,33)	3,07 (1,40-6,74)	0,038
Prothrombin G20210A	6,7	14,3	0,72 (0,42-1,22)	1,66 (0,93-2,96)	0,115
MTHFR C677T	75,9	68,0	1,14 (0,88-1,49)	0,77 (0,48-1,24)	0,195
PAI-1 4G/5G	93,9	100	0,67 (0,55-0,82)	*k.E.	0,468
Homocystein	15,1	23,1	0,83 (0,59-1,16)	1,39 (0,85-2,30)	0,155
Antithrombin	2,5	0,0	1,48 (1,33-1,64)	*k.E.	0,315
Protein S, frei	31,4	23,6	1,12 (0,91-1,38)	0,76 (0,45-1,29)	0,195
Protein S, gebunden	8,5	10,9	0,91 (0,52-1,25)	1,19 (0,50-2,19)	0,619
APA IgG	10,0	7,9	1,08 (0,74-1,59)	0,83 (0,31-2,27)	0,502
APA IgM	2,5	13,2	0,41 (0,13-1,33)	2,38 (1,38-4,12)	0,036
APA IgG APA IgM	11,3	18,4	0,81 (0,52-1,27)	1,44 (0,77-2,70)	0,216
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,0	0,0	*k.E.	*k.E.	*k.E.
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	1,8	9,6	0,41 (0,13-1,33)	2,34 (1,38-3,96)	0,036
Faktor V G1691A MTHFR C677T	21,4	20,8	1,01 (0,79-1,31)	0,97 (0,56-1,68)	0,547
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	8,3	5,8	1,12 (0,79-1,58)	0,76 (2,8-2,10)	0,418
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	1,9	6,1	0,58 (0,20-1,69)	1,97 (0,93-4,19)	0,179
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	0,0	3,8	*k.E.	3,22 (2,56-4,05)	0,100
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	4,6	9,6	0,73 (0,39-1,37)	1,60 (0,82-3,10)	0,189

Tabelle 31

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit VTE außerhalb bzw. innerhalb der Schwangerschaft. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Faktor V A4070G (HR2)-Mutation** liegt die Prävalenz bei Patienten mit VTE außerhalb der Schwangerschaft bei 5,3% und bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft bei 28,6%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt bei 0,43 (95%-KI: 0,14-1,33). Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt bei 3,07 (95%-KI: 1,40-6,74). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,038$).

Für eine **APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz bei Patienten mit VTE außerhalb der Schwangerschaft bei 2,5% und bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft bei 13,2%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt bei 0,41 (95%-KI: 0,13-1,33). Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt bei 2,38 (95%-KI: 1,38-4,12). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,036$).

Für eine **Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation zusammen mit einer Prothrombin G20210A-Mutation** liegt die Prävalenz bei Patienten mit VTE außerhalb der Schwangerschaft bei 1,8% und bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft bei 9,6%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt bei 0,41 (95%-KI: 0,13-1,33). Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung einer VTE außerhalb der Schwangerschaft liegt bei 2,34 (95%-KI: 1,38-3,96). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,036$).

4.3.2.2 Patienten mit venöser Thrombembolie versus Patienten mit Aborten

	Prävalenz bei Patienten mit einer venösen Thrombembolie (VTE) (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten mit Abort(en) (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
			Prozent [%] **		
			VTE	Abort(e)	
Faktor V G1691A	37,7	34,0	1,06 (0,90-1,24)	0,90 (0,64-1,25)	0,302
Faktor V A4070G (HR2)	11,8	18,2	0,87 (0,57-1,32)	1,44 (0,59-3,54)	0,328
Prothrombin G20210A	10,3	5,1	1,23 (0,99-1,53)	0,57 (0,26-1,27)	0,093
MTHFR C677T	76,0	78,4	1,00 (0,80-1,15)	1,10 (0,74-1,62)	0,374
PAI-1 4G/5G	95,0	87,1	1,58 (0,67-3,77)	0,56 (0,28-1,15)	0,176
Homocystein	17,8	16,7	1,03 (0,83-1,27)	0,95 (0,63-1,43)	0,470
Antithrombin	1,4	0,0	1,53 (1,41-1,66)	*k.E.	0,282
Protein S, frei	26,6	18,4	1,16 (0,99-1,37)	0,72 (0,48-1,08)	0,062
Protein S, gebunden	8,7	6,1	1,12 (0,79-1,37)	0,77 (0,35-1,41)	0,400
APA IgG	8,8	13,5	0,82 (0,55-1,21)	1,32 (0,84-2,05)	0,182
APA IgM	5,5	14,8	0,59 (0,34-1,02)	1,76 (1,20-2,58)	0,016
APA IgG APA IgM	12,9	22,5	0,75 (0,54-1,05)	1,46 (1,02-2,10)	0,043
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,0	1,0	*k.E.	2,99 (2,55-3,50)	0,337
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	3,9	2,9	1,10 (0,76-1,59)	0,81 (0,30-2,15)	0,465
Faktor V G1691A MTHFR C677T	23,3	18,1	1,11 (0,93-1,32)	0,80 (0,53-1,22)	0,179
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	7,8	4,6	1,18 (0,91-1,51)	0,68 (0,31-1,48)	0,209
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	3,0	1,0	1,31 (0,96-1,79)	0,41 (0,07-2,55)	0,246
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	1,0	0,0	1,52 (1,41-1,65)	*k.E.	0,433
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	6,4	2,9	1,24 (0,97-1,60)	0,54 (0,19-1,52)	0,148

Tabelle 32

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit einer venösen Thrombembolie bzw. Abort(en). Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz bei Patienten mit einer venösen Thrombembolie (VTE) bei 5,5% und bei Patienten mit Abort(en) bei 14,8%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer venösen Thrombembolie (VTE) im Vergleich zur Entstehung eines Abortes liegt bei 0,59 (95%-KI: 0,34-1,02). Das Relative Risiko für die Entstehung eines Abortes im Vergleich zur Entstehung einer venösen Thrombembolie (VTE) liegt bei 1,76 (95%-KI: 1,20-2,58). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,016$).

Für eine **APA IgM-Erhöhung zusammen mit einer APA IgG-Erhöhung** liegt die Prävalenz bei Patienten mit einer venösen Thrombembolie (VTE) bei 12,9% und bei Patienten mit Abort(en) bei 22,5%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer venösen Thrombembolie (VTE) im Vergleich zur Entstehung eines Abortes liegt bei 0,75 (95%-KI: 0,54-1,05). Das Relative Risiko für die Entstehung eines Abortes im Vergleich zur Entstehung einer venösen Thrombembolie (VTE) liegt bei 1,46 (95%-KI: 1,02-2,10). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,043$).

4.3.2.3 Patienten mit Aborten ohne venöser Thrombembolie versus Patienten mit Aborten und venöser Thrombembolie

	Prävalenz bei Patienten mit Abort(en) ohne VTE (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten mit Abort(en) mit VTE (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
	Prozent [%] **		Abort(e) ohne VTE	Abort(e) mit VTE	
Faktor V G1691A	32,2	36,4	0,92 (0,64-1,33)	1,11 (0,70-1,76)	0,408
Faktor V A4070G (HR2)	15,4	22,2	0,82 (0,29-2,33)	1,29 (0,41-4,01)	0,550
Prothrombin G20210A	7,0	2,4	1,42 (0,88-2,28)	0,46 (0,08-2,69)	0,291
MTHFR C677T	78,3	78,6	0,99 (0,67-1,47)	1,01 (0,57-1,78)	0,588
PAI-1 4G/5G	80,0	0,0	0,59 (0,43-0,81)	*k.E.	0,154
Homocystein	15,9	17,8	0,94 (0,60-1,48)	1,08 (0,61-1,92)	0,496
Protein S, frei	12,1	27,1	0,61 (0,35-1,08)	1,65 (1,08-2,52)	0,037
Protein S, gebunden	3,0	10,4	0,48 (0,15-1,56)	1,78 (1,05-3,00)	0,111
APA IgG	15,1	11,1	1,14 (0,73-1,78)	0,80 (0,35-1,86)	0,418
APA IgM	20,8	5,7	1,51 (1,11-2,05)	0,35 (0,10-1,28)	0,046
APA IgG APA IgM	28,3	13,9	1,36 (0,98-1,90)	0,56 (0,25-1,24)	0,088
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	1,7	0,0	1,75 (1,48-2,06)	*k.E.	0,577
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	3,3	2,3	1,16 (0,51-2,63)	0,78 (0,16-3,94)	0,616
Faktor V G1691A MTHFR C677T	16,4	20,5	0,89 (0,56-1,41)	1,16 (0,68-1,99)	0,388
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	1,6	8,9	0,33 (0,06-1,93)	2,01 (1,22-3,31)	0,095
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	1,7	0,0	1,73 (1,47-2,04)	*k.E.	0,583
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	5,0	0,0	1,77 (1,49-2,10)	*k.E.	0,188

Tabelle 33

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit Abort(en) ohne VTE bzw. Abort(e) mit VTE. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Erniedrigung des freien Protein S** liegt die Prävalenz bei Patienten mit Abort(en) ohne venöse Thrombembolie (VTE) bei 12,1% und bei Patienten mit Abort(en) und venöser Thrombembolie (VTE) bei 27,1%. Das Relative Risiko für die Entstehung von Abort(en) ohne eine venöse Thrombembolie (VTE) im Vergleich zur Entstehung eines Abortes mit venöser Thrombembolie (VTE) liegt bei 0,61 (95%-KI: 0,35-1,08). Das Relative Risiko für die Entstehung von Abort(en) mit venöser Thrombembolie (VTE) im Vergleich zur Entstehung von Abort(en) ohne eine venöse Thrombembolie (VTE) liegt bei 1,65 (95%-KI: 1,08-2,52). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,037$).

Für eine **APA IgM-Erhöhung** liegt die Prävalenz bei Patienten mit Abort(en) ohne venöse Thrombembolie (VTE) bei 20,8% und bei Patienten mit Abort(en) und venöser Thrombembolie (VTE) bei 5,7%. Das Relative Risiko für die Entstehung von Abort(en) ohne eine venöse Thrombembolie (VTE) im Vergleich zur Entstehung eines Abortes mit venöser Thrombembolie (VTE) liegt bei 1,51 (95%-KI: 1,11-2,05). Das Relative Risiko für die Entstehung von Abort(en) mit venöser Thrombembolie (VTE) im Vergleich zur Entstehung von Abort(en) ohne eine venöse Thrombembolie (VTE) liegt bei 0,35 (95%-KI: 0,10-1,28). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,046$).

4.3.2.4 Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft versus Patienten mit Aborten und venöser Thrombembolie

	Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten mit Aborten und VTE (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
	Prozent [%] **		VTE innerhalb der SS	Aborte mit VTE	
Faktor V G1691A	30,8	36,4	0,89 (0,59-1,34)	1,14 (0,73-1,78)	0,358
Faktor V A4070G (HR2)	28,6	22,2	1,13 (0,57-2,26)	0,81 (0,23-2,87)	0,565
Prothrombin G20210A	14,3	2,4	1,73 (1,23-2,42)	0,25 (0,04-1,60)	0,048
MTHFR C677T	68,0	78,6	0,79 (0,54-1,16)	1,37 (0,77-2,44)	0,184
Homocystein	23,1	17,8	1,16 (0,76-1,75)	0,83 (0,46-1,49)	0,349
Protein S, frei	23,6	27,1	0,92 (0,59-1,42)	1,10 (0,70-1,74)	0,430
Protein S, gebunden	10,9	10,4	1,02 (0,58-1,82)	0,97 (0,49-1,93)	0,596
APA IgG	7,9	11,4	0,82 (0,34-1,99)	1,20 (0,60-2,38)	0,469
APA IgM	13,2	5,7	1,43 (0,84-2,42)	0,75 (0,17-1,89)	0,250
APA IgG APA IgM	18,4	13,9	1,17 (0,68-2,00)	0,83 (0,41-1,70)	0,417
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	9,6	2,3	1,60 (1,06-2,40)	0,35 (0,06-2,12)	0,145
Faktor V G1691A MTHFR C677T	20,8	20,5	1,01 (0,65-1,58)	0,99 (0,58-1,70)	0,587
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	5,8	8,9	0,79 (0,33-1,89)	1,25 (0,64-2,48)	0,419
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	6,1	0,0	1,94 (1,58-2,37)	*k.E.	0,147
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	100	0,0	1,90 (1,57-2,30)	*k.E.	0,285
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	9,6	0,0	1,94 (1,59-2,36)	*k.E.	0,043

Tabelle 34

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit VTE innerhalb bzw. Aborten und VTE. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Prothrombin G20210A-Mutation** liegt die Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft bei 14,3% und bei Patienten mit Aborten und VTE bei 2,4%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung von Aborten und VTE liegt bei 1,73 (95%-KI: 1,23-2,42). Das Relative Risiko für die Entstehung von Aborten mit VTE im Vergleich zur Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft liegt bei 0,25 (95%-KI: 0,04-1,60). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,048$).

Für eine **Prothrombin G20210A-Mutation zusammen mit einer MTHFR C677T-Mutation** liegt die Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft bei 9,6% und bei Patienten mit Aborten und VTE bei 0,0%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE innerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung von Aborten und VTE liegt bei 1,94 (95%-KI: 1,59-2,36). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,043$).

4.3.2.5 Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft versus Patienten mit Aborten ohne venöser Thrombembolie

	Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten Aborten ohne VTE (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
	Prozent [%] **		VTE innerhalb der SS	Aborte ohne VTE	
Faktor V G1691A	30,8	32,2	0,97 (0,63-1,49)	1,03 (0,71-1,50)	0,518
Faktor V A4070G (HR2)	28,6	15,4	1,40 (0,68-2,88)	0,64 (0,19-2,12)	0,362
Prothrombin G20210A	14,3	7,0	1,44 (0,87-2,38)	0,65 (0,29-1,45)	0,183
MTHFR C677T	68,0	78,3	0,76 (0,50-1,13)	1,29 (0,83-2,02)	0,157
PAI-1 4G/5G	100	80,0	*k.E.	0,52 (0,37-0,73)	0,093
Homocystein	23,1	15,9	1,27 (0,81-1,98)	0,80 (0,49-1,30)	0,229
Protein S, frei	23,6	12,1	1,47 (0,98-2,21)	0,66 (0,37-1,16)	0,077
Protein S, gebunden	10,9	3,0	1,73 (1,10-2,72)	0,44 (0,13-1,48)	0,085
APA IgG	7,9	15,1	0,62 (0,23-1,69)	1,29 (0,86-1,95)	0,241
APA IgM	13,2	20,8	0,71 (0,33-1,53)	1,23 (0,83-1,81)	0,257
APA IgG APA IgM	18,4	28,3	0,71 (0,36-1,38)	1,24 (0,87-1,77)	0,202
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,0	1,7	*k.E.	1,88 (1,58-2,24)	0,536
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	9,6	3,3	1,60 (0,95-2,67)	0,52 (0,16-1,69)	0,164
Faktor V G1691A MTHFR C677T	20,8	16,4	1,16 (0,73-1,85)	0,87 (0,54-1,41)	0,360
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	5,8	1,6	1,70 (0,93-3,11)	0,45 (0,08-2,46)	0,241
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	6,1	1,7	1,71 (0,93-3,14)	0,45 (0,08-2,45)	0,237
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	100	0,0	2,26 (1,84-2,78)	*k.E.	0,202
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	9,6	5,0	1,38 (0,78-2,46)	0,68 (0,28-1,70)	0,281

Tabelle 35

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft bzw. Aborten ohne VTE. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

4.3.2.6 Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft versus Patienten mit Aborten

	Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb der Schwangerschaft (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten mit Aborten (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
	Prozent [%] **		VTE innerhalb der SS	Aborte	
Faktor V G1691A	30,8	34,0	0,91 (0,56-1,47)	1,05 (0,83-1,32)	0,415
Faktor V A4070G (HR2)	28,6	18,2	1,40 (0,60-3,28)	0,78 (0,37-1,64)	0,369
Prothrombin G20210A	14,3	5,1	1,89 (1,10-3,24)	0,60 (0,31-1,19)	0,056
MTHFR C677T	68,0	78,4	0,71 (0,44-1,13)	1,21 (0,90-1,63)	0,117
PAI-1 4G/5G	100	87,1	*k.E.	0,64 (0,51-0,81)	0,193
Homocystein	23,1	16,7	1,30 (0,78-2,16)	0,87 (0,63-1,19)	0,223
Protein S, frei	23,6	18,4	1,23 (0,75-2,02)	0,90 (0,67-1,20)	0,275
Protein S, gebunden	10,9	6,1	1,47 (0,78-2,76)	0,79 (0,47-1,31)	0,214
APA IgG	7,9	13,5	0,64 (0,22-1,83)	1,16 (0,88-1,54)	0,284
APA IgM	13,2	14,8	0,91 (0,41-2,02)	1,04 (0,76-1,42)	0,526
APA IgG APA IgM	18,4	22,5	0,84 (0,42-1,69)	1,07 (0,83-1,39)	0,399
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,0	1,0	*k.E.	1,51 (1,35-1,68)	0,667
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	9,6	2,9	1,97 (1,10-3,54)	0,55 (0,22-1,35)	0,082
Faktor V G1691A MTHFR C677T	20,8	18,1	1,12 (0,66-1,90)	0,94 (0,70-1,27)	0,420
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	5,8	4,6	1,16 (0,46-2,93)	0,92 (0,53-1,60)	0,513
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	6,1	1,0	2,41 (1,31-4,46)	0,36 (0,07-1,99)	0,099
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	100	0,0	3,16 (2,51-3,97)	*k.E.	0,104
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	9,6	2,9	1,97 (1,10-3,54)	0,55 (0,22-1,35)	0,082

Tabelle 36

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit VTE innerhalb bzw. Aborten. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

4.3.2.7 Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft versus Patienten mit Aborten ohne venöser Thrombembolie

	Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten Aborten ohne VTE (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
	Prozent [%] **		VTE innerhalb / außerhalb der SS	Aborte ohne VTE	
Faktor V G1691A	38,9	32,2	1,20 (0,71-2,01)	0,89 (0,63-1,26)	0,328
Faktor V A4070G (HR2)	14,3	15,4	0,96 (0,33-2,75)	1,05 (0,36-3,05)	0,673
Prothrombin G20210A	17,6	7,0	1,74 (0,96-3,13)	0,61 (0,28-1,33)	0,112
MTHFR C677T	85,7	78,3	1,40 (0,63-3,11)	0,85 (0,60-1,18)	0,273
PAI-1 4G/5G	85,7	80,0	1,36 (0,21-8,95)	0,91 (0,55-1,51)	0,612
Homocystein	22,6	15,9	1,32 (0,68-2,55)	0,86 (0,56-1,31)	0,300
Protein S, frei	16,7	12,1	1,26 (0,64-2,46)	0,87 (0,54-1,40)	0,361
Protein S, gebunden	5,6	3,0	1,44 (0,52-3,98)	0,77 (0,28-2,06)	0,443
APA IgG	8,3	15,1	0,61 (0,17-2,20)	1,19 (0,84-1,69)	0,338
APA IgM	4,2	20,8	0,24 (0,04-1,58)	1,42 (1,11-1,82)	0,057
APA IgG APA IgM	12,5	28,3	0,47 (0,16-1,39)	1,29 (0,98-1,71)	0,108
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,0	1,7	*k.E.	1,61 (1,38-1,88)	0,625
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	2,8	3,3	0,89 (0,18-4,48)	1,07 (0,47-2,42)	0,685
Faktor V G1691A MTHFR C677T	30,6	16,4	1,59 (0,95-2,68)	0,71 (0,44-1,14)	0,085
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	2,8	1,6	1,39 (0,34-5,68)	0,78 (0,19-3,15)	0,597
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	1,7	1,37 (0,33-5,61)	0,79 (0,20-3,18)	0,604
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	8,6	5,0	1,39 (0,60-3,24)	0,78 (0,35-1,76)	0,389

Tabelle 37

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft bzw. Aborten ohne VTE. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

4.3.2.8 Patienten mit venöser Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft versus Patienten mit Aborten

	Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft (Häufigkeiten)	Prävalenz bei Patienten mit Aborten (Häufigkeiten)	Relatives Risiko (95%-KI)		p-Wert
	Prozent [%] **		VTE innerhalb / außerhalb der SS	Aborte	
Faktor V G1691A	38,9	34,0	1,17 (0,66-2,07)	0,95 (0,76-1,17)	0,368
Faktor V A4070G (HR2)	14,3	18,2	0,83 (0,25-2,80)	1,11 (0,59-2,10)	0,569
Prothrombin G20210A	17,6	5,1	2,38 (1,27-4,46)	0,59 (0,31-1,14)	0,032
MTHFR C677T	85,7	78,4	1,47 (0,63-3,44)	0,89 (0,72-1,11)	0,250
PAI-1 4G/5G	85,7	87,1	0,91 (0,14-6,06)	1,02 (0,64-1,63)	0,661
Homocystein	22,6	16,7	1,33 (0,65-2,74)	0,91 (0,70-1,19)	0,304
Protein S, frei	16,7	18,4	0,91 (0,42-1,97)	1,03 (0,82-1,29)	0,515
Protein S, gebunden	5,6	6,1	0,92 (0,26-3,24)	1,03 (0,71-1,47)	0,630
APA IgG	8,3	13,5	0,64 (0,17-2,44)	1,10 (0,87-1,40)	0,390
APA IgM	4,2	14,8	0,30 (0,05-2,08)	1,21 (1,01-1,46)	0,174
APA IgG APA IgM	12,5	22,5	0,56 (0,18-1,71)	1,13 (0,93-1,38)	0,219
Faktor V G1691A Faktor V A4070G (HR2)	0,0	1,0	*k.E.	1,35 (1,22-1,49)	0,743
Faktor V G1691A Prothrombin G20210A	2,8	2,9	0,97 (0,17-5,43)	1,01 (0,57-1,79)	0,728
Faktor V G1691A MTHFR C677T	30,6	18,1	1,63 (0,91-2,92)	0,82 (0,61-1,09)	0,092
PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A	2,8	4,6	0,66 (0,11-4,02)	1,12 (0,77-1,62)	0,532
PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A	2,9	1,0	2,00 (0,49-8,24)	0,67 (0,17-2,68)	0,444
Prothrombin G20210A MTHFR C677T	8,6	2,9	2,08 (0,88-4,89)	0,66 (0,29-1,47)	0,168

Tabelle 38

Prävalenz und Relatives Risiko von Störungen im Hämostasesystem bei Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft bzw. Aborten. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

** Kollektiv-/Subkollektiv-Größe und Anzahl [n] siehe Anhang

Für eine **Prothrombin G20210A-Mutation** liegt die Prävalenz bei Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft bei 17,6% und bei Patienten Aborten bei 5,1%. Das Relative Risiko für die Entstehung einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zur Entstehung von Aborten liegt bei 2,38 (95%-KI: 1,27-4,46). Das Relative Risiko für die Entstehung von Aborten im Vergleich zur Entstehung einer VTE innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft liegt bei 0,59 (95%-KI: 0,31-1,14). Dabei besteht zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied ($p=0,032$).

4.3.3 Vergleiche zwischen Wildtyp und heterozygoter Mutation

4.3.3.1 Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation

	Prävalenz [%] Wildtyp	Prävalenz [%] heterozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	94,5 62,1	5,5 37,9	4,82 (3,56-6,53)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	94,5 69,2	5,5 30,8	5,14 (3,13-8,56)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	94,5 62,9	5,5 37,1	7,15 (3,91-13,07)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	94,5 69,0	5,5 31,0	5,01 (3,15-7,96)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten und VTE	94,5 70,0	5,5 30,0	5,39 (2,99-9,73)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten	94,5 69,4	5,5 30,6	4,08 (2,94-5,67)	0,000
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	62,1 69,2	37,9 30,8	1,11 (0,89-1,39) 0,81 (0,50-1,32)	0,245
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	63,8 69,4	36,2 30,6	1,08 (0,92-1,27) 0,84 (0,59-1,21)	0,206
Patienten mit Aborten ohne VTE vs. Patienten mit Aborten und VTE	69,0 70,0	31,0 30,0	1,02 (0,72-1,45) 0,97 (0,58-1,64)	0,547
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten und VTE	69,2 70,0	30,8 30,0	1,02 (0,69-1,50) 0,98 (0,59-1,63)	0,561
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	69,2 69,0	30,8 31,0	0,99 (0,65-1,52) 1,01 (0,69-1,47)	0,571
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	69,2 69,4	30,8 30,6	1,01 (0,62-1,62) 1,00 (0,77-1,29)	0,563
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	62,9 69,0	37,1 31,0	1,18 (0,69-2,01) 0,90 (0,63-1,28)	0,351
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	62,9 69,4	37,1 30,6	1,24 (0,69-2,21) 0,92 (0,73-1,16)	0,306

Tabelle 39

Vergleiche zwischen Wildtyp und heterozygoter Mutation. Faktor V G1691A. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

Im Kontrollkollektiv weisen 94,5% die Faktor V G1691A im Wildtyp und 5,5% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 62,1% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 37,9% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer heterozygoten Faktor V G1691A-Mutation von 4,82 (95%-KI: 3,56-6,53) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 94,5% Faktor V G1691A im Wildtyp und 5,5% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 69,2% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 30,8% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer heterozygoten Faktor V G1691A-Mutation von 5,14 (95%-KI: 3,13-8,56) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 94,5% Faktor V G1691A im Wildtyp und 5,5% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 62,9% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 37,1% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer heterozygoten Faktor V G1691A-Mutation von 7,15 (95%-KI: 3,91-13,07) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 94,5% Faktor V G1691A im Wildtyp und 5,5% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit Aborten ohne Auftreten einer venösen Thrombembolie** liegt bei 69,0% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 31,0% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten von Aborten ohne das Auftreten einer venösen Thrombembolie beim Vorliegen einer heterozygoten Faktor V G1691A-Mutation von 5,01 (95%-KI: 3,15-7,96) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 94,5% Faktor V G1691A im Wildtyp und 5,5% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit Aborten und Auftreten einer venösen Thrombembolie** liegt bei 70,0% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 30,0% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten von Aborten und das Auftreten einer venösen Thrombembolie beim Vorliegen einer heterozygoten Faktor V G1691A-Mutation von 5,39 (95%-KI: 2,99-9,73) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 94,5% Faktor V G1691A im Wildtyp und 5,5% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit Aborten** liegt bei 69,4% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 30,6% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten von Aborten beim Vorliegen einer heterozygoten Faktor V G1691A-Mutation von 4,08 (95%-KI: 2,94-5,67) bei einem p-Wert von 0,000.

4.3.3.2 Prothrombin G20210A-Mutation

	Prävalenz [%] Wildtyp	Prävalenz [%] heterozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	96,4 94,2	3,6 5,8	1,50 (0,73-3,05)	0,210
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	96,4 87,5	3,6 12,5	3,11 (1,48-6,56)	0,013
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	96,4 84,8	3,6 15,2	3,95 (1,69-9,25)	0,010
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	96,4 93,0	3,6 7,0	1,84 (0,74-4,61)	0,177
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten und VTE	96,4 97,6	3,6 2,4	0,68 (0,10-4,66)	0,563
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten	96,4 94,9	3,6 5,1	1,34 (0,61-2,95)	0,323
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	94,2 87,5	5,8 12,5	0,72 (0,40-1,28) 1,66 (0,90-3,08)	0,139
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	91,1 94,9	8,9 5,1	1,19 (0,93-1,52) 0,65 (0,30-1,42)	0,174
Patienten mit Aborten ohne VTE vs. Patienten mit Aborten und VTE	93,0 97,6	7,0 2,4	1,42 (0,88-2,28) 0,46 (0,08-2,69)	0,291
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten und VTE	87,5 97,6	12,5 2,4	1,69 (1,17-2,45) 0,29 (0,05-1,80)	0,079
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	87,5 93,0	12,5 7,0	1,36 (0,78-2,36) 0,72 (0,33-1,56)	0,267
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	87,5 94,9	12,5 5,1	1,77 (0,97-3,20) 0,66 (0,34-1,27)	0,103
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	84,8 93,0	15,2 7,0	1,61 (0,83-3,10) 0,68 (0,32-1,43)	0,189
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	84,8 94,9	15,2 5,1	2,18 (1,08-4,39) 0,65 (0,35-1,22)	0,070

Tabelle 40

Vergleiche zwischen Wildtyp und heterozygoter Mutation. Prothrombin G20210A. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

Im Kontrollkollektiv weisen 96,4% Prothrombin G20210A im Wildtyp und 3,6% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 87,5% eine Prothrombin G20210A-Mutation im Wildtyp und bei 12,5% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer heterozygoten Prothrombin G20210A-Mutation von 3,11 (95%-KI: 1,48-6,56) bei einem p-Wert von 0,013.

Im Kontrollkollektiv weisen 96,4% Prothrombin G20210A im Wildtyp und 3,6% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 84,8% eine Prothrombin G20210A-Mutation im Wildtyp und bei 15,2% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer heterozygoten Prothrombin G20210A-Mutation von 3,95 (95%-KI: 1,69-9,25) bei einem p-Wert von 0,010.

4.3.3.3 PAI-1 4G/5G-Mutation

	Prävalenz [%] Wildtyp	Prävalenz [%] heterozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	29,1 9,5	70,9 90,5	3,68 (0,87-15,54)	0,038
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	29,1 0,0	70,9 100	*k.E.	0,034
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	29,1 20,0	70,9 80,0	1,63 (0,18-14,40)	0,550
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	29,1 25,0	70,9 75,0	1,22 (0,40-3,69)	0,488
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten und VTE	29,1 0,0	70,9 100	*k.E.	0,131
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten	29,1 18,2	70,9 81,8	1,79 (0,62-5,15)	0,199
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	9,5 0,0	90,5 100	0,66 (0,50-0,85) *k.E.	0,452
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	7,9 18,2	92,1 81,8	1,54 (0,64-3,70) 0,59 (0,28-1,25)	0,216
Patienten mit Aborten ohne VTE vs. Patienten mit Aborten und VTE	25,0 0,0	75,0 100	0,67 (0,48-0,92) *k.E.	0,249
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	0,0 25,0	100 75,0	*k.E. 0,55 (0,37-0,80)	0,122
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	0,0 18,2	100 81,8	*k.E. 0,64 (0,49-0,85)	0,203
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	20,0 25,0	80,0 75,0	1,25 (0,18-8,77) 0,94 (0,56-1,58)	0,662
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	20,0 18,2	80,0 81,8	0,91 (0,13-6,48) 1,02 (0,63-1,65)	0,674

Tabelle 41

Vergleiche zwischen Wildtyp und heterozygoter Mutation. PAI-1 4G/5G-Mutation. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

Im Kontrollkollektiv weisen 29,1% PAI-1 4G/5G im Wildtyp und 70,9% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 9,5% ein PAI-1 4G/5G im Wildtyp und bei 90,5% eine heterozygote PAI-1 4G/5G-Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer heterozygoten PAI-1 4G/5G-Mutation von 3,68 (95%-KI: 0,87-15,54) bei einem p-Wert von 0,038.

Im Kontrollkollektiv weisen 29,1% PAI-1 4G/5G im Wildtyp und 70,9% eine heterozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 0,0% eine PAI-1 4G/5G-Mutation im Wildtyp und bei 100% eine heterozygote Mutation vor. Der p-Wert liegt bei 0,034.

4.3.4 Vergleiche zwischen Wildtyp und homozygoter Mutation

4.3.4.1 Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation

	Prävalenz [%] Wildtyp	Prävalenz [%] homozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	100 94,1	0,0 5,9	8,03 (6,39-10,10)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	100 95,7	0,0 4,3	21,46 (14,27-32,26)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	100 97,6	0,0 2,4	12,25 (9,10-16,49)	0,084
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten und VTE	100 87,5	0,0 12,5	17,07 (11,92-24,45)	0,000
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten	100 93,2	0,0 6,8	7,62 (6,10-9,51)	0,000
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	94,1 100	5,9 0,0	1,56 *k.E.	0,177
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	96,2 93,2	3,8 6,8	0,77 1,43 (0,41-1,44) (0,75-2,74)	0,258
Patienten mit Aborten ohne VTE vs. Patienten mit Aborten und VTE	97,6 87,5	2,4 12,5	0,34 1,94 (0,06-1,99) (1,15-3,28)	0,112
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten und VTE	100 87,5	0,0 12,5	*k.E. 2,29 (1,73-3,02)	0,044
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	100 97,6	0,0 2,4	*k.E. 1,90 (1,54-2,35)	0,532
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	100 93,2	0,0 6,8	*k.E. 1,53 (1,33-1,76)	0,129
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	95,7 97,6	4,3 2,4	1,41 0,78 (0,34-5,86) (0,19-3,14)	0,593
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	95,7 93,2	4,3 6,8	0,68 1,10 (0,11-4,23) (0,76-1,61)	0,556

Tabelle 42

Vergleiche zwischen Wildtyp und homozygoter Mutation. Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

Im Kontrollkollektiv weisen 100% Faktor V G1691A im Wildtyp und 0,0% eine homozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 94,1% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 5,9% eine homozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer homozygoten Faktor V G1691A-Mutation von 8,03 (95%-KI: 6,39-10,10) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 100% Faktor V G1691A im Wildtyp und 0,0% eine homozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 95,7% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 4,3% eine homozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer homozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation von 21,46 (95%-KI: 14,27-32,26) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 100% Faktor V G1691A im Wildtyp und 0,0% eine homozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit Aborten und Auftreten einer venösen Thrombembolie** liegt bei 87,5% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 12,5% eine homozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten von Aborten und das Auftreten einer venösen Thrombembolie beim Vorliegen einer homozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation von 17,07 (95%-KI: 11,92-24,45) bei einem p-Wert von 0,000.

Im Kontrollkollektiv weisen 100% Faktor V G1691A im Wildtyp und 0,0% eine homozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit Aborten** liegt bei 93,2% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 6,8% eine heterozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten von Aborten beim Vorliegen einer homozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation von 7,62 (95%-KI: 6,10-9,51) bei einem p-Wert von 0,000.

Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft weisen 100% Faktor V G1691A im Wildtyp und 0,0% eine homozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit Aborten und Auftreten einer venösen Thrombembolie** liegt bei 87,5% ein Faktor V G1691A Wildtyp und bei 12,5% eine homozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten von Aborten und das Auftreten einer venösen Thrombembolie beim Vorliegen einer homozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation von 2,29 (95%-KI: 1,73-3,02) im Vergleich zu Patienten mit einer venösen Thrombembolie innerhalb der Schwangerschaft bei einem p-Wert von 0,044.

4.3.4.2 Prothrombin G20210A-Mutation

	Prävalenz [%] Wildtyp	Prävalenz [%] homozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	100 99,0	0,0 1,0	5,73 (4,78-6,87)	0,176
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	100 97,7	0,0 2,3	11,93 (8,93-15,93)	0,086
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	100,0 96,6	0,0 3,4	17,39 (12,14-24,92)	0,059
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	99,0 97,7	1,0 2,3	0,72 (0,18-2,88) 1,66 (0,41-6,77)	0,518
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	98,3 100	1,7 0,0	1,54 (1,41-1,68) *k.E.	0,277
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten und VTE	97,7 100	2,3 0,0	1,98 (1,60-2,44) *k.E.	0,512
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	97,7 100	2,3 0,0	2,26 (1,81-2,84) *k.E.	0,448
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	97,7 100	2,3 0,0	3,24 (2,52-4,16) *k.E.	0,314
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	96,6 100,0	3,4 0,0	2,89 (2,14-3,90) *k.E.	0,354
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	96,6 100	3,4 0,0	4,36 (3,15-6,03) *k.E.	0,236

Tabelle 43

Vergleiche zwischen Wildtyp und homozygoter Mutation. Prothrombin G20210A-Mutation. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

4.3.4.3 PAI-1 4G/5G-Mutation

	Prävalenz [%] Wildtyp	Prävalenz [%] homozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	43,1 14,3	56,9 85,7	4,25 (0,97-18,58)	0,028
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	43,1 0,0	56,9 100	*k.E.	0,063
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	43,1 33,3	56,9 66,7	1,51 (0,14-16,40)	0,605
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	43,1 50,0	56,9 50,0	0,77 (0,20-2,99)	0,484
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten und VTE	43,1 0,0	56,9 100	*k.E.	0,063
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten	43,1 30,8	56,9 69,2	1,66 (0,53-5,24)	0,282
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	14,3 0,0	85,7 100	0,71 (0,52-0,96) *k.E.	0,532
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	12,0 30,8	88,0 69,2	1,66 (0,68-4,01) 0,51 (0,22-1,18)	0,164
Patienten mit Aborten ohne VTE vs. Patienten mit Aborten und VTE	50,0 0,0	50,0 100	0,44 (0,21-0,92) *k.E.	0,098
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	0,0 50,0	100 50,0	*k.E. 0,44 (0,21-0,92)	0,098
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	0,0 30,8	100 69,2	*k.E. 0,64 (0,44-0,95)	0,234
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	33,3 50,0	66,7 50,0	1,67 (0,21-13,43) 0,83 (0,41-1,71)	0,576
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	33,3 30,8	66,7 69,2	0,91 (0,11-7,85) 1,02 (0,61-1,72)	0,705

Tabelle 44

Vergleiche zwischen Wildtyp und homozygoter Mutation. PAI-1 4G/5G-Mutation. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

Im Kontrollkollektiv weisen 43,1% PAI-1 4G/5G im Wildtyp und 56,9% eine homozygote Mutation auf. Bei **Patienten mit einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft** liegt bei 14,3% das PAI-1 4G/5G im Wildtyp und bei 85,7% eine homozygote PAI-1 4G/5G-Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft beim Vorliegen einer homozygoten PAI-1 4G/5G-Mutation von 4,25 (95%-KI: 0,97-18,58) bei einem p-Wert von 0,028.

4.3.5 Vergleiche zwischen heterozygoter und homozygoter Mutation

4.3.5.1 Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation

	Prävalenz [%] heterozygote Mutation	Prävalenz [%] homozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	100 90,7	0,0 9,3	0,60 (0,49-0,73)	0,143
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	100 92,9	0,0 7,1	0,33 (0,21-0,52)	0,350
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	100 94,7	0,0 5,3	0,41 (0,29-0,58)	0,422
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten und VTE	100 75,0	0,0 25,0	0,32 (0,20-0,50)	0,016
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten	100 85,7	0,0 14,3	0,54 (0,42-0,68)	0,055
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	90,7 100	9,3 0,0	0,71 *k.E.	0,271
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	93,5 85,7	6,5 14,3	1,51 0,59 (0,75-2,66) (0,30-1,17)	0,162
Patienten mit Aborten ohne VTE vs. Patienten mit Aborten und VTE	94,7 75,0	5,3 25,0	3,00 0,50 (0,51-17,74) (0,27-0,93)	0,120
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten und VTE	100 75,0	0,0 25,0	*k.E. 0,43 (0,28-0,66)	0,051
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	100 94,7	0,0 5,3	*k.E. 0,53 (0,39-0,73)	0,543
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	100 85,7	0,0 14,3	*k.E. 0,65 (0,53-0,81)	0,138
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	92,9 94,7	7,1 5,3	0,84 1,16 (0,20-3,56) (0,28-4,79)	0,676
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	92,9 85,7	7,1 14,3	1,81 0,84 (0,29-11,49) (0,56-1,26)	0,441

Tabelle 45

Vergleiche zwischen heterozygoter und homozygoter Mutation. Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

Im Kontrollkollektiv weisen 100% Faktor V G1691A in heterozygoter Ausprägung und 0,0% eine homozygote Ausprägung auf. Bei **Patienten mit Aborten und Auftreten einer venösen Thrombembolie** liegt bei 75,0% ein Faktor V G1691A heterozygot und bei 25,0% eine homozygote Mutation vor. Dies ergibt ein Relatives Risiko für das Auftreten von Aborten und das Auftreten einer venösen Thrombembolie beim Vorliegen einer heterozygoten Faktor V G1691A-Mutation im Vergleich zu einem homozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation von 0,32 (95%-KI: 0,20-0,50) bei einem p-Wert von 0,016.

4.3.5.2 Prothrombin G20210A-Mutation

	Prävalenz [%] heterozygote Mutation	Prävalenz [%] homozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	100 85,7	0,0 14,3	0,26 (0,13-0,52)	0,292
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	100 85,7	0,0 14,3	0,26 (0,13-0,52)	0,292
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	100 83,3	0,0 16,7	0,23 (0,11-0,49)	0,261
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	85,7 85,7	14,3 14,3	1,00 (0,22-4,47) 1,00 (0,22-4,47)	0,769
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	85,0 100	15,0 0,0	0,77 (0,62-0,97) *k.E.	0,496
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten und VTE	85,7 100	14,3 0,0	0,86 (0,63-1,16) *k.E.	0,875
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	85,7 100	14,3 0,0	0,60 (0,36-1,00) *k.E.	0,636
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	85,7 100	14,3 0,0	0,55 (0,32-0,94) *k.E.	0,583
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	83,3 100	16,7 0,0	0,56 (0,31-1,00) *k.E.	0,600
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	83,3 100	16,7 0,0	0,50 (0,27-0,93) *k.E.	0,545

Tabelle 46

Vergleiche zwischen heterozygoter und homozygoter Mutation. Prothrombin G20210A-Mutation. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

4.3.5.3 PAI-1 4G/5G-Mutation

	Prävalenz [%] heterozygote Mutation	Prävalenz [%] homozygote Mutation	Relatives Risiko (95-% KI)	p-Wert
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE außerhalb SS	64,9 61,3	35,1 38,7	0,87 (0,43-1,74)	0,412
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	64,9 66,7	35,1 33,3	1,08 (0,38-3,09)	0,563
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit VTE innerhalb und außerhalb SS	64,9 66,7	35,1 33,3	1,08 (0,20-5,82)	0,646
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	64,9 75,0	35,1 25,0	1,59 (0,52-4,85)	0,293
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten und VTE	64,9 54,5	35,1 45,5	0,66 (0,20-2,12)	0,341
Kontrollkollektiv vs. Patienten mit Aborten	64,9 66,7	35,1 33,3	1,08 (0,50-2,33)	0,516
Patienten mit VTE außerhalb SS vs. Patienten mit VTE innerhalb SS	61,3 66,7	38,7 33,3	0,93 (0,62-1,39) 1,17 (0,48-2,86)	0,493
Patienten mit VTE vs. Patienten mit Aborten	61,4 66,7	38,6 33,3	0,93 (0,69-1,25) 1,17 (0,60-2,28)	0,414
Patienten mit Aborten ohne VTE vs. Patienten mit Aborten und VTE	75,0 54,5	25,0 45,5	1,50 (0,67-3,34) 0,60 (0,25-1,44)	0,244
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten und VTE	66,7 54,5	33,3 45,5	1,25 (0,60-2,59) 0,75 (0,31-1,82)	0,412
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	66,7 75,0	33,3 25,0	0,82 (0,39-1,72) 1,23 (0,54-2,80)	0,454
Patienten mit VTE innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	66,7 66,7	33,3 33,3	1,00 (0,42-2,37) 1,00 (0,62-1,61)	0,629
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten ohne VTE	66,7 75,0	33,3 25,0	0,75 (0,18-3,09) 1,13 (0,60-2,12)	0,541
Patienten mit VTE außerhalb und innerhalb SS vs. Patienten mit Aborten	66,7 66,7	33,3 33,3	1,00 (0,22-4,64) 1,00 (0,71-1,41)	0,671

Tabelle 47

Vergleiche zwischen heterozygoter und homozygoter Mutation. PAI-1 4G/5G-Mutation. Bei signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Kontrollkollektiv und Patientenkollektiv ist die entsprechende Tabellenzeile grau hinterlegt.

5 Diskussion

Die Thrombophiliediagnostik findet in vielen Bereichen der klinischen Medizin Anwendung. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer genetisch determinierten Thrombophilie und Thrombosen ist häufig zu beobachten. Für den Verlauf und den Erfolg einer Schwangerschaft kann eine thrombophile Diathese sogar ein maßgeblicher Faktor sein. In dieser Studie steht die Frage des Einflusses von thrombophilen Faktoren auf die Entstehung der venösen Thrombembolien einerseits und die Abortneigung in der Schwangerschaft andererseits zur Diskussion. Hierbei handelt es sich um thrombogene, molekularbiologische Parameter wie Prothrombin -, Faktor V -, PAI-1- und MTHFR-Genpolymorphismen, des Weiteren um Defekte der Inhibitoren wie Antithrombin, Protein C und Protein S oder immunologische Faktoren wie Antiphospholipid-Antikörper, als auch um metabolische Faktoren wie Homocystein im Serum. Speziell soll hierbei geklärt werden, ob ein Unterschied zwischen venöser Thrombembolie und Abortneigung mit Bezug auf die Häufigkeit dieser Thrombophilieparameter bestätigt oder widerlegt werden kann. Bei den nachfolgenden Angaben zum Relativen Risiko (RR) werden in der Regel Mittelwerte aus den erhobenen Daten angeführt.

5.1 Abort

Allison et al [32] definieren die Fehlgeburt als Abstoßung beziehungsweise Entfernung eines Feten aus der Gebärmutter bis zu einem Gewicht von 500g, etwa entsprechend der 24. Schwangerschaftswoche. Für die Bezeichnung Frühabort liegt die Grenze bei einschließlich der 12. Schwangerschaftswoche, wohingegen der Spätabort als ein Abort von der 13. bis zur 23. Schwangerschaftswoche bezeichnet wird. Ein solches Ereignis ab der 24. Schwangerschaftswoche wird im Allgemeinen als intrauteriner Fruchttod beziehungsweise eine Totgeburt oder Frühgeburt bezeichnet. Generell wird die Häufigkeit eines Abortes mit etwa 10% aller Schwangerschaften angegeben. Ein solches Ereignis kann viele Ursachen haben. Hierbei können unter anderem mütterliche, anatomische, fetoplazentare, spermatogene, immunologische oder artifizielle Faktoren eine Rolle spielen. Als Ursache in Betracht kommen ebenfalls genetische Faktoren, die Aborte im ersten Trimester zu 50-60% bedingen. In diesem Zusammenhang scheinen die Trisomie, die X-Monosomie und die Polyplodie die häufigsten Diagnosen zu sein [33, 34]. Bezüglich angeborener uteriner Anomalien, die ebenfalls im Rahmen eines Abortes oder im Rahmen wiederholter Spontanborte eine Rolle spielen können, scheint die Diagnose des Uterus septus in bis zu 25% der Fälle relevant zu sein [34]. Als mögliche Abortursache sind des Weiteren auch

endokrinologische Faktoren zu nennen. Zu diesen zählen unter anderem die Hyper- und Hypothyreose, sowie das polycystische Ovarsyndrom [35-38]. Ebenfalls berücksichtigt werden muss in diesem Zusammenhang die Bedeutung des Diabetes mellitus, sowie des Gestations-Diabetes mellitus, die unter anderem neben dem Risiko der Makrosomie auch das Risiko von Aborten erhöhen [39-41]. Häufig wird die Thrombophiliediagnostik bei der Ursachenforschung für einen Abort und rezidivierender Aborte erst spät als mögliche Option in Betracht gezogen.

5.2 Venöse Thrombembolie

Die Virchowsche Trias beschreibt drei Mechanismen für die Entstehung einer Thrombose: Stase, Gefäßwandschäden und Hyperkoagulabilität [42]. Für das Vorhandsein eines dieser Mechanismen können viele Ursachen in Betracht gezogen werden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Phänomen der Hyperkoagulabilität, hervorgerufen durch eine Prädisposition des Patienten. Das klinische Spektrum einer thrombophilen Diathese kann von einer reinen Disposition ohne Gefäßverschlussereignis bis hin zu manifesten Thrombosen und Embolien mit Rezidiven und Ausbildung von postthrombotischen Syndromen reichen. Thrombembolien und kardiovaskuläre Verschlusskrankheiten gehören zu den häufigsten und gefährlichsten Erkrankungen. Venöse Thrombembolien kommen im Umfeld der operativen Medizin und Traumatologie, bei Hormonbehandlungen oder in der Schwangerschaft in größerem Umfang vor. In der normalen Bevölkerung liegt die Inzidenz von schwangerschaftsassozierten venösen Thrombembolien zwischen 1:1000 und 1:2000 Schwangerschaften, das Risiko für ein venöses thrombembolisches Ereignis ist in der Schwangerschaft etwa fünf mal höher als bei Frauen gleichen Alters ohne Schwangerschaft [4]. Somit ist die venöse Thrombembolie auch aus gynäkologischer Sicht von besonderer Bedeutung. Auch die möglichen Komplikationen einer Thrombose, wie etwa die Lungenembolie, können für den Patienten schwerwiegende Folgen haben.

5.3 Thrombophilie

Die Thrombophilie als Disposition für die Entstehung von Thrombosen und Embolien führt über unterschiedliche Mechanismen zu einer Aktivierung der Hämostase und damit zur Hyperkoagulabilität. Sie hat damit Bezug zur „Kategorie Blutzusammensetzung“ in der vorgenannten Virchowschen Trias [42]. Der Begriff Thrombophilie umfasst mehrheitlich hereditäre Anomalien, wie den Antithrombin-, Protein C- und Protein S- Mangel oder

Mutation einzelner Gerinnungsfaktoren, wie zum Beispiel des Prothrombins oder des Faktor V. Die Aufgabe von Inhibitoren wie Antithrombin besteht in der Hemmung von aktivierten Gerinnungsfaktoren, wie zum Beispiel dem Faktor Xa oder dem Thrombin. Protein C auf der anderen Seite wirkt indirekt inhibitorisch auf die Faktoren V und VIII, in dem das aktivierte Protein C als proteolytisches Enzym den Abbau der genannten Faktoren herbeiführt. Für diesen Prozess wird Protein S als Kofaktor benötigt. Defizite im Protein C/S-System oder Störungen der Protein C-Aktivierung führen zu einem abnormen Anstieg der Gerinnungsfaktoren V und VIII und tragen damit wesentlich zur Entstehung einer Hyperkoagulabilität bei. Auch erworbene Risikofaktoren, wie zum Beispiel erhöhte Antiphospholipid-Antikörper besitzen ein thrombogenes Potential, unter anderem aufgrund ihrer Fähigkeit an kationische Phospholipide zu binden und damit Phospholipid-abhängige Reaktionen zu inhibieren. Hierzu gehört auch der Vorgang der Protein C-Aktivierung. Genpolymorphismen wie zum Beispiel die Prothrombin G20210A-Mutation oder die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation führen zu einem abnormen Anstieg der genannten Faktoren und tragen damit zur Erhöhung der prokoagulatorischen Aktivitäten auf Faktor II- oder Faktor V-Ebene bei. Darüberhinaus kann auch eine Störung der Fibrinolyse mit Reduktion des Fibrin-Abbaus wesentlich zur Hyperkoagulabilität beitragen. Als Beispiel einer solchen Fibrinolyse-Störung ist ein abnorm erhöhter Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI-1) zu nennen, der zum Beispiel durch den PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus verursacht werden kann.

Ein komplexes System antagonistischer Mechanismen reguliert somit das Gerinnungssystem und die Fibrin-Bildung und verhindert durch Enzym-Inhibition oder durch enzymatische Degradation eine überschießende Reaktion des Hämostasesystems, die mit dem Risiko einer Thrombose oder Embolie einhergeht. Wie in Abbildung 24 dargestellt, interagieren die inhibitorischen Faktoren auf unterschiedlichen Stufen der Gerinnungskaskade. So hat ein Antithrombin-Mangel oder die Prothrombin G20210A-Mutation eine Steigerung der prothrombotischen Aktivitäten auf Faktor II-Ebene zur Folge. Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation, Störungen im Protein C/S-System oder das Vorkommen von Antiphospholipid-Antikörper hingegen führen zu einer Hyperkoagulabilität auf Faktor V-Ebene. Eine Steigerung der prokoagulatorischen Aktivität kann auch durch eine vermehrte Fibrin-Bildung infolge einer Störung des Fibrinolyse-Systems verursacht sein, die zum Beispiel bei spezifischen PAI-1-Genpolymorphismen vorkommt. Die vorgenannten Thrombophilie-Parameter lassen sich mehrheitlich bei Patienten mit Thrombembolien, aber auch bei Schwangerschaftskomplikationen wie rezidivierenden Aborten nachweisen [3, 5, 43-45]. Die Abklärung von Unterschieden des Einflusses dieser Parameter auf die Entstehung von venösen Thrombembolien oder Aborten ist ein wesentlicher Bestandteil des vorliegenden Untersuchungsprogramms.

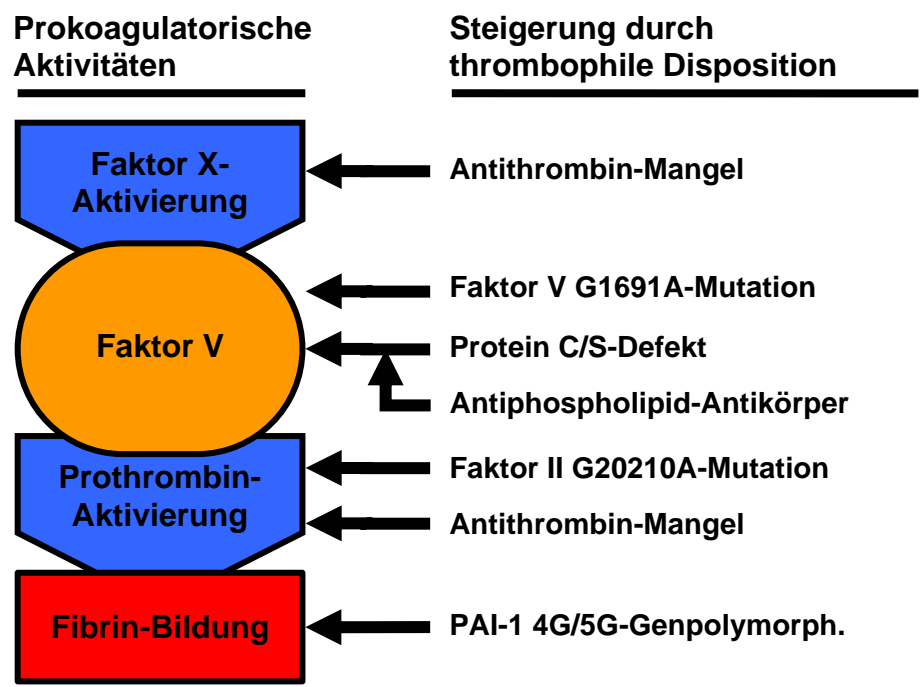


Abbildung 24
Einfluß von thrombophilen Faktoren auf die Hämostase-Aktivierung

5.4 Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation

Eine Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation konnte zu 37,0% im vorliegenden Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Die heterozygote Ausprägung wurde bei 34,6% innerhalb der untersuchten Population festgestellt. Die homozygote Form der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation kam lediglich bei 2,4% der Patientinnen vor.

Andere Publikationen beschreiben das Auftreten der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation mit einer Häufigkeit von 7,1% bis 40,9% bei Patientinnen mit negativem Schwangerschaftsausgang [46-51]. In Studien, die sich mit venösen thrombembolischen Ereignissen befasst haben, liegen die Werte für das Auftreten der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation im Bereich zwischen 9,5% und 52,0% [16, 52-58].

Somit befinden sich die in dieser Studie erhobenen Werte im oberen Bereich, verglichen mit ähnlichen Ergebnissen anderer Studien, bei denen die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation mit einem 5-10fach erhöhten Risiko beziffert wird.

5.4.1 Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und Abort

Es konnte in Bezug auf das Auftreten eines Abortes bei gleichzeitiger Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation ein signifikant erhöhtes Relatives Risiko von 5,17 festgestellt werden. Eine alleinige heterozygote Mutation erreicht ebenfalls ein signifikant erhöhtes Relatives Risiko von 5,01. Die homozygote Mutation des Faktor V G1691A (Typ Leiden) zeigte ein Relatives Risiko von 12,25 für das Auftreten eines Abortes. Allerdings waren die Ergebnisse aufgrund der zu geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant.

Dieses Risikoprofil lässt sich ebenfalls für Patientinnen mit einem Abort und gleichzeitig auftretender venöser Thrombembolie, unabhängig ob das thrombembolische Ereignis innerhalb, außerhalb oder innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft aufgetreten ist, feststellen. Unter diesen Patientinnen ergibt sich ein noch weiter signifikant erhöhtes Relatives Risiko von 6,50.

Ähnliche Ergebnisse beschreibt Reznikoff-Etievant et al [59] mit einer Odds Ratio von 2,4 für eine Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und das wiederholte Auftreten von Aborten innerhalb der ersten zehn Wochen einer Schwangerschaft. Robertson et al [5] beschreibt in seiner Meta-Analyse eine durchschnittliche Odds Ratio von 1,91 aus acht Veröffentlichungen aus der Jahre 1997 bis 2002 (Odds Ratio von 0.45 bis 8.20) für einen wiederholten Schwangerschaftsverlust im ersten Trimester. Diese Studie beschreibt ebenfalls eine Odds Ratio von durchschnittlich 2,71 für das Auftreten eines Abortes innerhalb der ersten zehn Wochen einer Schwangerschaft für eine homozygote Mutation, zusammengestellt aus fünf Studien der Jahre 2000 bis 2002. In diesem Zusammenhang ergab sich sogar eine Odds

Ratio bis 12,93. Eine durchschnittliche Odds Ratio von 1,68 aus zehn Studien der Jahre 1997 bis 2002 (Odds Ratio von 0,59 bis 3,97) konnte für die heterozygote Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation ebenfalls zusammengefasst werden.

Somit zeigen die Ergebnisse in unserem Untersuchungskollektiv, wie auch in den zitierten Studien, ein deutlich erhöhtes Risiko, abhängig von der Art der Mutation, für einen Abort in Zusammenhang mit einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation.

5.4.2 Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und venöse Thrombembolie

Auch für das Auftreten einer venösen Thrombembolie spielt die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation eine deutliche Rolle [5, 52]. Diese Behauptung ergibt sich ebenfalls aus den hier vorliegenden Daten mit einem signifikanten Relativen Risiko für ein venöses thrombembolisches Ereignis außerhalb der Schwangerschaft von 5,01, sowie für ein Ereignis innerhalb der Schwangerschaft von 5,14. Das Thrombembolierisiko ist bei den Kollektiven äquivalent erhöht und es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen. Bei Patientinnen, bei denen ein venöses Thrombembolieereignis sowohl innerhalb als auch außerhalb der Schwangerschaft aufgetreten ist, bedeutet die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation sogar ein 7,51fach erhöhtes Risiko im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

Diese Ergebnisse stimmen mit Befunden aus anderen Studien überein. So stellte Gerhard et al [56] ein Relatives Risiko von 9,3 für schwangere Patientinnen mit einer Faktor V Leiden Mutation fest. Vora et al [60] konstatierte ähnliches mit einem Relativen Risiko von 4,57.

Eine allgemeine Aussage, unabhängig von einer Schwangerschaft, über die Prädisposition für eine tiefe Venenthrombose, im Zusammenhang mit genetischen Faktoren traf Almawi et al [52] und stellte für die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation ein Relatives Risiko von 6,28 fest. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam Cattano et al [54] mit einer Odds Ratio von 7,8. Hessner et al [57] beschreibt das Risiko für ein venöses thrombembolisches Ereignis in Verbindung mit einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation mit einer Odds Ratio von 5,06. Bei einer Differenzierung zwischen einer heterozygoten und homozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation findet man naturgemäß ein überdurchschnittlich hohes Risiko für die homozygoten Varianten von 8,03 bis 21,46. Dies bezieht sich auf ein venöses Verschlussereignis innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft, sowie ausschließlich außerhalb der Schwangerschaft. Die heterozygoten Merkmalsträger befinden sich mit Werten für das Relative Risiko in der Größenordnung des Gesamtkollektivs aufgrund ihrer hohen Prävalenz bei geringem Anteil der homozygoten Variante.

Die Daten aus anderen Studien entsprechen den Ergebnissen unserer Erhebungen. So stellt Robertson et al [5] in einer Übersicht aus 5 Studien der Jahre 2000 bis 2001 mit einer Odds Ratio von 16,00 bis 53,64 für homozygote Merkmalsträger deutlich höhere Werte im

Vergleich zur heterozygoten Variante mit einer Odds Ratio von 5,45 bis 18,75 fest, die sich aus 6 Studien der Jahre 1998 bis 2002 ergaben.

Eine wesentliche Fragestellung der hier vorliegenden Studie bestand darin, mögliche Unterschiede des Einflusses der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation auf die Entstehung von venösen Thrombembolien in Abhängigkeit von einer Schwangerschaft abzuklären. Hierbei ist festzustellen, dass das Relative Risiko für eine Thrombembolie innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft weitgehend identisch ist, so dass die Schwangerschaft als zusätzlicher Risikofaktor in Verbindung mit einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation eine untergeordnete Rolle spielt. Es ist allerdings auch festzustellen, dass das Relative Risiko mit venösen Thrombembolien innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft um weitere 50% erhöht ist. Vergleichende Studien in Anlehnung an diese Fragestellung zwischen venösen Verschlussereignissen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft liegen nicht vor und werden auch in den vorgenannten Metaanalysen nicht berücksichtigt.

5.4.3 Vergleiche der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation im Patientenkollektiv

Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation geht aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse mit einem gleichermaßen signifikant erhöhten Risiko, sowohl für ein Abortereignis als auch für eine venöse Thrombembolie einher. Die Vergleichsanalysen zwischen beiden Kollektiven zeigen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Risikosteigerung in Verbindung mit der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation. Somit kann vermutet werden, dass Abort und venöse Thrombembolie auf ähnlichen Gefäßverschlussmechanismen beruhen, die durch das Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation begünstigt werden.

Vergleichsanalysen zum Einfluss der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation auf den Abort im Unterschied zu reinen, venösen Thrombembolien in der Schwangerschaft werden in der Literatur nicht beschrieben, so dass die vorgenannte Aussage eine spezielle Bedeutung hat.

Homozygote Merkmalsträger traten signifikant häufiger in Untergruppen auf, bei denen Abort und venöse Thrombembolien im Vergleich zu venösen Thrombembolien ohne Abort vorgelegen haben. Weitergehende Einflüsse der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation auf die Inzidenz von Abort oder venöser Thrombembolie lassen sich in den untersuchten Kollektiven nicht erkennen. Auch hierüber finden sich in der Literatur keine weiteren Daten über solche Vergleiche.

5.4.4 Zusammenfassung der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation

Aus den vorliegenden Daten kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation ein ähnlich starker Risikofaktor, sowohl für die Entstehung von Aborten, als auch für das Auftreten von venösen Thrombembolien innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft, darstellt. Im Vergleich zwischen den Gruppen dieser Studie ergeben sich keine signifikanten Unterschiede, so dass ein ähnlicher Pathomechanismus unter dem Einfluss der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation zu vermuten ist.

Es liegen allerdings keine anderweitigen Studien vor, die sich mit dieser Fragestellung befassen und mögliche Unterschiede in der Pathogenese von Abort und venöser Thrombembolie für diesen Risikofaktor nachweisen.

Aus hämostaseologischer Sicht liegt mit der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation eine Steigerung der prothrombotischen Aktivität auf Faktor V-Ebene vor, das heißt aufgrund des verringerten proteolytischen Abbaus (APC-Resistenz) wird vermehrt Faktor V gebildet (siehe Abbildung 24). Dieser Mechanismus spielt offenbar gleichermaßen eine Rolle für die Pathogenese des Abortes wie auch für die Pathogenese von venösen Thrombembolie.

5.5 Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation

Eine Faktor V A4070G (HR2)-Mutation konnte zu 13,1% im Patientenkollektiv nachgewiesen werden. In allen Fällen lag die Mutation heterozygot vor. Eine homozygote Ausprägung konnte nicht festgestellt werden.

Andere Publikationen beschreiben das Auftreten der Faktor V A4070G (HR2)-Mutation im Allgemeinen mit einer Häufigkeit von 10,4% bis 15,2% [61-65]. Somit liegen die Ergebnisse im Bereich der Daten aus anderen Studien.

Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation stellt einen milden Risikofaktor für eine Thrombembolie dar. In der aktuellen Literatur wird diskutiert, ob diese Mutation per se eine Disposition für ein thrombembolisches Verschlussereignis darstellt oder nur in Verbindung mit anderen Faktoren bedeutsam ist. Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation jedoch erhöht in Verbindung mit einer heterozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation signifikant das Risiko für ein venös thrombembolisches Ereignis im Vergleich zu einer heterozygoten Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation alleine [62].

5.5.1 Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation und Abort

Es konnte keine signifikante Risikosteigerung für das Auftreten eines Abortes in Zusammenhang mit einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt werden, wenngleich das Relative Risiko mit 1,28 jedoch leicht erhöht ist. Kombinationen einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation und einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation in der Abortgruppe trugen nicht zu einem gesteigerten Risiko bei.

Auch in anderen Studien, wie zum Beispiel von Sotiriadis et al [66] und Zammiti et al [67], konnte ebenfalls kein relevanter Einfluss einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation für das Risiko eines Abortes nachgewiesen werden.

5.5.2 Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation und venöse Thrombembolie

Auch für das Auftreten von venösen Thrombembolien wird in Zusammenhang mit der Faktor V A4070G (HR2)-Mutation keine signifikante Risikosteigerung nachgewiesen, wenngleich das Relative Risiko für die Subgruppe mit Thrombosen in der Schwangerschaft auf 2,71 erhöht ist. Auch in Verbindung mit einem kombinierten Auftreten mit der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation konnte kein signifikanter Einfluss für venöse Thrombembolien beobachtet werden. Betrachtet man die Studienlage, so wird eine Faktor V A4070G (HR2)-Mutation als milder prothrombotischer Faktor angesehen [61]. Margaglione et al [64] beschreibt ein signifikantes Odds Ratio von 1,6 für das Risiko einer Thrombose. De Visser et al [68] beschreibt ähnliches mit einer Odds Ratio von 1,2. Derzeit werden keine weiteren Studien, bei denen venöse Thrombembolien in der Schwangerschaft mit Bezug auf eine Faktor V A4070G (HR2)-Mutation untersucht wurden, beschrieben.

5.5.3 Vergleiche der Faktor V A4070G (HR2)-Mutation im Patientenkollektiv

Die Vergleiche innerhalb des Patientenkollektivs zeigen ein statistisch signifikant erhöhtes Relatives Risiko für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses innerhalb der Schwangerschaft im Vergleich zu einem Ereignis außerhalb der Schwangerschaft. Das Relative Risiko liegt bei 3,07. Somit ist davon auszugehen, dass die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation bedeutsam für die Diagnostik und die Ursachenforschung bei einem venös thrombembolischen Ereignis innerhalb der Schwangerschaft ist. Im Vergleich zur Kontrolle konnte in beiden Patientengruppen ein mäßiggradig erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, dass allerdings nicht statistisch signifikant war. Daten zur spezifischen Bedeutung einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation speziell in der Schwangerschaft sind in der wissenschaftlichen Literatur nicht zu finden. Der vorgenannte Einfluss auf ein venös thrombembolisches Ereignis in der Schwangerschaft kann in diesem Zusammenhang als neue Erkenntnis gewertet werden [69]. Aufgrund der geringen Fallzahl, sowie der klinischen Bedeutung muss diese Aussage jedoch stark relativiert werden. Mögliche Unterschiede von Abort und Thrombose in der Schwangerschaft stehen jedoch nach unseren Ergebnissen nicht mit einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation in Zusammenhang. Diese Vergleiche wurden bis dato in der Literatur nicht erwähnt.

5.5.4 Zusammenfassung der Faktor V A4070G (HR2)-Mutation

Die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation alleine stellt allenfalls einen milden prothrombotischen Risikofaktor dar. Diese Aussage wird innerhalb der Literatur häufig wiedergefunden [61]. Dies gilt auch für das Risikopotential einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation bezüglich eines Abortes. Als spezieller Befund ergibt sich jedoch aus unsere Arbeit, dass die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation ein deutlich erhöhtes Risiko für ein venös thrombotisches Ereignis innerhalb der Schwangerschaft besitzt [69].

5.6 Die Prothrombin G20210A-Mutation

Eine Prothrombin G20210A-Mutation konnte in unserer Studie bei 9,2% der untersuchten Patienten festgestellt werden. Eine heterozygote Ausprägung wurde in 8,3%, eine homozygote Ausprägung in 0,9% beobachtet. In anderen Publikationen mit ähnlicher Fragestellung wird das Auftreten einer Prothrombin G20210A-Mutation mit Werten von 2,0% bis 16,9% [49, 56, 70-72] beschrieben. Diese Häufigkeiten entsprechen somit den Befunden, wie sie auch in unserer Studie beobachtet werden konnte.

5.6.1 Die Prothrombin G20210A-Mutation und Abort

Das Auftreten eines Abortes mit gleichzeitiger Prothrombin G20210A-Mutation wird in der Literatur häufig diskutiert, darüber hinaus wird auch ein Zusammenhang mit der Rezidivneigung vermutet [47, 59, 73]. Die in unserer Studie erhobenen Daten können diese Beobachtungen nicht bestätigen. Bei den eigenen Untersuchungen stand das Auftreten eines Abortes in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Prävalenz einer Prothrombin G20210A-Mutation. Nur wenige weitere Studien konnten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der Prothrombin G20210A-Mutation auf das Abortrisiko feststellen [49]. Als möglicher Grund für diese widersprüchliche Aussage in unserem eigenen Untersuchungskollektiv kommt die geringe Allelfrequenz der Prothrombin G20210A-Mutation in unserem Patientenkollektiv in Frage.

5.6.2 Die Prothrombin G20210A-Mutation und venöse Thrombembolie

In der vorliegenden Studie konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten venöser Thrombembolien und dem Vorliegen der Prothrombin G20210A-Mutation festgestellt werden. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv resultiert ein erhöhtes Relatives Risiko für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses während einer Schwangerschaft mit 3,48, sowie auch für das gleichzeitige Auftreten innerhalb und außerhalb einer Schwangerschaft mit einem Wert von 4,54. Diese Erhöhung des Relativen Risikos lässt sich auch für die Betrachtung einer rein heterozygoten Ausprägung der Prothrombin G20210A-Mutation beobachten. Somit lag das Relative Risiko für das Auftreten einer venösen Thrombembolie während einer Schwangerschaft bei 3,11 und für die heterozygote Ausprägung der Prothrombin G20210A-Mutation bei 3,95. Die homozygote Ausprägung ergab naturgemäß ebenfalls deutlich erhöhte Risiken, jedoch waren die Ergebnisse aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht statistisch signifikant. Bei venösen

Thrombembolien außerhalb der Schwangerschaft zeigte die Prothrombin G20210A-Mutation keinen risikosteigernden Effekt.

Im Vergleich zu anderen Studien mit ähnlicher Fragestellung zeigen unsere Ergebnisse ein niedrigeres Ausmaß der Risikosteigerung durch die Prothrombin G20210A-Mutation. Das Auftreten einer venösen Thrombembolie beim Vorliegen einer Prothrombin G20210A-Mutation beschreiben Gerhardt et al [56] mit einem Relativen Risiko von 15,2, Cochery-Nouvellon et al [74] mit 14,3 während einer Schwangerschaft. Im Gegensatz hierzu beschreiben De Stefano et al [75] das Relative Risiko für eine venöse Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft mit 3,4. Somit ergibt sich aus den eigenen Erhebungen zwar ein risikosteigernder Einfluss durch die vorgenannte Prothrombin-Mutation ausschließlich auf Thrombosen in Verbindung mit einer Schwangerschaft. Für das thrombembolische Risiko außerhalb der Schwangerschaft hat die Prothrombin G20210A-Mutation keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung.

5.6.3 Vergleiche der Prothrombin G20210A-Mutation im Patientenkollektiv

Innerhalb der Patientengruppe dieser Studie ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse ausschließlich für das Auftreten einer venösen Thrombembolie während einer Schwangerschaft. Venöse Thrombembolien bei Schwangeren traten bei Vorliegen einer Prothrombin G20210A-Mutation häufiger auf als Aborte. Für die Patientinnen mit Thrombose, sowohl innerhalb als auch außerhalb der Schwangerschaft, bestand sogar ein signifikant höheres Relatives Risiko von 2,38.

Entsprechende Gegenüberstellungen werden in der Literatur nicht beschrieben, so dass die vorgenannte Vergleichsanalyse als neue Erkenntnis gewertet werden kann. Demnach ist zu vermuten, dass sich der pathogenetische Einfluss einer Prothrombin G20210A-Mutation in der Schwangerschaft ausschließlich auf venöse Verschlussereignisse bezieht.

5.6.4 Zusammenfassung der Prothrombin G20210A-Mutation

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen risikosteigernden Effekt auf venöse Thrombembolien für die Prothrombin G20210A-Mutation in der Schwangerschaft, allerdings in geringerem Ausmaß im Vergleich zu ähnlichen Studien. Für Aborte konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Gleiches gilt für die Häufigkeit von venösen Thrombembolien außerhalb der Schwangerschaft. Die Prothrombin G20210A-Mutation, die allgemein als schwacher thrombophiler Risikofaktor für venöse Ereignisse gilt, zeigt somit in

dem von uns untersuchten Kollektiv ausschließlich für thrombembolische Ereignisse, die in Verbindung mit einer Schwangerschaft auftreten, einen signifikanten Einfluss.

Aus hämostaseologischer Sicht ist daher eine Steigerung der prothrombotischen Aktivität auf Faktor II (Prothrombin)-Ebene für die Pathogenese von venösen Thrombembolien in der Schwangerschaft von Bedeutung, jedoch nicht für die Abortneigung.

5.7 Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus

Ein PAI-1 4G/5G-Polymorphismus konnte in 88,0% der Fälle im untersuchten Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Hierbei trat eine heterozygote Form in 53,0% der Fälle und eine homozygote Form in 35,0% der Fälle auf.

5.7.1 Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus und Abort

Ein Zusammenhang zwischen Aborten und einer PAI-1 4G/5G-Polymorphismus konnte in dieser Studie nicht signifikant belegt werden [76]. Ähnliche Studien diskutieren den Zusammenhang zwischen Aborten bzw. wiederholten Aborten kontrovers. So beschreiben Coulam et al [77] und Wolf et al [78] keine Assoziation mit wiederholten Aborten. Senbach-Glaninger et al [79] hingegen beschreibt eine signifikante Odds Ratio von 2,4 für die homozygote Ausprägung und das Auftreten eines Abortes. Der PAI-1 4G/5G-Genotyp hingegen erreichte keine statistische Signifikanz.

5.7.2 Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus und venöse Thrombembolie

Die Daten der vorliegenden Studie zeigen, dass PAI-1 4G/5G- und 4G/4G-Genotypen zusammengefasst ein mäßiggradig gesteigertes Risiko für venöse Thrombembolien innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft bedeuten. Für homozygote Träger des 4G-Genotyps wurde sogar ein Relatives Risiko von 4,25, allerdings nur bei einer venösen Thrombembolie außerhalb der Schwangerschaft, nachgewiesen. Das venöse Risiko von 4G-Allel-Trägern liegt bei Frauen in der Schwangerschaft höher als bei nicht-schwangeren Frauen [76].

Daten aus anderen vergleichbaren Studien werden in der Literatur unterschiedlich beschrieben. Tsantes et al [80] beschreiben in einer Metaanalyse ein erhöhtes Risiko für ein venös thrombembolisches Ereignis bei 4G-Allelen. Das Auftreten einer venösen Thrombembolie während einer Schwangerschaft und gleichzeitiger homozygoter Ausprägung beschreibt Vora et al [60] mit einem Relativen Risiko von 3,24. Folsom et al [81] beschreibt hingegen kein erhöhtes Risiko für den PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus in Bezug auf venöse Thrombembolien. Ferner beschreibt Meglic et al [16] keine erhöhte Prävalenz einer PAI-Mutation für ein venös thrombembolisches Ereignis während einer Schwangerschaft.

5.7.3 Vergleiche des PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus im Patientenkollektiv

Wenngleich der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus im Patientenkollektiv mit venösen Thrombembolien, ob schwanger oder nicht-schwanger, häufiger vorkommt als bei Patientinnen mit Abort, ergibt sich beim Vergleich zwischen beiden Kollektiven kein signifikanter Unterschied. Da auch das Vorkommen der 4G-Allele im Abortkollektiv nicht signifikant häufiger als bei den Kontrollen ist, wird aus den vorliegenden Daten die Schlussfolgerung gezogen, dass dieser Genpolymorphismus für die Abortneigung keine pathogenetische Bedeutung hat.

Vergleichsanalysen zwischen Abort und venöser Thrombembolie werden in der Literatur insgesamt nicht beschrieben. Aus den eigenen Daten lässt sich immerhin die Erkenntnis ableiten, dass relevante Unterschiede für die Zielereignisse Abort oder Thrombose nicht nachweisbar sind.

5.7.4 Zusammenfassung des PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus

Die klinische Bedeutung einer Störung der Fibrinolyse bzw. des PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus für die Pathogenese von venösen Thrombembolien oder Aborten wird weiterhin kontrovers diskutiert. Nach dem hier vorliegenden Datenmaterial lässt sich für einen PAI-1-Genpolymorphismus kein Zusammenhang mit Aborten herstellen. Ein Zusammenhang mit venösen Thrombembolien und einem PAI-1-Genpolymorphismus hingegen kann bestätigt werden. Der Einfluss ist bei venösen Verschlussereignissen außerhalb der Schwangerschaft, sowie bei homozygoten 4G-Genotypen, deutlich ausgeprägt. Trotz unterschiedlicher Berichte in der Literatur über die Bedeutung des PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus für das Abortrisiko, stehen unsere Ergebnisse in Übereinstimmung mit einer neueren Metaanalyse, die eine nur schwache Auswirkung von Fibrinolysedefekten auf den Abort nachweist [82].

Zusammenfassend ist der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus ein mäßiggradiger Risikofaktor für venöse Thrombembolie, speziell in der Schwangerschaft, aber nicht für spontane Aborte. Aus hämostaseologischer Sicht ist somit eine gesteigerte Fibrin-Bildung auf der Basis eines Fibrinolyse-Defekts für die Pathogenese von venösen Thrombembolien von Bedeutung, nicht aber für die Pathogenese von Aborten (siehe Abbildung 24).

5.8 Die Antiphospholipid-Antikörper (APA) IgG und IgM

In der vorliegenden Studie wurden speziell Anticardiolipin-Antikörper der IgG- und IgM-Klasse untersucht. Eine Erhöhung der IgG-Antikörper singular wurde im Patientenkollektiv in 10,5% der Fälle beobachtet. Eine alleinige IgM-Antikörper-Erhöpfung fand sich in 9,8% der untersuchten Patienten. Bei 17,1% der untersuchten Patienten wurde eine gleichzeitige Erhöhung der IgG- und IgM-Antikörper nachgewiesen. Insgesamt fanden sich abnorm erhöhte Antiphospholipid-Antikörper, unabhängig der IgG- der IgM-Klassifikation, bei 37,4% aller untersuchten Patienten.

5.8.1 Die APA IgG, IgM und Abort

Bezüglich des singularen Vorkommens von APA IgG konnte keine ausreichende Assoziation zu Aborten in dieser Studie beobachtet werden. Die APA IgM-positive Patientengruppe hingegen zeigte ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Abortes. Insgesamt ergibt sich ein signifikantes Relatives Risiko von 2,06 für das Auftreten eines Abortes ohne ein venös thrombembolisches Ereignis in der Anamnese, als auch ein leicht erhöhtes Relatives Risiko von 1,56 für das Auftreten von Aborten ohne Thrombembolie. Opatrny et al [83] beschreiben in einer Metaanalyse eine Odds Ratio von 3,56 für die singularäre Erhöhung von APA IgG in Verbindung mit Aborten. Erhöhungen von APA IgM waren nach dieser Studie ausschließlich mit einem Spätabort (Odds Ratio 5,61) assoziiert.

Das kombinierte Auftreten von APA IgG und APA IgM war in unserer Studie signifikant mit Aborten korreliert. Das Relative Risiko für einen Abort ohne Thrombembolie lag bei 2,63, für einen Abort mit Thrombembolie bei 3,0 und für Aborte unabhängig von dem Vorliegen einer Thrombembolie bei 1,90. Diese Ergebnisse stehen weitgehend in Übereinstimmung mit den allgemeinen Erkenntnissen über den Zusammenhang von Aborten bzw. wiederholten Aborten mit einem Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, wie es in der aktuellen Literatur beschrieben wird [48, 84, 85].

5.8.2 Die APA IgG, IgM und venöse Thrombembolie

In Bezug auf das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses ergeben sich in dieser Studie keine statistische Assoziation mit APA IgG oder APA IgM als singularäre Normabweichung. Betrachtet man das kombinierte Auftreten von APA IgG und APA IgM im Patientenkollektiv, ergeben sich statistisch signifikant erhöhte Risiken für das Auftreten einer venösen Thrombembolie außerhalb einer Schwangerschaft (Relatives Risiko 1,87), während

einer Schwangerschaft (Relatives Risiko 3,00) und sowohl innerhalb als auch außerhalb einer Schwangerschaft (Relatives Risiko 3,95).

Erhöhte Antiphospholipid-Antikörper gelten allgemein als erworbener thrombogener Risikofaktor. In vielen Studien werden die Zusammenhänge mit thrombotischen Verschlusskomplikationen kontrovers diskutiert. Bick et al [86, 87] beschreibt die Anticardiolipin-Antikörper mit einer starken Assoziation zu Thrombosen als einer der häufigsten, erworbenen Risikofaktoren. Einschränkend hierzu können Ginsberg et al [88] keinen Zusammenhang von Anticardiolipin-Antikörpern mit venösen Thrombembolien, wenn ein systemischer Lupus erythematodes ausgeschlossen ist, nachweisen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Runchey et al [89]. Vora et al [60] beschreiben allerdings einen Zusammenhang von Antiphospholipid-Antikörpern insgesamt mit venösen Thrombembolien innerhalb einer Schwangerschaft mit einem deutlich gesteigerten Relativen Risiko von 7,4. Dieser Befund ist vereinbar mit den Ergebnissen unserer eigenen Untersuchungen.

5.8.3 Vergleiche von APA IgG und APA IgM im Patientenkollektiv

Der Vergleich innerhalb der untersuchten Patientenkollektive zeigt für APA IgM eine signifikante Bedeutung für die Schwangerschaft. Antiphospholipid-Antikörper vom Typ IgM bedeuten zwar ein erhöhtes Relatives Risiko von 2,38 für venösen Thrombembolien innerhalb im Vergleich zu außerhalb der Schwangerschaft, das Risiko für Aborte liegt allerdings mit 1,76 höher im Vergleich zu alleinigen venösen Thrombembolien. Darüber hinaus ist das Relative Risiko von alleinigen Aborten ohne venöse Thrombembolie mit 1,51 höher als für Aborte mit venöser Thrombembolie. Somit begünstigen Antiphospholipid-Antikörper vom Typ IgM die Abortneigung in einem höheren Maße als die Thromboseneigung in der Schwangerschaft.

Eine ähnliche Konstellation lässt sich auch für das kombinierte Auftreten von APA IgG und IgM nachweisen, indem Aborte mit einem Relativen Risiko von 1,46 häufiger als venöse Thrombembolien auftreten.

Vergleichsanalysen in dieser Form mit einer Gegenüberstellung von Aborten und venösen Thrombembolien in der Schwangerschaft wurden bis dato in der Literatur nicht beschrieben.

5.8.4 Zusammenfassung von APA IgG und APA IgM

Die differenzierte Analyse von APA IgG und APA IgM ergibt bei singulärer Normabweichung ein signifikantes Ergebnis für APA IgM mit einer mäßiggradigen Begünstigung von Aborten und Thrombosen in der Schwangerschaft. Das kombinierte Auftreten von APA IgG und APA

IgM ergibt darüber hinaus eine noch stärkere Assoziation mit Aborten und venösen Thrombembolien, sowohl innerhalb als auch außerhalb einer Schwangerschaft. Bemerkenswert muss allerdings, dass über die labordiagnostische Analyse der Anticardiolipin-Antikörper hinausgehende Untersuchungen der Antiphospholipid-Antikörper-Gruppe nicht durchgeführt und somit nicht berücksichtigt wurden. Außerdem muss kritisch bei den hier vorliegenden Daten genannt werden, dass in einer geringen Anzahl der Fälle eine notwendige Zweitkontrolle zur Bestätigung nicht erfolgen konnte. Normabweichungen wurden darüber hinaus anhand von Referenzwertbereichen aus Literaturdaten ermittelt.

Das thrombogene Potential von Antiphospholipid-Antikörpern ist weitgehend bekannt, manifestiert sich klinisch im Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom und steht damit auch in Bezug zur Abortneigung [83-89].

Je nach Spezifität der APA werden durch Antikörper-Bindung an kationische Phospholipide inhibitorische Effekte auf die Prothrombinase-Reaktion, aber auch auf die Protein C-Aktivierung diskutiert. Der letztgenannte Mechanismus führt aus hämostaseologischer Sicht zu einer Steigerung der prothrombotischen Aktivität auf Faktor V-Ebene. Hiermit ergibt sich ein gemeinsamer Bezug der Pathogenese sowohl für den Abort als auch für die venöse Thrombembolie, analog zur Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation (siehe Abbildung 24).

5.9 Der Antithrombin-Mangel (Mangel an AT III)

Bei den erniedrigten beziehungsweise subnormalen Werten für Antithrombin in den untersuchten Kollektiven handelte es sich in keinem Fall um einen hereditären Antithrombin-Mangel. Somit sind Aussagen über den Antithrombin-Mangel und seine Auswirkungen auf venöse Thrombembolie und Abortneigung anhand der erhobenen Daten nicht möglich. Angesichts der niedrigen Prävalenz des klinisch relevanten Antithrombin-Mangels ist dieser Befund bei den vorliegenden Untersuchungen nicht weiter verwunderlich. Der Antithrombin-Mangel wird in anderen Studien unterschiedlich diskutiert. Rey et al [90] beschreiben in einer Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen Antithrombin-Mangel und Abort.

In Bezug auf ein venös thrombembolisches Ereignis wird weitgehend von einer Korrelation zum Antithrombin-Mangel ausgegangen. Simioni et al [91] stellen eine Häufigkeit von 1,01% für die Inzidenz von venös thrombembolischen Ereignissen bei Trägern eines Antithrombin-, Protein C-, oder Protein S-Mangels fest. Ebenfalls kann während einer Schwangerschaft von einem Zusammenhang für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses mit einem Antithrombin-Mangel ausgegangen werden [4, 92, 93].

5.10 Die Homocystein-Erhöhung im Serum

Da die Schwangeren Patientinnen in der vorliegenden Studie mehrheitlich Folsäure einnahmen, ist eine Aussage über den Einfluss einer Homocysteinämie in Zusammenhang mit einem venös thrombembolischen Ereignis nicht möglich. Formal interpretiert, müsste man nach den vorliegenden Ergebnissen einer Normabweichung von Homocystein einen protektiven Effekt zusprechen.

Die Ergebnisse anderer Studien, unabhängig von einer Schwangerschaft, zeigen allerdings einen deutlichen Zusammenhang zwischen erhöhten Werten von Homocystein und dem Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses [94-96]. Die Bedeutung einer Homocysteinämie für eine Abortneigung wird mit einer Odds Ratio von 3,7 durch Ray et al [97] aus acht Studien zusammengefasst.

Immerhin haben Ergebnisse und Ziele von Studien dieser Art dazu geführt, Folsäure als Begleitmedikation bei Schwangeren generell einzuführen.

5.11 Die MTHFR C677T-Mutation

Bei den Untersuchungen unsere Studie wurde eine Mutation des MTHFR-Gens in 70,9% der untersuchten Patienten festgestellt. Die heterozygote Form wurde in 57% und die homozygote Form in 13,5% der Patientengruppe nachgewiesen. Die Kontrollgruppe zeigte geringere Häufigkeiten. Hier konnte eine Mutation nur in 58,4% nachgewiesen werden, wobei die heterozygote Variante 47,5% und die homozygote Variante 10,9% ausmachte.

5.11.1 Die MTHFR C677T-Mutation und Abort

In der Literatur sowie in verschiedenen Studien ist die Diskussion um die Assoziation einer MTHFR C677T-Mutation mit Aborten beziehungsweise wiederholten Aborten umstritten [98-102]. Dem zugrunde liegen unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen in den Bevölkerungen. Vor allem der homozygoten Ausprägung wird meist eine erhöhtes Risiko für wiederholte Aborte zugesprochen [73, 103].

Unsere hier vorliegende Studie lässt den Zusammenhang einer MTHFR C677T-Mutation mit Aborten erkennen. Es konnte ein statistisch signifikant erhöhtes Relatives Risiko für Aborte, sowohl ohne venös thrombembolisches Ereignis (Relatives Risiko 2,35), als auch mit einem venös thrombembolischen Ereignis in der Anamnese (Relatives Risiko 2,44) beobachtet werden. Auch ohne Berücksichtigung einer venösen thrombembolischen Anamnese erreichte die MTHFR C677T-Mutation ein statistisch signifikantes Relatives Risiko von 2,24. Das patientenbezogene Niveau dieser Relativen Risiken mit homozygoten und heterozygoten Trägern einer MTHFR C677T-Mutation liegt im Vergleich zu anderen Studien [103, 104] mit rein homozygoter Patientengruppe deutlich höher.

Ähnliche Ergebnisse wie die hier vorliegenden konnten auch in anderen Studien, zum Teil auch im asiatischen Raum, nachgewiesen werden [105]. Kritisch in Bezug auf das thrombogene Potential einer MTHFR C677T-Mutation muss ebenfalls auch das häufige Vorkommen von Kombinationen mit weiteren Genvarianten, wie zum Beispiel der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation, betrachtet werden. Somit ist eine genaue Aussage über das singuläre Risikopotential der MTHFR C677T-Mutation nur schwer möglich.

5.11.2 Die MTHFR C677T-Mutation und venöse Thrombembolie

Auch für die venöse Thrombembolie scheint eine MTHFR C677T-Mutation nach den hier vorliegenden Daten eine Bedeutung zu haben. So konnte ein statistisch signifikantes Relatives Risiko von 1,96 für eine venöse Thrombembolie außerhalb einer Schwangerschaft

beobachtet werden. Bei Patientinnen mit einer venösen Thrombembolie, sowohl innerhalb als auch außerhalb einer Schwangerschaft war das Relative Risiko mit 3,96 noch deutlicher erhöht. Eine statistische Signifikanz für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses während einer Schwangerschaft konnte nicht nachgewiesen werden.

In der Literatur wird der Zusammenhang einer MTHFR-Mutation mit venösen thrombembolischen Ereignissen ebenfalls kontrovers diskutiert [52, 106-110]. So wird die homozygote MTHFR-Mutation mit einem Relativen Risiko von 1,4 bis 3,4 [107, 111-113] für venöse Thrombembolien beschrieben. Das thrombembolische Risiko in der Schwangerschaft wird von Grandone et al [114] mit einer Odds Ratio von 2,1 beziffert. Für das thrombogene Potential einer MTHFR C677T-Mutation müssen ebenfalls die häufigen Kombinationen mit weiteren Genvarianten berücksichtigt werden. Somit ist eine genaue Aussage über das singuläre Risikopotential der MTHFR C677T-Mutation nur schwer möglich.

5.11.3 Vergleiche der MTHFR C677T-Mutation im Patientenkollektiv

Das Vorkommen der MTHFR-Mutation in den Patientenkollektiven, das heißt in Bezug auf Aborte oder Thrombembolien innerhalb oder außerhalb einer Schwangerschaft, lassen keine statistische Unterscheidung erkennen. Dies könnte an dem hohen Auftreten der MTHFR-Mutation in der Gesamtbevölkerung liegen, die sich natürlich auch in dem hier zugrunde liegenden Patientenkollektiv widerspiegelt.

5.11.4 Zusammenfassung der MTHFR C677T-Mutation

Das Risikopotential einer MTHFR C677T-Mutation wird insgesamt kontrovers diskutiert. Die vorliegenden Ergebnisse weisen nach, dass die MTHFR C677T-Mutation ein mäßiggradiges Risiko, sowohl für den Abort als auch für venöse Thrombembolien, darstellt. Eine homozygote Ausprägung der MTHFR-Mutation bedeutet ein deutlich höheres Risiko. Die vorliegenden Daten zeigen auf, dass das Risiko für alle MTHFR-Mutationen, auch unter Einfluss der heterozygoten Variante, gesteigert ist. Für das thrombogene Potential einer MTHFR C677T-Mutation muss außerdem auch das häufige Vorkommen von Kombinationen mit weiteren Genvarianten, wie zum Beispiel der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation, berücksichtigt werden.

5.12 Der Protein S-Mangel

Ein Protein S-Mangel gilt als Risikofaktor für venöse Thrombosen. Diese Beobachtung wird durch viele Studien bestätigt [92, 115-117]. Eine Schwangerschaft kann eine physiologische Erniedrigung des Protein S-Spiegels um 40 % - 50 % hervorrufen [118]. Protein S spielt als Kofaktor im Protein C/S-System eine wichtige Rolle, indem es einen Komplex mit aktiviertem Protein C bildet, der in der Lage ist, die Faktoren Va und VIIIa proteolytisch zu spalten.

5.12.1 Der Protein S-Mangel und Abort

Ein Protein S-Mangel wird in den meisten Studien mit der Pathogenese des Abortes in Verbindung gebracht. So beschreibt Rey et al [90] in einer Metaanalyse eine Odds Ratio von 14,72 für eine Assoziation mit wiederholten Aborten und von 7,39 für späte, nicht wiederholte Aborte. Preston et al [43] beschreibt eine Odds Ratio von 3,3 für eine Totgeburt und eine Odds Ratio von 1,2 für einen Abort.

Unsere vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss eines Mangels von sowohl freiem als auch gebundenem Protein S auf die Thrombembolie und den Abort. Ein Mangel an freiem Protein S bedeutet für Aborte offensichtlich ein stärkeres Risikoprofil. Ohne Berücksichtigung von venösen Thrombembolien, ergibt sich ein Relatives Risiko von 1,54 für das Auftreten von Aborten. Betrachtet man die Koinzidenz mit venösen Thrombembolien, so lässt sich ein Relatives Risiko von 1,86 für das Auftreten eines Abortes ohne venös thrombembolisches Ereignis in der Anamnese und ein Relatives Risiko von 2,43 mit venös thrombembolischem Ereignis beobachten. Bezogen auf gebundenes Protein S ergibt ein Mangelzustand lediglich ein signifikantes Relatives Risiko von 2,16 für das Auftreten eines Abortes mit gleichzeitigem venös thrombembolischem Ereignis in der Schwangerschaft. Die in dieser Studie ermittelten Daten zeigen ein niedriges Niveau des Relativen Risikos im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Studienergebnissen. Jedoch lässt sich feststellen, dass ein Mangel an freiem Protein S einen stärkeren Risikofaktor im Vergleich zu einem Mangel an gebundenem Protein S bedeutet.

5.12.2 Der Protein S-Mangel und venöse Thrombembolie

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen sowohl für den Mangel an freiem Protein S, als auch an gebundenem Protein S ein deutlich gesteigertes Risiko für venöse Thrombembolien. Bei einem Mangel an freiem Protein S lässt sich für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses außerhalb einer Schwangerschaft ein Relatives Risiko von 1,62 und innerhalb einer Schwangerschaft von 2,19 feststellen. Für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses innerhalb und außerhalb einer Schwangerschaft ergibt sich sogar ein Relatives Risiko von 2,67. Ein Mangel an gebundenem Protein S ergibt ein Relatives Risiko von 1,47 für ein venös thrombembolisches Ereignis außerhalb einer Schwangerschaft und von 2,02 während einer Schwangerschaft. Somit ergibt sich ein geringfügig niedrigeres Risiko für einen Mangel an gebundenem Protein S im Vergleich zu freiem Protein S. Vergleichbare Studien beschreiben das Relative Risiko für ein venös thrombembolisches Ereignis während einer Schwangerschaft meist deutlich höher, wie beispielsweise Vora et al [60] mit einem Relativen Risiko von 5,00. De Stefano et al [119] beschreiben ein ähnliches Risiko, sowohl für einen Protein S- als auch Protein C-Mangel in Hinblick auf venöse Thrombembolien. Insgesamt liegen die in unsere Studie ermittelten Daten im ähnlichen Größenbereich wie vergleichbare Studien aus der Literatur, jedoch auf niedrigerem Niveau.

5.12.3 Vergleiche eines Protein S-Mangels im Patientenkollektiv

Lediglich für einen Mangel an freiem Protein S ließ sich ein signifikanter Unterschied feststellen. Im Patientenvergleich erreichte der Mangel an freiem Protein S ein Relatives Risiko von 1,65 für das Auftreten eines Abortes mit venös thrombembolischem Ereignis in der Anamnese im Vergleich zu einem Abort ohne thrombembolisches Ereignis. Dies unterstreicht weiterhin die besondere Bedeutung eines Mangels an freiem Protein S für die unterschiedliche Pathogenese bei Abort und Thrombembolie. Das gebundene Protein S spielt für diese Fragestellung eine untergeordnete Rolle.

5.12.4 Zusammenfassung des Protein S-Mangels

Zusammenfassend kann mit unseren Studienergebnissen die Auswirkung eines Protein S-Mangels auf die Thrombose- und Abort-Risiken, wie sie in der Literatur beschrieben werden, weitgehend bestätigt werden. Der Mangel an freiem Protein S scheint im Vergleich zu einem Mangel an gebundenem Protein S ein stärkerer Risikofaktor zu sein. Aussagen zu dieser Konstellation wurden bisher in der Literatur kaum beachtet, wohingegen die klinische Bedeutung eines Protein S-Mangels weitgehend bekannt ist. Ein Defizit im Protein C/S-System führt zu einem Anstieg von Faktor Va und VIIIa infolge eines reduzierten Abbaus und damit zu einer vergleichbaren Hyperkoagulabilität wie sie auch aus einer APC-Resistenz bei der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation resultiert (siehe Abbildung 24).

5.13 Das kombinierte Auftreten einzelner Mutationen

Das kombinierte Auftreten einzelner Mutationen, die in ihrem alleinigen Vorkommen bereits ein thrombophiles Risikoprofil bedingen, führt zu einer weiteren Steigerung des Risikopotentials. Im Allgemeinen kommt es zu einer Intensivierung des Risikos, die häufig über eine additive Steigerung hinausgeht. Weiterhin zu beachten ist, dass erst durch die Kombination einzelne Mutationen ein erhöhtes Risiko hervorrufen [15, 120-122]. Eine Kombination einzelner Mutationen ist im Vergleich zum singulären Auftreten eher selten. Dies ergibt sich aus der individuellen Frequenz der jeweiligen Mutation in den Bevölkerungen. In diesem Abschnitt sollen nun Kombinationen einzelner Mutationen betrachtet und auf ein erhöhtes Risikoprofil hin diskutiert werden.

5.13.1 Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und Faktor V A4070G (HR2)-Mutation in Kombination

Diese Mutationskombination trat zu 0,3% in der Patientengruppe und zu 0,2% in der Kontrollgruppe auf. Aufgrund dieses äquivalenten Vorkommens in beiden Gruppen ergab sich keine statistisch verwertbare Signifikanz in dieser Studie und somit ist eine Aussage über das Risiko nicht verlässlich. Die Metaanalyse von Castaman et al [61] beschreibt die Faktor V A4070G (HR2)-Mutation als milden prothrombotischen Faktor und kommt des weiteren zu dem Ergebnis, dass sich durch das Vorhandensein einer Faktor V A4070G (HR2)-Mutation mit gleichzeitigem Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation das Risiko nicht erhöht. Kontrovers dazu stehen die Ergebnisse von Folsom et al [121], der den HR2 Haplotyp als Risikofaktor in Kombination mit einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation für ein venös thrombembolisches Ereignis sieht. In Bezug auf Aborte liegen für diese Mutationskombination aktuell keine Vergleichsdaten vor.

5.13.2 Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und Prothrombin G20210A-Mutation in Kombination

Die Kombination von Faktor V G1691A (Typ Leiden)- und Prothrombin G20210A-Mutation trat in der Patientengruppe in 3,5% der Fälle auf, wohingegen diese Kombination in der Kontrollgruppe nur in 0,4% beobachtet werden konnte.

Somit ergeben sich deutliche Unterschiede in der Frequenz dieser Mutationskombination zwischen den beiden Kollektiven. Die vorliegenden Daten ergaben eine deutliche Erhöhung des Relativen Risikos mit 7,92 für ein venös thrombembolisches Ereignis während einer Schwangerschaft für diese Mutationskombination. Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation alleine ergab für dieses Ereignis ein Relatives Risiko von 5,14 und die Prothrombin G20210A-Mutation von 3,48. Damit konnte deutlich gezeigt werden, dass diese Mutationskombination das Risiko mäßiggradig erhöht.

Im direkten Vergleich in der Patientengruppe mit dieser Mutationskombination ließ sich die Bedeutung für ein venös thrombembolisches Ereignis während einer Schwangerschaft im Vergleich zu dem Vorkommen außerhalb einer Schwangerschaft ebenfalls nachweisen. Somit lag das Relative Risiko für diese Mutationskombination bei 2,34.

Ebenfalls signifikant erhöht war das Relative Risiko der Mutationskombination im Vergleich zur Kontrollgruppe in Bezug auf einen Abort, ohne Berücksichtigung eines venös thrombembolischen Ereignisses. Das Relative Risiko für diese Mutationskombination lag bei 3,42. Die singuläre Prothrombin G20210A-Mutation, die für dieses Ereignis kein signifikantes Risiko darstellt, wurde somit in Verbindung mit einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation auf ein klinisch relevantes Risikoniveau angehoben. Diese Mutationskombination wird in den meisten Studien auch mit einem erhöhten Risiko für ein venös thrombembolisches Ereignis in der Schwangerschaft assoziiert. So schreiben Gerhardt et al [56] ein disproportional erhöhtes Risiko im Vergleich zum singulären Auftreten einer dieser Mutationen zu. Auch Zotz et al [15] beschreiben mit annähernd 1:400 für eine heterozygote Ausprägung einer Mutation alleine und 1:25 für die Kombination eine deutlich erhöhte Thrombembolierate.

Vergleichbare Berichte in der Literatur über diese Mutationskombination mit Bezug auf Aborte liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht vor. Aus unseren Daten ergibt sich insgesamt eine deutlich höhere klinische Relevanz dieser Kombination für venöse Thrombembolien verglichen mit der Abortneigung.

5.13.3 Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und der PAI-1 4G/5G Genpolymorphismus in Kombination

Diese Mutationskombination trat bei 6,4% in der Patientengruppe und zu 4,6% in der Kontrollgruppe auf und ist somit in Bezug auf die Häufigkeitsfrequenz vergleichbar.

Für diese Kombination konnte kein statistisch signifikantes Relatives Risiko berechnet werden. Eine Aussage über die zusätzliche Erhöhung eines Risikos durch die Mutationskombination für ein venös thrombembolisches Ereignis während oder außerhalb einer Schwangerschaft oder eine Assoziation mit einem Abort ist somit nicht verlässlich. Ursächlich hierfür ist wohl in erster Linie die ähnliche Frequenz in den beiden Gruppen.

In der Literatur finden sich darüber hinaus keine Angaben über vergleichbare Studien zu dieser Fragestellung.

5.13.4 Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus und die Prothrombin G20210A-Mutation in Kombination

Ein PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus und gleichzeitig eine Prothrombin G20210A-Mutation wurden bei 2,1% des Patientenkollektivs nachgewiesen. In der Kontrollgruppe konnte diese Mutationskombination in 2,9% der Fälle beobachtet werden. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, weder im Vergleich zwischen den Patienten und der Kontrollgruppe, noch innerhalb der Patientengruppe. Somit kann hier keine verlässliche Aussage über die klinische Bedeutung dieser Mutationskombination getroffen werden.

Zu dieser Fragestellung gibt es wenige Angaben in der Literatur. Barcellona et al [120] jedoch beschreiben eine Risikoerhöhung bei dieser Mutationskombination für ein venös thrombembolisches Ereignis und empfiehlt die Diagnostik eines PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus bei vorliegendem Prothrombin G20210A-Genotyp.

5.13.5 Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus, die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und die Prothrombin G20210A-Mutation in Kombination

Diese Mutationskombination konnte in 0,6% im Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Die Kontrollgruppe trug diese Kombination in 0,4% der Fälle. Auch diese Frequenz ist in den beiden Gruppen vergleichbar niedrig. Für diese Mutationskombination kann aufgrund der geringen Fallzahlen keine statistisch sichere Aussage über das Risikoprofil getroffen werden. Lediglich annähernd signifikant war die Risikoerhöhung für ein venös thrombembolisches Ereignis während einer Schwangerschaft im Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv. Somit ergab sich ein Relatives Risiko von 5,24 für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses innerhalb einer Schwangerschaft.

Angaben zu entsprechenden Vergleichen in der Literatur sind bisher nicht zu finden.

5.13.6 Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation und die MTHFR C677T-Mutation in Kombination

Im Patientenkollektiv konnte diese Mutationskombination in 20,9% der Fälle beobachtet werden, wohingegen im Kontrollkollektiv diese Mutation nur in 2,7% der Fälle auftrat. Die deutliche Erhöhung der Frequenz dieser Mutationskombination schlägt sich auch in dem Risikoprofil nieder. So konnte im Vergleich zwischen Patientenkollektiv und Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Relatives Risiko von 8,95 für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses während und außerhalb einer Schwangerschaft berechnet werden. Ebenfalls liegt das Relative Risiko für eine venöse Thrombembolie während einer Schwangerschaft bei 5,51 und außerhalb einer Schwangerschaft bei 4,06. Auch bezüglich Abortes konnte ebenfalls eine Assoziation beobachtet werden. Für das Auftreten eines Abortes mit beziehungsweise ohne venös thrombembolischem Ereignis in der Anamnese konnte ein Relatives Risiko von 5,82, beziehungsweise 4,38 nachgewiesen werden. Berücksichtigt man die Anamnese bezüglich eines venös thrombembolischen Ereignisses nicht, ergibt sich noch ein Relatives Risiko von 3,79 für das Auftreten eines Abortes.

Dies macht deutlich, dass diese Mutationskombination einen starken Risikofaktor, sowohl für ein thrombembolisches Ereignis, als auch für das Auftreten eines Abortes darstellt. Dies ergibt sich unter anderem aus dem deutlich erhöhten Risiko der einzelnen Mutationen, singulär betrachtet, für diese Ereignisse. Allerdings kann eine Risikoerhöhung für die Mutationskombination im Vergleich zu den Risiken der Einzelmutation nur für ein venös thrombembolisches Ereignis sowohl während als auch außerhalb der Schwangerschaft beobachtet werden. Vergleicht man nun die MTHFR-Mutation alleine gegen die Mutationskombination, ergeben sich nur nahezu um das Zweifache erhöhte Werte für alle

Ereignisse. Die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation wird hingegen in ihrem Risikoprofil nicht deutlich verstärkt. Dies lässt den Schluss zu, dass die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation wohl der risikobestimmende Faktor in dieser Kombination ist und somit das hauptsächliche Risikopotential ausmacht.

In ähnlichen Studien wird meist nur der homozygoten Ausprägungen einer MTHFR C677T-Mutation eine Risikoerhöhung in Koexistenz mit einer Faktor V G1961A (Typ Leiden)-Mutation für ein venös thrombembolisches Ereignis zugesprochen [107, 123]. Diese Risikoerhöhung wird allgemein als deutlich stärker beschrieben, als die in unserem Kollektiv beobachtete. Gelegentlich wird allerdings auch erst in Kombination mit einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation für eine MTHFR C677T-Mutation ein Risikopotential für venöse Thrombembolien vermutet [124].

Für Fragestellungen bezüglich Aborte und dieser Mutationskombination sind zum jetzigen Zeitpunkt keine ähnlichen oder vergleichbaren Studien zu finden. Lediglich Nurk et al [125] vermuteten eine Erhöhung des Risikos für eine Totgeburt in Koexistenz mit einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation durch die Koexistenz mit einer MTHFR C677T-Mutation.

Insgesamt hat das Vorkommen einer MTHFR C677T-Mutation in der Schwangerschaft aufgrund unserer Daten eine untergeordnete Bedeutung. Dies resultiert auch aus dem Umstand, dass eine Homocysteinämie mit entsprechendem vaskulärem Risiko als mögliche Folge einer MTHFR-Mutation bereits durch die mehrheitlich erfolgte Folsäure-Supplementierung verhindert wird.

5.13.7 Die Prothrombin G20210A-Mutation und die MTHFR C677T-Mutation in Kombination

Das Auftreten dieser Mutationskombination im Patientenkollektiv ist mit einer Häufigkeit von 5,6% etwa doppelt so hoch wie im Kontrollkollektiv mit 2,6%. Die statistischen Berechnungen ergeben ein signifikant erhöhtes Relatives Risiko von 3,01 für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses während einer Schwangerschaft. Auch im Intergruppenvergleich des Patientenkollektivs ergibt sich ein Relatives Risiko von 1,94 für das Auftreten eines venös thrombembolischen Ereignisses innerhalb einer Schwangerschaft im Vergleich zu den Patienten mit Abort und gleichzeitiger venöser Thrombembolie innerhalb einer Schwangerschaft. Diese Ergebnisse sind den Relativen Risiken der Prothrombin G20210A-Mutation im direkten Vergleich ähnlich. Somit ist davon auszugehen, dass das Risikoprofil am ehesten durch diese Prothrombin-Mutation bestimmt wird. Die Kombination mit dieser MTHFR-Mutation konnte das Risiko nicht eindeutig erhöhen.

Weitere Studien mit ähnlicher Fragestellung sind in der Literatur kaum zu finden. Allerdings beschreiben Salomon et al [122] für diese Mutationskombination eine Odds Ratio von 7,7 für

ein venös thrombembolisches Ereignis. Dieser Wert liegt deutlich über den von uns gefundenen Ergebnissen, wobei zu berücksichtigen ist, dass sich unsere Daten auf das Vorliegen einer Schwangerschaft mit gleichzeitiger venöser Thrombembolie beziehen.

5.14 Zusammenfassung der Diskussion und Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen unserer Studien lässt sich nun für das Vorliegen einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation feststellen, dass dieser Parameter ein ähnlich starker Risikofaktor sowohl für die Entstehung von Aborten, als auch für das Auftreten von venösen Thrombembolien innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft, bedeutet.

Eine Faktor V A4070G (HR2)-Mutation alleine stellt einen eher geringen prothrombotischen Risikofaktor dar. Dies trifft ebenfalls für das Abortrisiko zu. Im Speziellen zeigt sich jedoch ein erhöhtes Risikopotential für venös thrombembolische Ereignisse innerhalb einer Schwangerschaft.

Die Prothrombin G20210A-Mutation zeigt gemäß den Ergebnissen unserer Studie ausschließlich einen risikosteigernden Effekt für venöse Thrombembolien innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft, jedoch keine signifikante Risikosteigerung für Aborte. Aufgrund entsprechender Berichte in der Literatur sollte die klinische Bedeutung der Prothrombin G20210A-Mutation in Verbindung mit rezidivierenden Aborten jedoch berücksichtigt werden. Die Kombination der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation mit der Prothrombin G20210A-Mutation geht bei der Abortneigung mit einer mäßiggradigen Risikosteigerung einher. Die Intensivierung des Risikos ist allerdings bei venösen Thrombembolien innerhalb der Schwangerschaft deutlich stärker ausgeprägt.

Der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus als Parameter des Fibrinolyse-Systems lässt in unseren hier vorgelegten Daten keinen Zusammenhang mit Aborten erkennen. Im Gegensatz dazu kann ein mäßig erhöhtes Risiko in Verbindung mit venösen Thrombembolien bestätigt werden. Dieser Einfluß ist bei venösen Verschlussereignissen außerhalb einer Schwangerschaft, sowie bei homozygoten 4G-Genotypen deutlich ausgeprägt. Somit ist festzustellen, dass sich der PAI-1 4G/5G-Genpolymorphismus in unserer Studien als mäßiggradiger Risikofaktor für venöse Thrombembolien, speziell in der Schwangerschaft, aber nicht für Aborte, darstellt.

Die Analyse von Antiphospholipid-Antikörpern (APA) der Klasse IgG und IgM ergab bei singulärer Normabweichung ein signifikantes Ergebnis für die Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgM mit einer mäßiggradigen Begünstigung von Aborten und Thrombosen in der Schwangerschaft. Ein kombiniertes Auftreten der Antiphospholipid-Antikörper der Klasse IgG und IgM zeigte darüber hinaus noch eine stärkere Assoziation mit Aborten und venösen Thrombembolien, sowohl innerhalb, als auch außerhalb einer Schwangerschaft. Aborte waren unter dem Einfluß einer Antiphospholipid-Antikörper-Erhöhung stärker begünstigt als Thrombosen. Allerdings ist zu erwähnen, dass über die Analyse der Anticardiolipin-Antikörper hinausgehende Untersuchungen der Antiphospholipid-Antikörper-Gruppe nicht

durchgeführt wurden. Kritisch zu nennen ist ebenfalls, dass eine notwendige Zweitkontrolle zur Bestätigung nicht in allen untersuchten Fällen erfolgen konnte.

Die MTHFR C677T-Mutation zeigt, auch unter Einfluß einer heterozygoten Variante, ein mäßiggradiges Risikopotential, sowohl für den Abort, als auch für venöse Thrombembolien. Die homozygote Ausprägung der MTHFR C677T-Mutation bedeutet ein weiterhin erhöhtes Risiko. Es ist zu erwähnen, dass das thrombogene Potential einer Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation für Aborte und venöse Thrombembolien in der Schwangerschaft in Kombination mit der MTHFR C677T-Mutation nur wenig beeinflusst wird.

Die Auswirkung eines Mangels an Protein S kann mit unseren Studienergebnissen die in der Literatur beschriebenen Beobachtungen weitgehend bestätigen. In den hier vorliegenden Daten scheint ein Mangel an freiem Protein S im Vergleich zu einem Mangel an gebundenem Protein S ein stärkerer Risikofaktor zu sein. Ein solcher Vergleich ist bislang in der Literatur nicht zu finden, jedoch ist die Risikokonstellation eines Protein S-Mangels weitgehend bekannt.

Unter Berücksichtigung der statistisch signifikanten Risiken ergibt sich bei der Vergleichsanalyse der Patientenkollektive folgende Gruppierung in absteigender Reihenfolge des Relativen Risikos. Venöse Thrombembolien, insbesondere innerhalb der Schwangerschaft: Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation, Prothrombin G20210A-Mutation, Antiphospholipid-Antikörper-Erhöhung, Protein S-Mangel, MTHFR C677T-Mutation. Abort: Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation, Antiphospholipid-Antikörper-Erhöhung, MTHFR C677T-Mutation, Protein S-Mangel.

Es kann somit festgestellt werden, dass die Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation als stärkster Risikofaktor gleichermaßen mit venösen Thrombembolien als auch mit Aborten im Zusammenhang steht. Die Prothrombin G20210A-Mutation stellt für venöse Thrombembolien, nicht jedoch für den Abort ein signifikantes Risiko dar. Antiphospholipid-Antikörper bedeuten für beide Kollektive ein gesteigertes Risiko, das für Aborte mäßiggradig stärker ausgeprägt ist. Der Protein S-Mangel, überwiegend erworben, hat eine vergleichbare Bedeutung in beiden Kollektiven. Offenbar ist ein Defizit von freiem Protein S bedeutsamer als ein Mangel an gebundenem Protein S. Die MTHFR C677T-Mutation ist allgemein in Verbindung mit einer Homocysteinämie von klinischer Relevanz. Da die Patientinnen mehrheitlich eine Homocystein-senkende Substitutionstherapie mit Folsäure erhalten, lässt sich der Einfluß dieser Mutation nicht eindeutig bewerten.

Normabweichungen, die zu einer Steigerung der prokoagulatorischen Aktivität auf Faktor V-Ebene führen, sind somit für die Entstehung von venösen Thrombembolien als auch für die Abortneigung von besonderer Bedeutung, wenn man berücksichtigt, dass neben der Faktor V G1691A (Typ Leiden)-Mutation auch ein Defizit des Protein C/S-Systems und im weitesten Sinne auch eine Phospholipid-Interaktion bei einer Vermehrung von Antiphospholipid-Antikörpern zu einer Steigerung der plasmatischen Faktor V-Konzentration führt. Der Einfluß von Prothrombin scheint in diesem Zusammenhang speziell für die Abortneigung von untergeordneter Bedeutung zu sein. Gleiches gilt für eine Störung der Fibrinolyse auf PAI-1-Ebene im Hinblick auf den Abort.

Prothrombotische Tendenz	Ursache	
	VTE	Abort
Faktor V-Steigerung	+	+
Faktor II-Steigerung	+	-
Fibrin-Bildung		
Fibrinolyse-Hemmung	+	-

Abbildung 25
Zusammenhang von venöser Thrombembolie (VTE) und Abort mit der Hämostase und Fibrinolyse

Somit ergeben sich diskrete Unterschiede in Bezug auf die Risikokonstellation zwischen venöser Thrombembolie und Abort, die bei der Pathogenese eine Rolle spielen können. Dies bedeutet aus hämostaseologischer Sicht, dass die Entstehung von Aborten offenbar von prothrombotischen Aktivitäten primär beziehungsweise ausschließlich auf Faktor V-Ebene beeinflusst wird. Im Gegensatz hierzu werden venöse Thrombembolien sowohl durch Faktor V- als auch Faktor II (Prothrombin)-steigernden Aktivitäten und durch Störungen der Fibrinolyse begünstigt (siehe Abbildung 25).

6 Literaturverzeichnis

1. James AH (2009) Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 29:326-331.
2. James AH, Brancazio LR, Ortel TL (2005) Thrombosis, thrombophilia, and thromboprophylaxis in pregnancy. *Clin.Adv.Hematol.Oncol.* 3:187-197.
3. Zotz RB, Sucker C, Gerhardt A (2008) [Thrombophilia in pregnancy: venous thromboembolism, fetal loss, preeclampsia, intrauterine growth restriction]. *Hamostaseologie.* 28:455-464.
4. Pabinger I, Grafenhofer H (2002) Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol.Haemost.Thromb.* 32:322-324.
5. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA (2006) Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br.J.Haematol.* 132:171-196.
6. Coulam CB, Wallis D, Weinstein J, DasGupta DS, Jeyendran RS (2008) Comparison of thrombophilic gene mutations among patients experiencing recurrent miscarriage and deep vein thrombosis. *Am.J.Reprod.Immunol.* 60:426-431.
7. Zdoukopoulos N, Zintzaras E (2008) Genetic risk factors for placental abruption: a HuGE review and meta-analysis. *Epidemiology* 19:309-323.
8. Rees DC, Cox M, Clegg JB (1995) World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 346:1133-4.
9. Dahlback B (2008) Early days of APC resistance and FV Leiden. *Hamostaseologie* 28:103-109.
10. Gardner J (2003) Factor V Leiden with deep venous thrombosis. *Clin.Lab Sci* 16:6-9.
11. Zoller B, Dahlback B (1994) Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 343:1536-1538.
12. Lunghi B, Iacoviello L, Gemmati D, Dilasio MG, Castoldi E, Pinotti M, Castaman G, Redaelli R, Mariani G, Marchetti G, Bernardi F (1996) Detection of new polymorphic markers in the factor V gene: association with factor V levels in plasma. *Thromb.Haemost.* 75:45-48.
13. Bernardi F, Faioni EM, Castoldi E, Lunghi B, Castaman G, Sacchi E, Mannucci PM (1997) A factor V genetic component differing from factor V R506Q contributes to the activated protein C resistance phenotype. *Blood* 90:1552-1557.
14. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88:3698-3703.
15. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE (2006) [Pregnancy-associated venous thromboembolic disease: prediction, prevention, and therapy]. *Hamostaseologie.* 26:63-71.
16. Meglic L, Stegnar M, Milanez T, Bozic M, Peterlin B, Peterlin P, Novak-Antolic Z (2003) Factor V Leiden, prothrombin 20210G --> A, methylenetetrahydrofolate reductase 677C --> T and plasminogen activator inhibitor 4G/5G polymorphism in women with pregnancy-related venous thromboembolism. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 111:157-163.
17. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den HM, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat.Genet.* 10:111-113.
18. Fodinger M, Buchmayer H, Sunder-Plassmann G (1999) Molecular genetics of homocysteine metabolism. *Miner.Electrolyte Metab* 25:269-278.
19. Mager A, Lalezari S, Shohat T, Birnbaum Y, Adler Y, Magal N, Shohat M (1999) Methylenetetrahydrofolate reductase genotypes and early-onset coronary artery disease. *Circulation* 100:2406-2410.

20. Kluijtmans LA, Kastelein JJ, Lindemans J, Boers GH, Heil SG, Brusckhe AV, Jukema JW, van den Heuvel LP, Trijbels FJ, Boerma GJ, Verheugt FW, Willems F, Blom HJ (1997) Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 96:2573-2577.
21. Bang CO, Park HK, Ahn MY, Shin HK, Hwang KY, Hong SY (2001) 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymorphism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke. *Cerebrovasc.Dis.* 11:294-299.
22. Segui R, Estelles A, Mira Y, Espana P, Villa P, Falco C, Vaya A, Grancha S, Ferrando F, Aznar J (2000) PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br.J.Haematol.* 111:122-128.
23. Egeberg O (1965) Inherited Antithrombin Deficiency causing thrombophilia. *Thromb.Diath.Haemorrh.* 13:516-530.
24. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW (1994) Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br.J.Haematol.* 87:106-112.
25. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH (1984) Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 64:1297-1300.
26. ez-Ewald M (1993) Antiphospholipid antibodies. *Review. Invest. Clin.* 34:143-158.
27. V. V (1956) Trail of sulfur research: from insulin to oxytocin. *Science* 123:967-974.
28. Carson NA, Neill DW (1962) Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch.Dis.Child* 37:505-513.
29. Kaplan ED (2003) Association between homocyst(e)ine levels and risk of vascular events. *Drugs Today (Barc.)* 39:175-192.
30. Hao L, Yang Q-H, Li Z, Bailey LB, Zhu J-H, Hu DJ, Zhang B-L, Erickson JD, Zhang L, Gindler J, Li S, Berry RJ (2005) Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am.J.Clin.Nutr.* 82:806-812.
31. Alpert MA (1999) Homocyst(e)ine, atherosclerosis, and thrombosis. *South.Med J.* 92:858-865.
32. Allison JL, Schust DJ (2009) Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*
33. Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E (1996) Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage. *Hum. Reprod. Update* 2:118-36.
34. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S (2002) Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum. Reprod. Update* 8:463-81.
35. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O (2002) Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12:63-8.
36. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE (2002) Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87:524-9.
37. Pirwany I, Tulandi T (2003) Laparoscopic treatment of polycystic ovaries: is it time to relinquish the procedure? *Fertil. Steril.* 80:241-51.
38. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS (2006) A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 12:673-83.
39. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA (1994) Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 84:515-20.
40. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL (1997) Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177:1165-71.
41. Sweeney AT, Brown FM (2001) Gestational diabetes mellitus. *Clin. Lab. Med.* 21:173-92.

42. Virchow R (1856) Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Staatsdruckerei.
43. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Scharer I, Schulman S, van der Meer FJ (1996) Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 348:913-916.
44. Bloomenthal D, Delisle MF, Tessier F, Tsang P (2002) Obstetric implications of the factor V Leiden mutation: a review. *Am.J.Perinatol.* 19:37-47.
45. Vormittag R, Pabinger I (2006) Thrombophilia and pregnancy complications. *Hamostaseologie.* 26:59-62.
46. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N (1999) Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb.Haemost.* 82:6-9.
47. Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, Almawi WY (2002) Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population. *Am.J.Hematol.* 71:300-305.
48. Mtiraoui N, Borgi L, Hizem S, Nsiri B, Finan RR, Gris JC, Almawi WY, Mahjoub T (2005) Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 119:164-170.
49. Sottilotta G, Oriana V, Latella C, Luise F, Piromalli A, Ramirez F, Mammi C, Santoro R, Iannaccaro P, Muleo G, Lombardo VT (2006) Genetic prothrombotic risk factors in women with unexplained pregnancy loss. *Thromb.Res.* 117:681-684.
50. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco RF (1999) Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum.Reprod.* 14:2448-2450.
51. Wramsby ML, Sten-Linder M, Bremme K (2000) Primary habitual abortions are associated with high frequency of factor V Leiden mutation. *Fertil.Steril.* 74:987-991.
52. Almawi WY, Tamim H, Kreidy R, Timson G, Rahal E, Nabulsi M, Finan RR, Irani-Hakime N (2005) A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. *J.Thromb.Thrombolysis.* 19:189-196.
53. Caprini JA, Goldshteyn S, Glase CJ, Hathaway K (2005) Thrombophilia testing in patients with venous thrombosis. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 30:550-555.
54. Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, Santos JH, Tagliabue L (1999) The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb.Res.* 93:1-8.
55. Ehrenforth S, Klinker S, von Depka PM, Kreuz W, Ganser A, Scharer I (1999) [Activated protein C resistance and venous thrombophilia: molecular genetic prevalence study in the German population]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 124:783-787.
56. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB (2000) Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N.Engl.J.Med.* 342:374-380.
57. Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Endean DJ, Friedman KD, Montgomery RR (1999) Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. *Thromb.Haemost.* 81:733-738.
58. Obeid R, Hakki T, Jouma M, Herrmann W (2003) The risk of venous thromboembolism associated with the factor V Leiden mutation and low B-vitamin status. *Clin.Chem.Lab. Med.* 41:1357-1362.
59. Reznikoff-Etievan MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J (2001) Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG.* 108:1251-1254.

60. Vora S, Ghosh K, Shetty S, Salvi V, Satoskar P (2007) Deep venous thrombosis in the antenatal period in a large cohort of pregnancies from western India. *Thromb. J.* 5:9.
61. Castaman G, Faioni EM, Tosetto A, Bernardi F (2003) The factor V HR2 haplotype and the risk of venous thrombosis: a meta-analysis. *Haematologica* 88:1182-1189.
62. Castaman G, Ruggeri M, Tosetto A, Rodeghiero F (2000) Heterogeneity of activated protein C resistance phenotype in subjects with compound heterozygosity for HR2 haplotype and FV Leiden mutation (R506Q) in factor V gene. *Thromb.Haemost.* 84:357-358.
63. Faioni EM, Castaman G, Asti D, Lussana F, Rodeghiero F (2004) Association of factor V deficiency with factor V HR2. *Haematologica* 89:195-200.
64. Margaglione M, Bossone A, Coalizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E, Di MG (2002) FV HR2 haplotype as additional inherited risk factor for deep vein thrombosis in individuals with a high-risk profile. *Thromb.Haemost.* 87:32-36.
65. Zaatari GS, Otrrock ZK, Sabbagh AS, Mahfouz RA (2006) Prevalence of factor V R2 (H1299R) polymorphism in the Lebanese population. *Pathology* 38:442-444.
66. Sotiriadis A, Vartholomatos G, Pavlou M, Kolaitis N, Dova L, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN (2007) Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am.J.Reprod.Immunol.* 57:133-141.
67. Zammit W, Mtiraoui N, Mercier E, Abboud N, Saidi S, Mahjoub T, Almawi WY, Gris JC (2006) Association of factor V gene polymorphisms (Leiden; Cambridge; Hong Kong and HR2 haplotype) with recurrent idiopathic pregnancy loss in Tunisia. A case-control study. *Thromb.Haemost.* 95:612-617.
68. de Visser MC, Guasch JF, Kamphuisen PW, Vos HL, Rosendaal FR, Bertina RM (2000) The HR2 haplotype of factor V: effects on factor V levels, normalized activated protein C sensitivity ratios and the risk of venous thrombosis. *Thromb.Haemost.* 83:577-582.
69. Zewinger S, Stephan B, Speer T, Schenk J, Eichler H, Pindur G (2008) Factor V HR2 might be a risk factor for venous thromboembolism in pregnant women. *Hämostaseologie* 28:A 69.
70. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A (2002) Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Hum.Reprod.* 17:1633-1637.
71. Jivraj S, Rai R, Underwood J, Regan L (2006) Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum.Reprod.* 21:1161-1165.
72. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, Koopman MM, Van Pampus EC, Hamulyak K, Prins MH, Buller HR, Van Der MJ (2001) Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis. *Blood Coagul.Fibrinolysis* 12:713-720.
73. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Roussev R (2006) Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am.J.Reprod.Immunol.* 56:230-236.
74. Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Lissalde-Lavigne G, Daures JP, Quere I, Dauzat M, Mares P, Gris JC (2007) Homozygosity for the C46T polymorphism of the F12 gene is a risk factor for venous thrombosis during the first pregnancy. *J.Thromb.Haemost.* 5:700-707.
75. De SV, Rossi E, Paciaroni K, D'Orazio A, Cina G, Marchitelli E, Pepe R, Leone G (2003) Different circumstances of the first venous thromboembolism among younger or older heterozygous carriers of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene. *Haematologica* 88:61-66.
76. Schenk JF, Stephan B, Zewinger S, Speer T, Pindur G (2008) Comparison of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in females with venous thromboembolism during pregnancy or spontaneous abortion. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 39:329-32.

77. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R (2006) Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am.J.Reprod.Immunol.* 55:360-368.
78. Wolf CE, Haubelt H, Pauer HU, Hinney B, Krome-Cesar C, Legler TJ, Hellstern P, Emons G, Zoll B, Kohler M (2003) Recurrent pregnancy loss and its relation to FV Leiden, FII G20210A and polymorphisms of plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. *Pathophysiol.Haemost.Thromb.* 33:134-137.
79. senbach-Glaninger A, van TM, Dossenbach M, Oberkanins C, Moritz A, Krugluger W, Huber J, Hopmeier P (2003) Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. *Clin.Chem.* 49:1081-1086.
80. Tsantes AE, Nikolopoulos GK, Bagos PG, Rapti E, Mantzios G, Kapsimali V, Travlou A (2007) Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and venous thrombosis. A meta-analysis. *Thromb.Haemost.* 97:907-913.
81. Folsom AR, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N (2003) Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J.Clin.Epidemiol.* 56:598-603.
82. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN (2007) Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet.Gynecol.* 109:1146-1155.
83. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E (2006) Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J.Rheumatol.* 33:2214-2221.
84. Arkel YS, Ku DH (2001) Thrombophilia and pregnancy: review of the literature and some original data. *Clin.Appl.Thromb.Hemost.* 7:259-268.
85. Meroni PL, di SN, Testoni C, D'Asta M, Acaia B, Caruso A (2004) Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. *Lupus* 13:649-652.
86. Bick RL, Baker WF (1992) Anticardiolipin antibodies and thrombosis. *Hematol.Oncol. Clin. North Am.* 6:1287-1299.
87. Bick RL, Baker WF (1994) Antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Semin.Thromb.Hemost.* 20:3-15.
88. Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, Donovan D, Moffatt K, Johnston M, Stevens P, Hirsh J (1995) Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 86:3685-3691.
89. Runchey SS, Folsom AR, Tsai MY, Cushman M, McGovern PD (2002) Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study. *Br.J.Haematol.* 119:1005-1010.
90. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 361:901-908.
91. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, Gavasso S, Huisman MV, Buller HR, Wouter ten CJ, Girolami A, Prins MH (1999) Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb.Haemost.* 81:198-202.
92. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Van Der MJ (2007) High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br.J.Haematol.* 138:110-116.
93. Martinelli I, De SV, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM (2002) Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb.Haemost.* 87:791-795.
94. den HM, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (1996) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N.Engl.J.Med.* 334:759-762.
95. Hsu TS, Hsu LA, Chang CJ, Sun CF, Ko YL, Kuo CT, Chiang CW, Lee YS (2001) Importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolism in a Taiwanese population. A case-control study. *Thromb.Res.* 102:387-395.

96. Langman LJ, Ray JG, Evrovski J, Yeo E, Cole DE (2000) Hyperhomocyst(e)inemia and the increased risk of venous thromboembolism: more evidence from a case-control study. *Arch.Intern.Med.* 160:961-964.
97. Ray JG, Laskin CA (1999) Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 20:519-529.
98. Abbate R, Sofi F, Gensini F, Fatini C, Sticchi E, Fedi S (2002) Thrombophilias as risk factors for disorders of pregnancy and fetal damage. *Pathophysiol.Haemost.Thromb.* 32:318-321.
99. Holmes ZR, Regan L, Chilcott I, Cohen H (1999) The C677T MTHFR gene mutation is not predictive of risk for recurrent fetal loss. *Br.J.Haematol.* 105:98-101.
100. Kobashi G, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ohta K, Fujimoto S, Minakami H, Yamada H (2005) MTHFR C677T Polymorphism and factor V Leiden mutation are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women. *Semin.Thromb.Hemost.* 31:266-271.
101. Ren A, Wang J (2006) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil.Steril.* 86:1716-1722.
102. Wiwanitkit V (2005) Roles of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in repeated pregnancy loss. *Clin.Appl.Thromb.Hemost.* 11:343-345.
103. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, Bozzo M, Mannucci PM (2000) Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N.Engl.J.Med* 343:1015-1018.
104. Foka ZJ, Lambropoulos AF, Saravelos H, Karas GB, Karavida A, Agorastos T, Zournatzi V, Makris PE, Bontis J, Kotsis A (2000) Factor V leiden and prothrombin G20210A mutations, but not methylenetetrahydrofolate reductase C677T, are associated with recurrent miscarriages. *Hum.Reprod.* 15:458-462.
105. Guan LX, Du XY, Wang JX, Gao L, Wang RL, Li HB, Wang SX (2005) Association of genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 gene and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene with recurrent early spontaneous abortion. *Zhonghua Yi.Xue.Yi.Chuan Xue.Za Zhi.* 22:330-333.
106. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG (2004) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 104:3046-3051.
107. Keijzer MB, den HM, Blom HJ, Bos GM, Willems HP, Gerrits WB, Rosendaal FR (2002) Interaction between hyperhomocysteinemia, mutated methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) and inherited thrombophilic factors in recurrent venous thrombosis. *Thromb.Haemost.* 88:723-728.
108. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS (2002) Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol.Haemost.Thromb.* 32:51-58.
109. Tosetto A, Missiaglia E, Frezzato M, Rodeghiero F (1997) The VITA project: C677T mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene and risk of venous thromboembolism. *Br.J.Haematol.* 97:804-806.
110. Tsai AW, Cushman M, Tsai MY, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N, Yanez ND, Psaty BM, Folsom AR (2003) Serum homocysteine, thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR), and venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Am.J.Hematol.* 72:192-200.
111. Couturaud F, Oger E, Abalain JH, Chenu E, Guias B, Floch HH, Mercier B, Mottier D, Leroyer C (2000) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration* 67:657-661.
112. D'Angelo A, Coppola A, Madonna P, Fermo I, Pagano A, Mazzola G, Galli L, Cerbone AM (2000) The role of vitamin B12 in fasting hyperhomocysteinemia and its interaction with the homozygous C677T mutation of the methylenetetrahydrofolate

- reductase (MTHFR) gene. A case-control study of patients with early-onset thrombotic events. *Thromb.Haemost.* 83:563-570.
113. Zheng YZ, Tong J, Do XP, Pu XQ, Zhou BT (2000) Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and its association with arterial and venous thrombosis in the Chinese population. *Br.J.Haematol.* 109:870-874.
 114. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, Di MG (1998) Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 179:1324-1328.
 115. Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, Hampton KK, Bayliss P, Peake IR, Miller GJ, Preston FE (2000) Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood* 95:1935-1941.
 116. Rosendaal FR (1999) Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 353:1167-1173.
 117. Sanson BJ, Simioni P, Tormene D, Moia M, Friederich PW, Huisman MV, Prandoni P, Bura A, Rejto L, Wells P, Mannucci PM, Girolami A, Buller HR, Prins MH (1999) The incidence of venous thromboembolism in asymptomatic carriers of a deficiency of antithrombin, protein C, or protein S: a prospective cohort study. *Blood* 94:3702-3706.
 118. Mahieu B, Jacobs N, Mahieu S, Naelaerts K, Vertessen F, Weyler J, Jacquemyn Y, Van der Planken M (2007) Haemostatic changes and acquired activated protein C resistance in normal pregnancy. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 18:685-8.
 119. De SV, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, Leone G (2006) The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 91:695-698.
 120. Barcellona D, Fenu L, Cauli C, Pisu G, Marongiu F (2003) Allele 4G of gene PAI-1 associated with prothrombin mutation G20210A increases the risk for venous thrombosis. *Thromb.Haemost.* 90:1061-1064.
 121. Folsom AR, Cushman M, Tsai MY, Aleksic N, Heckbert SR, Boland LL, Tsai AW, Yanez ND, Rosamond WD (2002) A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors. *Blood* 99:2720-2725.
 122. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Dardik R, Rosenberg N, Berliner S, Inbal A, Many A, Lubetsky A, Varon D, Martinowitz U, Seligsohn U (1999) Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 19:511-518.
 123. Tosetto A, Rodeghiero F, Martinelli I, De SV, Missiaglia E, Chiusolo P, Mannucci PM (1998) Additional genetic risk factors for venous thromboembolism in carriers of the factor V Leiden mutation. *Br.J.Haematol.* 103:871-876.
 124. Cattaneo M, Tsai MY, Bucciarelli P, Taioli E, Zighetti ML, Bignell M, Mannucci PM (1997) A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q506). *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 17:1662-1666.
 125. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE (2006) Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM.* 99:289-298.

7 Publikationen

7.1 Originalartikel

Schenk JF, Stephan B, Zewinger S, Speer T, Pindur G (2008) Comparison of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in females with venous thromboembolism during pregnancy or spontaneous abortion. Clin. Hemorheol. Microcirc. 39:329-32

7.2 Kongressbeiträge (Poster)

Zewinger S, Stephan B, Speer T, Schenk JF, Eichler H, Pindur G (2008) Factor V HR2 might be a risk factor for venous thromboembolism in pregnant women. Hämostaseologie; 28:A 69

8 Dank

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Gerhard Pindur, für die Überlassung des Themas und das mir entgegengebrachte Vertrauen, sowie die stets unermüdliche und kompetente Betreuung bei allen Fragen und Problemen bedanken.

Des Weiteren möchte ich hiermit Herrn Professor Dr. Ulrich Seyfert für die wertvolle Unterstützung bei der Datenerhebung des Kontrollkollektivs dieser Dissertation und die wertvollen Anregungen und fundierten Empfehlungen meinen Dank ausdrücken.

Ferner danke ich Herrn Professor Dr. Herrmann Eichler als Leiter des Institutes für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin für den freundlichen Beistand und die Schaffung der stets optimalen Arbeitsbedingungen.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Timotheus Speer und Herrn Dr. Bernhard Stephan, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und bei so manchen Problemen hilfsbereite und tatkräftige Ansprechpartner waren.

Auch möchte ich mich in diesem Rahmen bei meinen Freunden bedanken, die mich stets unterstützt und motiviert haben.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern Gernot und Annerose Zewinger, sowie meiner Schwester Tina, die mir jederzeit und in jeder Hinsicht zur Seite standen und mich nicht zuletzt ständig motiviert und unterstützt haben, diese Dissertation fertig zu stellen. Herzlich bedanken möchte ich mich ebenfalls bei meinen Großeltern Edmund und Katharina Baldauf, sowie Robert und Erna Zewinger, die mich von frühester Jugend an immer unterstützt und gefördert haben. Aus diesen Gründen möchte ich diese Dissertation meiner Familie widmen.

9 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Stephen Zewinger
Geburtsdatum	27.02.1981
Geburtsort	Worms
Adresse	Sankt Michael Strasse 3, 66424 Homburg / Saar
Telefon	(0 68 41) 68 70 540
E-Mail-Adresse	szewinger@gmx.de oder Stephen.Zewinger@uks.eu
Familienstand	ledig

AUSBILDUNG

Schulbildung

1987 - 1991	Grundschule Kriegsfeld
1991 - 2000	Privates Ganztagsgymnasium Weierhof, Bolanden

Hochschulausbildung

Oktober 2001 - August 2008	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes, Homburg / Saar
-------------------------------	--

Famulaturen

März 2004	Chirurgische Abteilung des Sankt Elisabeth Krankenhauses, Zweibrücken
August 2004	Fachärztliche Untersuchungsstelle Orthopädie der Sänitätsakademie der Bundeswehr, München
März 2005	Internistische Abteilung des Sankt Elisabeth Krankenhauses, Zweibrücken
September 2005	Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg

Praktisches Jahr

August 2006 - Dezember 2006	Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie und Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar Prof. Dr. med. Schilling / Prof. Dr. med. Pohlemann
--------------------------------	--

Dezember 2006 -
April 2007

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg / Saar
Prof. Dr. med. Bücken

April 2007 -
Juli 2007

Medizinische Klinik, Gesundheitsversorgung Züricher
Oberland (GZO), Wetzikon (CH)
Dr. med. Vontobel

AKTUELLE TAETIGKEIT

seit September 2008

Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin IV, Nieren-
und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum des
Saarlandes, Homburg / Saar
Prof. Dr. Fliser

MILITAERISCHE LAUFBAHN

Juli 2000

Verpflichtung als Soldat auf Zeit im Rang eines
Sanitätsoffiziersanwärters

September 2000 -
Oktober 2001

Sanitätslehrgänge
Fahnenjunkerlehrgang an der Offizierschule der
Luftwaffe, Fürstenfeldbruck
Offizierslehrgang an der Sanitätsakademie der
Bundeswehr, München
Truppenpraktikum am Jagdbombergeschwader 33,
Cochem

Januar 2006

Austritt aus der Bundeswehr im Rang eines Leutnant
der Reserve

10 Anhang

	Faktor V G1691A				Faktor V HR2				Faktor V G1691A Faktor V HR2				Prothrombin G20210A				Faktor V G1691A Prothrombin G20210A			
	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]
Kontrolle VTE außerhalb	0,000	5,01	26 43	450 64	0,145	0,41	59 2	417 36	0,815	*k.E.	1 0	475 108	0,119	1,67	17 7	459 97	0,160	2,72	2 2	474 107
Kontrolle VTE innerhalb	0,000	5,14	26 16	450 36	0,092	2,71	59 4	417 10	0,902	*k.E.	1 0	475 52	0,004	3,48	17 7	459 42	0,000	7,92	2 5	474 47
Kontrolle VTE innerhalb / außerhalb	0,000	7,51	26 14	450 22	0,538	1,17	59 2	417 12	0,930	*k.E.	1 0	475 36	0,002	4,54	17 6	459 28	0,197	4,85	2 1	474 35
Kontrolle Aborte ohne VTE	0,000	5,17	26 19	450 40	0,498	1,28	59 2	417 11	0,212	4,53	1 1	475 59	0,177	1,84	17 4	459 53	0,064	4,59	2 2	474 58
Kontrolle Aborte mit VTE	0,000	6,50	26 16	450 28	0,316	1,99	59 2	417 7	0,915	*k.E.	1 0	475 44	0,563	0,68	17 1	459 41	0,233	4,01	2 1	474 43
Kontrolle Aborte	0,000	4,37	26 35	450 68	0,299	1,53	59 4	417 18	0,327	2,81	1 1	475 103	0,323	1,34	17 5	459 94	0,043	3,42	2 3	474 101
VTE außerhalb VTE innerhalb	0,164	1,14 0,75	43 16	64 36	0,038	0,43 3,07	2 4	36 10	*k.E.	*k.E.	0 0	0 0	0,115	0,72 1,66	7 7	97 42	0,036	0,41 2,34	2 5	107 47
VTE Aborte	0,302	1,06 0,90	77 35	127 68	0,328	0,87 1,44	8 4	60 18	0,337	*k.E. 2,99	0 1	205 103	0,093	1,23 0,57	20 5	174 94	0,465	1,10 0,81	8 3	198 101
Aborte ohne VTE Aborte mit VTE	0,408	0,92 1,11	19 16	40 28	0,550	0,82 1,29	2 2	11 7	0,577	1,75 *k.E.	1 0	59 44	0,291	1,42 0,46	4 1	53 41	0,616	1,16 0,78	2 1	58 43
VTE innerhalb Aborte mit VTE	0,358	0,89 1,14	16 16	36 28	0,565	1,13 0,81	4 2	10 7					0,048	1,73 0,25	7 1	42 41	0,145	1,60 0,35	5 1	47 43
VTE innerhalb Aborte ohne VTE	0,518	0,97 1,03	16 19	36 40	0,362	1,40 0,64	4 2	10 11	0,536	*k.E. 1,88	0 1	52 59	0,183	1,44 0,65	7 4	42 53	0,164	1,60 0,52	5 2	47 58
VTE innerhalb Aborte	0,415	0,91 1,05	16 35	36 68	0,369	1,40 0,78	4 4	10 18	0,667	*k.E. 1,51	0 1	52 103	0,056	1,89 0,60	7 5	42 94	0,082	1,97 0,55	5 3	47 101
VTE innerhalb / außerhalb Aborte ohne VTE	0,328	1,20 0,89	14 19	22 40	0,673	0,96 1,05	2 2	12 11	0,625	*k.E. 1,61	0 1	36 59	0,112	1,74 0,61	6 4	28 53	0,685	0,89 1,07	1 2	35 58
VTE innerhalb / außerhalb Aborte	0,368	1,17 0,95	14 35	22 68	0,569	0,83 1,11	2 4	12 18	0,743	*k.E. 1,35	0 1	36 103	0,032	2,38 0,59	6 5	28 94	0,728	0,97 1,01	1 3	35 101

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

	MTHFR C677T				PAI-1 4G/5G				Homocystein				Antithrombin				Protein S, frei			
	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]
Kontrolle VTE außerhalb	0,000	1,96	278 82	198 28	0,023	3,89	376 31	100 2	0,005	0,54	129 16	347 90	0,199	1,91	5 3	471 115	0,000	1,62	0 37	50 81
Kontrolle VTE innerhalb	0,122	1,46	278 34	198 16	0,031	*k.E.	376 15	100 0	0,330	0,82	129 12	347 40	0,578	*k.E.	5 0	471 55	0,000	2,19	0 13	50 42
Kontrolle VTE innerhalb / außerhalb	0,001	3,96	278 30	198 5	0,551	1,59	376 6	100 1	0,377	0,80	129 7	347 24	0,693	*k.E.	5 0	471 36	0,004	2,67	0 6	50 30
Kontrolle Aborte ohne VTE	0,002	2,35	278 47	198 13	0,587	1,06	376 16	100 4	0,035	0,54	129 10	347 53	0,521	*k.E.	5 0	471 66	0,009	1,86	0 8	50 58
Kontrolle Aborte mit VTE	0,007	2,44	278 33	198 9	0,077	*k.E.	376 11	100 0	0,117	0,61	129 8	347 37	0,617	*k.E.	5 0	471 48	0,000	2,43	0 13	50 35
Kontrolle Aborte	0,000	2,24	278 80	198 22	0,200	1,74	376 27	100 4	0,014	0,60	129 18	347 90	0,340	*k.E.	5 5	471 114	0,000	1,54	0 21	50 93
VTE außerhalb VTE innerhalb	0,195	1,14 0,77	82 34	26 16	0,468	0,67 *k.E.	31 15	2 0	0,155	0,83 1,39	16 12	90 40	0,315	1,48 *k.E.	3 0	115 55	0,195	1,12 0,76	37 13	81 42
VTE Aborte	0,374	1,00 1,10	152 80	48 22	0,176	1,58 0,56	57 27	3 4	0,470	1,03 0,95	35 18	162 90	0,282	1,53 *k.E.	3 0	215 114	0,062	1,16 0,72	58 21	160 93
Aborte ohne VTE Aborte mit VTE	0,588	0,99 1,01	47 33	13 9	0,154	0,59 *k.E.	16 11	4 0	0,496	0,94 1,08	10 8	53 37					0,037	0,61 1,65	8 13	58 35
VTE innerhalb Aborte mit VTE	0,184	0,79 1,37	34 33	16 9					0,349	1,16 0,83	12 8	40 37					0,430	0,92 1,10	13 13	42 35
VTE innerhalb Aborte ohne VTE	0,157	0,76 1,29	34 47	16 13	0,093	*k.E. 0,52	15 16	0 4	0,229	1,27 0,80	12 10	40 53					0,077	1,47 0,66	13 8	42 58
VTE innerhalb Aborte	0,117	0,71 1,21	34 80	16 22	0,193	*k.E. 0,64	15 27	0 4	0,223	1,30 0,87	12 18	40 90					0,275	1,23 0,90	13 21	42 93
VTE innerhalb / außerhalb Aborte ohne VTE	0,273	1,40 0,85	30 47	5 13	0,612	1,36 0,91	6 16	1 4	0,300	1,32 0,86	7 10	24 53					0,361	1,26 0,87	6 8	30 58
VTE innerhalb / außerhalb Aborte	0,250	1,47 0,89	30 80	5 22	0,661	0,91 1,02	6 27	1 4	0,304	1,33 0,91	7 18	24 90					0,515	0,91 1,03	6 21	30 93

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

	Protein S, gebunden				APA IgG				APA IgM				APA IgG APA IgM				PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A			
	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]
Kontrolle VTE außerhalb	0,018	1,47	0 11	50 107	0,507	0,94	7 8	55 72	0,594	0,89	2 2	60 77	0,005	1,87	0 9	62 71	0,102	1,61	22 9	454 100
Kontrolle VTE innerhalb	0,018	2,02	0 6	50 49	0,428	0,77	7 3	55 35	0,071	2,01	2 5	60 33	0,001	3,00	0 7	62 31	0,455	1,23	22 3	454 49
Kontrolle VTE innerhalb / außerhalb	0,172	2,47	0 2	50 34	0,516	0,78	7 2	55 22	0,630	1,20	2 1	60 23	0,020	3,95	0 3	62 21	0,508	0,61	22 1	454 35
Kontrolle Aborte ohne VTE	0,322	1,78	0 2	50 64	0,371	1,19	7 8	55 45	0,003	2,06	2 11	60 42	0,000	2,63	0 15	62 38	0,225	0,36	22 1	454 62
Kontrolle Aborte mit VTE	0,025	2,16	0 5	50 43	0,627	0,99	7 4	55 32	0,457	1,41	2 2	60 33	0,006	3,00	0 5	62 31	0,178	1,86	22 4	454 41
Kontrolle Aborte	0,074	1,47	0 7	50 107	0,445	1,08	7 12	55 77	0,017	1,56	2 13	60 75	0,000	1,90	0 20	62 69	0,580	1,00	22 5	454 103
VTE außerhalb VTE innerhalb	0,619	0,91 1,19	10 6	107 49	0,502	1,08 0,83	8 3	72 35	0,036	0,41 2,38	2 5	77 33	0,216	0,81 1,44	9 7	71 31	0,418	1,12 0,76	9 3	100 49
VTE Aborte	0,400	1,12 0,77	19 7	198 107	0,182	0,82 1,32	13 12	134 77	0,016	0,59 1,76	8 13	138 75	0,043	0,75 1,46	19 20	128 69	0,209	1,18 0,68	16 5	190 103
Aborte ohne VTE Aborte mit VTE	0,111	0,48 1,78	2 5	64 43	0,418	1,14 0,80	8 4	45 32	0,046	1,51 0,35	11 2	42 33	0,088	1,36 0,56	15 5	38 31	0,095	0,33 2,01	1 4	62 41
VTE innerhalb Aborte mit VTE	0,596	1,02 0,97	6 5	49 43	0,469	0,82 1,20	3 4	35 32	0,250	1,43 0,75	5 2	33 33	0,417	1,17 0,83	7 5	31 31	0,419	0,79 1,25	3 4	49 41
VTE innerhalb Aborte ohne VTE	0,085	1,73 0,44	6 2	49 64	0,241	0,62 1,29	3 8	35 45	0,257	0,71 1,23	5 11	33 42	0,202	0,71 1,24	7 15	31 38	0,241	1,70 0,45	3 1	49 62
VTE innerhalb Aborte	0,214	1,47 0,79	6 7	49 107	0,284	0,64 1,16	3 12	35 77	0,526	0,91 1,04	5 13	33 75	0,399	0,84 1,07	7 20	31 69	0,513	1,16 0,92	3 5	49 103
VTE innerhalb / außerhalb Aborte ohne VTE	0,443	1,44 0,77	2 2	34 64	0,338	0,61 1,19	2 8	22 45	0,057	0,24 1,42	1 11	23 42	0,108	0,47 1,29	3 15	21 38	0,597	1,39 0,78	1 1	35 62
VTE innerhalb / außerhalb Aborte	0,630	0,92 1,03	2 7	34 107	0,390	0,64 1,10	2 12	22 77	0,174	0,30 1,21	1 13	23 75	0,219	0,56 1,13	3 20	21 69	0,532	0,66 1,12	1 5	35 103

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

	PAI-1 4G/5G Prothrombin G20210A				PAI-1 4G/5G Faktor V G1691A Prothrombin G20210A				Faktor V G1691A MTHFR C677T				Prothrombin G20210A MTHFR C677T			
	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]	p	RR	+ [n]	- [n]
Kontrolle VTE außerhalb	0,413	0,68	14 2	462 105	0,657	*k.E.	2 0	474 111	0,000	4,06	13 24	463 88	0,226	1,53	13 5	463 103
Kontrolle VTE innerhalb	0,205	1,95	14 3	462 46	0,050	5,24	2 2	474 50	0,000	5,51	13 11	463 42	0,024	3,01	13 5	463 47
Kontrolle VTE innerhalb / außerhalb	0,726	0,97	14 1	462 34	0,864	*k.E.	2 0	474 36	0,000	8,95	13 11	463 25	0,089	2,90	13 3	463 32
Kontrolle Aborte ohne VTE	0,484	0,59	14 1	462 59	0,780	*k.E.	2 0	474 63	0,000	4,38	13 10	463 51	0,262	1,71	13 3	463 57
Kontrolle Aborte mit VTE	0,293	*k.E.	14 0	462 43	0,835	*k.E.	2 0	474 45	0,000	5,82	13 9	463 35	0,312	*k.E.	13 0	463 44
Kontrolle Aborte	0,221	0,37	14 1	462 102	0,664	*k.E.	2 0	474 108	0,000	3,79	13 19	463 86	0,569	1,05	13 3	463 101
VTE außerhalb VTE innerhalb	0,179	0,58 1,97	2 3	105 46	0,100	*k.E. 3,22	0 2	111 50	0,547	1,01 0,97	24 11	88 42	0,189	0,73 1,60	5 5	103 47
VTE Aborte	0,246	1,31 0,41	6 1	193 102	0,433	1,52 *k.E.	2 0	206 108	0,179	1,11 0,80	49 19	161 86	0,148	1,24 0,54	13 3	190 101
Aborte ohne VTE Aborte mit VTE	0,583	1,73 *k.E.	1 0	59 43					0,388	0,89 1,16	10 9	51 35	0,188	1,77 *k.E.	3 0	57 44
VTE innerhalb Aborte mit VTE	0,147	1,94 *k.E.	3 0	46 43	0,285	1,90 *k.E.	2 0	50 45	0,587	1,01 0,99	11 9	42 35	0,043	1,94 *k.E.	5 0	47 44
VTE innerhalb Aborte ohne VTE	0,237	1,71 0,45	3 1	46 59	0,202	2,26 *k.E.	2 0	50 63	0,360	1,16 0,87	11 10	42 51	0,281	1,38 0,68	5 3	47 57
VTE innerhalb Aborte	0,099	2,41 0,36	3 1	46 102	0,104	3,16 *k.E.	2 0	50 108	0,420	1,12 0,94	11 19	42 86	0,082	1,97 0,55	5 3	47 101
VTE innerhalb / außerhalb Aborte ohne VTE	0,604	1,37 0,79	1 1	34 59					0,085	1,59 0,71	11 10	25 51	0,389	1,39 0,78	3 3	32 57
VTE innerhalb / außerhalb Aborte	0,444	2,00 0,67	1 1	34 102					0,092	1,63 0,82	11 19	25 86	0,168	2,08 0,66	3 3	32 101

*k.E. = Aus formalstatistischen Gründen kein Ergebnis

