

**Aus der Frauenklinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.G. Bender

**Becken-Beinvenenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett**  
**Assoziation mit hereditären Risikofaktoren der Thrombophilie**  
**Stellenwert der venösen Thrombektomie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
**Anja Sabine Struve**

**2001**

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Prof. Dr. med. Dr. phil. Alfons Labisch M.A.  
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Bernd Luther

# Inhaltsverzeichnis

<b>I. <u>Einleitung</u></b>	7
<b>1. Becken-Beinvenenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett</b>	7
1.1 Inzidenz	7
1.2 Risikofaktoren	7
1.3 Lokalisation und mögliche Komplikationen	10
1.4 Diagnostische Maßnahmen, Behandlungsziele und therapeutische Optionen	11
<b>2. Ziele der Arbeit</b>	12
<b>II. <u>Patientinnenkollektiv, Untersuchungsaufbau und Methoden</u></b>	15
<b>1. Patientinnenkollektiv</b>	15
1.1. Altersverteilung	15
1.2. Begleiterkrankungen	15
1.3. Graviditätsanamnese	16
1.4. Risikofaktoren	16
1.4.1. Präkonzeptionelle Risikofaktoren	17
1.4.2. Postkonzeptionelle Risikofaktoren	18
1.5. Zeitpunkt der Thrombose	18
1.6. Lokalisation der Thrombose	20
1.6.1. Seitenverteilung	20
1.6.2. Betroffene Etagen	20
1.6.3. Betroffene Gefäßabschnitte	21
1.7. Akute Komplikationen der Thrombose	21
1.8. Diagnostische und therapeutische Maßnahmen	22
1.8.1. Präoperative Diagnostik	22
1.8.2. Präoperative Interventionen	22
1.8.3. Thrombosealter zum Operationszeitpunkt	22
1.8.4. Operatives Vorgehen und perioperative Überwachung von Mutter und Kind	23

<b>2. Untersuchungsaufbau und Methoden</b>	25
2.1. Untersuchungsaufbau	25
2.2. Schwangerschaftsverlauf	25
2.3. Gefäßchirurgische Untersuchung	26
2.3.1. Klinische Untersuchung	26
2.3.2. Funktionelle Untersuchung	26
2.4. Hämostaseologische Untersuchung	28
2.4.1. Laboratoriumsuntersuchungen	29
2.4.2. Statistische Auswertung	30
2.5. Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität	30
<b>III. Ergebnisse</b>	33
<b>1. Schwangerschaftsverlauf</b>	33
1.1. Patientinnen mit Thrombose in der Schwangerschaft (n=43)	33
1.1.1. Präthrombotischer Schwangerschaftsverlauf	33
1.1.2. Peri- und postthrombotischer Schwangerschaftsverlauf	34
1.2. Patientinnen mit Thrombose im Wochenbett (n=27)	38
<b>2. Gefäßchirurgische Untersuchung</b>	41
2.1. Frühergebnisse und postoperatives Vorgehen	41
2.1.1. Intraoperative Komplikationen	41
2.1.2. Allgemeine postoperative Komplikationen	41
2.1.3. Operationsspezifische postoperative Komplikationen	42
2.1.4. Postoperatives Vorgehen	43
2.2. Spätergebnisse	44
2.2.1. Anamnestische Besonderheiten	44
2.2.2. Klinische Untersuchungsergebnisse	45
2.2.3. Funktionelle Untersuchungsergebnisse	45
2.2.4. Klassifikation des postthrombotischen Spätschadens	50
<b>3. Hämostaseologische Untersuchung</b>	53
<b>4. Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität</b>	55
4.1. Phase der akuten Thrombose	56
4.2. Phase der Nachbehandlung	57

4.3. Gegenwärtiger Zustand	57
<b>IV. <u>Diskussion</u></b>	59
<b>V. <u>Zusammenfassung</u></b>	71
<b>VI. <u>Anhang</u></b>	75
<b>1. Anlagen</b>	77
Anlage 1 Allgemeiner Fragebogen	77
Anlage 2 Anschreiben	83
Anlage 3 Brief einer Patientin (Abschrift)	84
Anlage 4 Fragebogen zur Erfassung der Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität	85
<b>2. Verzeichnis der Abkürzungen</b>	87
<b>3. Literaturverzeichnis</b>	89



# **I. Einleitung**

## **1. Becken-Beinvenenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett**

### **1.1 Inzidenz**

Angaben über die Häufigkeit schwangerschafts-assoziiertes venöser Thromboembolien variieren erheblich, abhängig von der Auswahl der Bezugsgruppe, dem Zeitraum der Datenerhebung, der Definition der Venenthrombose (Ein- bzw. Ausschluß von Thrombophlebitiden) und der Untersuchungsmethode [40]. Die in der Literatur publizierten Inzidenzen liegen bei etwa 1:1000 bis 1:2000 Schwangerschaften [64, 76].

### **1.2. Risikofaktoren**

Rosendaal beschreibt die venöse Thrombose als ein multikausales Krankheitsbild, resultierend aus der Interaktion angeborener und erworbener Risikofaktoren. Dabei stellen Schwangerschaft und Wochenbett einen erworbenen Risikofaktor dar [73].

Zum Schutz vor Blutungskomplikationen, insbesondere im Rahmen der Entbindung, finden im Verlauf der Schwangerschaft erhebliche Veränderungen im Hämostasesystem statt. Durch Anstieg der Faktorenaktivitäten I, V, VIII:C und des von Willebrand-Faktors bei gleichzeitiger Abnahme der Protein S-Aktivität sowie der Konzentrationen des gesamten und freien Protein S kommt es zu einer Verschiebung des physiologischerweise bestehenden Gleichgewichtes zwischen pro- und antikoagulatorisch wirksamen Mechanismen zugunsten der prokoagulatorischen Seite. Dieser Effekt kann durch Ausbildung einer erworbenen Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C, welche mit den oben beschriebenen Veränderungen der Faktoren V und VIII:C sowie des Protein S korreliert, noch verstärkt werden [9]. Weiterhin ist die fibrinolytische Aktivität bei erhöhten Konzentrationen der Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren PAI-1 und PAI-2 herabgesetzt. Letzterer wird in der Plazenta synthetisiert und ist nur während der Schwangerschaft im Blut nachweisbar [46, 57].

Anhand von Ultraschall-Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Gefäßdurchmesser der proximalen tiefen Beinvenen (V. femoralis communis, V. femoralis superficialis, V. poplitea) während der Schwangerschaft deutlich zunehmen. Trotz kompensatorischer Vermehrung des zirkulierenden Gesamtblutvolumens führt dies zu einer Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit [59]. Weiterhin nimmt die mechanische Behinderung des venösen Rückstroms durch lokalen Druck des Uterus auf retroperitoneale Gefäße, insbesondere die Beckenvenen und die V. cava inferior, mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer zu [49]. Somit entwickelt sich im Verlauf der Schwangerschaft eine relative venöse Stase, welche auch sechs Wochen postpartal noch teilweise nachweisbar ist [59, 60].

Die ausgeprägte Vasodilatation verursacht möglicherweise kleinste Endothelläsionen mit konsekutiver Exposition subendothelialer Strukturen und Aktivierung des Extrinsischen Gerinnungssystems. Größere Endothelalterationen entstehen während des Geburtsvorganges, insbesondere bei Entbindung durch Forceps oder Sectio [56].

Somit kommt es im Rahmen der physiologischen Adaptation des mütterlichen Organismus an die schwangerschafts-spezifischen Anforderungen zu Veränderungen entsprechend der 1856 von Rudolf Virchow beschriebenen und auch heute noch Gültigkeit besitzenden thrombogenen Trias aus Gefäßwandläsion, herabgesetzter Blutströmungsgeschwindigkeit und veränderter Blutzusammensetzung [86]. Dies führt zu einem gegenüber gleichaltrigen nicht-graviden Frauen fünf- bis sechsfach erhöhten Risiko, im Verlauf der Schwangerschaft oder im Wochenbett ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden [45, 85]. Dabei stellt das Wochenbett die Phase der größten Gefährdung dar [64, 65].

Durch Hinzukommen angeborener und/oder prä- bzw. postkonzeptionell erworbener Risikofaktoren steigt das individuelle Thromboserisiko weiter an.

Zu den erworbenen Risikofaktoren gehören insbesondere das Lebensalter (> 35 Jahre), Adipositas (> 80 kg), Varikosis, Thrombophlebitiden, positive Eigen- oder Familienanamnese bezüglich venöser Thromboembolien, Immobilisation



(z.B. im Rahmen vorzeitiger Wehentätigkeit), operative Eingriffe, Exsikkose (z.B. bei Hyperemesis gravidarum), Infektionen (z.B. Amnioninfektionssyndrom), Multiparität ( $\geq 4$  Schwangerschaften), Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie und HELLP-Syndrom sowie ein protrahierter Geburtsverlauf, eine vaginal-operative Entbindung und die Sectio caesarea [56, 64].

Zu den hereditären Risikofaktoren der Thrombophilie zählen sowohl Mangelzustände an den physiologischen Inhibitoren der Gerinnung - Antithrombin III [21], Protein C [35] und Protein S [11, 78] - als auch die Faktor V-Leiden-Mutation [5] als Hauptursache einer Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APCR) [14] und die Prothrombin-Mutation (G20210A) [71]. Erstere bezeichnet eine Punktmutation (G1691A) in dem für Gerinnungsfaktor V kodierenden Gen, welche zu einer Substitution von Arginin durch Glutamin an Position 506 des Faktor V-Moleküls führt. Da diese Region jedoch die Schlüsselstelle für die Spaltung und damit Inaktivierung des Faktors Va durch aktiviertes Protein C darstellt, kann die entsprechende Reaktion nur stark verlangsamt ablaufen, und es resultiert eine vermehrte Thrombinbildung mit konsekutiver Hyperkoagulabilität [42, 90]. Bei der Prothrombin-Mutation liegt ein Austausch von Arginin gegen Glutamin an Position 20210 in der nicht-kodierenden Region des Gens für Gerinnungsfaktor II vor, welcher mit einer erhöhten Prothrombin-Aktivität einhergeht [71]. Einen weiteren Risikofaktor stellt der homozygote Genotyp 677TT der 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) dar [26]. Dieser führt zur Expression einer thermolabilen Variante des Enzyms und konsekutiver milder Hyperhomocysteinämie, welche ihrerseits mit einer Arterioskleroseneigung und einem erhöhten Risiko venöser Thromboembolien assoziiert wurde. Während die Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor der venösen Thrombose ausreichend belegt ist [16, 22], liegen für den MTHFR 677TT-Polymorphismus widersprüchliche Ergebnisse vor [47, 61].

Schwere Inhibitorenmangelzustände haben eine geringe Prävalenz in der Bevölkerung (Antithrombin III-Mangel 0,17%, Protein C-Mangel 0,2-0,5%, Protein S-Mangel nicht bekannt) [66, 81, 82] und konnten bei etwa 8% der Patienten mit venösen Thrombosen nachgewiesen werden [39]. Das relative Risiko für das

Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses ist bei Vorliegen eines relevanten Antithrombin III-, Protein C- oder S-Mangels etwa zehnfach erhöht [73], wobei ersterer teilweise auch mit einem höheren thrombotischen Risiko assoziiert wurde [23]. Eine Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APCR) bzw. die Faktor V-Leiden-Mutation, welche ersterer in über 90% der Fälle zugrundeliegt, stellt mit Prävalenzen von 3-8% in der weißen Bevölkerung und 20-50% in Patientenkollektiven mit venöser Thromboembolie derzeit den häufigsten hereditären Risikofaktor der Thrombophilie dar [34, 50, 80]. Ein heterozygoter Faktor V-Leiden geht mit einer etwa achtfachen Erhöhung des Thromboserisikos einher, ein homozygoter hingegen mit einer achtzigfachen Erhöhung [74]. Die Prävalenz der Prothrombin-Mutation (G20210A) liegt bei etwa 1-2% der nordeuropäischen Bevölkerung sowie bei 5-18% in Patientenkollektiven mit venöser Thromboembolie. Dabei ist das Thromboserisiko etwa um das Drei- bis Fünffache erhöht [13, 43, 54, 71]. Bezüglich des speziell im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft von den jeweiligen hereditären Risikodeterminanten ausgehenden Thromboserisikos liegen bisher nur wenige Informationen vor [32].

### **1.3 Lokalisation und mögliche Komplikationen**

Die überwiegende Mehrzahl aller schwangerschafts-assoziierten Thrombosen manifestiert sich als deszendierende Iliofemoralvenenthrombosen mit bevorzugtem Befall der linken Seite [33]. Diese sind aufgrund der proximalen Lage und der Ausdehnung über zwei oder auch mehr Etagen, d.h. den iliacalen und femoralen sowie teilweise auch den poplitealen und cruralen Gefäßabschnitt, mit erheblichen Komplikationen verbunden, sowohl in der Akutphase als auch im Langzeitverlauf.

Zunächst stellt die potentiell letale Lungenarterienembolie die größte Bedrohung dar. Bei unterlassener oder inadäquater Behandlung gehen etwa ein Drittel aller Thrombosen der unteren Extremität mit einer symptomatischen Lungenembolie einher [18, 89]. Später tritt hingegen die sukzessive Ausbildung eines Postthrombotischen Syndroms (PTS) in den Vordergrund. Dieses entwickelt sich im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten auf der Grundlage einer

irreversiblen Schädigung der Venenklappen - einerseits, durch die Thrombose selbst, im Bereich der tiefen Venen sowie andererseits, im Rahmen eines multifaktoriellen Prozesses aus Überlastung, lokalen entzündlichen Vorgängen und umschriebenen Thrombosierungen, im Bereich relevanter Kollateralgefäße - mit konsekutiver peripher-venöser Hypertension [36]. Diese führt ihrerseits schließlich zum Vollbild des Postthrombotischen Syndroms, dem chronisch venösen Stauungssyndrom mit Dermatoliposklerose und rezidivierenden Ulcera cruris [36]. Neben erheblichen klinischen Beschwerden (z.B. Schmerzen, Schwellungsneigung, nächtliche Wadenkrämpfe, „restless legs“) und lokalen Komplikationen (trophische Störungen, arthrogenes Stauungssyndrom, rezidivierende, therapieresistente Ulcera cruris) ist dieses mit einem erhöhten Risiko einer Rezidivthrombose sowie mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden [2]. Erschwerend hinzu kommt, daß für ein einmal entstandenes Postthrombotisches Syndrom keine kausale Therapie zur Verfügung steht, sondern lediglich symptomatische Maßnahmen bleiben.

#### **1.4 Diagnostische Maßnahmen, Behandlungsziele und therapeutische Optionen**

Die Feststellung einer tiefen Becken-Beinvenenthrombose anhand klinischer Zeichen ist allgemein, insbesondere jedoch während der Schwangerschaft, mit einem hohen Maß an Unsicherheit behaftet [1, 83]. Angesichts der erheblichen therapeutischen Konsequenzen ist daher eine objektive Sicherung der Diagnose obligat. Dabei stellt die Kombination aus Kompressionssonographie und farbkodierter Duplexsonographie als nicht-invasives Verfahren mit hoher Treffsicherheit im iliofemorale Bereich, der Prädilektionsstelle schwangerschafts-assoziiertes Thrombosen, die Methode der Wahl dar [52, 53, 56, 70].

Aus der Bestätigung des klinischen Verdachtes ergibt sich die Notwendigkeit der Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen. Die Behandlungsziele leiten sich aus den möglichen Komplikationen der tiefen Becken-Beinvenenthrombose ab. So gilt es in der Akutphase primär, ein weiteres Fortschreiten des thrombotischen Geschehens sowie vor allem eine Embolisation zu verhindern [89]. Gleichzeitig sollte die Therapie jedoch darauf ausgerichtet sein, Spätschäden im venösen System mit konsekutiver Entwicklung eines

Postthrombotischen Syndroms vorzubeugen [49]. Letzterem kommt speziell in der Behandlung von Patientinnen mit schwangerschafts-assoziierten Thrombosen eine wichtige Bedeutung zu, da hier meist junge Frauen betroffen sind und somit viele Jahre bleiben, innerhalb derer sich ein Postthrombotisches Syndrom ausbilden kann. Insbesondere die Manifestation der Thrombose während der Schwangerschaft erfordert jedoch ein sorgfältiges Abwägen der verschiedenen therapeutischen Optionen, da neben den damit verbundenen Risiken für die Mutter auch die Auswirkungen auf den weiteren Schwangerschaftsverlauf und das Kind berücksichtigt werden müssen.

Alternativ stehen sowohl die konservative Behandlung als auch invasive Verfahren wie Thrombolyse und venöse Thrombektomie zur Verfügung. Während jede dieser Vorgehensweisen einen effektiven Schutz vor klinisch relevanten Lungenembolien gewährleistet, sind Folgeschäden im venösen System durch alleinige Antikoagulation nicht zu vermeiden und können nur durch die frühzeitige Wiederherstellung der normalen Abflußverhältnisse mittels Thrombolyse oder Thrombektomie verhindert oder in ihrer Ausprägung begrenzt werden [75]. Dennoch wird in der gegenwärtigen Literatur wegen der vermeintlich geringeren Risiken für Mutter und Kind überwiegend das konservative Vorgehen empfohlen [33, 40, 56, 83, 89]. Während im Hinblick auf die Thrombolyse eine weitestgehende Übereinstimmung besteht, daß diese aufgrund möglicher schwerer Blutungskomplikationen (intrazerebrale Blutungen der Mutter, Blutungen im uteroplazentaren Gefäßbett mit konsekutiver vorzeitiger Plazentalösung) Ausnahmefällen (Lungenembolien vom Schweregrad III und IV nach Grosser, Phlegmasia coerulea dolens) als lebens- oder Extremität-erhaltende Maßnahme vorbehalten ist [40, 56, 83, 89], wird die venöse Thrombektomie noch immer kontrovers diskutiert [3, 20, 27, 67, 79, 84].

## **2. Ziele der Arbeit**

Thromboembolische Ereignisse gehören zu den führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in Schwangerschaft und Wochenbett [19, 41]. Somit sind sowohl eine risikoadaptierte Prophylaxe als auch eine adäquate Therapie von hoher klinischer Relevanz. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, (1) die

Bedeutung hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie in der Pathogenese schwangerschafts-assoziiertes venöser Thrombosen zu untersuchen sowie (2) den Stellenwert der Thrombektomie in der Behandlung dieser zu evaluieren. Hierzu wurden retrospektiv in einem Kollektiv von 70 Patientinnen, welche zwischen dem 01.01.1982 und dem 31.12.1997 bei tiefer Becken-Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft oder im Wochenbett in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation des Universitätsklinikums Düsseldorf mittels venöser Thrombektomie und temporärer av-Fistel-Anlage behandelt worden waren, Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf rekonstruiert. Weiterhin wurden hämostaseologische und molekulargenetische Untersuchungen auf das Vorliegen hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie durchgeführt und unter Einbeziehung eines entsprechenden Kontrollkollektivs die mit den jeweiligen Risikodeterminanten assoziierten relativen Risiken für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit der Schwangerschaft berechnet. Außerdem wurde mittels klinischer und funktioneller Untersuchung ein aktueller venöser Gefäßstatus zur Erfassung der Spätergebnisse nach venöser Thrombektomie erhoben. Ergänzend (3) wurden mittels eines entsprechenden Fragebogens die Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität erfaßt.



## II. Patientinnenkollektiv, Untersuchungsaufbau und Methoden

### 1. Patientinnenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.1982 bis zum 31.12.1997 wurden insgesamt 70 Patientinnen mit tiefer Becken-Beinvenenthrombose im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation des Universitätsklinikums Düsseldorf operativ behandelt und prä-, peri- und postoperativ in der Frauenklinik betreut. Die Patientinnen wurden teilweise direkt in die Universitätsklinik eingewiesen, teilweise aus peripheren Krankenhäusern im Einzugsgebiet verlegt. In 43 Fällen war die Thrombose während der Schwangerschaft (SS) aufgetreten, in 27 Fällen im Wochenbett (WB - bis einschließlich vierte Woche post partum).

Anhand eines standardisierten Erhebungsbogens (siehe Anlage 1) wurden Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf rekonstruiert. Hierfür wurden zunächst die archivierten Krankenblätter herangezogen, im Rahmen der anschließenden Nachuntersuchung wurden die Daten durch Einsicht in die Mutterpässe und eine ausführliche Anamnese vervollständigt.

#### 1.1 Altersverteilung

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Thrombose lag bei 28 Jahren (siehe Tabelle II.1).

Tabelle II.1: Alter (in Jahren) zum Zeitpunkt der Thrombose

	SS (n=43)	WB (n=27)	gesamt (n=70)
Median (Jahre)	28	28	28
Min.– Max. (Jahre)	16 – 41	23 - 37	16 – 41

#### 1.2 Begleiterkrankungen

Bei vier Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Thrombose relevante Begleiterkrankungen eruierbar. Im einzelnen fanden sich in jeweils einem Fall ein Diabetes mellitus Typ 1 (SS), eine Rheumatoide Arthritis (SS), eine zum

gegenwärtigen Zeitpunkt asymptotische Colitis ulcerosa (SS) und ein Asthma bronchiale (WB).

### 1.3 Graviditätsanamnese

Im Gesamtkollektiv nahm die Anzahl der Thrombosen mit steigender Gravidität ab. Diese Tendenz war im Teilkollektiv SS noch deutlicher ausgeprägt, wohingegen im Teilkollektiv WB ebenso viele Thrombosen im Anschluß an die erste wie an die dritte und vierte Schwangerschaft auftraten (siehe Tabelle II.2).

Insgesamt acht Frauen, entsprechend 11,4% des Gesamtkollektivs, gaben anamnestisch einen oder zwei Aborte an, so daß sich im ganzen zehn Fehlgeburten ergaben. In jeweils vier Fällen waren dies Früh- bzw. Spätaborte, in zwei Fällen konnte der Zeitpunkt des Ereignisses nicht eruiert werden. Drei Aborte waren auf definierte Ursachen zurückführbar (Potter-Syndrom, Anhydramnion, Uterus myomatosus), in den übrigen Fällen lagen keine weiteren Informationen vor.

Tabelle II.2: Graviditätsanamnese

	SS (n=43)		WB (n=27)		gesamt (n=70)	
Gravidität	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1	25	58,1	9	33,3	34	48,6
2	12	27,9	6	22,2	18	25,7
≥ 3	4	9,3	9	33,3	13	18,6
keine Information	2	4,7	3	11,1	5	7,1
Aborte	Anzahl		Anzahl		Anzahl	
1	2		4		6	
2	1		1		2	
keine Information	2		3		5	

### 1.4 Risikofaktoren

Die für das thromboembolische Ereignis prädisponierenden Faktoren wurden unterteilt in präkonzeptionelle Risikofaktoren und solche, die sich speziell im Zusammenhang mit der Schwangerschaft ergaben.



### 1.4.1 Präkonzeptionelle Risikofaktoren

Eine Übersicht der präkonzeptionellen Risikofaktoren zeigt Tabelle II.3. Acht Patientinnen hatten bereits zu einem früheren Zeitpunkt thromboembolische Ereignisse erlitten (siehe Tabelle II.4). Fünf dieser Ereignisse waren in Verbindung mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva aufgetreten. Weiterhin war die Mehrzahl der Thrombosen mit einer Lungenembolie einhergegangen. Bei den vier Patientinnen mit Rezidivthrombose im Verlauf der aktuellen Schwangerschaft erfolgte nur in einem Fall die vorherige prophylaktische Heparinabgabe. Alle vier Patientinnen mit Rezidiv im Wochenbett erhielten postpartal eine Thromboseprophylaxe; in zwei Fällen war diese bereits während der Schwangerschaft begonnen worden.

Tabelle II.3: Präkonzeptionelle Risikofaktoren (Mehrfachnennungen möglich)

	SS (n=43)		WB (n=27)		gesamt (n=70)	
	Anzahl	[k.l.]	Anzahl	[k.l.]	Anzahl	%
positive Eigenanamnese <sup>1</sup>	4	[2]	4	[0]	8	11,4
positive Fam.-anamnese <sup>2</sup>	14	[6]	11	[3]	25	35,7
orale Kontrazeptiva ≥ 1 Jahr	23	[8]	16	[2]	39 <sup>3</sup>	55,7
Beckenvenensporn <sup>4</sup>	5 ges. 1 V.a.	[1]	3 ges. 1. V.a.	[0]	8 ges. 2 V.a.	11,4

1 eigenanamnestisch venöse Thrombose und/oder Lungenembolie

2 Verwandte I. und II. Grades mit venöser Thrombose und/oder Lungenembolie

3 weiterhin 6 Frauen mit anamnestischer Einnahme oraler Kontrazeptiva < 1 Jahr und 3 Frauen mit anamnestischer Einnahme oraler Kontrazeptiva über einen unbekanntem Zeitraum

4 intraoperativer Befund im Rahmen der Thrombektomie

V.a. Verdacht auf

[k.l.] keine Information vorliegend

Tabelle II.4: Anamnestisch eruierbare thromboembolische Ereignisse

SS	Pat. 1	Z.n. rezidivierenden Pfortaderthrombosen bei Thrombozytose
	Pat. 2	Z.n. Lungenembolie unter oraler Kontrazeption, kein Primärthrombus nachweisbar
	Pat. 3	Z.n. Beckenvenenthrombose links mit Lungenembolie unter oraler Kontrazeption
	Pat. 4	Z.n. Becken-Beinvenenthrombose links unter oraler Kontrazeption sowie Z.n. spontaner Rezidiv-Becken-Beinvenenthrombose links mit Lungenembolie
WB	Pat. 5	Z.n. Paget-von-Schroetter-Syndrom links
	Pat. 6	Z.n. Beckenvenenthrombose links mit rezidivierenden Lungenembolien unter oraler Kontrazeption, daraufhin Implantation eines Greenfield-Cava-Schirmfilters
	Pat. 7	Z.n. Beinvenenthrombose rechts mit Lungenembolie unter oraler Kontrazeption
	Pat. 8	Z.n. Thrombose der V. cava inferior, der Beckenvenen beidseits und der Beinvenen links mit rezidivierenden Lungenembolien unter Immobilisation

#### 1.4.2 Postkonzeptionelle Risikofaktoren

Auf die postkonzeptionellen Risikofaktoren wird im Ergebnisteil eingegangen.

#### 1.5 Zeitpunkt der Thrombose

Kriterium für die Bestimmung des Zeitpunktes der Thrombose war das Auftreten erster klinischer Anzeichen (Schmerzen, Schwellung, etc.). Demnach fielen 65,1% der Schwangerschaftsthrombosen in das dritte Trimenon, 18,6% in das zweite und 16,3% in das erste (siehe Abbildung II.1). Der früheste Zeitpunkt war die achte SSW, der späteste die 39. SSW. 55,6% der Wochenbett-Thrombosen traten in der zweiten Woche post partum auf, 22,2% in der dritten, 14,8% in der ersten und 7,4% in der vierten (siehe Abbildung II.2). Der früheste Zeitpunkt war der dritte Tag post partum, der späteste der 26. Tag.

Abbildung II.1: Anzahl der Thrombosen pro Trimenon

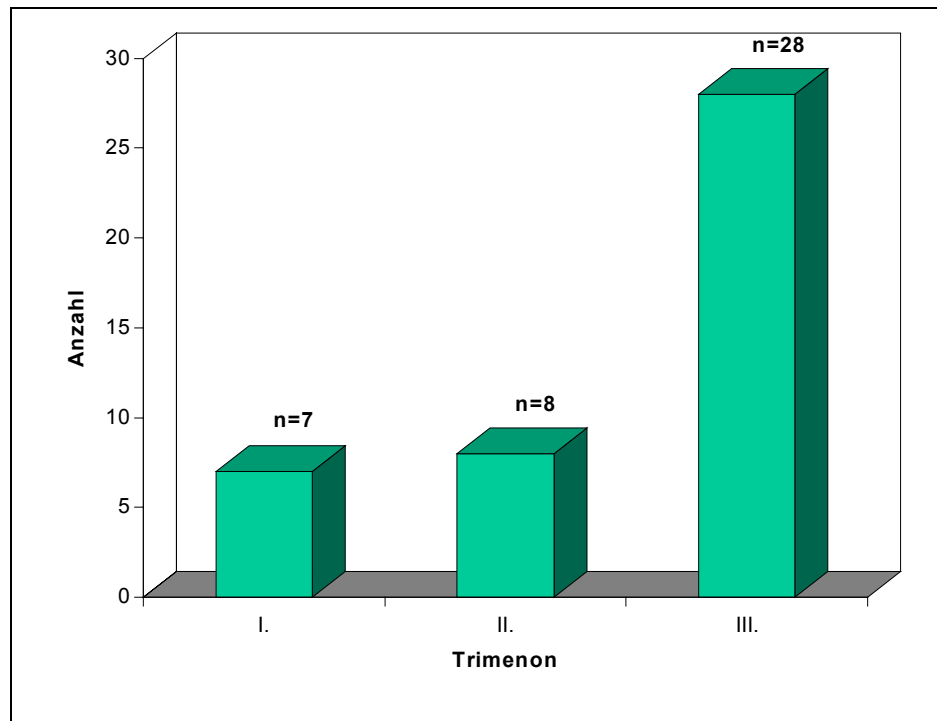
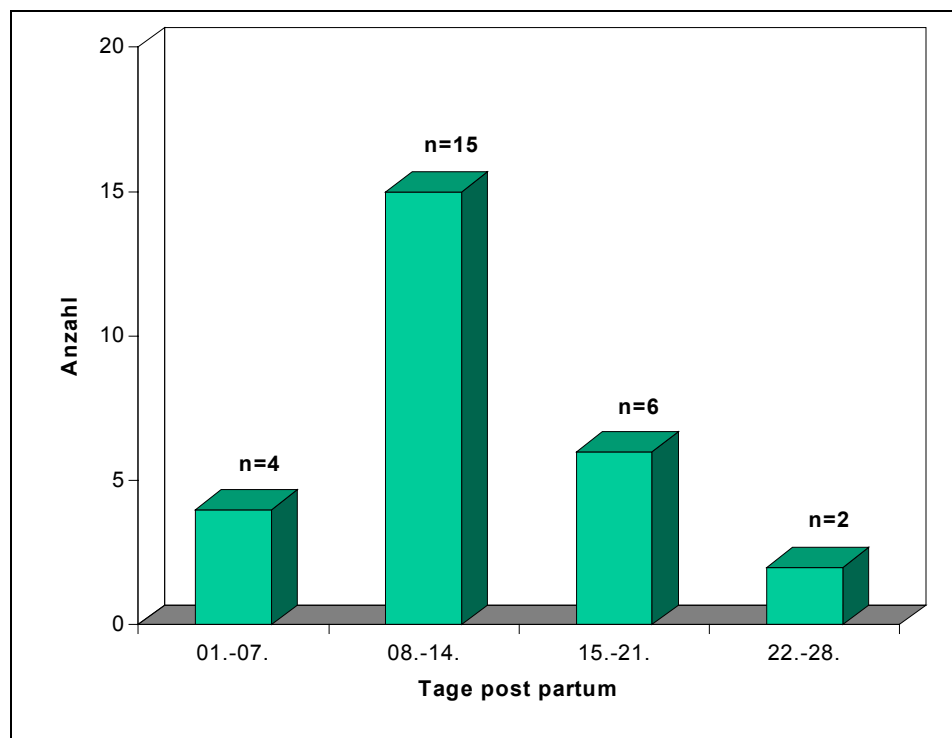


Abbildung II.2: Anzahl der Thrombosen pro Woche post partum



## 1.6 Lokalisation der Thrombose

Grundlage für die Beschreibung der Lokalisation der Thrombose war der im Operationsbericht dokumentierte intraoperative Befund.

### 1.6.1 Seitenverteilung

Bei 67 Patientinnen (95,7%) lagen Thrombosen der Becken-Beinvenen vor. In 61 Fällen war nur ein Bein betroffen, in sechs Fällen hingegen beide Beine, so daß sich insgesamt 73 thrombosierte Extremitäten ergaben. Dabei zeigte sich eine deutliche Seitendifferenz: 57 linksseitige Thrombosen (78,1%) gegenüber 16 rechtsseitigen Thrombosen (21,9%). Weiterhin fanden sich bei zwei Patientinnen (2,9%) isolierte Thrombosen der V. cava inferior. Bei einer Patientin (1,4%) waren keine Angaben zur genauen Lokalisation eruierbar. Sowohl die beidseitigen Thrombosen als auch die isolierten Thrombosen der V. cava inferior kamen ausschließlich im Wochenbett vor.

### 1.6.2 Betroffene Etagen

In der Mehrzahl der Fälle lagen Mehretagen-Thrombosen vor, bevorzugt über zwei Etagen (siehe Tabelle II.9).

Tabelle II.9: Anzahl der betroffenen Etagen

	SS (n=43)		WB (n=27)		gesamt (n=70)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
eine Etage	8	18,6	3	11,1	11	15,7
zwei Etagen	19	44,2	10	37,0	29	41,4
drei Etagen	6	14,0	5	18,5	11	15,7
vier Etagen	9	20,9	7	25,9	16	22,9
fünf Etagen	0	0	2	7,4	2	2,9
keine Information	1	2,3	0	0	1	1,4

### 1.6.3 Betroffene Gefäßabschnitte

Eine Übersicht der im einzelnen thrombosierte Gefäßabschnitte gibt Tabelle II.10. Es zeigte sich eine deutliche Prädilektion der iliacalen und femoralen Strombahn. Zusätzlich zu den Becken-Beinvenen lag bei fünf Patientinnen (eine SS, vier WB) eine Thrombose der V. ovarica dextra vor, davon in vier Fällen (alle WB) verbunden mit einer Thrombose der V. cava inferior.

Tabelle II.10: Thrombosierte Gefäßabschnitte (Mehrfachnennungen möglich)

	SS (n=43)		WB (n=27)		gesamt (n=70)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
V. cava inferior	1	2,3	13	48,1	14	20,0
iliacale Venen	41	95,4	25	92,6	66	94,3
- davon rechts	4		5		9	
- davon links	37		14		51	
- davon beidseits	0		6		6	
femorale Venen	34	79,1	22	81,5	56	80,0
- davon rechts	5		5		10	
- davon links	29		12		41	
- davon beidseits	0		5		5	
popliteale Venen	15	34,9	10	37,0	25	35,7
- davon rechts	4		1		5	
- davon links	11		7		18	
- davon beidseits	0		2		2	
crurale Venen	11	25,6	6	22,2	17	24,3
- davon rechts	3		1		4	
- davon links	8		4		12	
- davon beidseits	0		1		1	
keine Information	1	2,3	0	0	0	1,4

### 1.7 Akute Komplikationen der Thrombose

Fünf Patientinnen (eine SS, vier WB) erlitten vor Einleitung einer definitiven Therapie eine Lungenarterienembolie (mittels Perfusionsszintigraphie und/oder

Blutgasanalyse gesichert). Bei zwei weiteren Patientinnen (beide WB) ergab sich der klinische Verdacht auf eine solche. Zwei Frauen wurden mit einer massiven Thrombose (beginnende Phlegmasia coerulea dolens) aufgenommen.

## **1.8 Diagnostische und therapeutische Maßnahmen**

### **1.8.1 Präoperative Diagnostik**

Die Sicherung der Diagnose einer tiefen Venenthrombose erfolgte primär mittels Kompressionssonographie und farbkodierter Duplexsonographie, im Wochenbett häufig ergänzt durch ascendierende Phlebographie. Bei Verdacht auf eine Beteiligung der V. cava inferior wurde während der Schwangerschaft zusätzlich eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, im Wochenbett eine Computertomographie.

### **1.8.2 Präoperative Interventionen**

Unmittelbar im Anschluß an die Diagnostik wurde eine kontinuierliche, aPTT-gesteuerte i.v.-Heparinisierung begonnen (Zielwert aPTT-Verlängerung auf 60-80 sec.), weiterhin wurden die Patientinnen immobilisiert und beide Beine gewickelt. Darüber hinaus wurde bei drei Patientinnen (eine SS, zwei WB) zunächst eine systemische Thrombolyse versucht (zweimal keine Information). Im Fall der Schwangeren kam es unter dieser Therapie zu einer vorzeitigen Plazentalösung, so daß die Behandlung abgebrochen werden mußte. In den beiden anderen Fällen führte diese zu keiner adäquaten Rekanalisation. Alle drei Patientinnen wurden sekundär thrombektomiert.

### **1.8.3 Thrombosealter zum Operationszeitpunkt**

Das Thrombosealter zum Operationszeitpunkt wurde entsprechend der Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster klinischer Anzeichen und der Thrombektomie angegeben (siehe Tabelle II.11).

Tabelle II.11: Thrombosealter zum Operationszeitpunkt (in Tagen)

	SS (n=43)		WB (n=27)		gesamt (n=70)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
< 5 Tage	20	46,5	12	44,5	32	45,8
5 – 10 Tage	12	27,9	9	33,3	21	30,0
> 10 Tage	6	14,0	6	22,2	12	17,1
keine Information	5	11,6	0	-	5	7,1

#### 1.8.4 Operatives Vorgehen und perioperative Überwachung von Mutter und Kind

Bei 65 Patientinnen (41 SS, 24 WB) wurde eine transfemorale Thrombektomie mit gleichzeitiger Anlage einer arterio-venösen Fistel (av-Fistel) vorgenommen. Die Operation wurde in ITN mit PEEP-Beatmung durchgeführt. In der Phase der eigentlichen Thrombektomie wurde der PEEP zur Minderung der Lungenemboliegefahr auf 15 mmHg erhöht. Zusätzlich zu den obligaten Überwachungsmaßnahmen wurde der pulmonalarterielle Druck registriert. Desweiteren wurden die fetalen Herztöne bei einem Schwangerschaftsalter > 25 Wochen sowohl peri- als auch intraoperativ kontinuierlich abgeleitet und durch die Gynäkologen in Sectiobereitschaft überwacht. Ein Team der Kinderintensivstation stand im unmittelbaren Hintergrund.

Nach Anti-Trendelenburg-Lagerung und sterilem Abwaschen des Thorax, des Abdomens und der gesamten Extremität wurde die V. femoralis über einen Längsschnitt in der Leiste freigelegt, einschließlich ihrer Zuflüsse mit Silikontourniques angeschlossen und nach Gabe eines Heparinbolus (5.000 IE i.v.) mittels Längsinzision eröffnet. Nachdem zunächst ein erster Fogarty-Katheter in die V. cava inferior vorgeschoben und dort zum Schutz vor einer Lungenembolie geblockt worden war, wurde erst die Beckenstrombahn und anschließend die Ober- und Unterschenkelstrombahn mit einem zweiten Katheter retro- bzw. antegrad thrombektomiert. Dabei wurde dieser jeweils ungeblockt durch die Thrombose hindurchgeführt und in geblocktem Zustand zurückgezogen. Zur vollständigen Entfernung der Thromben aus der Peripherie wurde das Bein abschließend mit einer Esmarch'schen Gummibinde

„ausgewickelt“. Nach fortlaufendem Verschuß der Venotomie wurde, entsprechend der distalen Ausdehnung der Thrombose überwiegend in der Leiste (37 SS, 19 WB), vereinzelt auch im Adduktorenkanal (drei SS, zwei WB) und in der Fossa poplitea bzw. infragenuidal (eine SS, drei WB), eine arterio-venöse Fistel angelegt. Diese bewirkt eine Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit im thrombektomierten Venenabschnitt und beugt damit einer postoperativen Rezidivthrombose vor. Die betreffenden Gefäße, meist ein Ast der A. femoralis sowie ein Ast der V. saphena magna, wurden entweder direkt oder durch Interposition eines freien Saphena-magna-Transplantates anastomosiert. Anschließend wurde der Zugang in der Leiste verschlossen und ein venöser Kompressionsverband angelegt. Zur Vermeidung von Fremdblutgaben fand die Operation unter Einsatz eines „cell savers“ statt.

Sieben der genannten 65 Patientinnen (sieben SS) wurden zusätzlich durch Sectio entbunden – in sechs Fällen geplant unmittelbar vor dem gefäßchirurgischen Eingriff sowie in einem Fall bei persistierenden fetalen Bradykardien im intraoperativen CTG notfallmäßig während diesem. Weiterhin wurde bei sechs der genannten 65 Patientinnen (sechs WB) neben der transfemorale Thrombektomie eine Laparotomie mit Freilegung und offener Thrombektomie der V. cava inferior durchgeführt. Bei einer Patientin (WB) mit isolierter Thrombose der V. cava inferior erfolgte ausschließlich eine offene Thrombektomie derselben. Bei zwei Patientinnen (beide WB) wurde eine transfemorale Thrombektomie angestrebt, konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden. In zwei Fällen (beide SS) waren bezüglich des genauen operativen Vorgehens keine Informationen eruierbar.



## **2. Untersuchungsaufbau und Methoden**

### **2.1 Untersuchungsaufbau**

Die durchgeführten Untersuchungen setzten sich aus vier Teilen zusammen:

1. Rekonstruktion des peri- und postoperativen Schwangerschaftsverlaufes sowie des „fetal outcome“ zur Erfassung der mit einer Thrombektomie in der Schwangerschaft verbundenen Komplikationen
2. Gefäßchirurgische Untersuchung zur Erfassung der klinischen und funktionellen Spätergebnisse nach venöser Thrombektomie
3. Hämostaseologische Untersuchung auf das Vorliegen hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie und Berechnung der mit den jeweiligen Risikodeterminanten assoziierten relativen Risiken für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit der Schwangerschaft
4. Fragebogen zur Erfassung der Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität

68 der insgesamt 70 Patientinnen wurden, gegebenenfalls wiederholt, angeschrieben und zu einer Nachuntersuchung eingeladen (siehe Anlage 2). Zwei Patientinnen waren unbekannt verzogen. Diejenigen Frauen, die keinen Untersuchungstermin wahrnehmen konnten, wurden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen (siehe Anlage 1). Bei einem Teil dieser Patientinnen wurde nach Zusendung entsprechender Probenröhrchen durch den Hausarzt eine Blutprobe entnommen und zur Analyse an das Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin geschickt.

### **2.2 Schwangerschaftsverlauf**

Es wurden zunächst die archivierten Krankenblätter herangezogen. Sofern die Patientinnen nach Entlassung aus gefäßchirurgischer Behandlung nicht durch die Frauenklinik weiterbetreut worden waren, wurden entsprechende Berichte von den jeweiligen Geburtskliniken oder niedergelassenen Gynäkologen angefordert. Im Rahmen der Nachuntersuchungstermine wurden die vorliegenden

Informationen durch Einsicht in die Mutterpässe und Kinderuntersuchungshefte sowie durch eine ausführliche Anamnese ergänzt.

### **2.3. Gefäßchirurgische Untersuchung**

Nach eingehender Aufklärung und Einverständnis der Patientinnen wurden die folgenden nicht-invasiven Untersuchungen jeweils im Seitenvergleich durchgeführt.

#### **2.3.1 Klinische Untersuchung**

Zunächst wurden die Patientinnen nach subjektiven Beschwerden im operierten Bein befragt. Anschließend wurden die Beine auf eine Umfangsvermehrung > 1cm im Vergleich zur nichtbetroffenen kontralateralen Extremität, Varizen, sichtbare Kollateralgefäße, Hautveränderungen im Unterschenkel- und Knöchelbereich (z.B. Stauungsinduration, Stauungsekzem, Farbveränderungen) und Zeichen eines floriden oder abgeheilten Ulcus cruris untersucht. Sowohl bei Beschwerden als auch bei auffälligen Lokalbefunden wurde differenziert, ob diese bereits präoperativ vorgelegen hatten oder im postoperativen Verlauf neu aufgetreten waren bzw. eine deutliche Zunahme erfahren hatten. Nur letztere wurden in die Auswertung einbezogen.

#### **2.3.2. Funktionelle Untersuchung**

##### **Lichtreflexionsrheographie (LRR)**

Mittels Lichtreflexionsrheographie wurde die venöse Wiederauffüllzeit gemessen (Lichtreflex-Plethysmograph, Gutmann-Medizinelektronik, Eurasburg, Deutschland). Diese Untersuchungsmethode basiert auf einem speziellen Meßfühler, welcher sowohl kurze Lichtblitze ins Gewebe sendet als auch die reflektierten Lichtanteile wieder aufnimmt, sowie auf der Tatsache, daß sich die Lichtabsorption im Gewebe mit dem Füllungszustand der Gefäße verändert. Nach Befestigung des Meßfühlers (etwa acht cm proximal und leicht distal des Innenknöchels) führte die Patientin zur Förderung des venösen Rücktransportes ein standardisiertes Bewegungsprogramm aus (in sitzender Position 12 Dorsalflexionen des Fußes in Intervallen von jeweils 1,5 sec.), an das sich eine Ruhephase zur Wiederauffüllung der Gefäße anschloß (Fuß auf dem Boden

aufgestellt in weiterhin sitzender Position). Während diese physiologischerweise nur allmählich durch den arteriellen Einstrom gefüllt werden, bewirkt ein entsprechender Reflux bei insuffizienter Klappenfunktion eine beschleunigte Wiederauffüllung. In Abhängigkeit von der gemessenen Wiederauffüllzeit werden drei Schweregrade der Klappeninsuffizienz unterschieden [6, 88]:

- Normalbefund - Wiederauffüllzeit > 25 sec.
- leichte venöse Insuffizienz (Grad I) - Wiederauffüllzeit 20-25 sec.
- mittelgradige venöse Insuffizienz (Grad II) - Wiederauffüllzeit 10-19 sec.
- schwere venöse Insuffizienz (Grad III) - Wiederauffüllzeit ≤ 9 sec.

### **Venenverschlußplethysmographie (VVP)**

Mittels Venenverschlußplethysmographie wurden die venöse Kapazität und der venöse Ausstrom gemessen (Periquant 3800, Gutmann-Medizinelektronik, Eurasburg, Deutschland). Das Prinzip dieser Untersuchungsmethode besteht in einer intermittierenden Unterbindung des venösen Abstroms hier der unteren Extremitäten mittels Staumanschetten, wodurch distal von diesen - einen Staudruck unterhalb des diastolischen Blutdruckes vorausgesetzt - Volumen und damit Umfang der Extremitäten zunehmen. Diese Umfangsänderungen werden durch Dehnungsmeßstreifen registriert und vom Plethysmographen in die entsprechenden quantitativen Werte umgesetzt. Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage mit leicht angehobenen Beinen (30-45°). Beidseits wurden die Dehnungsmeßstreifen im Bereich des größten Wadenumfangs und die Staumanschetten oberhalb der Kniegelenke angelegt. Nach Aufpumpen dieser (intermittierend in 10 mmHg-Schritten über insgesamt drei Minuten) wurde bei 80 mmHg die maximale venöse Kapazität gemessen und nach anschließendem abrupten Ablassen des Manschettendruckes auf 0 mmHg in den folgenden zwei Sekunden der venöse Ausstrom. Eine Verminderung der maximalen Kapazität auf < 2 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe gilt als Hinweis auf ein Postthrombotisches Syndrom (Norm: ~ 3-4 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe). Eine Verminderung des venösen Ausstroms auf < 20 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro min. gilt als Hinweis auf eine venöse Thrombose

(Norm: > 35 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro min., Grauzone: 35-20 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro min.).

### **Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)**

Mit einem bidirektionalen 4 MHz-CW-Doppler wurden die Leitvenen in Leiste und Kniekehle auf Durchgängigkeit und Klappenfunktion hin untersucht. Folgende Kriterien wurden als Zeichen eines ungehinderten venösen Blutflusses gewertet:

- Spontanfluß (spontaneous sounds)
- Komprimierbarkeit des Gefäßes
- regelrechte Atemmodulation, d.h. Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit bei tiefer Inspiration und Zunahme bei Expiration
- Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit bei manueller Kompression des Beines distal vom Schallkopf (augmented sounds)

Die Klappenfunktion wurde femoral mittels Valsalva-Preßversuch und popliteal durch manuelle Kompression des Oberschenkels überprüft. Ein Sistieren des Blutflusses während des Preß- bzw. Kompressionsvorganges galt als Zeichen eines suffizienten Klappenschlusses, wohingegen ein Reflux als Hinweis auf eine Klappeninsuffizienz gewertet wurde.

## **2.4 Hämostaseologische Untersuchung**

Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis wurden den Patientinnen Blutproben von insgesamt 50 ml entnommen. Zum Ausschluß schwangerschafts-induzierter Veränderungen erfolgten die Blutabnahmen frühestens drei Monate nach Entbindung bzw. nach Abschluß der Stillzeit.

Für die statistische Auswertung der im Patientinnenkollektiv erhobenen Befunde wurde vom Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf ein Kontrollkollektiv zur Verfügung gestellt. Dieses setzte sich zusammen aus 269 altersentsprechenden gesunden Blutspenderinnen mit negativer Eigenanamnese bezüglich venöser Thromboembolien.

### **2.4.1 Laboratoriumsuntersuchungen**

Nachfolgende Parameter wurden mittels etablierter Methoden im Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin bestimmt:

#### **Gruppentestungen der plasmatischen Hämostase**

Als Suchtests auf Störungen der plasmatischen Hämostase wurden die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Thrombinzeit (TZ) und die Thromboplastinzeit (TPZ) in Citratplasma gemessen. Es wurden folgende Reagenzien eingesetzt: Pathromtin SL zur Bestimmung der aPTT, BC-Thrombin-Reagenz zur Bestimmung der TZ sowie Thromborel S zur Bestimmung der TPZ (alle Dade Behring, Liederbach, Deutschland).

#### **Physiologische Inhibitoren der plasmatischen Hämostase**

Die Antithrombin III-Aktivität wurde mittels eines chromogenen Testes bestimmt (Berichrom, Dade Behring, Liederbach, Deutschland), die Protein C- und S-Aktivitäten mittels IL Test™ Protein C bzw. IL Test™ Protein S (beide Instrumentation Laboratory, Mailand, Italien). Die Konzentrationen an freiem und gesamtem Protein S sowie Protein C-Konzentration wurden durch Laurell-Immunelektrophorese gemessen (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland).

#### **Weitere Parameter**

Die Ratio für Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C wurde mittels COATEST APC™ Resistance (Chromogenix, Mölndal, Schweden) bestimmt. Die Diagnostik auf das Vorliegen eines Lupusantikoagulans erfolgte mittels LA 1 Screening Reagenz und LA 2 Bestätigungstest (beide Dade Behring, Liederbach, Deutschland).

#### **Molekulargenetische Untersuchungen**

Der Nachweis der Faktor V-Leiden-Mutation, der Prothrombin-Mutation (G20210A) und des homozygoten Genotyps 677TT der Methylentetrahydrofolat-Reduktase erfolgte jeweils mittels Allel-spezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) [26,71,72].

## 2.4.2 Statistische Auswertung

Aus den im Kontrollkollektiv erhobenen Werten wurden durch Cut-off-Berechnung (95%-Perzentilen) Referenzbereiche für Antithrombin III, Protein C und Protein S erstellt. Es ergaben sich folgende Kriterien für das Vorliegen eines entsprechenden Inhibitorenmangels:

- Antithrombin III-Aktivität < 80% - sowohl vor als auch nach Ausschluß der Frauen mit oraler Kontrazeption
- Protein C-Aktivität < 70% bzw. < 75% nach Ausschluß der Faktor V-Leiden-Trägerinnen
- Protein S-Aktivität < 55% bzw. < 65% nach Ausschluß der Frauen mit oraler Kontrazeption und der Faktor V-Leiden-Trägerinnen

Nach Ermittlung der Prävalenzen des Antithrombin III-, Protein C- und Protein S-Mangels sowie der Faktor V-Leiden-Mutation, der Prothrombin-Mutation (G20210A) und des homozygoten Genotyps 677TT der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) sowohl im Patientinnen- als auch im Kontrollkollektiv erfolgte die uni- und multivariate Testung zur Berechnung der mit den jeweiligen Risikodeterminanten assoziierten relativen Risiken für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit der Schwangerschaft. In Abhängigkeit von der Art der Daten wurden dabei Wilcoxon-Test, Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Exact-Test eingesetzt. Die multivariate Analyse erfolgte durch schrittweise logistische Regression. Als Maß für die relativen Risiken wurden „odds ratios“ verwendet. Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm SAS (Version 6.12, SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.

## 2.5 Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität

Dieser Aspekt wurde mittels eines selbst entworfenen Fragebogens erfaßt (siehe Anlage 4), welcher nachträglich an die bereits untersuchten Patientinnen verschickt wurde. Aufgrund des retrospektiven Charakters der Befragung und der Ausrichtung des Fragebogens wurde auf eine standardisierte Auswertung verzichtet. Stattdessen sollte ein orientierender Überblick über Art und Ausmaß der mit einer Thrombose in der Schwangerschaft bzw. im Wochenbett

einhergehenden physischen und psychischen Belastungen gewonnen werden – sowohl während der akuten Phase der Erkrankung als auch im Langzeitverlauf.





### **III. Ergebnisse**

#### **1. Schwangerschaftsverlauf**

##### **1.1 Patientinnen mit Thrombose in der Schwangerschaft (n=43)**

###### **1.1.1 Präthrombotischer Schwangerschaftsverlauf**

Eine Schwangerschaft war aus einer In-vitro-Fertilisation hervorgegangen. Neben 41 Einlings- lag eine Zwillingschwangerschaft vor (in einem Fall keine Information). Bei 21 der 43 Patientinnen war die aktuelle Gravidität im Mutterpaß als Risikoschwangerschaft ausgewiesen, während bei 15 Patientinnen kein erhöhtes Risiko verzeichnet war. In den übrigen Fällen konnten die Mutterpässe nicht eingesehen werden, so daß zu diesem Punkt keine weiteren Informationen vorliegen. Nachfolgend sollen die Schwangerschaftsverläufe im einzelnen mit Konzentration auf mögliche prothrombotisch wirksame Faktoren beschrieben werden.

Bei acht Patientinnen bestanden in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Thrombose Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf, teilweise einhergehend mit einer Immobilisation und/oder Operation (siehe Tabelle II.5, in vier Fällen keine Information). Weiterhin berichteten zwei Frauen über einen Langstreckenflug bzw. eine mehrtägige Autofahrt, in deren Folge sich die Thrombose manifestierte. Sonstige Komplikationen im präthrombotischen Schwangerschaftsverlauf, die jedoch in deutlichem zeitlichen Abstand zu der Thrombose aufgetreten waren, lagen bei acht Patientinnen vor (viermal keine Information): Hyperemesis gravidarum (n=1), vaginale Blutungen (n=2), vorzeitige Wehentätigkeit (n=3), vorzeitige Wehentätigkeit und isthmozervikale Insuffizienz mit konsekutiver Cerclage (n=1) sowie Hydramnion (n=1). Neun von 43 Frauen (20,9%) gaben einen Nikotinkonsum während der Schwangerschaft an (in zwei Fällen keine Information).

Tabelle II.5: Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Thrombose

Pat. 1 + 2	Hyperemesis gravidarum
Pat. 3	Abortus imminens → Bettruhe
Pat. 4	vorzeitige Wehentätigkeit → Bettruhe für ca. sechs Wochen
Pat. 5	vorzeitige Wehentätigkeit → Bettruhe für ca. drei Wochen
Pat. 6	vorzeitige Wehentätigkeit, isthmozervikale Insuffizienz → Bettruhe für ca. eine Woche
Pat. 7	vorzeitige Wehentätigkeit, isthmozervikale Insuffizienz → Bettruhe für ca. sieben Wochen, Cerclage
Pat. 8	vorzeitige Wehentätigkeit, isthmozervikale Insuffizienz → Bettruhe für drei Tage, Cerclage

### 1.1.2 Peri- und postthrombotischer Schwangerschaftsverlauf

#### Primäre Sectio, sekundäre Thrombektomie (n=2)

In diesen zwei Fällen wurde die Schwangerschaft bereits vor der Thrombektomie durch primäre Sectio beendet. Bei der einen Patientin (Pat. 1) war zunächst eine Thrombolyse begonnen worden, unter der es jedoch zu einer vorzeitigen Plazentalösung kam, so daß notfallmäßig eine Sectio durchgeführt werden mußte (31. SSW). Die Patientin wurde am sechsten postpartalen Tag sekundär thrombektomiert. Das Kind verstarb im Alter von fünf Tagen (Frühgeburt, weiße Asphyxie, HMS IV°, zerebrale Parenchymlutung mit Ventrikeleinbruch, V.a. Sepsis, Exitus letalis im Herz-Kreislauf-Versagen). Die andere Patientin (Pat. 2) wurde in der 36. SSW durch primäre Sectio entbunden, da eine Dekompression des Abdomens Voraussetzung für die notwendige gefäßchirurgische Diagnostik war. Einen Tag später erfolgte die Thrombektomie. Das Kind wurde fünf Tage in der Kinderklinik betreut (Frühgeburt, SGA, Fluid lung, Ikterus neonatorum) und konnte dann zur Mutter in die Frauenklinik verlegt werden.

### **Primäre Sectio, primäre Thrombektomie (n=6)**

Diese sechs Patientinnen wurden unmittelbar vor der Thrombektomie durch primäre Sectio entbunden. Alle Kinder wurden postpartal in die Kinderklinik verlegt und dort über mehrere Tage (5 – 23 Tage) behandelt; kein Kind verstarb (siehe Tabelle III.1).

Tabelle III.1: Primäre Sectio, primäre Thrombektomie – postpartaler Zustand der Kinder

Kind 1	32. SSW	Frühgeburt, respiratorische Anpassungsstörung
Kind 2	36. SSW	Frühgeburt, respiratorische Insuffizienz bei Narkoseüberhang, transitorische Tachypnoe
Kind 3	37. SSW	Frühgeburt, respiratorische Anpassungsstörung, HMS III°, rezidivierende Bradykardien und Apnoen, V.a. Sepsis
Kind 4	37. SSW	Frühgeburt, respiratorische Anpassungsstörung bei Narkoseüberhang und Fluid lung, offenes Foramen ovale
Kind 5	38. SSW	respiratorische Anpassungsstörung, V.a. Fruchtwasser-aspiration, V.a Sepsis
Kind 6	40. SSW	postpartal blaue Asphyxie, Fluid lung/HMS I°, Hypoproteinämie

### **Primäre Thrombektomie, sekundäre Sectio (n=1)**

Bei dieser Patientin traten während der Thrombektomie wiederholt fetale Bradykardien im CTG auf. Nachdem weder durch Tokolyse noch durch Anhebung des mütterlichen Blutdruckes eine Erholung des Kindes herbeigeführt werden konnte, mußte die gefäßchirurgische Operation bei drohender intrauteriner Asphyxie unterbrochen und notfallmäßig eine Sectio durchgeführt werden (31. SSW). Das Kind lag 18 Tage in der Kinderklinik (Frühgeburt, SGA, HMS I° -DD respiratorische Anpassungsstörung, offenes Foramen ovale, Ikterus neonatorum, V.a. Sepsis, transfusionspflichtige Anämie, Hypocalcämie) und konnte anschließend nach Hause entlassen werden.

### **Perioperativer intrauteriner Fruchttod (n=1)**

Bei dieser Patientin war das CTG sowohl präoperativ als auch nach Einleitung der Narkose unauffällig. Intraoperativ war eine Ableitung aus technischen Gründen nicht möglich. Unmittelbar postoperativ zeigte sich im CTG ausgehend von einer fetalen Herzfrequenz von 120 Spm eine plötzliche Dezeleration auf 70 Spm. Anschließend konnten keine fetalen Herzaktionen mehr abgeleitet werden (33. SSW). Sonographisch stellte sich ein intrauteriner Fruchttod dar, wobei jedoch keine Hinweise auf eine mögliche Ursache gefunden werden konnten.

### **Thrombektomie und Fortführung der Schwangerschaft (n=33)**

Bei den übrigen 33 Patientinnen wurde die Schwangerschaft postoperativ zunächst fortgeführt.

### **Entbindung $\geq$ vollendete 37. Schwangerschaftswoche (n=26)**

Bei 26 dieser 33 Patientinnen erfolgte die Entbindung in Terminnähe ( $\geq$  vollendete 37. SSW) in einem Abstand von 7 – 216 Tagen zur Thrombektomie. Während des postoperativen Schwangerschaftsverlaufs traten in 13 Fällen Komplikationen auf: leichte vorzeitige Wehentätigkeit (n=8), Abortus imminens bei „tiefem“ Plazentasitz (n=1), Harnwegsinfekt (n=4), Leukozytose unklarer Genese (n=1), V.a. Amnioninfektionssyndrom (n=1), V.a. Plazentainsuffizienz (n=1) sowie pathologischer Doppler und pathologisches CTG (n=1). 17 Patientinnen wurden vaginal entbunden (13 Spontanpartus, 4 vaginal-operative Entbindungen), neun durch Sectio. Soweit bekannt, war die vorangegangene Thrombose in keinem Fall Anlaß für die Sectio. Im einzelnen bestanden folgende Indikationen: primäre Sectio bei Beckenend- bzw. Querlage (n=5.), primäre Sectio bei V.a. Amnioninfektionssyndrom (n=1), primäre Sectio aus präventiver kindlicher Indikation (n=1), keine Information (n=2). 15 Kinder waren postpartal unauffällig, wohingegen zehn Dystrophie- und/oder Krankheitszeichen zeigten (einmal keine Information – siehe Tabelle III.2).

Zwei Tage nach Sectio kam es bei einer Patientin mit Z.n. Becken-Beinvenenthrombose links in der 11. SSW ipsilateral zu einer Zunahme des Beinumfangs. Sonographisch und phlebographisch ergab sich ein Verschuß der V. femoralis, wobei das Thrombosealter jedoch nicht genau definiert werden

konnte (DD älterer Prozeß). Daher wurde die Patientin ausschließlich konservativ behandelt.

Tabelle III.2: Thrombektomie und Fortführung der Schwangerschaft bis  $\geq$  vollendete 37. SSW - postpartaler Zustand der Kinder

Kind 1	respiratorische Anpassungsstörung, V.a. kleinen PAD –DD VSD, Rectusdiastase, Hydrocele funiculi spermatici, Hyperbilirubinämie, Mundsoor – 18 Tage in der Kinderklinik
Kind 2	Leistenhernie, Hämocult-positive Stühle unklarer Genese, leichte Aortenisthmusenge, Interferenzdissoziation
Kind 3	persistierender Ductus arteriosus mit kleinem Links-Rechts-Shunt, weitgehender Spontanverschluß innerhalb der ersten Woche und nur noch diskreter Links-Rechts-Shunt via Foramen ovale
Kind 4	Hyperbilirubinämie -> Phototherapie, U2: Kind wirkt hypotroph
Kind 5	V.a. AIF (Kulturen und Abstriche negativ), Rota- und Adenovireninfektion – 6 Tage Kinderklinik
Kind 6	U1: hypertroph, übertragen, rissige Haut; Systolikum II° U2: kein Systolikum, o.B.
Kind 7	U2: Mangelgeburt, sonst o.B.
Kind 8	SGA-Kind, Polyglobulie, Thrombozytopenie – 1 Tag Kinderklinik
Kind 9	U1: Mangelgeburt bei Plazentainsuffizienz U2: Hyperbilirubinämie -> Phototherapie, Hydrocele testis
Kind 10	SGA-Kind, dystroph

### Entbindung < vollendete 37. Schwangerschaftswoche (n=5)

Bei fünf dieser 33 Patientinnen mußte die Schwangerschaft vorzeitig beendet werden. Bei einer Patientin (Pat. 1) erfolgte am zweiten postoperativen Tag angesichts einer fraglichen Rezidiv-Lungenembolie die primäre Sectio aus mütterlicher Indikation (35. SSW). Das Kind wurde 22 Tage in der Kinderklinik betreut (Frühgeburt, respiratorische Anpassungsstörung, persistierender Ductus arteriosus mit weitgehendem Spontanverschluß bei Entlassung). Eine weitere Patientin (Pat. 2) mußte 24 Tage nach Thrombektomie bei septischer Blutung im

Operationsgebiet in der Leiste notfallmäßig einem Revisionseingriff unterzogen werden. Postoperativ kam es zum vorzeitigen Blasensprung mit nachfolgender Spontangeburt eines asphyktischen Kindes (30. SSW, APGAR 0/0/0). Die eingeleiteten Reanimationsmaßnahmen blieben erfolglos. Hinsichtlich des Todeszeitpunktes (prä-, intra- oder postpartal) besteht keine Gewißheit. Bei zwei Patientinnen (Pat. 3 mit bekanntem „tiefer“ Plazentasitz und Pat. 4 mit Zwillingschwangerschaft) kam es 73 bzw. 14 Tage nach Thrombektomie zur vorzeitigen Plazentalösung. In ersterem Fall (Pat. 3) erfolgte die notfallmäßige Entbindung durch primäre Sectio (24. SSW). Das Kind verstarb im Alter von zwei Tagen (Frühgeburt, V.a. Amnioninfektionssyndrom, Exitus letalis bei nicht beeinflussbarer Bradykardie). In letzterem Fall (Pat. 4) kam es zum intrauterinen Fruchttod beider Kinder (27. SSW). Bei einer letzten Patientin (Pat. 5) wurde bei nicht sicher auszuschließender Rethrombose der Beckenvene (DD Kompression durch den Uterus) in der 37. SSW eine primäre Sectio aus mütterlicher Indikation (Lungenemboliegefahr unter Wehentätigkeit) durchgeführt. Das Kind zeigte postpartal keine Auffälligkeiten.

In zwei Fällen, beide Patientinnen waren nach der Thrombektomie mit intakter Schwangerschaft entlassen worden, konnten keine Informationen bezüglich des weiteren Schwangerschaftsverlaufs eruiert werden.

## **1.2 Patientinnen mit Thrombose im Wochenbett (n=27)**

Neben 23 Einlings- lagen drei Zwillingschwangerschaften vor (in einem Fall keine Information). Bei 9 der 23 Patientinnen war die aktuelle Gravidität im Mutterpaß als Risikoschwangerschaft ausgewiesen, während bei 7 Patientinnen kein erhöhtes Risiko verzeichnet war. In den übrigen Fällen konnten die Mutterpässe nicht eingesehen werden, so daß zu diesem Punkt keine weiteren Informationen vorliegen. Nachfolgend sollen die Schwangerschafts- und Wochenbettverläufe im einzelnen mit Konzentration auf mögliche prothrombotisch wirksame Faktoren beschrieben werden.

Bei insgesamt 11 Patientinnen kam es im Verlauf der Schwangerschaft zu Komplikationen, die in fünf Fällen in den Zeitraum unmittelbar vor der Entbindung

fielen (siehe Tabelle II.6). Die übrigen Fälle waren bereits zu einem früheren Zeitpunkt aufgetreten: vorzeitige Wehentätigkeit (n=3), vaginale Blutungen (n=1), Hydronephrose (n=1) sowie ausgeprägte arterielle Hypotonie (n=1). Desweiteren lag bei zwei Patientinnen ein Gestationsdiabetes vor, bei einer dritten bestand der Verdacht auf einen solchen. Keine der Frauen war insulinpflichtig. Sieben von 27 Frauen (25,9%) gaben einen Nikotinkonsum während der Schwangerschaft an.

Tabelle II.6: Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Entbindung

Pat. 1	vorzeitige Wehentätigkeit, isthmozervikale Insuffizienz
Pat. 2 + 3	beginnende EPH-Gestose
Pat. 4	Präeklampsie
Pat. 5	intrauteriner Fruchttod bei fetofetalem Transfusionssyndrom

21 von 27 Schwangerschaften wurden nach der vollendeten 37. SSW beendet, fünf Schwangerschaften hingegen bereits zwischen der 29. und 36. SSW (in einem Fall keine Information). Bei 11 Patientinnen erfolgte die Entbindung spontan, bei 16 durch Sectio (neun primäre Sectiones, sechs sekundäre, in einem Fall keine Information). Unter der Geburt traten bei sieben Frauen Komplikationen auf (siehe Tabelle II.7, in zwei Fällen keine Information).

Tabelle II.7: Komplikationen unter der Geburt

Pat. 1 - 4	Geburtsstillstand in der Eröffnungsperiode -> sekundäre Sectio
Pat. 5	protrahierte Eröffnungsperiode, pathologisches CTG, Erholung unter Tokolyse -> Spontanpartus
Pat. 6	protrahierte Eröffnungsperiode, pathologisches CTG -> sekundäre Sectio
Pat. 7	pathologisches CTG in der Eröffnungsperiode -> sekundäre Sectio

Aus 26 Schwangerschaften gingen lebende Kinder hervor. Eines dieser Kinder verstarb jedoch noch am Tag der Geburt bei V.a. Arthrogryphosis multiplex

congenita. In einer der Zwillingsschwangerschaften kam es in der 29. SSW bei fetofetalem Transfusionssyndrom zum intrauterinen Tod beider Kinder.

Im Verlauf des Wochenbettes traten bei neun Patientinnen Komplikationen auf (siehe Tabelle II.8, einmal keine Information). Weiterhin berichteten sieben Frauen, in den ersten Tagen postpartal viel gelegen zu haben.

Tabelle II.8: Komplikationen im Wochenbett

Pat. 1	atonische Nachblutung -> Kürettage nachfolgend Anämie, Hypalbuminämie und Pleuraergüsse bds.
Pat. 2	Endometritis mit septischem Erscheinungsbild bei Z.n. intrauterinem Fruchttod (Abortinduktion sechs Tage später)
Pat. 3	Fieber unklarer Genese, Wundheilungsstörungen nach Sectio
Pat. 4	Subinvolutio uteri, Wundheilungsstörungen nach Sectio
Pat. 5	Bauchdeckenhämatom nach Sectio
Pat. 6	Fieber unklarer Genese, leichte Mastitis puerperalis
Pat. 7	Harnwegsinfektion
Pat. 8	V.a. Pyelonephritis
Pat. 9	Laparotomie bei V.a. Appendizitis -> Appendix unauffällig, jedoch Hämatom im Lig. latum -> Ausräumung



## **2. Gefäßchirurgische Untersuchung**

### **2.1 Frühergebnisse und postoperatives Vorgehen**

#### **2.1.1 Intraoperative Komplikationen**

Zwei Patientinnen (SS und WB) erlitten intraoperativ eine Lungenarterienembolie (mittels Blutgasanalyse bzw. Pulmonalisangiographie gesichert). Bei einer Patientin (WB) mußte die bereits verschlossene Venotomie erneut geöffnet werden, um noch verbliebene Thromben zu entfernen. Desweiteren kam es bei acht Patientinnen (sieben SS, eine WB) kurzfristig zu einem Verschuß der arterio-venösen Fistel bzw. stellte diese sich als nicht suffizient dar. In allen Fällen wurde eine erfolgreiche Revision durchgeführt. Zwei Eingriffe (SS und WB) gingen mit einer lokalen Blutung im Operationsgebiet einher, welche jeweils problemlos gestillt werden konnte. In zwei Fällen waren bezüglich des genauen intraoperativen Verlaufs keine Informationen eruierbar. Keine der insgesamt 70 Patientinnen verstarb perioperativ.

Bei zwei Patientinnen zeigte das intraoperativ abgeleitete CTG wiederholt fetale Bradykardien. Während sich das Kind in einem Fall erholte, mußte die Thrombektomie im anderen Fall unterbrochen und notfallmäßig eine Sectio durchgeführt werden.

#### **2.1.2 Allgemeine postoperative Komplikationen**

Bei einer Patientin (WB) fiel unmittelbar postoperativ ein Pneumothorax mit Totalatektase der betreffenden Lunge auf. Mittels Thoraxdrainage konnte die normale Lungenausdehnung wiederhergestellt werden. Eine Patientin (WB) erlitt am dritten postoperativen Tag eine Lungenarterienembolie (mittels Pulmonalisangiographie gesichert), bei einer weiteren Patientin (SS) ergab sich am zweiten postoperativen Tag der klinische Verdacht auf eine solche. Zwei Patientinnen (beide WB) mit Z.n. prä- bzw. prä- und intraoperativer Lungenarterienembolie entwickelten im postoperativen Verlauf eine Infarktpneumonie. In fünf Fällen traten Blutungskomplikationen auf: akute Blutung bei ausgedehnter Wundinfektion im Bereich der Leiste – daraufhin notfallmäßige operative Revision (2 Pat. - eine SS und eine WB), Hämatom im Bereich des Wundgebietes in der Leiste - daraufhin operative Ausräumung (1 Pat. - WB)

sowie retroperitoneales Hämatom bei Z.n. offener Cavathrombektomie - daraufhin Relaparotomie und Ausräumung, wobei keine isolierte Blutungsquelle nachgewiesen werden konnte (2 Pat. – beide WB). Die häufigste Komplikation (15 SS und 5 WB, d.h. 20 von 70 Patientinnen, entsprechend 28,6%) stellten Wundheilungsstörungen im Bereich der Leiste dar. In zwei Fällen (SS und WB) war eine operative Revision erforderlich. In drei Fällen (zwei SS und eine WB) waren bezüglich des genauen postoperativen Verlaufs keine Informationen eruiert. Keine der insgesamt 70 Patientinnen verstarb postoperativ.

### **2.1.3 Operationsspezifische postoperative Komplikationen**

Im frühen postoperativen Verlauf kam es bei 11 Patientinnen zu einer Rezidivthrombose im Bereich der operierten Gefäße, welche zumeist mit einem Verschuß der av-Fistel assoziiert war. Bei neun dieser Patientinnen erfolgte ein Revisionseingriff (achtmal erfolgreich, einmal teilweise erfolgreich). Bei zwei der erfolgreich revidierten Patientinnen trat jedoch, einhergehend mit einem erneuten av-Fistel-Verschuß, eine Re-Re-Thrombose auf. Von einer erneuten Revision wurde in beiden Fällen abgesehen. Desweiteren kam es bei 11 Patientinnen zu einem spontanen Verschuß der av-Fistel bei fortbestehender Durchgängigkeit der Venen. In drei Fällen wurde diese erfolgreich revidiert (siehe Tabelle II.12). Zusammenfassend konnten somit 90,8% der erfolgreich thrombektomierten Patientinnen mit freien venösen Abflußverhältnissen aus der hiesigen stationären Behandlung entlassen werden.

Von zwei Patientinnen (beide WB), die nach Thrombektomie bzw. Re-Thrombektomie bei offenen Venenverhältnissen und funktionierender av-Fistel zur Nachbehandlung in heimatnahe Krankenhäuser verlegt worden waren, ist bekannt, daß dort ein erneuter thrombotischer Verschuß bzw. Re-Re-Verschuß im Bereich der operierten Gefäße auftrat. Auf eine weitere Operation wurde in beiden Fällen verzichtet.

Tabelle II.12: Operationsspezifische postoperative Komplikationen

	SS (n=43) Anzahl	WB (n=27) Anzahl	gesamt (n=70) Anzahl
Frühverschuß <sup>1</sup> bei av-F.-Verschuß	4 [4]	4 [3]	8 [7]
Frühverschuß <sup>1</sup> bei offener av-Fistel	1 [0]	2 [2]	3 [2]
Re-Re-TVT bei av-F.-Verschuß	1 [0]	1 [0]	2 [0]
isolierter av-Fistel- Verschuß	6 [1]	5 [2]	11 [3]
keine Information	2	0	2

1 Frühverschuß, d.h. Thromboserezidiv während des stationären Aufenthaltes

[ ] mit Revision

#### 2.1.4 Postoperatives Vorgehen

Zur Sekundärprophylaxe wurde die antikoagulatorische Therapie postoperativ bis drei Monate nach Aufhebung der av-Fistel fortgeführt, bei nicht erfolgreicher Thrombektomie sowie bei besonderer Indikation auch länger. Die av-Fistel wurde über die Dauer von drei Monaten nach Entbindung (SS) bzw. nach Thrombektomie (WB) belassen und dann, sofern zwischenzeitlich kein Spontanverschuß eingetreten war, nach sonographischer und angiographischer Überprüfung der Durchgängigkeit der Venen in einem zweiten operativen Eingriff ligiert. Die Antikoagulation erfolgte während der Schwangerschaft mittels unfraktionierten Heparins (zumeist 3x7.500 IE s.c. /die). Postpartal wurde überlappend eine orale Antikoagulation mittels Phenprocoumon eingeleitet (INR-Zielbereich 2,0-3,0) oder, bei Stillwunsch, die Heparinbehandlung fortgeführt.

Weiterhin wurde postoperativ eine Kompressionsstrumpfhose der Klasse II nach Maß angepaßt und ein zunächst konsequentes Tragen derselben empfohlen. Langfristig richteten sich Dauer und Intensität der Kompressionsbehandlung nach dem Lokalbefund.

## **2.2 Spätergebnisse**

38 von 70 Patientinnen (54,3%), davon 22 mit Z.n. Thrombose während der Schwangerschaft und 16 mit Z.n. Thrombose im Wochenbett, konnten im Mittel 60,8 Monate (5-179 Monate) nach Thrombektomie untersucht werden. Weitere sechs Patientinnen nahmen ebenfalls an der Untersuchung teil, wurden jedoch aus folgenden Gründen nicht in die Auswertung miteinbezogen: Z.n. isolierter Thrombose der V. cava inferior (n=2), Z.n. erfolglosem Thrombektomieversuch (n=1), funktionsfähige av-Fistel (n=3). 12 Patientinnen (17,1%), die keinen Untersuchungstermin wahrnehmen konnten, füllten einen entsprechenden Fragebogen zur Erfassung des klinischen Zustandes aus. Demnach waren zwei dieser Frauen beschwerdefrei, neun litten unter leichten, intermittierend auftretenden Beschwerden im operierten Bein und bei einer Frau ergab sich der Hinweis auf ein mittelgradiges Postthrombotisches Syndrom.

### **2.2.1 Anamnestische Besonderheiten**

Bei drei Patientinnen waren im Langzeitverlauf Sekundärkomplikationen aufgetreten: (Pat. 1) Thrombose der A. femoralis 22 Monate nach Thrombektomie und nachfolgender ausgedehnter Wundinfektion mit operativer Revision, dabei u.a. Resektion der infizierten A. femoralis und Veneninterponat, (Pat. 2) Venenpatch-Plastik bei hochgradiger Cavastenose 18 Monate nach offener Cava-Thrombektomie, (Pat. 3) Bridenileus ca. 20 Monate nach offener Cava-Thrombektomie. Weiterhin hatte eine Patientin ca. ein Jahr nach der Schwangerschaftsthrombose unter oraler Kontrazeption eine erneute Thrombose im Bereich der ipsilateralen Unterschenkelvenen erlitten. Sieben Patientinnen gaben weitere Schwangerschaften an, die alle ohne thromboembolische Komplikationen verlaufen waren. Dabei war in vier Fällen prophylaktisch eine antikoagulatorische Therapie durchgeführt worden.

## 2.2.2 Klinische Untersuchungsergebnisse

35,7% der Patientinnen waren subjektiv beschwerdefrei, während 64,3% über Beschwerden unterschiedlicher Art und Intensität klagten. In der Mehrzahl der Fälle waren diese jedoch milde und traten nur intermittierend auf. Bei der inspektorischen Untersuchung der Extremitäten zeigten sich eher vereinzelt pathologische Befunde (siehe Tabelle III.3).

Tabelle III.3: Klinische Untersuchungsergebnisse bei 38 Patientinnen (42 operierte Extremitäten), Mehrfachnennungen möglich

	SS (n=22)		WB (n=16)		gesamt (n=38)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
beschwerdefrei	7	31,8	8	40,0	15	35,7
Beschwerden <sup>1</sup>	15	68,2	12	60,0	27	64,3
Umfangsdiff. >1cm	6	27,3	6	30,0	12	28,6
Varikosis postop. <sup>2</sup>	2	9,1	7	35,0	9	21,4
Kollateralen	5	22,7	2	10,0	7	16,7
troph. Störungen <sup>3</sup>	1	4,6	2	10,0	3	7,1
Ulcus cruris <sup>4</sup>	1	4,6	1	5,0	2	4,8
operierte Extremit.	22	52,4	20	47,6	42	100

1 Schmerzen, Schweregefühl, Spannungsgefühl, Schwellungsneigung, Wadenkrämpfe, „restless legs“

2 postoperativ neu aufgetretene Varizen und/oder deutliche Zunahme bereits präoperativ vorhandener Varizen

3 Stauungsinduration, Stauungsekzem, Farbveränderungen

4 abgeheiltes oder florides Ulcus cruris

## 2.2.3 Funktionelle Untersuchungsergebnisse

### Lichtreflexionsrheographie (LRR)

Bezogen auf 42 untersuchte Extremitäten lag die venöse Wiederauffüllzeit in 47,6% im Normbereich (> 25 sec.). Eine Verkürzung auf Werte von 20-25 sec. und 10-19 sec. entsprechend einer leichten bzw. mittelgradigen venösen Insuffizienz fand sich in jeweils 23,8%. Hingegen wiesen 4,8% der untersuchten

Extremitäten deutlich verkürzte Wiederauffüllzeiten ( $\leq 9$  sec.) als Zeichen einer schweren venösen Insuffizienz auf (siehe Tabelle III.4).

Tabelle III.4: Funktionelle Untersuchungsergebnisse (LRR) bei 38 Patientinnen (42 operierte Extremitäten)

Wiederauffüllzeit	SS (n=22)		WB (n=16)		gesamt (n=38)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
> 25 sec.	11	50,0	9	45,0	20	47,6
20 – 25 sec.	7	31,8	3	15,0	10	23,8
10 – 19 sec.	3	13,6	7	35,0	10	23,8
$\leq 9$ sec.	1	4,6	1	5,0	2	4,8
operierte Extremit.	22	52,4	20	47,6	42	100

Nachfolgende Abbildungen zeigen Beispiele von Kurven bei regelrechter und eingeschränkter Funktion der Venenklappen (siehe Abbildungen III.1 und III.2). Dabei repräsentiert der absteigende Teil der Kurve die Bewegungsphase, der aufsteigende Teil die anschließende Ruhephase mit Wiederauffüllung der Gefäße. Die Wiederauffüllzeit selbst entspricht der Zeit bis zum Erreichen des Ausgangswertes ( $\downarrow$ ) [88].

Abbildung III.1: LRR bei regelrechter Funktion der Venenklappen

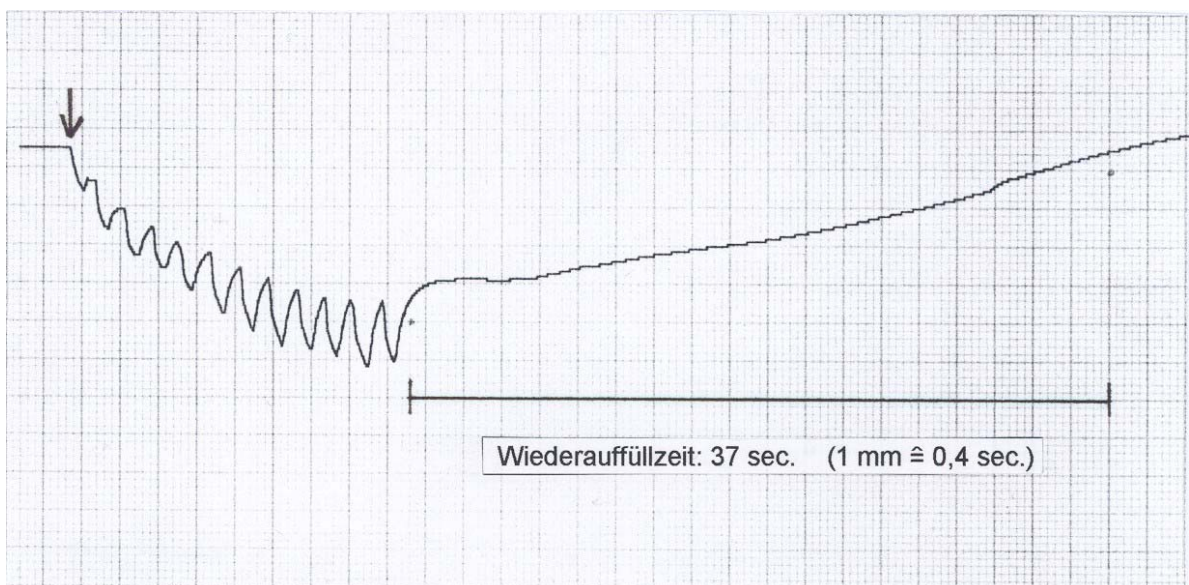
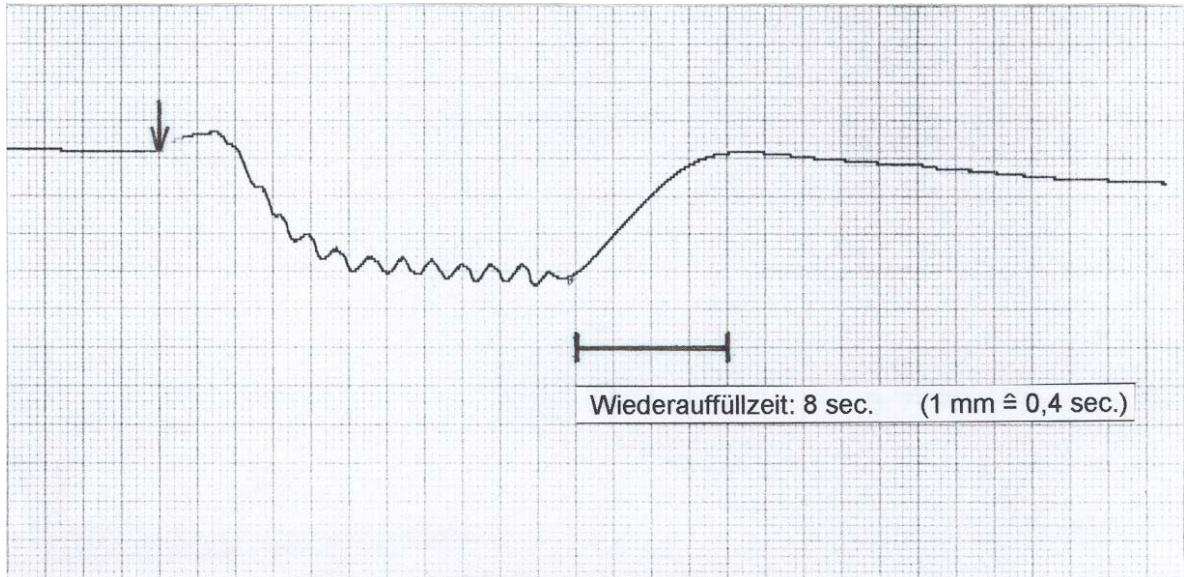


Abbildung III.2: LRR bei schwerer venöser Insuffizienz (Grad III)



### Venenverschlußplethysmographie (VVP)

In 87,8% der untersuchten 41 Extremitäten ergab die Messung der venösen Kapazität keinen Anhalt für ein Postthrombotisches Syndrom ( $> 2$  ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe). In den übrigen 12,2% zeigte sich die für ein solches charakteristische eingeschränkte Kapazität ( $< 2$  ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe). Weiterhin deutete die Messung des venösen Ausstroms in 87,7% der untersuchten Extremitäten auf freie venöse Abflußverhältnisse hin ( $> 35$  ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro min.). Ein stark verminderter Ausstrom ( $< 20$  ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro min.) als Hinweis auf eine venöse Thrombose fand sich in keinem Fall, jedoch lagen die Meßwerte in den übrigen 12,2% in der sogenannten „Grauzone“ (35-20 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro min). Innerhalb dieser ist unter alleiniger Berücksichtigung des venösen Ausstroms keine eindeutige Beurteilung der Venendurchgängigkeit möglich (siehe Tabelle III.5).

Beispiele physiologischer und pathologischer Plethysmogramme zeigen die Abbildungen III.3 bis III.5. Dabei sind die entsprechenden Kurven für das rechte und linke Bein jeweils parallel dargestellt. Der aufsteigende Teil der Kurve entspricht der Kapazitätsmessung, der absteigende Teil der Ausstrommessung.

Tabelle III.5: Funktionelle Untersuchungsergebnisse (VVP) bei 37 Patientinnen (41 operierte Extremitäten)

	SS (n=22)		WB (n=15)		gesamt (n=37)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Maximalkapazität <sup>1</sup>						
2 – 6 ml	19	86,4	17	89,5	36	87,8
< 2 ml	3	13,6	2	10,5	5	12,2
Ausstrom <sup>2</sup>						
> 35 ml	21	95,5	15	78,9	36	87,8
20 - 35ml	1	4,5	4	21,8	5	12,2
< 20ml	-	-	-	-	-	-
operierte Extremit.	22	53,7	19	46,3	41	100

1 gemessen in ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe

2 gemessen in ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro Minute

Abbildung III.3: Unauffälliges VVP – venöse Kapazität und Ausstrom normwertig und seitengleich





Abbildung III.4: VVP mit erniedrigter maximaler venöser Kapazität des linken Beines (<2 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe) als Hinweis auf ein Postthrombotisches Syndrom

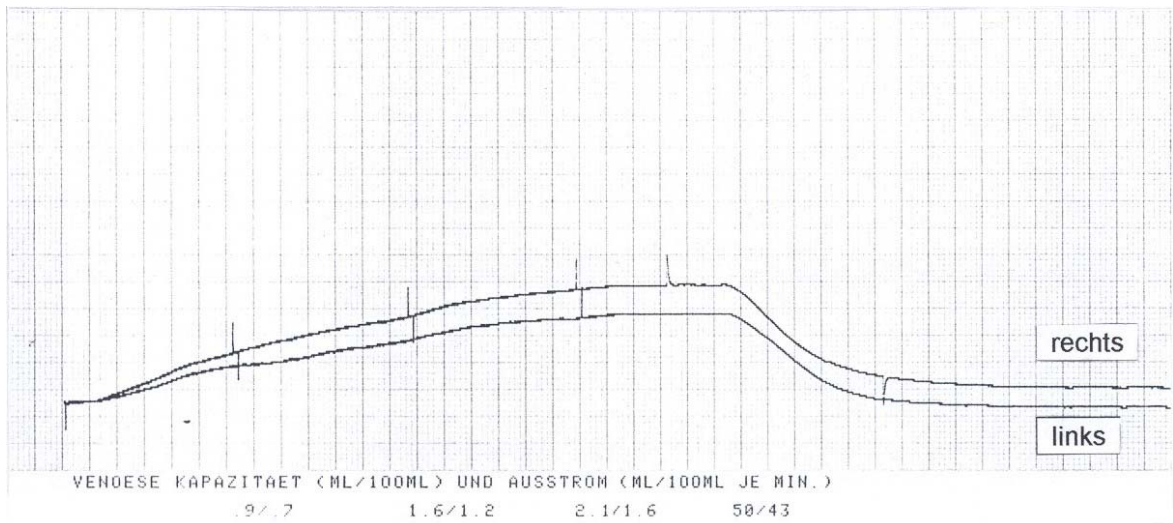
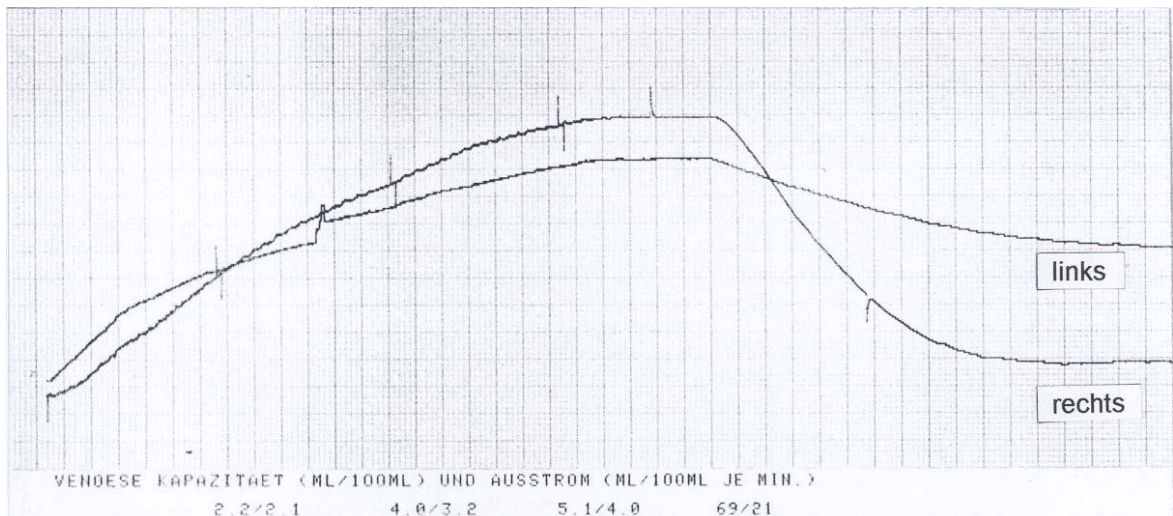


Abbildung III.5: VVP mit deutlich vermindertem venösen Ausstrom des linken Beines (21 ml/100 ml eingeschlossenes Gewebe pro min.). Sonographisch kein Fluß in der V. femoralis sin. nachweisbar sowie keine Komprimierbarkeit des Gefäßes. Anamnestisch Z.n. ausgedehnter Becken-Beinvenenthrombose links mit Re- und Re-Re-Thrombose im postoperativen Verlauf 22 Monate zuvor.



## Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

Bei 37 der 42 untersuchten Extremitäten (88,1%) waren die Leitvenen in Leiste und Kniekehle frei durchgängig. Weiterhin stellte sich in 50% ein vollständig erhaltener Klappenapparat dar. In 31% war die Klappeninsuffizienz nur auf eine Etage begrenzt (femoral 21,5% und popliteal 9,5%). Eine Insuffizienz sowohl der Femoral- als auch der Poplitealklappen zeigte sich in 7,1%. Bei fünf Extremitäten (11,9%) waren die Venen teilweise oder vollständig thrombosiert, so daß eine Prüfung der Klappenfunktion nicht möglich war (siehe Tabelle III.6). Dabei handelte es sich in drei Fällen (1 SS, 2 WB) um bekannte, im frühen postoperativen Verlauf eingetretene Re- oder Re-Re-Verschlüsse, während in den übrigen Fällen zum Zeitpunkt der Entlassung nach Thrombektomie freie venöse Abflußverhältnisse vorgelegen hatten.

Tabelle III.6: Funktionelle Untersuchungsergebnisse (FKDS) bei 38 Patientinnen (42 operierte Extremitäten)

Klappenfunktion	SS (n=22)		WB (n=16)		gesamt (n=38)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
komplett suffizient <sup>1</sup>	11	50,0	10	50,0	21	50,0
fem. insuffizient <sup>2</sup>	5	22,7	4	20,0	9	21,5
popl. insuffizient <sup>3</sup>	2	9,1	2	10,0	4	9,5
komplett insuff. <sup>1</sup>	1	4,6	2	10,0	3	7,1
nicht beurteilbar <sup>4</sup>	3	13,6	2	10,0	5	11,9
operierte Extremit.	22	52,4	20	47,6	42	100

1 Femoral- und Poplitealklappen suffizient bzw. insuffizient

2 Femoralklappen insuffizient, Poplitealklappen suffizient

3 Femoralklappen suffizient, Poplitealklappen insuffizient

4 Leitvenen teilweise oder vollständig thrombosiert -> Klappenfunktion nicht beurteilbar

### 2.2.4 Klassifikation des postthrombotischen Spätschadens

Unter Einbeziehung der klinischen und funktionellen Untersuchungsergebnisse wurde entsprechend der von Kniemeyer 1990 definierten Kriterien eine Schweregradeinteilung des postthrombotischen Spätschadens vorgenommen

[48]. Dabei ergab sich bei 45,2% der untersuchten Extremitäten kein Anhalt für Folgeschäden. Hingegen zeigten 35,7% Zeichen eines leichten (Grad I), 14,3% eines mittelgradigen (Grad II) und 4,8% eines schweren (Grad III) Postthrombotischen Syndroms (siehe Tabelle III.7).

Tabelle III.7: Klassifikation des postthrombotischen Spätschadens bei 38 Patientinnen (42 operierte Extremitäten)

	SS (n=22)		WB (n=16)		gesamt (n=38)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
kein PTS	10	45,5	9	45,0	19	45,2
leichtes PTS	9	40,9	6	30,0	15	35,7
mittelgradiges PTS	2	9,1	4	20,0	6	14,3
schweres PTS	1	4,5	1	5,0	2	4,8
operierte Extremit.	22	52,4	20	47,6	42	100

Die Zuordnung der verschiedenen Schweregrade des Postthrombotischen Syndroms zur ursprünglichen Thromboseausdehnung zeigte, daß die besten Spätergebnisse nach isolierten Iliacalvenenthrombosen erreicht wurden. Weiterhin fanden sich gute Ergebnisse nach Iliofemoralvenenthrombosen, während nach Drei- und Mehretagen-Thrombosen vergleichsweise schwerere postthrombotische Folgeschäden beobachtet wurden (siehe Abbildung III.6). Analog ergab die Zuordnung der Schweregrade des Postthrombotischen Syndroms zum Thrombosealter bei Operation bei einer kurzen Latenzphase ( $\leq 10$  Tage) zwischen Manifestation der Thrombose und Thrombektomie bessere Spätergebnisse als nach längerer ( $> 10$  Tage) (siehe Abbildung III.7).

Abbildung III.6: Schweregrade des PTS in Relation zur Thromboseausdehnung

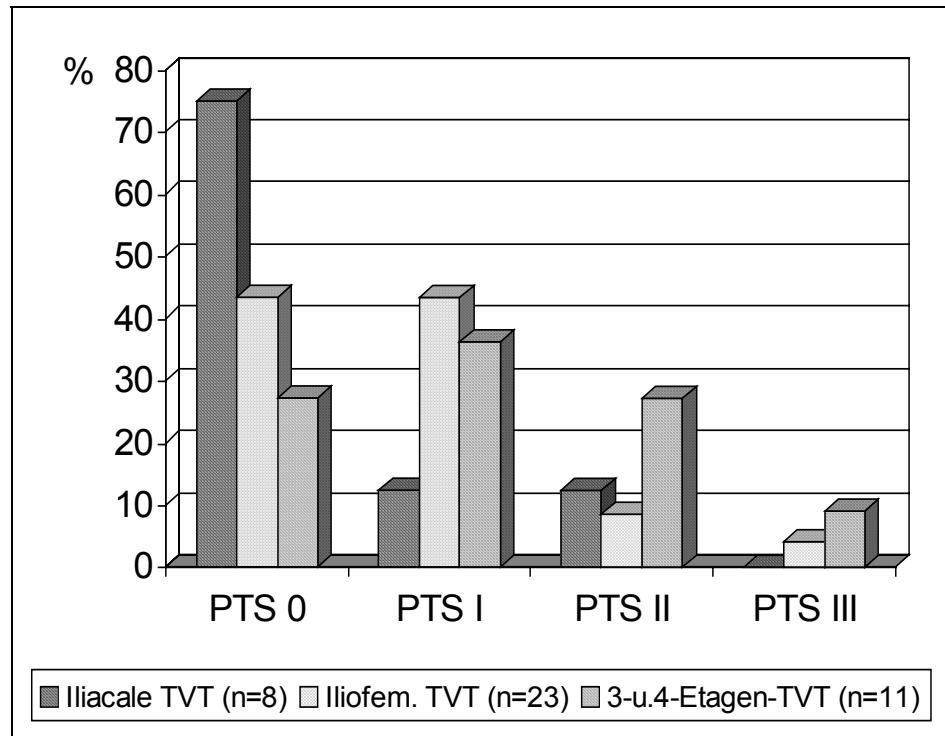
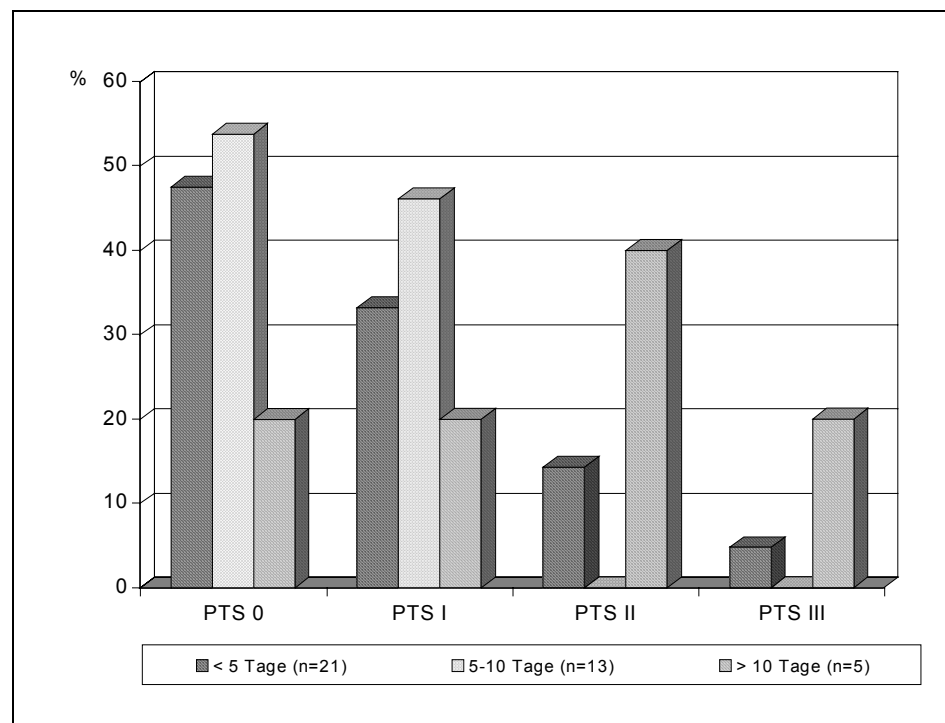


Abbildung III.7: Schweregrade des PTS in Relation zum Thrombosealter bei Operation



### 3. Hämostaseologische Untersuchung

Es konnten Blutproben von 58 der 70 Patientinnen (82,9%), davon 34 mit Z.n. Thrombose während der Schwangerschaft und 24 mit Z.n. Thrombose im Wochenbett, untersucht werden. Sieben dieser Patientinnen standen zum Zeitpunkt der Vorstellung unter oraler Antikoagulation, so daß die Protein C- und S-Aktivitäten sowie das Lupusantikoagulans nicht beurteilbar waren.

Tabelle III.8: Prävalenz hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie<sup>1</sup>

	Patientinnen (n=58)		Kontrollpersonen (n=269)		p-Wert
	%	Anzahl	%	Anzahl	
Faktor V Leiden (G1691A)	39,7	23 / 58	7,4	20 / 269	0,001
Prothrombin-Mut. (G20210A)	17,2	10 / 58	1,9	5 / 263	0,001
MTHFR 677TT	10,3	6 / 58	8,5	22 / 258	0,660 *
Antithrombin III (<80%)	10,3	6 / 58	0,8	2 / 267	0,001
Antithrombin III (<80%) <sup>2</sup>	2,1	1 / 47	0,7	1 / 149	0,386 *
Protein C (<70%)	11,3	6 / 53	3,0	8 / 264	0,007
Protein C (<75%) <sup>3</sup>	9,4	3 / 32	2,5	6 / 244	0,038
Protein S (<55%)	13,2	7 / 53	4,2	11 / 261	0,010
Protein S (<65%) <sup>4</sup>	10,3	3 / 29	7,4	10 / 136	0,587 *

1 Die ergänzend durchgeführten Untersuchungen auf das Vorliegen eines Lupusantikoagulans als Hinweis auf ein Antiphospholipid-Syndrom fielen bei allen Patientinnen negativ aus.

2 nach Ausschluß der Frauen mit oraler Kontrazeption

3 nach Ausschluß der Faktor V-Leiden-Trägerinnen

4 nach Ausschluß der Frauen mit oraler Kontrazeption und der Faktor V-Leiden-Trägerinnen

\* p-Wert  $\geq 0,05$ , d.h. nicht signifikant

Die Prävalenz der Faktor V-Leiden-Mutation war bei den Patientinnen signifikant höher als im Kontrollkollektiv (siehe Tabellen III.8 und III.9). Zwei Patientinnen waren homozygote Faktor V-Leiden-Trägerinnen, bei den übrigen 21 sowie bei allen betroffenen Kontrollpersonen lag die Mutation in heterozygoter Ausprägung vor. Mittels des Hardy-Weinberg-Gesetzes wurde eine

Wahrscheinlichkeit von 0,4% für einen homozygoten Faktor V-Leiden im Kontrollkollektiv errechnet. Damit betrug das geschätzte relative Risiko für ein thromboembolisches Ereignis in der Schwangerschaft bzw. im Wochenbett bei homozygoter Faktor V-Leiden-Mutation 11,4. Weiterhin war die Prävalenz der Prothrombin-Mutation (G20210A) bei den Patientinnen signifikant höher als im Kontrollkollektiv (siehe Tabellen III.8 und III.9). In beiden Gruppen war die Mutation ausschließlich in heterozygoter Ausprägung repräsentiert. Vier der 58 untersuchten Patientinnen (6,9%) waren sowohl Trägerinnen einer Faktor V-Leiden-Mutation als auch einer Mutation des Gens für Prothrombin (G20210A), hingegen fand sich keine Kontrollperson mit diesem Kombinationsdefekt. Ausgehend von den Prävalenzen der betreffenden heterozygoten Mutationen wurde eine Wahrscheinlichkeit von 0,14% für das Vorliegen eines solchen im Kontrollkollektiv errechnet ( $7,4\% \times 1,9\% = 0,14\%$ ). Damit betrug das geschätzte relative Risiko für ein thromboembolisches Ereignis in der Schwangerschaft bzw. im Wochenbett bei einem kombinierten Vorkommen der Faktor V-Leiden- und der Prothrombin-Mutation (G20210A) 53,8.

Insgesamt 21,8% der Patientinnen sowie 10,6% der Kontrollpersonen wiesen einen Mangel an den physiologischen Inhibitoren der Gerinnung - Antithrombin III, Protein C und Protein S - auf (siehe Tabellen III.8 und III.9). Dabei hatten 10,3% der Patientinnen, gegenüber 0,8% der Kontrollpersonen, einen Antithrombin III-Mangel [ $< 80\%$  der normalen Aktivität; relatives Risiko 15,3 (95%-Konfidenzintervall 3,0-77,9) p-Wert 0,001]. Nach Ausschluß derjenigen Frauen mit oraler Kontrazeption war dieser Unterschied nicht mehr signifikant. 13,2% der Patientinnen sowie 4,2% der Kontrollpersonen hatten einen Protein S-Mangel [ $< 55\%$  der normalen Aktivität; relatives Risiko 3,5 (95%-Konfidenzintervall 1,3-9,4) p-Wert 0,010]. Nach Ausschluß der Frauen mit oraler Kontrazeption und der Faktor V-Leiden-Trägerinnen war auch hier kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar. 11,3% der Patientinnen, gegenüber 3% der Kontrollpersonen, hatten einen Protein C-Mangel [ $< 70\%$  der normalen Aktivität; relatives Risiko 4,1 (95%-Konfidenzintervall 1,4-12,3) p-Wert 0,007]. Dieser Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen in den beiden Gruppen blieb auch nach Ausschluß der Faktor V-Leiden-Trägerinnen signifikant.

In einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse, in die Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation (G20210A), der homozygote Genotyp 677TT der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) sowie ein Mangel an Antithrombin III, Protein C und Protein S unter Korrektur auf Alter und Einnahme oraler Kontrazeptiva einbezogen wurden, konnten die Faktor V-Leiden-Mutation, die Prothrombin-Mutation (G20210A), der Antithrombin III-Mangel (< 85% der normalen Aktivität) und der Protein C-Mangel (<80% der normalen Aktivität) als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit der Schwangerschaft identifiziert werden (siehe Tabelle III.9).

Tabelle III.9: Relatives Risiko für ein thromboembolisches Ereignis bei Vorliegen hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie

	univariate Analyse		multivariate Analyse	
	OR <sup>1</sup> (95% CI) <sup>2</sup>	p-Wert	OR <sup>1</sup> (95% CI) <sup>2</sup>	p-Wert
Faktor V Leiden (G1691A)	8,2 (4,1-16,4)	0,001	7,8 (3,3-18,1)	<0,001
Prothrombin-Mut. (G20210A)	10,8 (3,5-32,8)	0,001	13,7 (3,2-58,2)	<0,001
ATIII (<80% <sup>3</sup> bzw. <85% <sup>4</sup> )	3,2 (0,2-52,5)	0,386*	6,4 (1,2-34,8)	0,014
Prot. C (<75% <sup>5</sup> bzw. <80% <sup>6</sup> )	4,1 (1,0-17,3)	0,038	2,7 (1,1-6,7)	0,029

1 odds ratio

2 95%-Konfidenzintervall

3 Cut off-Wert für die univariate Analyse = 80%. Frauen mit oraler Kontrazeption wurden ausgeschlossen.

4 Cut off-Wert für die multivariate Analyse = 85%.

5 Cut off-Wert für die univariate Analyse = 75%. Faktor V-Leiden-Trägerinnen wurden ausgeschlossen.

6 Cut off-Wert für die multivariate Analyse = 80%.

\* p-Wert  $\geq 0,05$ , d.h. nicht signifikant.

#### 4. Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität

Den Anstoß für die Aufnahme dieses Aspektes in die bereits laufenden Untersuchungen gab der Brief einer Patientin, in welchem sie schilderte, wie sie die Phase der Thrombose erlebt und empfunden hatte (siehe Anlage 3). Da im

Rahmen der zu diesem Zeitpunkt bereits durchgeführten Untersuchungen auch andere Frauen über ähnlich traumatische Erfahrungen berichtet hatten, wurde beschlossen, diese gesondert zu erfassen. Der daraufhin entwickelte Fragebogen (siehe Anlage 4) wurde von 39 der 70 Patientinnen (55,7%), davon 24 mit Z.n. Thrombose während der Schwangerschaft und 15 mit Z.n. Thrombose im Wochenbett, ausgefüllt.

#### **4.1 Phase der akuten Thrombose**

Übereinstimmend stellte die Thrombose für alle Patientinnen ein einschneidendes Ereignis dar. Dies war bedingt durch starke Schmerzen, die als äußerst bedrohlich empfundene Operation einschließlich der perioperativen intensivmedizinischen Überwachung und die nur langsame Erholung im postoperativen Verlauf („Ich fühlte mich wie eine Hundertjährige“). Darüber hinaus stand jedoch vor allem die plötzliche Konfrontation mit dem eigenen Tod sowie die Sorge um den Erhalt der Schwangerschaft und die Gesundheit des Kindes im Vordergrund.

Desweiteren beklagten die Patientinnen, die simultan mit der Thrombektomie entbunden worden waren, daß sie ihr Kind zunächst nicht sehen konnten. 19 Patientinnen bedauerten, daß sie aufgrund der Operation und/oder der oralen Antikoagulation auf das Stillen verzichten mußten.

Die Mehrzahl der Patientinnen fühlte sich während des stationären Aufenthaltes in der Universitätsklinik Düsseldorf gut betreut (31 aus medizinischer Sicht, 29 aus menschlicher Sicht). Dennoch war der, teilweise sehr lange, Krankenhausaufenthalt vor allem durch die Trennung von der Familie und dem Neugeborenen (WB) für viele nur schwer zu ertragen. Betroffen waren dabei insbesondere jene Frauen, die nicht aus Düsseldorf oder der näheren Umgebung kamen.

Mehrere Patientinnen gaben zu bedenken, daß die Erfahrungen bezüglich schwangerschafts-assoziiertes thromboembolischer Erkrankungen auf ärztlicher Seite vielfach nur begrenzt seien. Insbesondere erlebten einige Frauen bei den behandelnden Ärzten erhebliche Unstimmigkeiten bezüglich des adäquaten Vorgehens („Ich fühlte mich als interessantes Versuchskaninchen.“).



## **4.2 Phase der Nachbehandlung**

Für die Mehrzahl der Patientinnen bedeuteten die Maßnahmen im Rahmen der Nachbehandlung, wie Heparinspritzen (n=14), orale Antikoagulation (n=20) und Kompressionsbehandlung (n=27), eine Belastung. Insbesondere wurde es als quälend empfunden, daß diese sich über einen längeren Zeitraum erstreckten und so immer wieder eine Konfrontation mit dem Erlebten auslösten („Die Sache hat kein Ende.“). Für 14 Patientinnen war der operative Verschuß der arteriovenösen Fistel „problematisch“ (stationärer Aufenthalt verbunden mit Schwierigkeiten bezüglich der Versorgung der Familie in dieser Zeit, erneute Operation, Erinnerungen an die Zeit der Thrombose, Angst vor einer wiederholten Thrombose oder Lungenembolie).

## **4.3 Gegenwärtiger Zustand**

### **Körperlicher Zustand**

18 Patientinnen gaben an, ihr jetziger Gesundheitszustand entspreche ihrem Befinden vor Auftreten der Thrombose. 11 Frauen fühlten sich durch die Thrombose leicht beeinträchtigt, neun hingegen erheblich (einmal keine Angabe).

### **Psychischer Zustand**

15 Patientinnen gaben an, die Erinnerung an die Zeit der Thrombose mache ihnen (fast) nichts bzw. nichts mehr aus. Vier bzw. 20 Frauen fiel diese jedoch schwer bis sehr schwer („Ich streiche diese Erinnerung aus meinem Leben“). Eine Patientin hatte sich ein Jahr später in eine Psychotherapie begeben, um die erlebten Dinge aufzuarbeiten. Weiterhin klagten zwei Frauen seither über Panikanfälle, in einem Fall ausgelöst durch Berührung des operierten Beins. Als insbesondere belastend empfanden die Patientinnen übereinstimmend die persistierende Angst vor einer erneuten Thrombose mit potentiell letalem Ausgang („Ich sehe das Leben nach der unmittelbaren Konfrontation mit dem Tod heute oft mit anderen Augen.“).

### **Einstellung gegenüber einer erneuten Schwangerschaft**

20 Frauen hatten nach der Thrombose beschlossen, trotz Kinderwunsch (voraussichtlich) auf weitere Schwangerschaften zu verzichten. Zwei Patientinnen waren erneut schwanger geworden, hatten sich jedoch aufgrund des Risikos einer erneuten Thrombose für eine Interruptio entschieden. Sieben Patientinnen hatten gegenwärtig bereits eine oder mehrere nachfolgende Schwangerschaften ausgetragen. Fünf Frauen gaben an, daß sie wahrscheinlich eine erneute Schwangerschaft eingehen würden.

#### **IV. Diskussion**

Schwangerschafts-assoziierte Thrombophlebitiden und Phlebothrombosen stellen ein seit langem bekanntes Problem in der Geburtshilfe dar. Nachdem das klinische Phänomen der postpartalen Beinschwellung zunächst auf eine abnormale Ansammlung von Milch in der betroffenen Extremität zurückgeführt und als sogenanntes „Milchbein“ bezeichnet worden war, wurde 1823 durch Davis der Iliofemoralvenenverschluss als die zugrundeliegende Ursache beschrieben [15, 25]. Gegenwärtig wird etwa eine von 1000 bis 2000 Schwangerschaften durch ein solches Ereignis kompliziert [64, 76]. Trotz dieser eher niedrigen Inzidenz gehören thromboembolische Erkrankungen zu den Hauptursachen mütterlicher Morbidität und Mortalität [19, 41]. Im Gegensatz zu der somit hohen klinischen Relevanz sind die bisher publizierten Daten insbesondere zur Bedeutung hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie begrenzt, die Empfehlungen bezüglich eines adäquaten therapeutischen Vorgehens kontrovers [3, 32].

Das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv setzte sich aus denjenigen Patientinnen zusammen, die im Zeitraum vom 01.01.1982 bis zum 31.12.1997 wegen einer tiefen Becken-Beinvenenthrombose im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation des Universitätsklinikums Düsseldorf thrombektomiert worden waren. Es fanden sich insgesamt 70 Frauen, wobei die Thrombose in 43 Fällen während der Schwangerschaft und in 27 Fällen im Wochenbett (bis einschließlich vierte Woche post partum) aufgetreten war. Entsprechend fiel mit 61% die Mehrzahl der Ereignisse in die Schwangerschaft – eine Relation, die auch in anderen, einen ähnlichen Zeitraum umfassenden Erhebungen beobachtet wurde [63, 76]. Während frühere Studien eine gegenüber der Schwangerschaft deutlich erhöhte Inzidenz thromboembolischer Komplikationen im Wochenbett zeigten [45, 85], hat sich dieses Verhältnis heute umgekehrt. Eine mögliche Begründung liegt in den Veränderungen in der geburtshilflichen Praxis, die durch zunehmenden Einsatz gewebeschonender Vorgehensweisen im Rahmen der Entbindung sowie durch Frühmobilisation und vermehrte Thromboseprophylaxe zu einer Reduktion der Fallzahlen in der Postpartalphase geführt haben.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der Thrombosemanifestation in der Schwangerschaft liegen unterschiedliche Beobachtungen vor. Während einige Untersuchungen ein vorwiegendes Auftreten im III. Trimenon ergaben [27, 64], zeigte eine große multizentrische Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit in den verschiedenen Schwangerschaftsdritteln [29]. Im eigenen Kollektiv traten 65% der Schwangerschaftsthrombosen im III. Trimenon auf, während sich die übrigen Fälle gleichmäßig auf das I. und II. Trimenon verteilten. Diese Zahlen spiegeln die Zunahme des thrombogenen Potentials im Verlauf der Schwangerschaft wider, welches im Wochenbett ein Maximum erreicht. Entsprechend fanden sich hier weitaus häufiger ausgedehnte Thrombosen über drei bis fünf Etagen als während der Schwangerschaft. Desweiteren kamen ausschließlich postpartal beidseitige Thrombosen vor.

Analog zu anderen Erhebungen [3, 27, 29, 64] manifestierte sich im eigenen Kollektiv mit 84% die überwiegende Mehrzahl der unilateralen Becken-Beinvenenthrombosen linksseitig. Weiterhin war, ausgenommen zweier isolierter Thrombosen der V. cava inferior, in allen Fällen die iliaca und in 80% die femorale Strombahn verschlossen. Deutlich seltener (36 bzw. 24% der Fälle) fanden sich Thromben in den poplitealen und cruralen Gefäßen. Somit zeigte sich durchgehend der für schwangerschafts-assoziierte Thrombosen charakteristische Beginn im Beckenbereich mit sukzessiver Deszension ins Bein [49]. Ursächlich für dieses bevorzugte Auftreten linksseitiger Iliofemoralvenenthrombosen ist zum einen die Kompression der V. iliaca communis sinistra durch die kreuzende A. iliaca communis dextra [10], wobei der venöse Rückfluß während der Schwangerschaft zusätzlich durch den Druck des Uterus behindert wird. Zum anderen findet sich ein Venensporn in der V. iliaca communis, hier in acht Fällen beobachtet sowie in zwei weiteren vermutet, häufiger links als rechts [62]. Weiterhin konnte mittels Ultraschalluntersuchungen gezeigt werden, daß die schwangerschafts-induzierten Veränderungen im Bereich der proximalen tiefen Beinvenen, d.h. eine Zunahme des Gefäßdurchmessers und eine Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit, in der V. femoralis communis am stärksten ausgeprägt sind, wodurch dieser Venenabschnitt den größten mechanischen Belastungen ausgesetzt ist. Selbige Untersuchungen ergaben außerdem für das linke Bein signifikant niedrigere Strömungsgeschwindigkeiten [59, 60].

Nach heutigem Verständnis stellt die venöse Thrombose ein multikausales Krankheitsbild dar, resultierend aus der Interaktion angeborener und erworbener Risikofaktoren [73]. Während über Jahre nur die Mangelzustände an den physiologischen Inhibitoren der Gerinnung – Antithrombin III [21], Protein C [35] und Protein S [11, 78] - bekannt waren, hat die Bedeutung hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie mit Entdeckung der Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APCR) [14] und der Faktor V-Leiden-Mutation als dem zugrundeliegenden molekulargenetischen Defekt [5] sowie der Prothrombin-Mutation (G20210A) [71] innerhalb weniger Jahre drastisch zugenommen. Interessanterweise waren in jeder der drei Familien mit erstmals beschriebenem Vorliegen einer Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APCR) auch thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit der Schwangerschaft eruierbar [14].

Die Prävalenz der Faktor V-Leiden-Mutation betrug in dem hier untersuchten Patientinnenkollektiv 39,7% und war damit signifikant höher als im Kontrollkollektiv [Relatives Risiko 8,2 (95%-Konfidenzintervall 4,1-16,4)]. Entsprechend konnte ihre Bedeutung als wichtiger Risikofaktor in der Pathogenese schwangerschafts-assoziiertes venöser Thromboembolien erneut bestätigt werden [7, 31, 37, 44, 63]. Darüber hinaus konnte in einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse die Unabhängigkeit von anderen Risikodeterminanten gezeigt werden.

Zu den Auswirkungen der Prothrombin-Mutation (G20210A) in Schwangerschaft und Wochenbett wurden bisher nur wenige Daten publiziert. Diese spiegeln übereinstimmend ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse wider [31, 63]. Auch die eigene Untersuchung ergab mit 17,2% in der Patientinnengruppe eine gegenüber dem Kontrollkollektiv signifikant höhere Prävalenz. Weiterhin stellte auch die Prothrombin-Mutation (G20210A) einen unabhängigen Risikofaktor dar. Während allgemeine Studien ein relatives Risiko zwischen 3,0 und 5,0 ergaben [13, 43, 54, 71], bei Vorliegen dieser ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden, zeigte die eigene Untersuchung, daß dieses Risiko während der Schwangerschaft und im Wochenbett deutlich größer ist [Relatives Risiko 10,8 (95%-Konfidenzintervall 3,5-32,8)]. Dies läßt vermuten, daß schwangerschafts-induzierte Veränderungen im Hämostasesystem zu einer Exazerbation der prothrombotischen

Wirkung der Prothrombin-Mutation (G20210A) führen. Gleiches trifft voraussichtlich auch bei der Faktor V-Leiden-Mutation zu.

Hervorzuheben ist, daß 6,9% der Patientinnen sowohl die Faktor V-Leiden- als auch die Prothrombin-Mutation aufwiesen. Dieses kombinierte Vorkommen war mit einem überproportional erhöhten Risiko assoziiert (geschätztes Relatives Risiko 53,8). Auch in anderen Untersuchungen wurde dieser Kombinationsdefekt beobachtet – erwähnenswert ist hier insbesondere die Studie von Grandone et al. (1998), in welcher 14,3% der Frauen gleichzeitig Trägerinnen der Faktor V-Leiden- und der Prothrombin-Mutation waren [31, 63].

Bezüglich der Bedeutung des homozygoten Genotyps 677TT der 5,10-Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) sind die bisherigen Erkenntnisse kontrovers. Während die Hyperhomocysteinämie als Risikofaktor der venösen Thrombose ausreichend belegt ist [16, 22], liegen für den MTHFR 677TT-Polymorphismus widersprüchliche Ergebnisse vor [47, 61]. Auch die bisher publizierten Daten zu dessen Bedeutung in Schwangerschaft und Wochenbett spiegeln diese Diskrepanz wider [31, 63]. In der eigenen Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Prävalenzen bei Patientinnen und Kontrollpersonen.

Erhebungen an Frauen mit familiärem Inhibitorenmangel ergaben hohe Inzidenzen thromboembolischer Komplikationen in Schwangerschaft und Wochenbett. Dabei war der Antithrombin III-Mangel mit einem deutlich höheren Risiko assoziiert als ein Protein C- oder S-Mangel [12, 17, 69]. Bei der Interpretation dieser Daten muß jedoch einschränkend berücksichtigt werden, daß die betreffenden Frauen über eine positive Familienanamnese gewonnen und nicht alle registrierten thromboembolischen Ereignisse objektiv gesichert worden waren. Weiterhin stammen diese Untersuchungen aus der Zeit vor Entdeckung der Faktor V-Leiden- und der Prothrombin-Mutation. Da jedoch bei bestehender Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APCR) häufig falsch-erniedrigte Protein S-Aktivitäten gemessen werden, lag in einem Teil Fälle möglicherweise tatsächlich ein Faktor V-Leiden oder gar eine Kombination aus mehreren hereditären Risikofaktoren zugrunde. Somit ist nicht auszuschließen, daß das mit einem Inhibitorenmangel einhergehende Thromboserisiko überschätzt wurde. Im eigenen Patientinnenkollektiv wiesen nach entsprechender Korrektur auf das Vorliegen einer Faktor V-Leiden-Mutation und die Einnahme oraler Kontrazeptiva 21,8% der

Frauen einen Inhibitorenmangel auf, wobei ausschließlich der Protein C-Mangel (< 75% der normalen Aktivität) signifikant häufiger als im Kontrollkollektiv vertreten war [Relatives Risiko 4,1 (95%-Konfidenzintervall 1,0-17,3)]. Das Ergebnis der multivariaten Analyse, wonach sowohl der Antithrombin III-Mangel (< 85% der normalen Aktivität) als auch der Protein C-Mangel (< 80% der normalen Aktivität) unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten schwangerschafts-assoziiertes venöser Thromboembolien darstellten, ist aufgrund der hier nur kleinen Fallzahlen mit entsprechenden Einschränkungen zu betrachten.

Ähnlich wie in anderen Untersuchungen [63] konnten bei 76% der eigenen Patientinnen mit nachgewiesener Faktor V-Leiden- und/oder Prothrombin-Mutation zusätzliche prä- bzw. postkonzeptionell erworbene Risikofaktoren eruiert werden. Dieses wiederum unterstützt das Konzept der multifaktoriellen Genese thromboembolischer Erkrankungen [73].

Zur Vermeidung möglicher Komplikationen, insbesondere der Lungenarterienembolie, müssen bei Diagnose einer tiefen Becken-Beinvenenthrombose umgehend adäquate therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Gegenwärtig stellt die konservative Behandlung mit effektiver Antikoagulation durch intravenöse Gabe unfraktionierten Heparins oder subkutane Gabe eines niedermolekularen Heparins, Immobilisation, Hochlagerung und Kompression der betroffenen Extremität die Standardtherapie in der Schwangerschaft und im Wochenbett dar [33, 40, 56, 83, 89]. Weder für unfraktioniertes noch für niedermolekulares Heparin konnte eine Plazentagängigkeit nachgewiesen werden [24, 38]. Entsprechend ergaben umfassende Untersuchungen keine erhöhte Rate an Fehlbildungen, Frühgeburtslichkeit oder prä- und postpartalen kindlichen Todesfällen im Zusammenhang mit der Anwendung während der Schwangerschaft [30, 77]. Demgegenüber besteht auf Seiten der Mutter eine potentielle Gefährdung durch die bekannten Heparin-assoziierten Nebenwirkungen, wobei jedoch schwerwiegende Komplikationen wie relevante Blutungen, die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II und Wirbelkörperfrakturen insbesondere bei niedermolekularen Heparinen nur vereinzelt beobachtet wurden [68, 77]. Da das Heparin aber primär der Apposition weiteren thrombotischen Materials sowie einer Embolisation entgegenwirkt, während der

bereits vorhandene Thrombus nur wenig beeinflusst wird, gewährleistet das konservative Vorgehen zwar einen effektiven Schutz vor klinisch relevanten Lungenarterienembolien, jedoch sind Folgeschäden im venösen System meist unvermeidlich [75]. Entsprechend zeigten Untersuchungen zum Langzeitverlauf nach konservativer Behandlung in etwa 75% der Fälle deutliche subjektive Beschwerden in der betroffenen Extremität sowie im Vergleich zur gesunden Seite signifikant schlechtere klinische und funktionelle Spätergebnisse [4, 55].

Angesichts der unbefriedigenden Langzeitergebnisse nach konservativer Therapie stellt die venöse Thrombektomie eine mögliche Alternative dar. Diese ermöglicht die schnelle und vollständige Entfernung der Thromben. Neben einer direkten Ausschaltung der potentiellen Emboliequelle wird damit die Hoffnung auf einen Erhalt der Venenklappen und die Vermeidung venöser Spätschäden verbunden [79]. Die zusätzliche Anlage einer temporären arterio-venösen Fistel gewährleistet durch Beschleunigung der Strömungsgeschwindigkeit im thrombektomierten Gefäßabschnitt einen wirksamen Schutz vor einer frühen Rezidivthrombose während der endothelialen Heilungsphase [49, 67].

Trotz dieser offensichtlichen Vorteile hat sich die Thrombektomie in der Behandlung schwangerschafts-assoziiertes Becken-Beinvenenthrombosen bisher nicht etablieren können. Neben der Angst vor einer Gefährdung des Kindes durch die Operation wird der Vorwurf erhoben, die Patientin zusätzlich zu den möglichen medikamentösen Nebenwirkungen den allgemeinen und speziellen Operationsrisiken auszusetzen, da peri- und postoperativ gleichfalls eine Antikoagulation notwendig ist. Desweiteren ist nach erfolgreicher Thrombektomie ein zweiter operativer Eingriff zur Aufhebung der temporär angelegten arterio-venösen Fistel erforderlich [89].

Die bisherigen Publikationen zur venösen Thrombektomie in Schwangerschaft und Wochenbett sind spärlich und umfassen zumeist nur kleine Patientinnenkollektive. In einer der ersten Veröffentlichungen berichtet Fogarty selbst über zunächst erhebliche Vorbehalte gegenüber eines solchen Eingriffes während der Schwangerschaft. Entsprechend erfolgten die ersten Operationen ausschließlich im Sinne einer ultima ratio bei persistierender klinischer Symptomatik trotz effektiver Heparinisierung, veranlaßten jedoch durch den überraschend erfolgreichen Verlauf die primäre Thrombektomie in nachfolgenden Fällen [25]. Jüngere Publikationen sind sowohl im Hinblick auf die Früh-



als auch auf die Spätergebnisse kontrovers. Während Bahlmann et al. (2000) bei 58,3% der operierten Patientinnen in der frühen postoperativen Phase Rezidivthrombosen beobachteten [3], waren diese in anderen Untersuchungen mit Inzidenzen zwischen 6,1% und 6,7% deutlich seltener [27, 84]. Die Lungenembolie-Raten lagen bei operativer Therapie zwischen 4% und 16%. In keinem Fall wurde eine fatale Embolie berichtet [3, 27, 67, 84]. Zwei Studien zum Langzeitverlauf nach Thrombektomie ergaben bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15 bzw. 27 Monaten in jeweils etwa zwei Drittel der Fälle gute oder sehr gute klinische und funktionelle Ergebnisse [67, 79]. Von besonderer Bedeutung für die Evaluierung des Stellenwertes der venösen Thrombektomie sind zwei Fall-Kontroll-Studien, welche sowohl konservativ als auch operativ behandelte Patientinnen einschlossen. Während Dörrler et al. (1988) bei 18% der operierten gegenüber 70% der nur antikoagulierten Patientinnen ein Postthrombotisches Syndrom fanden [20], konnte dieser Unterschied durch Törngren et al. (1996) nicht bestätigt werden. Diese Untersuchung umfaßt mit einer mittleren Beobachtungsdauer von neun Jahren den derzeit längsten Zeitraum und zeigte sowohl nach operativem als auch nach konservativem Vorgehen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (73% bzw. 88%) eine Rekanalisation der V. iliaca und gute klinische und funktionelle Resultate [84]. Nachteilige Auswirkungen der Operation auf die Schwangerschaft wurden im Rahmen der bisherigen Erhebungen nicht beobachtet [20, 27, 67].

Im eigenen Kollektiv traten in jeweils etwa 3% der Fälle intra- bzw. postoperativ Lungenarterienembolien auf. Demgegenüber wird die Lungenembolie-Rate bei konservativer Therapie in der Literatur mit 4% bis 7,7% angegeben [3, 84]. Keine der insgesamt 70 Patientinnen verstarb perioperativ. 90,8% der erfolgreich thrombektomierten Patientinnen konnten mit freien venösen Abflußverhältnissen aus stationärer Behandlung entlassen werden. 54,3% von diesen wurden im Mittel 60,8 Monate postoperativ nachuntersucht. Dabei zeigten sich bei 88,1% der operierten Extremitäten duplexsonographisch frei durchgängige Leitvenen in Leiste und Kniekehle. Weiterhin ergab sich unter Berücksichtigung der klinischen und funktionellen Untersuchungsergebnisse in 45,2% kein Anhalt für venöse Spätschäden. In 35,7% fand sich ein leichtes Postthrombotisches Syndrom, in 14,3% ein mittelgradiges und in 4,8%

ein schweres. Weitere 17,1% der Patientinnen gaben in einem entsprechenden Fragebogen fast ausschließlich keine oder allenfalls geringfügige, nur intermittierend auftretende subjektive Beschwerden in der betreffenden Extremität an. Lediglich bei einer Patientin bestanden Hinweise auf ein mittelgradiges Postthrombotisches Syndrom. Demgegenüber zeigten Untersuchungen zum Langzeitverlauf nach konservativer Therapie in 35% klinische und in 65% funktionelle Zeichen eines Postthrombotischen Syndroms [4, 55]. Bei vier der 43 Frauen mit präpartaler Thrombose (9,3%) traten im direkten Zusammenhang mit der Thrombektomie Schwangerschaftskomplikationen auf. Dabei zeigte das CTG bei zwei Patientinnen intraoperativ wiederholt fetale Bradykardien, woraufhin in einem Fall schließlich notfallmäßig eine Sectio durchgeführt werden mußte (31. SSW). Weiterhin trat bei zwei Patientinnen unmittelbar postoperativ der intrauterine Fruchttod ein bzw. kam es nach einem notfallmäßigen Revisionseingriff zum vorzeitigen Blasensprung mit nachfolgender Geburt eines asphyktischen Kindes (APGAR 0/0/0 - erfolglose Reanimation, 30. SSW). Bezüglich der kindlichen Letalität im Zusammenhang mit konservativer Therapie konnten in der Literatur keine Angaben gefunden werden.

Die eigene Untersuchung erfaßt, soweit eruierbar, das bisher größte operativ behandelte Patientinnenkollektiv und berücksichtigt dabei sowohl mütterliche und kindliche Komplikationen in der Akutphase als auch den Langzeitverlauf. Zusammenfassend ergaben sich einerseits überwiegend gute bis sehr gute Spätergebnisse bei einem vertretbaren mütterlichen Operationsrisiko, andererseits jedoch auch zwei kindliche Todesfälle, deren eigentliche Ursache zwar letztendlich unklar ist, die jedoch zumindest in zeitlichem Zusammenhang mit der Operation bzw. Folgeeingriffen standen, und eine notfallmäßige Sectio während der Thrombektomie. Da sowohl in der hiesigen Frauenklinik als auch in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation seit Jahren primär die Thrombektomie angestrebt wird, stand keine adäquate Kontrollgruppe zur Verfügung. Somit war ein direkter Vergleich der Verläufe bei operativer und konservativer Therapie nicht möglich. Dennoch sprechen die eigenen Daten ebenso wie andere Untersuchungen [20, 67, 79] insbesondere aufgrund der überzeugenden Langzeitergebnisse für die venöse Thrombektomie als therapeutische Alternative in der Behandlung tiefer Becken-Beinvenenthrombosen in

Schwangerschaft und Wochenbett. Jedoch sollte die Entscheidung für ein konservatives oder operatives Vorgehen jeweils individuell unter Abwägung der Vor- und Nachteile sowie der Risiken getroffen werden. Dabei sind insbesondere Alter, Ausdehnung und akute Komplikationen der Thrombose, Begleiterkrankungen, Schwangerschaftsalter und -verlauf sowie die personellen und logistischen Möglichkeiten der Klinik zu berücksichtigen. Voraussetzungen für eine erfolgreiche venöse Thrombektomie sind insbesondere eine frische ( $\leq 6-7$  Tage) okkludierende Thrombose der ilio-femoropoplitealen Strombahn [48] sowie die Behandlung in einem entsprechenden Zentrum mit interdisziplinärer Betreuung durch Gefäßchirurgen, Hämostaseologen und Gynäkologen und neonatologischem Schwerpunkt. Die Operation selbst sollte unter kontinuierlicher CTG-Überwachung in Sectiobereitschaft durch speziell in der venösen Chirurgie erfahrene Gefäßchirurgen vorgenommen werden. Postoperativ ist die passagere Antikoagulation mittels Heparin oder Phenprocoumon zur Rezidivprophylaxe erforderlich. Die Qualität der Langzeitergebnisse kann darüber hinaus durch konsequentes Tragen maßangepaßter Kompressionsstrümpfe signifikant verbessert werden [8].

Die Auswertung der Fragebögen zu den Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität zeigte, daß die Erkrankung für alle Patientinnen ein einschneidendes Ereignis darstellte. Neben den physischen Belastungen durch die akute Thrombose und die Operation sowie die im Rahmen der Nachbehandlung erforderlichen Maßnahmen (Antikoagulation, Kompression, erneute Operation zur Aufhebung der arterio-venösen Fistel) und die in der Mehrzahl der Fälle persistierenden subjektiven Beschwerden im betroffenen Bein gaben die Patientinnen übereinstimmend eine schwere psychische Belastung an. Dabei stand einerseits die Sorge um den Erhalt der Schwangerschaft und die Gesundheit des Kindes sowie andererseits die erlebte unmittelbare Konfrontation mit dem eigenen Tod und die persistierende Angst vor einer erneuten Thrombose mit potentiell letalem Ausgang im Vordergrund. Darüber hinaus hatte das Ereignis bei über der Hälfte der Patientinnen erheblichen Einfluß auf die weitere Familienplanung im Sinne eines Verzichtes auf nachfolgende Schwangerschaften trotz bestehendem Kinderwunsch.

Zusätzlich zu den dargestellten Beeinträchtigungen auf mütterlicher Seite zeigte die Rekonstruktion der insgesamt 43 durch eine antepartale Thrombose komplizierten Schwangerschaften eine hohe Rate an kindlichen Komplikationen. So wurden 31,7% dieser Schwangerschaften vor der vollendeten 37. SSW beendet – 84,6% davon in zeitlichem und/oder kausalem Zusammenhang mit dem thromboembolischen Ereignis. Drei dieser Fälle gingen mit dem intrauterinen oder postpartalen Tod der Kinder einher. Neben den bereits zuvor beschriebenen zwei Todesfällen kam es bei einer Patientin präoperativ unter primärer Thrombolyse zu einer vorzeitigen Plazentalösung. Die übrigen Kinder mußten aufgrund ihrer Unreife und/oder entsprechender Komplikationen der Frühgeburtlichkeit in der Kinderklinik behandelt werden. Bei zwei weiteren Patientinnen, darunter eine Gemini-Gravidität, ereignete sich im weiteren Schwangerschaftsverlauf eine vorzeitige Plazentalösung – 73 Tage nach Thrombektomie bei bekanntem „tiefen“ Sitz der Plazenta sowie 14 Tage nach Thrombektomie unter nicht eruierbaren Umständen. Alle drei Kinder verstarben.

Zusammenfassend bestätigt diese Arbeit die im Zusammenhang mit thromboembolischen Erkrankungen beschriebene erhöhte mütterliche und kindliche Morbidität und Mortalität. Somit ergibt sich neben der Forderung nach geeigneten therapeutischen Maßnahmen vor allem die Notwendigkeit einer adäquaten Prophylaxe. Einen möglichen Ansatz zur frühzeitigen Erfassung gefährdeter Frauen stellt die Untersuchung auf das Vorliegen hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie dar. In einer Fall-Kontroll-Studie konnten durch Gerhardt et. al. (2000) positive prädiktive Werte für die jeweiligen Risikodeterminanten errechnet werden. Danach betrug die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses in Schwangerschaft bzw. Wochenbett 0,25% für die Faktor V-Leiden-Mutation, 0,5% für die Prothrombin-Mutation (G20210A), 0,4% für den Antithrombin III-Mangel (< 80% der normalen Aktivität) und 0,1% für den Protein C-Mangel (< 75% der normalen Aktivität). Bei einem kombinierten Vorliegen von Faktor V-Leiden- und Prothrombin-Mutation lag diese bei 4,6% [28]. Diese Werte zeigen eine gute Korrelation mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen [64] und rechtfertigen – mit Ausnahme des kombinierten Defektes – aufgrund der eher niedrigen Vorhersagewahrscheinlichkeiten kein generelles Screening. Jedoch wird eine entsprechende Diagnostik sowohl bei positiver Eigen- und

Familienanamnese bezüglich venöser Thromboembolien als auch, in Anbetracht der kürzlich nachgewiesenen Assoziation hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie mit dem Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen [51], bei anamnestisch eruierbaren habituellen Aborten, intrauteriner Wachstumsretardierung, Präeklampsie oder HELLP-Syndrom empfohlen [32, 58, 87]. Die Indikation zur Einleitung einer Thromboseprophylaxe muß letztendlich, entsprechend dem multikausalen Charakter der Erkrankung, individuell unter Berücksichtigung aller angeborenen und prä- oder postkonzeptionell erworbenen Risikofaktoren auf der Basis einer Abwägung der Risiken sorgfältig geprüft werden.



## V. Zusammenfassung

Thromboembolische Erkrankungen gehören zu den führenden Ursachen mütterlicher Morbidität und Mortalität. Gegenwärtig wird etwa eine von 1000 bis 2000 Schwangerschaften durch ein solches Ereignis kompliziert. Somit sind sowohl eine risikoadaptierte Prophylaxe als auch eine adäquate Behandlung von hoher klinischer Relevanz. Im Gegensatz dazu sind die bisher publizierten Daten insbesondere zur Bedeutung hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie begrenzt, die Empfehlungen bezüglich des therapeutischen Vorgehens kontrovers.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, (1) die Bedeutung hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie in der Pathogenese schwangerschafts-assoziiertes venöser Thromboembolien zu untersuchen sowie (2) den Stellenwert der Thrombektomie in der Behandlung dieser zu evaluieren. Hierfür wurde ein Kollektiv von 70 Patientinnen herangezogen, welche im Zeitraum vom 01.01.1982 bis zum 31.12.1997 aufgrund einer tiefen Becken-Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft (n=43) oder im Wochenbett (bis einschließlich vierte Woche post partum, n=27) in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation des Universitätsklinikums Düsseldorf mittels venöser Thrombektomie und temporärer av-Fistel-Anlage behandelt worden waren. Anhand der archivierten Krankenblätter, der Mutterpässe und der Kinderuntersuchungshefte sowie gegebenenfalls auswärtiger Befundberichte wurden Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf einschließlich des „fetal outcome“ rekonstruiert. Weiterhin wurden retrospektiv hämostaseologische Untersuchungen auf einen Mangel an den physiologischen Inhibitoren der Gerinnung – Antithrombin III, Protein C und Protein S - und molekulargenetische Untersuchungen auf das Vorliegen einer Faktor V-Leiden-Mutation, einer Prothrombin-Mutation (G20210A) oder eines homozygoten Genotyps 677TT der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) durchgeführt. Unter Einbeziehung eines Kontrollkollektivs bestehend aus 269 altersentsprechenden gesunden Blutspenderinnen mit negativer Eigenanamnese bezüglich venöser Thromboembolien konnten die mit den jeweiligen Risikodeterminanten assoziierten relativen Risiken für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit der Schwangerschaft berechnet werden. Gleichfalls wurden die

Patientinnen zur Beurteilung der Spätergebnisse nach venöser Thrombektomie klinisch und funktionell mittels Lichtreflexionsrheographie, Venenverschlußplethysmographie und farbkodierter Duplexsonographie untersucht. Ergänzend (3) wurden mittels eines entsprechenden Fragebogens die Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität erfaßt.

Insgesamt konnten Blutproben von 82,9% der Patientinnen analysiert werden. Die Prävalenz der Faktor V-Leiden-Mutation betrug 39,7% bei den Patientinnen gegenüber 7,4% bei den Kontrollpersonen [relatives Risiko 8,2 (95%-Konfidenzintervall 4,1 – 16,4) p-Wert 0,001]. Die Prävalenz der Prothrombin-Mutation (G20210A) betrug 17,2% bei den Patientinnen gegenüber 1,9% bei den Kontrollpersonen [relatives Risiko 10,8 (95%-Konfidenzintervall 3,5-32,8) p-Wert 0,001]. Bei 6,9% der Patientinnen lagen sowohl eine Faktor V-Leiden- als auch eine Prothrombin-Mutation vor, hingegen fand sich keine Kontrollperson mit diesem Kombinationsdefekt (geschätztes relatives Risiko 53,8). 21,8% der Patientinnen gegenüber 10,6% der Kontrollpersonen wiesen einen Inhibitorenmangel auf. Nach Ausschluß derjenigen Frauen mit oraler Kontrazeption und/oder der Faktor V-Leiden-Trägerinnen ergab sich nur für den Protein C-Mangel (<70% der normalen Aktivität) ein signifikant häufigeres Vorkommen in der Gruppe der Patientinnen. In einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse konnte für die Faktor V-Leiden-Mutation und die Prothrombin-Mutation (G20210A) sowie für den Antithrombin III-Mangel (<85% der normalen Aktivität) und den Protein C-Mangel (<80% der normalen Aktivität) die Unabhängigkeit von anderen Risikodeterminanten gezeigt werden.

Bei jeweils etwa 3% der Patientinnen waren während oder nach der Thrombektomie non-fatale Lungenarterienembolien aufgetreten. 90,8% der erfolgreich operierten Frauen waren mit freien venösen Abflußverhältnissen aus der stationären Behandlung entlassen worden. 54,3% von diesen konnten im Mittel 60,8 Monate später nachuntersucht werden. Dabei zeigten sich bei 88,1% der operierten Extremitäten duplexsonographisch frei durchgängige Leitvenen in Leiste und Kniekehle. Weiterhin ergab sich unter Berücksichtigung der klinischen und funktionellen Untersuchungsergebnisse in 45,2% der operierten Extremitäten kein Anhalt für venöse



Spätschäden. In 35,7% fand sich ein leichtes Postthrombotisches Syndrom, in 14,3% ein mittelgradiges und in 4,8% ein schweres. Weitere 17,1% der Patientinnen gaben in einem entsprechenden Fragebogen fast ausschließlich keine oder allenfalls geringfügige, nur intermittierend auftretende subjektive Beschwerden in der betreffenden Extremität an. Bei drei von 43 Frauen mit präpartaler Thrombose (7%) waren in direkten Zusammenhang mit der Thrombektomie schwere Schwangerschaftskomplikationen aufgetreten. Dabei handelte es sich um zwei kindliche Todesfälle, deren eigentliche Ursache zwar letztendlich unklar war, die jedoch zumindest in zeitlichem Zusammenhang mit der Operation bzw. einem Revisionseingriff gestanden hatten, und eine notfallmäßige Sectio während der Thrombektomie mit entsprechenden Komplikationen der Frühgeburtlichkeit.

Die vorliegende Arbeit erfasst, soweit eruierbar, das bisher größte operativ behandelte Patientinnenkollektiv und berücksichtigt dabei sowohl mütterliche und kindliche Komplikationen in der Akutphase als auch den Langzeitverlauf. Insbesondere aufgrund der überzeugenden Spätergebnisse bei einer gegenüber der bei konservativer Therapie beschriebenen nicht erhöhten intraoperativen Lungenembolierate sprechen die eigenen Daten für die venöse Thrombektomie als therapeutische Alternative in der Behandlung tiefer Becken-Beinvenenthrombosen in Schwangerschaft und Wochenbett. Praktisch sollte die Entscheidung für ein konservatives oder operatives Vorgehen jedoch jeweils individuell unter Abwägung der Vor- und Nachteile sowie der Risiken getroffen werden. Dabei sind vor allem Alter, Ausdehnung und akute Komplikationen der Thrombose, Begleiterkrankungen, Schwangerschaftsalter und -verlauf sowie die personellen und logistischen Möglichkeiten der Klinik zu berücksichtigen. Voraussetzungen für eine erfolgreiche Thrombektomie sind insbesondere eine frische ( $\leq 6-7$  Tage) okkludierende Thrombose der ilio-femoro-poplitealen Strombahn sowie die Behandlung in einem entsprechenden Zentrum mit interdisziplinärer Betreuung durch Gefäßchirurgen, Gynäkologen, Hämostaseologen und der Verfügbarkeit neonatologisch erfahrener Pädiater.

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Arbeit die im Zusammenhang mit thromboembolischen Erkrankungen beschriebene erhöhte mütterliche und kindliche

Morbidität und Mortalität. Somit ergibt sich neben der Forderung nach geeigneten therapeutischen Maßnahmen primär die Notwendigkeit einer adäquaten Prophylaxe. Einen möglichen Ansatz zur frühzeitigen Erfassung gefährdeter Frauen stellt die Untersuchung auf das Vorliegen hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie dar. Eine entsprechende Diagnostik wird gegenwärtig sowohl bei positiver Eigen- und Familienanamnese bezüglich venöser Thromboembolien als auch, aufgrund neuerer Erkenntnisse, bei anamnestisch eruierbaren habituellen Aborten, intrauteriner Wachstumsretardierung, Präeklampsie und HELLP-Syndrom empfohlen. Anschließend muß die Indikation zur Einleitung einer Thromboseprophylaxe individuell unter Berücksichtigung aller angeborenen und prä- oder postkonzeptionell erworbenen Risikofaktoren auf der Basis einer Abwägung der Risiken sorgfältig geprüft werden.

## **Anhang**



## Anlage 1 – Allgemeiner Fragebogen

### **I. Allgemeine Fragen:**

1. Liegen bei Ihnen ernste Erkrankungen vor oder haben diese in der Vergangenheit bestanden?

nein       ja welche? \_\_\_\_\_ wann?  
\_\_\_\_\_ wann?  
\_\_\_\_\_ wann?

2. Sind Sie schon einmal operiert worden?

nein       ja Operation \_\_\_\_\_ wann?  
\_\_\_\_\_ wann?  
\_\_\_\_\_ wann?

3. Ist bei Ihnen eine Blutgerinnungsstörung bekannt?

nein       ja welche? \_\_\_\_\_

Falls ja:

Wurde während der Schwangerschaft eine Thrombosevorbeugung mit Heparinspritzen durchgeführt?

nein       ja

Wurde im Wochenbett eine Thrombosevorbeugung mit Heparinspritzen durchgeführt?

nein       ja

4. Neigen Sie zu Krampfadern?

nein       ja

### **II. Fragen bezüglich der „Thrombose-Schwangerschaft:**

1. Gab es im Verlauf der Schwangerschaft Komplikationen?

nein       ja welche? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Einnahme von wehenhemmenden Medikamenten?

nein       ja



4. War Ihr Kind nach der Geburt gesund?

ja       nein      Folgende Erkrankungen lagen vor:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Wurde Ihr Kind nach der Geburt in eine Kinderklinik verlegt?

nein       ja

Name \_\_\_\_\_

Anschrift \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5. Gab es Auffälligkeiten im Rahmen der bisherigen Vorsorgeuntersuchungen?

nein       ja welche?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### **IV. Fragen bezüglich der Thrombose:**

1. Haben Sie vor der Thrombose im ... 19.. schon einmal eine Thrombose gehabt?

nein       ja wann?

\_\_\_\_\_

welche Körperregion war betroffen?

\_\_\_\_\_

2. Haben Sie nach der Thrombose im April 1995 noch einmal eine Thrombose gehabt?

nein       ja wann?

\_\_\_\_\_

welche Körperregion war betroffen?

\_\_\_\_\_

3. Ist eines der folgenden Ereignisse der Thrombose im April 1995 unmittelbar vorausgegangen?

Operation       nein       ja welche? \_\_\_\_\_

Unfall/Verletzung       nein       ja welche? \_\_\_\_\_

Bettlägrigkeit (z.B. im Rahmen vorzeitiger Wehen)       nein       ja

lange Autofahrt/Flugreise, etc.       nein       ja

Haben Sie zu dieser Zeit geraucht?       nein       ja wieviel? \_\_\_\_\_

4. Wurde nach der Thrombose-Operation im ... 19.. eine die Blutgerinnung herabsetzende Behandlung durchgeführt?

nein       ja Heparinspritzen von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

ja Marcumartabletten von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

5. Haben Sie nach der Thrombose-Operation eine Kompressionsstrumpfhose oder einen Kompressionsstrumpf getragen?

nein  ja wie lange? \_\_\_\_\_

6. Haben Sie jetzt noch Beschwerden im operierten Bein?

Schmerzen in Ruhe  ja  nein

Schmerzen unter körperlicher Belastung  ja  nein

Ist das Bein oder der Fuß dicker als das andere Bein?  ja  nein

Wenn ja, ist das Bein bereits morgens beim Aufstehen dicker?  ja  nein

Oder tritt die Schwellung erst abends oder nach längerem Stehen auf?  ja  nein

Sonstige Beschwerden? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Sind/waren Sie nach der Operation bei einem Gefäßchirurgen oder bei einem Venenspezialisten in Behandlung?

nein  ja Name \_\_\_\_\_  
Anschrift \_\_\_\_\_

8. Sind in Ihrer Familie Thrombosen aufgetreten?

Mutter  nein  ja betroffene Körperregion \_\_\_\_\_  
Alter \_\_\_\_\_

Vater  nein  ja betroffene Körperregion \_\_\_\_\_  
Alter \_\_\_\_\_

Geschwister  nein  ja betroffene Körperregion \_\_\_\_\_  
Alter \_\_\_\_\_

Tanten  nein  ja betroffene Körperregion \_\_\_\_\_  
Alter \_\_\_\_\_

Onkel  nein  ja betroffene Körperregion \_\_\_\_\_  
Alter \_\_\_\_\_

Großmutter  nein  ja betroffene Körperregion \_\_\_\_\_  
Alter \_\_\_\_\_

Großvater  nein  ja betroffene Körperregion \_\_\_\_\_  
Alter \_\_\_\_\_

Sind in Ihrer Familie Blutgerinnungsstörungen bekannt?

nein  ja welche? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



**V. Sonstiges:**

1. Waren Sie vor oder nach der Schwangerschaft 19.. nocheinmal schwanger?

nein  ja

Wenn ja:

Jahr: \_\_\_\_\_

Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft?  nein  ja  
welche? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Komplikationen während der Entbindung?  nein  ja  
welche? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Entbindung am errechneten Termin?  ja  
 nein \_\_\_\_\_ zu früh  
\_\_\_\_\_ zu spät

Komplikationen im Wochenbett?  nein  ja  
welche? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

War das Kind bei der Geburt gesund?  ja  nein  
Erkrankungen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Wurde eine die Blutgerinnung hemmende Behandlung durchgeführt?

während der Schwangerschaft  nein  ja Heparinspritzen  
 ja \_\_\_\_\_

im Wochenbett  nein  ja Heparinspritzen  
 ja Marcumartabletten

2. Haben Sie Fehlgeburten gehabt?

nein  ja Jahr \_\_\_\_\_  
Schwangerschaftswoche \_\_\_\_\_

3. Haben Sie in der Vergangenheit die Pille eingenommen?

nein  ja Name \_\_\_\_\_  
von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_





**Anlage 2  
- Anschreiben**

**Universitätsklinikum Düsseldorf**  
Frauenklinik

Direktor: Universitätsprofessor Dr. H. G. Bender

Frauenklinik, Postfach 10 10 07, D-40001 Düsseldorf

OA Ambulanz ☎(0211) 81 - 17503  
Allg. Ambulanz: Mo.-Fr. 8.00 - 12.00 Uhr ☎(0211) 81 - 17524  
Schwangerenber. Mo., Di., Do., Fr. 10.00 - 12.00 Uhr ☎(0211) 81 - 17520  
Fertilitäts-Probleme, diabetische Schwangere, Onkologie,  
Kindergynäkologie, Onkolog. Schmerzzambulanz,  
Mamma-Sprechstunde nach Vereinbarung: ☎(0211) 81 - 17524  
Dysplasie-Sprechstunde nach Vereinbarung: ☎(0211) 81 - 17519 / 17524  
Mikrochirurgische Sprechstunde: ☎(0211) 81 - 18628  
WBC - Westdeutsches Brustzentrum: ☎(0211) 81 - 17550

Frau

Telefon: (02 11) 81 - 00

Durchwahl: (02 11) 81 - \_\_\_\_\_

L

┘

Auskunft erteilt: \_\_\_\_\_

Datum und Zeichen Ihres Schreibens

Mein Zeichen

Datum

Sehr geehrte Frau ...,

Sie wurden am . .19 wegen einer tiefen Becken-Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft / im Wochenbett operativ behandelt.

Trotz der bisher überwiegend positiven Erfahrungen wird diese Operation bei Schwangeren und Wöchnerinnen derzeit nur an wenigen ausgewählten Zentren in Europa durchgeführt. Aus diesem Grund arbeiten die Frauenklinik, die Klinik für Gefäßchirurgie sowie das Institut für Blutgerinnungsmedizin an einer gemeinsamen retrospektiven Studie, die sowohl die Auswirkungen dieses Eingriffes auf die Schwangere und das Kind im Mutterleib bzw. auf die Wöchnerin als auch die möglichen Ursachen einer Thrombose in der Schwangerschaft umfaßt.

Deswegen möchten wir Sie zu einer Nachuntersuchung bitten. Diese dauert ca. eine Stunde und wird schmerzfrei und mit für Sie ungefährlichen, speziellen Ultraschallmethoden durchgeführt. Darüber hinaus soll eine ausführliche Beratung über das Risiko einer erneuten Thrombose und weitere, eventuell erforderliche Vorsorgemaßnahmen erfolgen. Hierbei werden auch Gerinnungsfachleute zu Rate gezogen.

Um Ihnen unnötige Wartezeit zu ersparen, bitten wir Sie um eine vorherige Terminvereinbarung unter folgender Telefonnummer: 0211-81-17445 montags-freitags 8<sup>00</sup> bis 11<sup>00</sup>(Gefäßambulanz)

Es entstehen Ihnen für die Untersuchung keine Kosten. Fahrtkosten mit öffentlichen Verkehrsmitteln können auf Antrag erstattet werden. Bitte bringen Sie zum Untersuchungstermin Ihren Mutterpaß sowie das gelbe Untersuchungsheft Ihres Kindes mit und, falls vorhanden, alle sonstigen Unterlagen (z.B. Arztbriefe, Nachuntersuchungsbefunde aus auswärtigen Krankenhäusern, Gerinnungsanalysen etc.). Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Priv.-Doz. Dr. med. M.W. Beckmann  
Oberarzt der Frauenklinik

cand. med. A.S. Struve

### Anlage 3 - Brief einer Patientin (Abschrift)

Sehr geehrter Herr Dr. Beckmann,

als Anlage sende ich Ihnen, wie gewünscht, den ausgefüllten Fragebogen zum Thema „Tiefe Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft“ zurück. Gleichzeitig möchte ich Ihnen heute erklären, warum ich den beiden vorangegangenen Anfragen zur Nachuntersuchung nicht nachgekommen bin, weil dieser Aspekt vielleicht auch in die Bewertung Ihrer Studie miteinfließen kann.

Die erste Thrombektomie am ... 19 wurde unter Lokalanästhesie vorgenommen. Während dieser Operation wurde mir mit den Worten „Jetzt setzt Ihnen Schwester ... den Katheter“ dieses Instrument mit einer Gefühllosigkeit und Gewalt eingesetzt, daß ich vollkommen geschockt war (der Anästhesist bemerkte sogleich die Veränderung, und ich fing an zu weinen, konnte allerdings nichts sagen). Kurz darauf mußte die Operation abgebrochen werden und unsere ... zur Welt gebracht werden.

Durch die weitere Operation und die Lokalisationen der Uniklinik konnte ich, nach vielem Hin und Her, ob ich nun Aufstehen durfte oder nicht, nach acht Tagen das erste Mal meine Tochter sehen. Damals gab es noch nicht die neue Kinderklinik und so wurde ich per Rollstuhl zur Kinderklinik gebracht. Der Aufzug war aber zu klein für den Rollstuhl und so fuhr ich im Stehen nach oben, mußte dort mit Kittel und Maske bekleidet und desinfiziert werden. Recht schwach auf den Beinen, der Kreislauf geschwächt durch das Pravidel, ich mußte ja wegen Marcumar abstillen (was für mich auch sehr schlimm war, hatte ich mich doch so auf das Stillen gefreut!), konnte ich gerade 1-2 Minuten vor meinem Kind stehen, bis ich fast umkippte. Mein Mann brachte mich zurück zum Rollstuhl.

Nach der Entlassung litt ich unter Wochenbett-Depressionen bis hin zur Ablehnung des Kindes, Schuldgefühlen, etc.. Als mir bei der Auflösung der av-Fistel im ... 19 geraten wurde, keine Kinder mehr zu bekommen, entschied ich mich dafür, nicht mehr mit der Heinrich-Heine-Uniklinik zusammenzuarbeiten.

Im ... 19 stellte ich fest, daß ich wieder schwanger war, und zog noch einmal den Rat der Gerinnungsambulanz ein. Anfang ... hatte ich wieder dieselben Symptome wie im ... 19 und begab mich ins Kreiskrankenhaus ..., wo man feststellte, daß die Heparindosierung zu gering eingestellt war. Die Depressionen nach der Operation und die Alpträume (immer wieder die Szene des Kathetersetzens) kamen wieder, denn plötzlich ist alles wieder da, was man verdrängt hat.

Mit der Geburt (lang und schwer, aber spontan) unserer Tochter ... war dann alles vergessen. Ich hatte keine Wochenbett-Depressionen und konnte fast ein ganzes Jahr stillen. Bei ... hatte ich das erste Mal das Gefühl „Mutterliebe“.

... hat sich glücklicherweise sehr gut entwickelt; sie ist noch etwas klein, aber geistig schon sehr weit. Trotzdem wird das Verhältnis zwischen ihr und mir wohl nie so sein wie zwischen ... und mir.

Als nun Ihre zwei Schreiben mich erreichten, wurde ich sehr an die Depressionen erinnert. Ich sprach mit meinem Hausarzt, Dr. ..., über die Notwendigkeit der Teilnahme an der Studie. Dr. ... hat mir damals in der depressiven Phase mit mehreren Therapiestunden geholfen. Da ich gesundheitlich auf der Höhe bin und so eine Untersuchung mit zwei Kleinkindern sehr stressig sein kann, gerade weil ich schon Wartezeiten von über zwei Stunden in der Gefäßambulanz gewohnt bin, werde ich also auch diesmal nicht an dem Nachsorgetermin teilnehmen.

Ich würde mich freuen, wenn Ihnen dieser psychologische Aspekt der Venenoperation in der Schwangerschaft bei Ihrer Studie geholfen hat und vielleicht bei einem ähnlichen Fall berücksichtigt wird.

Mit freundlichen Grüßen

**Anlage 4 - Fragebogen zur Erfassung der Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität**

1. Vor der Operation bin ich in ausreichendem Maße über Operationsablauf, Ziel und die erforderliche Nachbehandlung, sowie über therapeutische Alternativen informiert worden:

ja

nein Folgende Informationen habe ich vermißt:

---

---

---

2. Während des stationären Aufenthaltes habe ich mich gut betreut gefühlt

aus medizinischer Sicht:  ja  nein

aus „menschlicher“ Sicht:  ja  nein

3. Die notwendigen Nachbehandlungsmaßnahmen habe ich als belastend empfunden

Kompressionsstrumpfhose  ja  nein

Heparinspritzen  ja  nein

Marcumartherapie  ja  nein

4. Aufgrund der Operation oder der Marcumarbehandlung habe ich darauf verzichtet, mein Kind zu stillen:

ja  nein

Um Stillen zu können, habe ich statt Marcumar Heparin gespritzt:

ja  nein

5. Der im Rahmen des av-Fistel-Verschlusses notwendige erneute stationäre Aufenthalt war für mich problematisch (z.B. hinsichtlich Versorgung des Kindes, Trennung vom Kind, erneuter operativer Eingriff, etc.)

nein

ja, aus folgenden Gründen:

---

---

---

6. Haben Sie jetzt noch Beschwerden im operierten Bein?

- Schmerzen in Ruhe  ja  nein  
Schmerzen bereits bei leichter körperlicher Belastung  ja  nein  
Schmerzen nur unter schwerer körperlicher Belastung  ja  nein  
Ist das Bein oder der Fuß dicker als das andere Bein?  ja  nein  
Wenn ja, ist das Bein bereits morgens beim Aufstehen dicker?  ja  nein  
Oder tritt die Schwellung erst abends oder nach längerem Stehen auf?  ja  
 nein

Sonstige Beschwerden? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Mein Gesundheitszustand

- entspricht meinem Befinden vor Auftreten der Thrombose  ja  nein  
ist durch die Thrombose leicht beeinträchtigt worden  ja  nein  
ist durch die Thrombose erheblich beeinträchtigt worden  ja  nein

7. Die Erinnerung an das Auftreten der Thrombose und an die Operation

- macht mir nichts aus   
fällt mir sehr schwer  aus folgenden Gründen: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

8. Aufgrund der Thrombose bin ich keine weitere Schwangerschaft mehr eingegangen, obwohl noch ein Kinderwunsch bestand (bzw. werde voraussichtlich keine weitere eingehen)

ja

Ich bin das Risiko einer erneuten Schwangerschaft eingegangen (bzw. werde es voraussichtlich eingehen)

ja

Eine während der Schwangerschaft und im Wochenbett eventuell erforderliche Thrombosevorbeugung mit Heparinspritzen werde ich in Kauf nehmen?

ja  nein

9. Sonstige Anmerkungen

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(Bitte gegebenenfalls auch Rückseite benutzen.)

## Verzeichnis der Abkürzungen

AIF	= Amnioninfektionssyndrom
APCR	= Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C
aPTT	= aktivierte partielle Thromboplastinzeit
A.	= Arteria
ASRA	= Allel-spezifische Restriktionsenzym-Analyse
av-Fistel	= arterio-venöse Fistel
bds.	= beidseits
bzw.	= beziehungsweise
ca.	= circa
CTG	= Kardiotokographie
DD	= Differentialdiagnose(n)
d.h.	= das heißt
etc.	= et cetera
FKDS	= Farbkodierte Duplexsonographie
HMS	= Hyalines Membran-Syndrom
IE	= internationale Einheit(en)
INR	= International normalized ratio
ITN	= Intubationsnarkose
i.v.	= intravenös
k. l.	= keine Information(en) vorliegend
Lig.	= Ligamentum
LRR	= Lichtreflexionsrheographie
Max.	= Maximum
Min.	= Minimum
MTHFR	= Methylentetrahydrofolat-Reduktase
n	= Anzahl
o.B.	= ohne pathologischen Befund
Pat.	= Patientin
PEEP	= positiver endexpiratorischer Druck
PTS	= Postthrombotisches Syndrom

s.c.	= subkutan
SGA	= small for gestational age
Spm	= Schläge pro Minute
SS	= Schwangerschaft
SSW	= Schwangerschaftswoche
TPZ	= Thromboplastinzeit
TZ	= Thrombinzeit
u.a.	= unter anderem
V.	= Vena
V.a.	= Verdacht auf
VSD	= Ventrikelseptumdefekt
VVP	= Venenverschlußplethysmographie
WB	= Wochenbett
z.B.	= zum Beispiel
Z.n.	= Zustand nach



## Literaturverzeichnis

1. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA 1998; 279: 1094-9.
2. Augustin M, Zschocke I, Vanscheidt W, Schöpf E. Lebensqualität bei chronischer Veneninsuffizienz. Dt Ärztebl 1999; 96: A-1971-3.
3. Bahlmann F, Hofmann M, Meyer K, Schinzel H, Merz E, Trautmann K. Diagnostik und Therapie der tiefen Becken-Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft. Zentralbl Gynakol 2000; 122: 374-82.
4. Bergqvist A, Bergqvist D, Lindhagen A, Mätzsch T. Late symptoms after pregnancy-related deep vein thrombosis. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 338-41.
5. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64-7.
6. Blazek V. Medizinisch-technische Grundlagen der Licht-Reflexions-Rheographie. In: May R, Stemmer R (Hrsg.). Die Licht-Reflexions-Rheographie (LRR). Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, 1984.
7. Bokarewa MI, Bremme K, Blombäck M. Arg<sup>506</sup>-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. Br J Haematol 1996; 92: 473-8.
8. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 1997; 349: 759-62.
9. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998; 79: 1166-70.
10. Cockett FB, Thomas ML. The iliac compression syndrome. Br J Surg 1965; 52: 816-21.
11. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. N Engl J Med 1984; 311: 1525-8.
12. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in ATIII, protein C or protein S: study of 78 women. Thromb Haemost 1990; 63: 319-20.

13. Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CRM. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population. *Br J Haematol* 1997; 98: 353-5.
14. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-8.
15. Davis DD. An essay on the proximate cause of the disease called phlegmasia dolens. *Trans Roy Med Chir Soc* 1823; 12: 419.
16. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
17. de Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, Barbui T, Finazzi G, Bizzi B, Mannucci PM. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 799-800.
18. Diehm C, Stammler F, Amendt K. Die tiefe Venenthrombose. Diagnostik und Therapie. *Dt Ärztebl* 1997; 94: A-301-11.
19. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Jang H, Varner MW, Ward K. The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 883-6.
20. Dörrler J, von Hugo R, Theiß W, Maurer PC. Konservative und chirurgische Therapie der tiefen Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft und post partum. *Vasa [Suppl]* 1988; 23: 92-3.
21. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-30.
22. Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, Schneider B, Pabinger I, Lechner K, Kyrle PA. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80: 566-9.
23. Finazzi G, Barbui T. Different incidence of venous thrombosis in patients with inherited deficiencies of antithrombin III, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1994; 71: 15-8.

24. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 570-3.
25. Fogarty TJ, Wood JA, Krippaehne WW, Dennis DL. Management of iliofemoral venous thrombosis in the antepartum state. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 128: 546-50.
26. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJH, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LP, Rozen R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
27. Fruhwirth J, Gutschi S, Amann W, Luschin-Ebengreuth G, Uggowitz M. Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der schwangerschaftsassozierten Beckenvenenthrombose. *Z Geburtsh Neonatol* 1997; 201: 91-4.
28. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-80.
29. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Büller HR, Lensing A. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67: 519-20.
30. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61: 197-203.
31. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, Di Minno G. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1324-8.
32. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine. *N Engl J Med* 2000; 342: 424-5.
33. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258-65.
34. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82: 1989-93.
35. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3.

36. Hach W. Beurteilung und Therapie des postthrombotischen Syndroms. *Herz* 1989; 14: 287-97.
37. Hallak M, Senderowicz J, Cassel A, Shapira C, Aghai E, Auslender R, Abramovici H. Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 889-93.
38. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L, Wolf H. Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993; 23: 314-20.
39. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 1512-6.
40. Heinrich F. Venenthrombosen und Lungenembolien in der Schwangerschaft und im Wochenbett. *Med Welt* 2000; 51: Suppl. 1: 1-32.
41. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 210-3.
42. Hillarp A, Dahlbäck B, Zöller B. Activated protein C resistance: from phenotype to genotype and clinical practice. *Blood Rev* 1995; 9: 201-12.
43. Hillarp A, Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 990-2.
44. Hirsch DR, Mikkola KM, Marks PW, Fox EA, Dorfman DM, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden. *Am Heart J* 1996; 131: 1145-8.
45. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 239-43.
46. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81: 527-31.
47. Kluijtmans LAJ, den Heijer M, Reitsma PH, Heil SG, Blom HJ, Rosendaal FR. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79: 254-8.

48. Kniemeyer HW, Merckle R, Stühmeier K, Sandmann W. Chirurgische Therapie der akuten und embolisierenden tiefen Beinvenenthrombose – Indikation, Technisches Prinzip, Ergebnisse. *Klin Wochenschr* 1990; 68: 1208-16.
49. Kniemeyer HW, Sandmann W. Chirurgische Therapie der tiefen Venenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett. *Gynäkologe* 1990; 23: 91-6.
50. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993; 342: 1503-6.
51. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
52. Lensing AW, Levi MM, Buller HR, Prandoni P, Vigo M, Agnelli G, Lupatelli L, Huisman MV, ten Cate JW. Diagnosis of deep-vein thrombosis using an objective Doppler method. *Ann Intern Med* 1990; 113: 9-13.
53. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G, Krekt J, Wouter ten Cate J, Huisman MV, Buller HR. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5.
54. Leroyer C, Mercier B, Oger E, Chenu E, Abgrall JF, Férec C, Mottier D. Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients. *Thromb Haemost* 1998; 80: 49-51.
55. Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D, Hallböök T. Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 348-52.
56. Lindhoff-Last E, Sohn C, Ehrly AM, Bauersachs RM. Aktuelles Management der Thromboembolie in Schwangerschaft und Wochenbett. *Zentralbl Gynakol* 2000; 122: 4-17.
57. Lindoff C, Lecander I, Astedt B. Fibrinolytic components in individual consecutive plasma samples during normal pregnancy. *Fibrinolysis* 1993; 7: 190-4.
58. Lockwood CJ. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 754-65.

59. Macklon NS, Greer IA, Bowman AW. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 191-7.
60. Macklon NS, Greer IA. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 198-200.
61. Margaglione M, D'Andrea G, d'Addeda M, Giuliani N, Cappucci G, Iannaccone L, Vecchione G, Grandone E, Brancaccio V, Di Minno G. The methylenetetrahydrofolate reductase TT677 genotype is associated with venous thrombosis independently of the coexistence of the FV Leiden and the prothrombin A20210 mutation. *Thromb Haemost* 1998; 79: 907-11.
62. May R, Thurner J. Ein Gefäßsporn in der V. iliaca comm. sin. als Ursache der überwiegend linksseitigen Beckenvenenthrombose. *Z Kreisl* 1956; 45: 912-22.
63. McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 565-9.
64. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1183-8.
65. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 756-66.
66. Miletich J, Sherman L, Broze GJr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987; 317: 991-6.
67. Mogensen K, Skibsted L, Wadt J, Nissen F. Thrombectomy of acute iliofemoral venous thrombosis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 50-4.
68. Nelson-Piercy C. Hazards of heparin: allergy, heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 489-509.
69. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 742-8.

70. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 625-9.
71. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703.
72. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995; 332: 912-7.
73. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73
74. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995; 85: 1504-1508.
75. Rutherford RB. Pathogenesis and pathophysiology of the post-thrombotic syndrome: clinical implications. *Sem Vasc Surg* 1996; 9: 21-5.
76. Rutherford S, Montoro M, McGehee W, Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11-year review. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: Suppl: 286. abstract.
77. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, Brenner B, Dulitzky M, Nielsen JD, Boda Z, Turi S, Mac Gillavry MR, Hamulyák K, Theunissen IM, Hunt BJ, Büller HR. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 668-72.
78. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984; 64: 1297-300.
79. Stiegler H. Fibrinolyse und Thrombektomie in der Schwangerschaft. In: Hach-Wunderle V, Loch E (Hrsg.). *Hormoneller Zyklus, Schwangerschaft und Thrombose*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998: 51-62.
80. Svensson FJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 517-22.

81. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87: 106-12.
82. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995; 73: 87-93.
83. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108-14.
84. Törngren S, Hjertberg R, Rosfors S, Bremme K, Eriksson M, Swedenborg J. The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 31-6.
85. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56.022 women. *Int J Gynaecol Obstet* 1983; 21: 327-31.
86. Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. In: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt: Staatsdruckerei, 1856.
87. Walker ID. Thrombophilia in pregnancy. *J Clin Pathol* 2000; 53: 573-80.
88. Wienert V. Die LRR und andere photoplethysmographische Systeme. In: May R, Stemmer R (Hrsg.). *Die Licht-Reflexions-Rheographie (LRR)*. Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, 1984.
89. Winkler UH. Diagnose und Management thromboembolischer Erkrankungen während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. *Gynäkologe* 1997; 30: 712-19.
90. Zöller B, Holm J, Svensson P, Dahlbäck B. Elevated levels of prothrombin activation fragment 1+2 in plasma from patients with heterozygous Arg506 to Gln mutation in the factor V gene (APC-resistance) and/or inherited protein S deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75: 270-4.



## **Danksagung**

Für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, selbständiges wissenschaftliches Denken und Arbeiten zu erlernen, danke ich Herrn Professor Dr. med. M. W. Beckmann, Direktor der Frauenklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Mein besonderer Dank gilt seinem nicht nachlassenden Interesse und seinem aktiven Rat, mit welchem er den Fortgang der Arbeit in allen Stadien begleitet und unterstützt hat.

Gleichfalls danke ich Frau Dr. med. A. Gerhardt, Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, und Herrn Dr. med. M. Pillny, Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die mir bei der praktischen Durchführung der hämostaseologischen und gefäßchirurgischen Untersuchungen sowie bei der Auswertung der Ergebnisse behilflich waren. Herrn Dr. med. R. B. Zotz, Oberarzt des Institutes für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, danke ich für seine Beratung in mathematisch-statistischen Fragen.

Abschließend möchte ich meinen Dank an alle die Patientinnen aussprechen, welche durch ihre Teilnahme an den durchgeführten Untersuchungen die Verwirklichung dieser Arbeit ermöglicht haben.



## **Anja Sabine Struve**

### **Lebenslauf**

Geboren: am 02. August 1972 in Hannover  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Eltern: Dr. Tilman Struve, Universitätsprofessor  
Sibylle Struve, geb. Lauer, Oberstudienrätin

#### **Schulbildung**

1979 – 1983 Grundschule Kemnat (Kreis Esslingen)  
1983 – 1986 Ev. Heidehof-Gymnasium Stuttgart  
1986 – 1989 Theodor-Fliedner-Gymnasium, Düsseldorf-Kaiserswerth  
1989 – 1990 Austauschschülerin in Austin, Texas / USA  
1990 – 1992 Theodor-Fliedner-Gymnasium, Düsseldorf-Kaiserswerth  
Abitur im Juni 1992

#### **Studium**

Okt. 1992 – Juni 2000 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf  
März 1995 Physikum  
März 1996 1. Staatsexamen  
März 1999 2. Staatsexamen  
April 1999 bis März 2000 Praktisches Jahr am Klinikum Krefeld  
Wahlfach: Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Juni 2000 3. Staatsexamen

#### **Berufstätigkeit**

seit Nov. 2000 Tätigkeit als Ärztin im Praktikum am Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



**Becken-Beinvenenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett**  
**Assoziation mit hereditären Risikofaktoren der Thrombophilie**  
**Stellenwert der venösen Thrombektomie**

Anja Sabine Struve

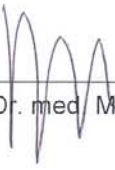
**Hintergrund:** Thromboembolische Erkrankungen gehören zu den führenden Ursachen mütterlicher Morbidität und Mortalität. Somit sind sowohl eine risikoadaptierte Prophylaxe als auch eine adäquate Behandlung von hoher klinischer Relevanz. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, (1) die Bedeutung hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie in der Pathogenese schwangerschafts-assoziiierter venöser Thromboembolien (VTE) zu untersuchen sowie (2) den Stellenwert der venösen Thrombektomie in der Behandlung dieser zu evaluieren.

**Methoden:** In einem Kollektiv von 70 Patientinnen, welche zwischen dem 01.01.1982 und dem 31.12.1997 bei tiefer Becken-Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft (SS, n=43) oder im Wochenbett (WB, n=27) mittels venöser Thrombektomie und temporärer av-Fistel-Anlage behandelt worden waren, wurden Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf rekonstruiert. Weiterhin wurden hämostaseologische und molekulargenetische Untersuchungen auf das Vorliegen hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie durchgeführt und unter Einbeziehung von 269 altersentsprechenden weiblichen Kontrollpersonen die mit den jeweiligen Risikodeterminanten assoziierten relativen Risiken für das Auftreten einer VTE in SS und WB berechnet. Außerdem wurde mittels klinischer und funktioneller Untersuchung ein aktueller venöser Gefäßstatus erhoben.

**Ergebnisse:** (1) Die Prävalenz der Faktor V-Leiden-Mutation (FVL) betrug 39,7% bei den Patientinnen gegenüber 7,4% bei den Kontrollpersonen [relatives Risiko für das Auftreten einer VTE 8,2 (95%-Konfidenzintervall 4,1-16,4) p=0,001], die der Prothrombin-Mutation (G20210A, PT) 17,2% gegenüber 1,9% [relatives Risiko 10,8 (95%-Konfidenzintervall 3,5-32,8) p=0,001]. Bei 6,9% der Patientinnen lagen sowohl eine FVL- als auch eine PT-Mutation vor, hingegen fand sich dieser Kombinationsdefekt bei keiner Kontrollperson (geschätztes relatives Risiko 53,8). In einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse konnte sowohl für die FVL- als auch für die PT-Mutation die Unabhängigkeit von anderen Risikodeterminanten gezeigt werden. (2) Bei je 3% der Patientinnen waren während oder nach der Thrombektomie non-fatale Lungenembolien aufgetreten. 90,8% der erfolgreich operierten Patientinnen waren mit freien venösen Abflußverhältnissen entlassen worden. 54,3% dieser konnten im Mittel 60,8 Monate postoperativ nachuntersucht werden. Hier zeigten sich bei 88,1% der operierten Extremitäten freie venöse Abflußverhältnisse. Weiterhin ergab sich bei 45,2% kein Anhalt für ein Postthrombotisches Syndrom (PTS). Bei 35,7% fanden sich Zeichen eines leichten, bei 14,3% eines mittelgradigen und bei 4,8% eines schweren PTS.

**Schlussfolgerungen:** (1) Sowohl die FVL- als auch die PT-Mutation sind, unabhängig voneinander, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer VTE in SS und WB assoziiert. Bei kombinierter FVL- und PT-Mutation steigt dieses Risiko überproportional an. Somit bietet die Untersuchung auf das Vorliegen hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie einen möglichen Ansatz zur frühzeitigen Erfassung gefährdeter Frauen. (2) Insbesondere angesichts der guten Spätergebnisse stellt die venöse Thrombektomie eine Alternative in der Behandlung tiefer Becken-Beinvenenthrombosen in SS und WB dar. Aufgrund der allgemeinen und speziellen Operationsrisiken sowie möglicher Schwangerschaftskomplikationen sollte die Indikation jedoch nur nach kritischer Abwägung der Risiken gestellt werden. Voraussetzung für einen erfolgreichen perioperativen Verlauf ist die interdisziplinäre Betreuung durch Gefäßchirurgen, Hämostaseologen und Gynäkologen sowie die Bereitschaft neonatologisch erfahrener Pädiater.

genehmigt:

  
Prof. Dr. med. M.W. Beckmann