

Aus der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Hubert Schelzig

Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose während Schwangerschaft und
Wochenbett: Langzeitergebnisse nach operativer Thrombektomie und
temporärer a.v.-Fistelanlage
- unter besonderer Berücksichtigung thrombophiler Risikofaktoren
Retrospektive Single Centerstudie

Dissertation

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

vorgelegt von
You Li
2017

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

gez.:

Dekan: Herr Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Dr. h.c. W. Sandmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Markus Fleisch

INHALTVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG

I.	EINLEITUNG	1
1.	DEFINITION UND MOTIVATION	1
2.	AKTUELLER WISSENSTAND	2
a.	<i>Thrombophile Risikofaktoren für Frauen in der Schwangerschaft und im Wochenbett (peripartus)...</i>	<i>2</i>
b.	<i>Bedeutung der SSS-assoziierten tiefen Beinvenenthrombose heutzutage</i>	<i>6</i>
3.	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	6
II.	PATIENTINNEN UND METHODE	9
1.	PATIENTINNENKOLLEKTIVE	9
a.	<i>Altersverteilung</i>	<i>9</i>
b.	<i>Begleiterkrankungen, Vorgeschichte</i>	<i>9</i>
c.	<i>Graviditätsanamnese</i>	<i>10</i>
d.	<i>Risikofaktoren</i>	<i>10</i>
2.	DOKUMENTATION DER KRANKENGESCHICHTE	15
a.	<i>Zeitpunkt der Thrombose</i>	<i>15</i>
b.	<i>Lokalisation der Thrombose</i>	<i>16</i>
c.	<i>Symptome der Thrombose</i>	<i>21</i>
d.	<i>Diagnostische und therapeutische Maßnahmen</i>	<i>22</i>
e.	<i>Postoperativer Verlauf</i>	<i>27</i>
f.	<i>Hämostaseologische Untersuchung</i>	<i>35</i>
3.	STUDIENVERLAUF	37
a.	<i>Untersuchungsaufbau</i>	<i>37</i>
b.	<i>Erfassen des peri- und postoperativen SSS-verlauf bei SSS-Thrombose</i>	<i>38</i>
c.	<i>Gefäßchirurgische Untersuchung</i>	<i>38</i>
d.	<i>Fragebögen über aktuell subjektives Befinden und zwischenzeitliche Komplikationen zur Bewertung der Auswirkungen einer SSS- bzw. WB-Thrombose auf die Lebensqualität</i>	<i>42</i>
III.	ERGEBNISSE	44
1.	ANAMNESTISCHE BESONDERHEITEN: ERNEUTE VTE/ SS UND DEREN VERLAUF	44
2.	GEFÄßCHIRURGISCHE UNTERSUCHUNG	45
a.	<i>Anamnestische Ergebnisse</i>	<i>45</i>
b.	<i>klinische Untersuchungsergebnisse</i>	<i>46</i>
c.	<i>funktionelle Untersuchungsergebnisse</i>	<i>47</i>
d.	<i>Klassifikation der postthrombotischen Spätschäden</i>	<i>51</i>
3.	ERGEBNISSE DER HÄMOSTASEOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG IN BEZUG AUF DIE RISIKOFAKTOREN DER THROMBOPHILIE	53
4.	AUSWIRKUNGEN EINER SSS- BZW. WB-THROMBOSE AUF DIE LEBENSQUALITÄT	54
a.	<i>Phase der operativen Therapie</i>	<i>55</i>
b.	<i>Phase der Nachbehandlung</i>	<i>55</i>
c.	<i>Gegenwärtiger Zustand nach subjektiver Empfindung</i>	<i>56</i>
IV.	DISKUSSION	58
1.	DIE BEDEUTUNG VON SS-ASSOZIIERTEM VTE UND DIE ENTWICKELUNG DER INZIDENZ	58
2.	BEDEUTUNG DER RISIKOFAKTOREN BEI SSS-ASSOZIIERTER VTE	59
a.	<i>Bedeutung der physiologischen temporären Risikofaktoren</i>	<i>59</i>
b.	<i>Zeitpunkte der Thrombose</i>	<i>60</i>
c.	<i>anatomische Verteilung der Thrombose-Lokalisation</i>	<i>61</i>
d.	<i>Risikodeterminanten der expositionellen Art</i>	<i>65</i>
e.	<i>hereditäre nicht-modifizierbare RF</i>	<i>68</i>
3.	BEDEUTUNG DER DIAGNOSTISCHEN METHODEN FÜR SSS-ASSOZIIERTER TVT	77
4.	FOLGEN DER TVT	78
a.	<i>Rezidiv der TVT</i>	<i>78</i>
b.	<i>PTS</i>	<i>80</i>
c.	<i>Ulcus, ein schwerwiegendes PTS</i>	<i>83</i>
d.	<i>PTS-Entwicklung in der eigenen Studie</i>	<i>84</i>

5.	ÜBERLEGUNG ZUM THERAPIEMANAGEMENT	86
a.	<i>Konservative Therapie</i>	86
b.	<i>Kombinationstherapie mit operativer Option</i>	87
V.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	97
	ANHÄNGE	99
1.	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	100
2.	ANSCHREIBEN AN DIE PATIENTINNEN	103
3.	FRAGEBÖGEN.....	104
4.	DATENERHEBUNGSBÖGEN	113
5.	LITERATURVERZEICHNIS.....	118
	DANKSAGUNG	136
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	137

Zusammenfassung:

Einleitung:

Schwangere und Wöchnerinnen haben ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien. Der häufigste Grund für mütterliche Sterblichkeit ist die Lungenembolie. Bei zusätzlicher Thrombophilie (Faktor V Leiden, Prothrombin Mutation) ist das Risiko, eine TVT zu entwickeln, um bis zu 100fach gegenüber Nichtschwangeren erhöht. Eine ideale Behandlung bedeutet eine vollständige Wiederherstellung des tiefen Venensystems, eine Ausschaltung der embolischen Quelle, möglichst mit Erhaltung der Klappenfunktion und eine verbesserte Folge-Prävention. Fibrinolyse kommt in der Schwangerschaft nicht in Betracht. Die Antikoagulation kann die Lungenembolie, aber nicht die thrombotischen Spätschäden verhindern. Nur die chirurgische Thrombektomie in Verbindung mit temporärer arteriovenöser Fistel kann die oben genannten Ziele erreichen, dennoch ist diese nicht allgemein akzeptiert.

Methode:

Zwischen 1996-2007 wurden 68 Frauen (51 Schwangere, 17 im Wochenbett) mit TVT operiert und eine arteriovenöse Fistel (AVF) passager für 3-6 Monate angelegt. Die allgemeinen Risikofaktoren, Symptome und klinische Befunde wurden prospektiv begleitend und in einer Nachuntersuchung evaluiert. Die Ergebnisse wurden mit einer früheren Studie aus unserer Klinik an 89 Schwangeren/Wöchnerin (J Vas Surg, 2003) verglichen.

Ergebnisse:

Perioperative Letalität oder pulmonale Embolien lag bei 0%. In 12 Fällen musste eine Simultanoperation (Geburt und Thrombektomie) durchgeführt werden, 11 davon in unserer Klinik. Ein postnataler Kindestod ist nur einmal und nicht operationsbedingt aufgetreten. Bei 25 (25 der 65 Thrombektomie-Operationen mit a.-v.-Fistelanlage in unsere Klinik $\approx 38,5\%$) Patientinnen kam es zu einer Rethrombose, überwiegend bei Patientinnen mit Thrombophilie, wobei in 19 Fällen erfolgreich eine Revisionsoperation durchgeführt wurde. Nach einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von 84, 6 Monaten hatten 46 von 59 (78%) untersuchten Patientinnen kein postthrombotisches Syndrom (PTS) und alle hatten kein Ulcus. Bei 51 (86,5%) Patientinnen war die originäre Strombahn vollständig rekanalisiert, wobei 34 Patientinnen davon ($34/51 \approx 67\%$) eine regelrechte Klappenfunktion hatten.

Diskussion:

Die Ergebnisse von 2003 werden hiermit nochmals bestätigt, dass in erfahrenen Händen die venöse Thrombektomie eine sichere Methode ist, um eine Lungenembolie und ein postthrombotisches Syndrom bei Schwangeren zu verhindern. Die Häufigkeit des PTS ist deutlich niedriger als in den veröffentlichten Daten nach der alleinigen Behandlung mit Antikoagulantien.

I. Einleitung

1. Definition und Motivation

Bei der akuten tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Leit- und Muskelvenen durch Blutgerinnsel (Thrombus), die zum appositionellen Wachstum und zur Embolisation in die Lunge neigen. Im Langzeitverlauf besteht ein erhebliches Risiko für Rezidivthrombosen, Klappeninsuffizienz der tiefen Venen und pulmonale Hypertonie nach stattgehabter Lungenembolie. Die Manifestation einer TVT bedeutet also erhebliche Komplikationen, sowohl in der Akutphase als auch im Langzeitverlauf.

In den Industrieländern sind venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) die wichtigste schwangerschaftsassozierte Todesursache (Struve 2001). Inzidenz von SS-assoziierten VTE¹ wird auf 0,76-1,72 pro 1000 Schwangere geschätzt. Das ist um ein vierfach höheres Risiko als bei der nicht von der Schwangerschaft betroffenen Population (Greer June 2003). Maternale thromboembolische Ereignisse beinhalten oberflächliche und tiefe Thrombosen, Lungenembolie und Ovarialvenenthrombosen. Aufgrund des potentiell letalen Ausgangs stellt die Lungenarterienembolie zunächst die größte Bedrohung dar. Obwohl das VTE-Risiko insgesamt nur etwa 0,2% beträgt (Andersen, Steffensen et al. 1998; Heit, Kobbervig et al. 2005) und das Risiko einer tödlichen LE bei ca. 0,002% (Franks, Atrash et al. 1990; Berg, Atrash et al. 1996) liegt, ist die darauf folgende Konsequenz nicht minder schwer. Allein in der Allgemeinbevölkerung sind bereits 30% der scheinbar isolierten Lungenembolien mit einer stummen tiefen venösen Thrombose vergesellschaftet. Das Übersehen einer vorhandenen TVT oder VTE bedeutet nicht nur ein hohes Risiko für mütterlich und kindliche Mortalität, sondern in 50% der Fälle besteht ein erhöhtes Risiko für maternale Morbidität, Progredienz der TVT, rezidivierende Lungenembolien und langfristig Schädigungen im Sinne eines PTS (Diehm, Stammler et al. 1997; Winkler 1997; Kearon 2003; White 2003).

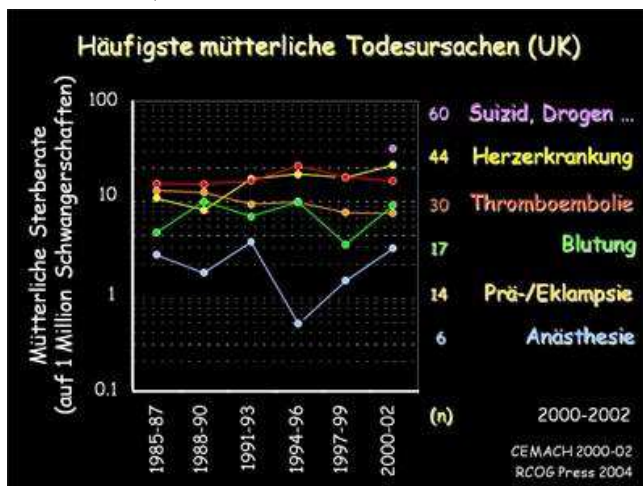


Abb. I.1 Häufigste mütterlich Todesursachen (UK); (CEMACH 2000-02; RCOG Press 2004) VTE war in den Jahren 1985~2002 mit einem relativ konstanten Verlauf immer einer der beiden bedeutsamen Verursacher für maternale Mortalität zu nennen.

Bei der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose erfolgt eine venenklappen-erhaltende spontane Auflösung von Thromben nur in wenigen Fällen. Im weiteren Verlauf kommt es

¹ In der gegenwärtigen Literatur existieren in Abhängigkeit von der Auswahl der Studienkollektive, dem Zeitraum der Datenerhebung, der Definition der Venenthrombose (mit Ein- /Ausschluss von Thrombophlebitiden) und von der Untersuchungsmethode stark Unterschiede bezüglich der Inzidenz (Heinrich 2000).

teilweise zu einer bindegewebigen Organisation überwiegend mit Rekanalisation bzw. Kollateralbildung und irreversibler Schädigung der Klappen. Pathophysiologisch bestehende persistierende Abflussbehinderung des venösen Blutes durch verbliebene Obstruktion der betreffenden Venenabschnitte, Insuffizienz des Klappenapparates und die venöse Hypertonie unterhalten sich selbst. Durch diesen *circulus vitiosus* resultiert eine dynamisch-venöse Hypertonie mit erhöhtem Blutvolumen in den Beinen, welche auch zu lokalen entzündlichen Vorgängen und umschriebenen Thrombosierungen im Bereich entscheidender Kollateralgefäße führt (Salzmann and al. 2008). Daher ist die Entwicklung einer chronischen venösen Insuffizienz (mit sukzessiver Ausbildung eines schweren PTS) nach Jahren relativ häufig und gefürchtet (Hach-Wunderle 2005).

Klinisch kann das postthrombotische Syndrom (PTS) als Folgezustand nach einer TVT zusammengefasst werden. Dies umfasst eine diskrete Schwellungsneigung ohne subjektive Beeinträchtigung, persistierende Ödembildung durch Schädigung der Venenklappen mit venöser Insuffizienz, nächtliche Wadenkrämpfe („*restless legs*“) bis hin zu schwersten trophischen Störungen (wie Dermatoliposklerose, arthrogenes Stauungssyndrom) mit rezidivierendem u./o. therapieresistentem Ulcus cruris. (Hach 1989). Die Chronifizierung der Beschwerden hat erheblich psychische, physische und sozioökonomische Folgen für die noch relativen jungen Patientinnen. Die Lebensqualität ist stark durch chronische Beschwerden beeinträchtigt; der Alltag und damit verbundene Sozialleben sind durch die körperlichen Beschwerden, die erforderlichen Behandlungsmaßnahmen (wie Notwendigkeit der permanenten Kompressionstherapie) und den Schweregrad des postthrombotischen Syndroms stark beeinträchtigt (Augustin, Zschocke et al. 1999).

Die korrekt gestellte Diagnose und damit verbundene frühzeitige Therapie einer SS-assoziierten TVT kann die unmittelbaren, kurzfristigen und sogar die langfristigen Risiken für Mütter und Kinder reduzieren. Es gelten folgende Risikofaktoren für eine SS-TVT (Barritt and Jordan 1960; Brandjes, Buller et al. 1997; Prandoni, Lensing et al. 2004):

1. transient physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft
2. Triggerfaktoren (Operation, Immobilisation, Infektionen, Hyperemesis)
3. Erworbene Risikofaktoren (Adipositas, Rauchen, Varikosis, >35 LJ.)
4. angeborene Thromboseneigung

2. Aktueller Wissenstand

a. Thrombophile Risikofaktoren für Frauen in der Schwangerschaft und im Wochenbett (peripartus)

Die venöse Thrombose entsteht nach Rosendaal durch ein multifaktorielles Geschehen aus dem Zusammenspiel von verschiedenen genetischen und erworbenen Risikofaktoren (Rosendaal 1999; Struve 2001). Hierbei spielt Thrombophilie und die Neigung zu Thrombosen durch Veränderungen des Hämostasesystems eng mit den Faktoren der Virchow'schen Trias zusammen: Hyperkoagulabilität, venöse Stase und Gefäßwandschädigung (von Virchow 1856). Für das Risiko einer rezidivierenden VTE nach dem Absetzen der Antikoagulation ist auch von entscheidender Bedeutung, ob das initiale Ereignis mit einem vorübergehenden oder persistierenden Risikofaktor assoziiert war (Kearon, Ginsberg et al. 2003).

Der physiologische thrombophile Zustand während der SS

Im Rahmen der physiologischen Adaptation des mütterlichen Organismus an die schwangerschafts-spezifischen Anforderungen kommt es zur Umänderung innerhalb des physiologisch bestehenden Hämostasesystems (Struve 2001). Diese prokoagulatorische Veränderung bewirkt ein 5- bis 6-fach erhöhtes Risiko für ein VTE bei den Schwangeren und Wöchnerinnen gegenüber gleichaltrigen nicht-graviden Frauen (Kierkegaard 1983; Treffers, Huidekoper et al. 1983), insbesondere in der Zeit des Wochenbetts kann es bis zu 14,1-fach erhöht sein (McColl, Ramsay et al. 1997; McColl, Walker et al. 1999).

Bereits ab I. Trimenon treten schon prokoagulatorische Veränderungen zur Verhinderung von Blutungskomplikation während der Schwangerschaft und der Geburt auf. Bis zur 8. Woche post partum gehören hierzu sowohl eine erworbene Hyperkoagulabilität, eine steigende Fibrinproduktion, als auch eine sinkende fibrinolytische Aktivität parallel hinzu:

- Zunahme des prokoagulatorischen Potentials:
 - a. Aktivitätsanstieg der Gerinnungsfaktoren I, V, VII und VIII (IX,X,XII)
 - b. Aktivitätsanstieg des von-Willebrandt-Faktor
 - c. Erhöhte Thrombozytenadhäsivität und –aggregabilität
 - d. Erhöhung der Mikropartikel
- Abnahme des Inhibitorenpotentials:
 - a. Gesunkene Plasmaspiegel des gesamten Protein S, insbesondere den von freiem Protein S (Kofaktor von Protein C): Aktivität von Protein S ist stark abgefallen (vermehrte Bindung von Protein S durch erhöhten C4b-Spiegel) (Cave: Protein C bleibt unverändert) (Clark, Brennand et al. 1998).
 - b. Abfall der Aktivität von Antithrombin
 - c. Tendenziell steigende erworbene APC-Resistenz bei etwa 40% der Schwangeren (Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C-- dem endogenen Inhibitor des Gerinnungssystems). (s. o. erhöhte Faktor V-,VII- und erniedrigten Protein S-Spiegeln in der SS) (Clark, Brennand et al. 1998).
- Abnahme der Fibrinolysekapazität:
 - Hemmung der Fibrinolyse durch erhöhte Konzentrationen von Plasminogen-aktivator-Inhibitor PAI-1 und PAI-2. (PAI-2 wird nur in der Plazenta gebildet und daher nur während der SS im Blut nachweisbar.) (Lindoff, Lecander et al. 1993; Greer 1994; Kjellberg, Andersson et al. 1999; Struve 2001)
 - a. TAFI-Erhöhung (Plättchenaktivierung)
 - b. Erniedrigte t-PA

Ansonsten sind auch Anstiege von verschiedenen Aktivierungsmarkern anzumerken, z. B. D-Dimere (Cave bei der Thrombosedagnostik), Thrombin-Antithrombin-Komplexe (TAT) und lösliches Fibrin.

Eine erhöhte venöse Stase wird physiologisch in der Schwangerschaft hormonell und mechanisch begünstigt durch:

- verminderte Mobilität der Schwangeren
- erhöhte venöse Kapazität durch hormonellen Einfluss
- verminderter Venentonus unter dem Einfluss von Progesteron
- reduzierter venöser Rückfluss: zunehmende lokale Kompression der retroperitonealen Gefäße, insbesondere der Beckenvenen und der V. cava inferior durch den sich vergrößernden Uterus (Kniemeyer, Merckle et al. 1990)

Sonographisch kann eine Verlangsamung des venösen Blutflusses um bis zu 50%, beginnend in der 25. bis 29. SSW, nachgewiesen werden. Das Maximum wird in der 36. SSW erreicht (Macklon, Greer et al. 1997). Diese Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit entsteht durch die nicht mehr ausreichende, kompensatorische Zunahme des zirkulierenden Gesamtblutvolumens bei fortschreitender Erweiterung der proximalen tiefen Beinvenen (V. femoralis communis, V. femoralis superficialis, V. poplitea) unter hormonellem Einfluss. Am errechneten Entbindungstermin ist sie im Vergleich zur Frühschwangerschaft um mehr als 60% vermindert (Struve 2001). Diese relative Stase des Blutes nähert sich erst sechs Wochen post partum wieder den normalen venösen Flussraten einer gesunden nichtschwangeren Frau an (Macklon and Greer 1997).

In Anbindung zur Virchow'schen Trias entstehen während der SS möglicherweise bereits schon kleine Endothelschäden durch z. B. eine ausgeprägte Vasodilatation. Während des Geburtsvorgangs kann das extrinsische Gerinnungssystem auch wieder durch Endothelschäden an den Beckengefäßen aktiviert werden. Zuletzt insbesondere im Rahmen einer operativen Entbindung ist es als Traumatisierung des Weichteilgewebes durch *Forceps* oder *Sectio* unvermeidlich (Lindhoff-Last, Sohn et al. 2000; Struve 2001).

Hierbei beteiligt sind auch die für das individuelle Profil ausschlaggebenden und durch den Einfluss der SS getriggerten Risikofaktoren:

- angeborene Dispositionen
 - a. Mutationen: Faktor V-Leiden, Prothrombin-Mutation, MTHFR (nur als prädisponierender Faktor für Hyperhomocysteinämie bedeutsam), noch als unklar geltender 4G/5G-Polymorphismus des PAI-I Gen (meist in Kombination mit anderen Risiken; Genotyp 4G/4G, 4G/5G), Plättchenglykoprotein Ia C807T Gen Polymorphismus (Thrombozyten-rezeptoren)
 - b. Mangel u./o. Defektzustand: Protein C, Protein S, ATIII, Faktor XII (unklar), Heparin-Kofaktor II (unklar), tPA
 - c. Dysfunktionelle Gerinnungsproteine: Hypo- und Dysfibrinogenämie, Thrombomodulin-Dysfunktion/-mutation (unklar)
 - d. Stoffwechselprodukt betreffende Syndrome (auch erworben möglich) wie Hyperhomocysteinämie
 - e. Erhöhte Konzentration und Aktivität (angeboren u./o. erworben): Faktor II, VII, VIII:C (>180%), IX, X, XI (>110%), von Willebrand-Faktor, TAFI, Lipoprotein (a), PAI
- Internistische Krankheiten
- Erworbene Disposition: Lebensalter² > 35 Jahre, Adipositas, Multiparität (≥4 Gravidität)
- Positive Eigen- und Familien-Anamnese ohne bekannte Defekte

In Ergänzung werden in Tabelle I.1 die besonderen Kriterien für eine Risikoklassifikation (niedriges, mittleres und hohes VTE-Risiko) in der SS dargestellt und die nachfolgende Tabelle I.2 zeigt Faktoren, die über die in Tabelle I.1 aufgeführten Faktoren das spezifische Risiko thromboembolischer Ereignisse in der SS und dem WB zusätzlich erhöhen.

² Schwangere über 35 haben die doppelte Inzidenz im Vergleich zu Jüngeren.

Tabelle I.1 Beispielhafte Risikogruppen (abgeleitet nach ACCP 2004 (Geerts, Pineo et al. 2004))

	Risikokonstellation in der Schwangerschaft
Niedriges VTE-Risiko	• Schwangere mit familiärer Thromboseanamnese ^a • Schwangere mit thrombophilen Faktoren ohne eigene oder familiäre Thromboseanamnese ^a
Mittleres VTE-Risiko	• Schwangere mit Thrombose in der Eigenanamnese ohne hereditäres thrombophiles Risiko ^a • Schwangere mit wiederholten Spontanaborten oder schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom und Thrombophilie (angeboren, erworben) ohne Thrombose in der Eigenanamnese ^a • Schwangere mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation in der Eigenanamnese ^a Schwangere mit niedrigem Risiko und zusätzlichen Risikofaktoren (Adipositas, Präeklampsie, Infektion, Bettlägerigkeit)
Hohes VTE-Risiko	• Schwangere mit wiederholter Thrombose in der Eigenanamnese ^a • Schwangere mit homozygoter Faktor V Leiden-Mutation oder kombinierten thrombophilen Faktoren und einer Thrombose in der Eigenanamnese ^a

^aRisikokategorien für Thrombophilien bei Schwangeren (Heilmann L, Rath W et al. 2001)

Tabelle I.2: Risikofaktoren für VTE in Schwangerschaft und Wochenbett^a

Präexistente Risikofaktoren	Neu auftretende oder transiente Risikofaktoren^b
Alter > 35 Jahren	Hyperemesis
Multiparität (>4 Geburten)	Dehydratation
Paraplegie	Ovariellles Überstimulations-Syndrom
Sichelzellanämie	Immobilität (> 4 Tage) vor/nach der Geburt ^{b,c}
Chronisch-entzündliche Erkrankungen	Präeklampsie
Angeborene maternale Herzfehler	Großer Blutverlust
Z.n. Herzklappenersatz	Protrahierte Geburtsverläufe ^c
Myeloproliferative Erkrankungen	vaginal-operative Entbindungen ^c
	Operative Maßnahmen in der Schwangerschaft oder dem Wochenbett ^c
	Trauma ^d
	Myometritis ^d
	Systemischer Lupus erythematodes ^d
	Kaiserschnittentbindung bes. Notsektio ^{c,d}

^a nach RCOG-Leitlinie 37 (2004) (Nelson-Piercy 2004)

^b potentiell reversible oder erst später in der Schwangerschaft auftretende Risikofaktoren, die eine individuelle Anpassung der medikamentösen und nichtmedikamentösen Prophylaxe erfordern

^c für das Wochenbett spezifische Risikofaktoren

^d nach C.J. Lockwood (2007) (Lockwood 2007)

Bei etwa 90% der SSs-assoziierten TVT ist die linke Körperseite betroffen, im Gegensatz dazu ist die TVT in nur 55% links bei der nichtschwangeren Patientinnen (Lindhagen, Bergqvist et al. 1986; McColl, Ramsay et al. 1997). Mehr als 60% der TVT-Fälle in der SS betreffen den ilio-femorale Abschnitt des venösen Systems im Gegensatz zu nur 9% bei nichtschwangeren Frauen, bei denen Thrombosen hauptsächlich in den Unterschenkelvenen auftreten. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da es bei iliofemorale TVT häufiger zu Embolien kommt (Chan, Spencer et al. 2010; Greer June 2003). Insofern sind die distalen Beinvenen im

Sinn einer deszendierenden Thrombose betroffen, im Gegensatz zu den ascendierenden Thrombosen, z.B. nach Beintrauma.

b. Bedeutung der SSs-assoziierten tiefen Beinvenenthrombose heutzutage

Als die fulminante Folge einer VT ist diese Hauptursache der graviditätsassoziierten Mortalität und in Großbritannien auch die wichtigste unmittelbare Ursache maternaler Todesfälle. Die Ergebnisse der britischen *Confidential Inquiries into Maternal Death* zeigen deutlich die Notwendigkeit einer adäquaten Diagnose und Therapie thromboembolischer Komplikationen in der Schwangerschaft, v.a. sind viele der Todesfälle mit inadäquater Versorgungsqualität assoziiert (The National Institute for Clinical Excellence Scottish Executive Health Department 2001; Greer June 2003).

Ebenso wichtig von Bedeutung ist die langfristige Morbidität. Trotz des jüngeren Alters mit einer Thromboseanamnese haben diese Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Rezidivthrombosen, die wiederum eine nicht minder bedeutsame Auswirkung auf die weiteren Schwangerschaften oder Lebensplanung hat.

Eine weitere mögliche Konsequenz ist die venöse Insuffizienz, eine schwerwiegende Spätfolge der TVT: 80% aller Patientinnen mit VTE entwickeln ein PTS und über 60% leiden nach einer TVT trotz Therapie an einer objektiv verifizierbaren Insuffizienz tiefer Venen. Das Risiko einer venösen Insuffizienz nach TVT liegt höher als nach LE (Odds Ratio nach TVT: 10,9 bei einem 95% CI 4,2 ~ 28,0; Odds Ratio nach LE: 3,8 bei einem 95% CI 1,2~12,3) (McColl, Ellison et al. 2000). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass sich die venösen Thromben bei einer LE zumindest bereits teilweise aus den Beinvenen lösen und daher im tiefen venösen System weniger Schäden verursachen können. In der Studie von Bergqvist D. aus dem Jahr 1992 mussten 21% der Patientinnen nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren Kompressionsbandagen verwenden und 6% davon entwickelten ein Ulcus cruris. Retrospektive Untersuchungen zeigen, dass die Inzidenz des Ulcus cruris nach unbehandeltem TVT in einem Nachbeobachtungszeitraum von 6-31 Jahren bei 19-28% liegt (Bergqvist, Bergqvist et al. 1992).

3. Zielsetzung der Arbeit

明治病之術者，杜未生之疾。

—— 东晋医学家,道教学者,炼丹家 葛洪 《抱朴子·用刑》

Ein weiser Therapeut, er behandelt die Erkrankung, bevor sie eintritt.

– Ge Hong, Östlicher Arzt aus Dynastie Dongjin, taoistischen Gelehrten und Alchemist, aus "Baopuzi Yunxing"

Ein altes berühmtes chinesisches Sprichwort besagt: Ein geschickter Pathologie gewandeter Arzt versteht den Patienten vor dem Eintritt einer Erkrankung zu heilen. Daher sollte eine Behandlung nie dort enden, wo man schon den Einsatz von der nächsten Behandlung sieht.

Bei der therapeutischen Überlegung im Fall einer SS-assoziierten VTE bedeutet das, man sollte nicht nur in erster Linie an die Verhinderung des Thrombuswachstums und der Embolisation aus dem großen Blutkreislauf in den kleinen pulmonalen Kreislauf denken (Winkler 1997), genauso wichtig ist die Mitberücksichtigung zum Vorbeugen von Spätschäden. Hierbei ist neben der Prophylaxe eines VTE-Rezidivs vor allem die Vermeidung einer konsekutiven Entwicklung vom PTS im venösen System von wesentlicher Bedeutung (Kniemeyer and Sandmann 1990). Nur eine solche gut überdachte Therapie, welche nicht nur

das aktuelle Wohlergehen von Mutter und Kind im Auge behält, sondern auch das Minimieren des assoziierten Risikos für Spätfolgen mitberücksichtigt, hilft den jungen Patientinnen mit SSs-assoziierten TVT in langfristigem Sinn wirklich. Denn die Bildung eines schweren PTSs erleben die Patientinnen erst im mittleren Alter, länger nach der Akuttherapie eines VTEs. Sie sind dann mit einem hohen Leidensdruck an symptomatische Therapiemaßnahmen für Jahre gebunden. Es sind nicht nur gravierende Folgen für die Patientinnen und ihr Umfeld, sondern haben auch sozioökonomische Nachteile für unsere Gesellschaft (Arbeitsunfähigkeit, Krankenkosten usw.).

Zusammengefasst sollte eine ideale Therapie durchgeführt werden, die zur kompletten Wiederherstellung des venösen Lumens führt, die Embolie-Quelle beseitigt, einem schweren PTS vorbeugt und die Funktion der Venenklappe bewahrt. Leider trotz diverser kontroverser Debatten unter den Klinikern und Experten fehlt bis heute immer noch eine gut untersuchte, evidenzbasierte und einheitliche Leitlinie speziell zur Diagnostik, Therapie und Dauer der posttherapeutischen Prophylaxe zum Thema „SSs-assoziierte TVT“. Insbesondere über eine optimale Therapie der TVT, bei welcher die ileofemorale Venen (mit/ohne die Beteiligung der V. cava inferior) ebenfalls einbezogen sind, existiert bis dato noch kein Konsens, trotz des hierfür bekannten erhöhten Risikos in Bezug auf Lungenembolie (10% der Fälle).

Bekanntlichweise stehen bei der Therapie einer TVT folgende Optionen zur Auswahl: konservative Behandlung mit Antikoagulation und Kompressionstherapie, invasive Verfahren wie Thrombolyse per Katheter mit oder ohne Stent-Anlage oder operative venöse Thrombektomie. Als Gemeinsamkeit bieten sie alle in der Akutphase entsprechenden Schutz vor klinisch gefürchteten LE. Hinsichtlich Minimierung der Folgeschäden im venösen System ist jedoch einzig und allein nur durch eine frühzeitige Wiederherstellung der normalen Abflussverhältnisse zu erreichen (Rutherford 1996).

Die konservative Therapie der TVT durch Antikoagulation kann zwar den Progress des Thrombus verhindern und das Risiko für LE reduzieren, aber eine komplette Rekanalisation unter Heparintherapie ist selten und auch stets schlecht kalkulierbar. Außerdem kann auch eine Antikoagulationstherapie Komplikationen wie z.B. Blutungen, spontane Knochenfrakturen, Heparin-induzierte Thrombozytopenie Type II verursachen (Dahlman 1993). Wegen des vermeintlich geringeren Risikos für Mutter und Kind wird eine konservative Behandlung bei SS-assoziiierter TVT als Therapie der ersten Wahl in vielen Literaturen empfohlen (Toglia and Weg 1996; Winkler 1997; Greer 1999; Heinrich 2000; Lindhoff-Last, Sohn et al. 2000).

Die Therapieoption „Thrombolyse/Fibrinolyse“ kann theoretisch sowohl die tiefe venöse Bein thromben als auch die pulmonale Embolie erreichen, sollte aber bei SS-assoziierten VTE nur in den Ausnahmefällen (LE vom Schweregrad III und IV nach Grosser, Phlegmasia coerulea dolens) als Lebens- oder Extremität-erhaltende Maßnahme mit Vorbehalt eingesetzt werden. Diese Übereinstimmung der Experten erklärt sich durch die vielen schwerwiegenden Risiken wie Blutungskomplikationen (intrazerebrale Blutungen der Mutter, Blutungen im uteroplazentaren Gefäßbett mit konsekutiver vorzeitiger Plazentalösung) sowie den vielen anderen Kontraindikationen. (Ludwig 1973; Toglia and Weg 1996; Winkler 1997; Heinrich 2000; Lindhoff-Last, Sohn et al. 2000)

Der Stellenwert venöser operativer Thrombektomie wird immer noch sehr kontrovers diskutiert (Dörrler, von Hugo et al. 1988; Mogensen, Skibsted et al. 1989; Törngren, Hjertberg et al. 1996; Fruhwirth, Gutschi et al. 1997; Stiegler 1998; Bahlmann, Hofmann et al. 2000). Durch die Thrombektomie ist eine konsequente chirurgische Restauration vom tiefen Venensystem möglich, sodass die Thrombusquelle und das Risiko für eine LE beseitigt werden kann. Zudem bleibt, im Hinblick darauf, dass die Gefäße von Thromben befreit werden, die Venenklappenfunktion erhalten und die durch Thrombusreste bedingte Abflussbehinderung mit konsekutiven Gefäßhochdruck ist ebenfalls nicht mehr vorhanden. Dementsprechend kann das Risiko für eine Entwicklung eines PTS deutlich reduziert werden.

Die korrekte operative Technik, welche eine venenwandschonende Maßnahme ebenso beinhaltet wie eine komplette Ausräumung der Gerinnsel durch Kompressions- und Katheterthrombektomie, obligat in Kombination mit einer temporären a.v.-Fistel am distalen Ende der Thrombosebildung, ist heute kaum noch bekannt und Gynäkologen haben in Folge von Unkenntnis der operativen Möglichkeiten immer wieder Vorbehalte.

SS-assoziierte VTE, als einer der Hauptgründe für peripartale Morbidität und Mortalität, bedürfte folglich einer risikoadaptierten Prophylaxe und einer adäquaten Therapie (Hellgren, Svensson et al. 1995; Dizon-Townson, Nelson et al. 1997). Bis dato sind aber sowohl Risikofaktoren, Wahl der Therapie (konservativ/operativ) und auch Langzeitfolgen noch unzureichend erforscht. Insbesondere der Konsens über die passende Therapieform im Hinblick auf Minimieren der möglichen Langzeitfolge im venösen System fehlt.

Die Gefäßchirurgie an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Unikliniken Düsseldorf) hat schon frühzeitig damit begonnen, sich mit dem Thema „Minimieren der möglichen Kurz- und Langzeitfolgen durch gezielte Therapie für Patientinnen mit SSs-assoziiierter TVT“ zu befassen. Eine rechtzeitige Operation mit Thrombektomie (TE) und Anlage einer a.v.-Fistel, um eine zeitgerechte Entlastung der Beinvenen zu bezwecken, wurde durchgeführt. Dazu gibt es bereits seit 1982 Studien in der hiesigen Klinik für Gefäßchirurgie mit Evaluation der Kurz- und Langzeit-Ergebnisse bei Patientinnen mit einer SSs-assoziierten TVT. Im Jahre 2003 (Kniemeyer, Pillny, Sandmann et al. 2003) wurden 97 Fälle mit Langzeitergebnissen der chirurgischen Therapie einer SSs-assoziierten TVT publiziert. Eine zweite Studie, die in enger Kooperation mit der Frauenklinik von UKD durchgeführt wurde, berichtete im Jahre 2001 über 70 Patientinnen mit diesem Krankheitsbild (Struve 2001).

Die Arbeit von Pillny aus dem Jahre 2003 hatte gezeigt, dass während die mütterlichen und fetalen Komplikationen bei der operativen Methode und bei der Behandlung mittels Heparin vergleichbar sind, die venöse Thrombektomie in erfahrenen Händen eine sichere Methode ist, um weitere LE und rezidivierende VTE zu verhindern (Kniemeyer, Pillny, Sandmann et al. 2003). Des Weiteren ist die TE in Kombination mit einer temporären a.v.-Fistel besser in der Lage, das venöse Lumen des tiefen Beinvenensystems vollständig wiederherzustellen.

Die Ziele dieser Arbeit lauten:

- (1) Den Stellenwert der venösen Thrombektomie und a.v.-Fistelmanlage in der Behandlung SSs-assoziiierter venöser Thromboembolien zu eruieren, insbesondere mit Hinblick auf die Kurz- und Langzeitergebnisse und diese Ergebnisse mit anderen Studien zu vergleichen.
- (2) Die Bedeutung der thrombophilen Risikofaktoren in der multifaktoriellen Entstehung SSs-assoziiierter venöser Thromboembolien darzustellen.
- (3) Die Bedeutung der thrombosierte anatomischen Abschnitte und des Thrombusalters in Zusammenhang mit der multifaktoriellen Entstehung des PTSs darzulegen.
- (4) Die Auswirkungen einer SSs- bzw. WB-Thrombose auf die Lebensqualität der Patientinnen und auf die Entwicklung des Kindes (U1-U6) darzustellen.

Das alleinige Ziel sollte nicht nur eine Aktualisierung der Daten sein, sondern auch, durch die Ergebnisse einen Beitrag zur Konsensbildung für die Entstehung einer Leitlinie zur richtigen Therapieformen der TVT in der SS zu leisten.

II. Patientinnen und Methode

1. Patientinnenkollektive³

Retrospektiv mittels OP-Bücher und informativer Datenbank für den Zeitraum zwischen 01.01.1996~31.12.2007 konnten insgesamt 71 Patientinnen mit tiefer Becken-Beinvenenthrombose ermittelt werden, die im Zusammenhang mit einer SS in der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf operativ behandelt und prä-, peri- u./o. postoperativ in der Frauenklinik der HHU D. betreut wurden. Anhand eines standardisierten Erhebungsbogens (siehe Anlage 5. Datenerhebungsbögen) wurden Krankheits- und SSs-Verlauf rekonstruiert.

In 51 Fällen war die Thrombose während der SS aufgetreten, in 17 Fällen im WB (bis einschließlich der 4. Woche post partum). 3 Patientinnen wurden aus der Wertung ausgeschlossen: eine 35-jährige Patientin mit konservativer Therapie bei einem Rezidiv iliacoferomaler TVT li. in 10ter SSW (Z. n. iliacoferomaler SSs-TVT li. im Jahr 92 mit Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage, Geburt und Therapieverlauf problemlos), eine 37-jährige Patientin mit prophylaktischer peripartaler Therapie bei bekannter Venenthrombose in der Vorgeschichte und eine Patientin mit einer tumorinduzierten Venenthrombose.

a. 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=51)	WB (n=17)	gesamt (n=68)
Median	28,4	28	28
Min. – Max.	17-37	19-38	17-38

Alter	15-20	21-25	26-30	31-35	>35	gesamt
Anzahl	8	14	22	15	9	68
%	11,76%	20,59%	32,35%	22,06%	13,24%	100,00%

b. Begleiterkrankungen, Vorgeschichte

Zum Zeitpunkt der Thrombose waren bei 8 Patientinnen relevante Begleiterkrankungen eruierbar. Im Einzelnen fanden sich bei 3 Patientinnen ein Diabetes mellitus (2 davon mit Gestationsdiabetes), bei 3 Pat. ein Asthma bronchiale, bei 4 Pat. eine COPD und bei 2 Pat. eine Skoliose.

Häufige Nebendiagnosen waren Hypotonie-Neigung (15 Patientinnen), Allergie/atopische Diathese (33 Patientinnen) und Schilddrüsen-Funktionsstörung (8 Patientinnen).

³ Aktenzeichen/Studiennummer von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität: 3868

Der Verdacht auf Sheehan-Syndrom wurde bei einer Wöchnerin mit Thrombose (10 Tage nach Entbindung) und mit einer anamnestisch längeren Immobilisationszeit peripartal von 2,5 Monate geäußert.

c. Graviditätsanamnese

Die Anzahl der Patientinnen mit TVT nahm im Gesamtkollektiv mit steigender Häufigkeit der Gravidität ab. Diese Tendenz ist im Teilkollektiv WB noch ausgeprägter. Im Teilkollektiv SS sind es mehr Patientinnen mit bereits einer vorgegangenen SS in der Vorgeschichte als Patientinnen mit ihrer ersten SS (siehe Tabelle II.2).

Insgesamt 4 Frauen, entsprechend 5,8% des Gesamtkollektivs, gaben anamnestisch einen Abort an. Sie waren alle aus der SSs-Gruppe. Bei der WB-Gruppe gab es keinen Abort in der Anamnese und in einem Fall gab es diesbezüglich keine Information.

Tabelle II.2: Graviditätsanamnese (Vorgeschichte)

	SS (n=51)		WB (n=17)		Gesamt (n=68)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Gravidität						
0	14	27,5	10	58,8	24	35,3
1	19	37,3	4	23,5	23	33,8
2	13	25,5	2	11,8	15	22,1
≥3	5	9,8	1	5,9	6	8,8
K.I.	0	0	0	0	0	0
Partus						
0	39	76,5	11	64,7	50	73,5
1	7	13,7	4	23,5	11	16,2
2	4	7,8	2	11,8	6	8,8
3	1	2,0	0	0	1	1,5
K.I.	0	0	0	0	0	0
Aborte						
0	48	94,1	16	94,1	64	94,1
1	4	7,8	0	0	4	5,9
K.I.	0	0	1	5,9	1	1,5

0= keine SS im Vorgeschichte, d. h. zum Zeitpunkt war ihre erste SS.

d. Risikofaktoren

Zusätzlich zu dem physiologischen hyperkoagulativen Zustand in der SS im Sinne einer Protektion, steigt auch jeder der anderen thrombophilen Faktoren und somit das Thromboembolierisiko. Man kann sie in angeborene Disposition, erworbene Disposition (inklusive internistische Begleiterkrankungen) und in positive Eigen- u./o. Familienanamnese unterteilen. Grob kann man sie auch in individuelle Patientin-assoziierte Faktoren und SSs-assoziierte Faktoren unterteilen.

Obwohl die Daten für das relative Risiko der einzelnen Risikofaktoren sich in verschiedenem Studien sehr unterschieden, sind die Autoren aber alle der einen Meinung, dass das Risiko für eine Rezidivthrombose beim gleichen Patient hoch liegt und durch die Kombination mit anderen thrombophilen Faktoren noch deutlicher zunehmen könnte. Noch ist es unklar, wie

die Beziehung der Risiken untereinander sind: ob die Risiken sich addieren, multiplizieren oder potenzieren!

d.1 *Patientenassoziierte Faktoren*

Eine Übersicht der patientenassoziierten Risikofaktoren zeigt Tabelle II.3. Bei den erhobenen Risikofaktoren sind die Patientinnen mit einer TVT in der SS in der Anzahl den Patientinnen mit einer TVT im WB überlegen. Doch prozentual gesehen liegt der Patientinnenanteil mit positiver Eigenanamnese und Venenthrombose in der WB Gruppe höher als in der SS-Gruppe; umgekehrt liegt der prozentuale Anteil an Patientinnen mit positiver Familienanamnese und Einnahme von oraler Kontrazeptiva in der SS-Gruppe höher als in der WB-Gruppe. Anders betrachtet wurde eine positive Familienanamnese am häufigsten eruiert (30,9%), gefolgt von oraler Kontrazeptiva-Einnahme (20,6%) und einer positiven Eigenanamnese (inklusive bekannte VT-Vorgeschichte) (14,7%).

Tabelle II.3

	SS (n=51)		WB (n=17)		Gesamt (n=68)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Eigenanamnese ¹						
Positive	5	9,8	5	29,4	10	14,7
Negative	45	88,2	12	70,6	57	83,8
K.I.	1	2,0	0	0	1	1,5
Famlienanamnese ²						
Positive	16	31,4	5	29,4	21	30,9
Negative	34	66,7	11	64,7	45	66,2
K.I.	1	2,0	1	5,9	2	2,9
Orale Kontrazeptiva ≥ 1 Jahr						
Ja	11	21,6	3	17,6	14	20,6
Nein	9	17,6	0	0	9	13,2
K.I.	31	60,8	14	82,4	45	66,2
Beckenvenensporn ³						
Positive	6	11,8	0	0	6	8,8
Negative	45	88,2	17	100	62	91,2
K.I.	0	0	0	0	0	0
Venenthrombose						
Positive	4	7,8	5	29,4	9	13,2
Negative	46	90,2	12	70,6	58	85,3
K.I.	1	2,0	0	0	1	1,5

1 in der Eigenanamnese pos. venöse Thrombose u./o. Lungenembolie

2 Verwandte I. und II. Grades mit venöser Thrombose u./o. Lungenembolie u./o. genetischer bekannten Thrombophiliefaktoren

3 intraoperative Befunde im Rahmen der Thrombektomie

K.I. keine Information vorliegend

Tabelle II.4: Anamnestisch eruierbare thromboembolische Ereignisse SS-Gruppe

Patientin 1	Z.n. ileofemoraler TVT rechts nach Meniskus-OP; orale Kontrazeption und Nikotinabusus; pos. FA und Faktor-V-, Prothrombin- und MTHFR-Mutation
Patientin 2	Z.n. LE rechts; neg. FA, Faktor-V-Mutation
Patientin 3	Z.n. TVT rechts; pos. FA, Faktor-V-Mutation
Patientin 4	Z.n. 4-Etag-TVT links in der 32ten SSW bei der 1ten SS mit konservativer medikamentöser Therapie; pos. FA, Faktor-V-Mutation
Patientin 5	Z.n. ileofemorale TVT links und LE unter oraler Kontrazeption Z.n. spontaner ileofemoraler Rezidiv-VT links Postthrombotisches Syndrom Z.n. einer komplikationslosen SS und einer SS mit Abbruch Pos. FA, Prothrombin-Mutation

WB-Gruppe

Patientin 6	Z.n. ileofemoraler TVT links mit rezidivierenden LE (2X) unter oraler Kontrazeption -> Implantation eines <i>Greenfield-IVC-Schirmfilters</i> Pos. FA, Faktor-V- und MTHFR-Mutation
Patientin 7	Z.n. TVT, neg. FA
Patientin 8	Z.n. Paget-von-Schroetter-Syndrom; neg. FA, Faktor-V-Mutation
Patientin 9	Z.n. ileofemorale TVT; pos. FA
Patientin 10	Z. n. tiefer TVT der unteren Etage (Unterschenkel); pos. FA, Faktor-V- und MTHFR-Mutation, Hyperhomocysteinämie, orale Kontrazeption bis zu untersuchte SS

pos.= positive

neg. =negative

FA =Familienanamnese

IVC = inferior vena cava, V. Cava inferior

Drei Patientinnen hatten zusätzlich Varikosis und zwei Patientinnen hatten Thrombophlebitiden.

Insgesamt gaben 37 Patientinnen an, Raucherinnen (54,4%) zu sein und sechs Patientinnen nahmen zusätzlich oral Kontrazeptiva (SS 4, WB 2) ein. Fünf Patientinnen hatten bis zu den ersten Schwangerschaftswochen geraucht.

Angeborene Thrombophilie-Faktoren wurden mit einer hämostaseologischen Untersuchung erfasst und dokumentiert. Es ist für die Fortführung der Antikoagulationstherapie und für die künftige Prophylaxe in risikoreichen Fällen von Bedeutung.

d.2 SSs-assoziierte/geburtshilfliche Faktoren

Im folgenden Kapitel sollen die möglichen Risikofaktoren der Venenthrombose in der SSs- und WB-Verläufe beschrieben werden. Die physiologischen hämostaseologischen Änderungen werden hier ausgelassen.

• Immobilisation:

Aus unterschiedlichen Gründen lag bei 14 Patientinnen eine eindeutige Immobilisationsanamnese im Schwangerschaftsverlauf vor (davon 2 mit infektiöser Genese). Meistens wurde bereits eine Gravidität mit Komplikation erlebt, so dass sich die Patientinnen vor erneuten Komplikationen fürchteten und sich kaum bewegten. Durch infektiöse oder entzündliche Erkrankungen wie Endometriosis uteri, Erythema nodosum, ungeklärtes Fieber, Harnwegsinfekt usw. hatten manche Patientinnen eine Bewegungseinschränkung mit Bettruhe von unterschiedlichem Ausmaß. Die Immobilisationsdauer lag je nach Angabe zwischen 2 bis 85 Tagen und stand in unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der

Thrombose.

- Gewichtszunahme:

In der SS nehmen Frauen bekanntlich an Gewicht zu. Übergewicht ist auch allgemein als Risikofaktor in der Thromboseentstehung bekannt. Um die Gewichtszunahme unter der Gravidität zum Zeitpunkt des Thrombose-Ereignisses zu vergleichen, wurde der BMI zu diesem Zeitpunkt berechnet. Insgesamt waren 46 Patientinnen (67,6%) in der SS über ihrem Idealgewicht, davon waren 28 Patientinnen (41,2% von insg. 68 Pat.) übergewichtig. Das Maximum lag bei 37,46 kg/m².

Tabelle II.5: mögliche Risikofaktoren in der peripartalen Periode

Charakter	Positive	%	Negative	%	K.I.	%	Gesamt 68= 100%
≥ Idealgewicht*	46	67,6	18	26,5	4	5,9	
Immobilisation	14	20,6	52	76,5	2	2,9	
Infektion	12	17,6	56	82,4	0	0	
SS.-ass. Erkrankungen	3	4,4	65	95,6	0	0	
<i>Sectio vaginal</i>	1	1,5	66	97,1	1	1,5	
<i>Sectio caesarea</i>	13	19,1	52	76,5	3	4,4	
Zwillinge	4	5,9	61	89,7	3	4,4	

K.I.= keine Information

* **Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)**

Kategorie	BMI (kg/m ²)	
<u>Normalgewicht</u> **	18,5 – 25	<u>Idealgewicht</u> 18,5 – 22
Präadipositas	25 – 30	<u>Übergewicht</u> ≥ 25
Adipositas	≥ 30	I° 30-35; II° 35 – 40; III° ≥ 40

Normalgewicht** bei Männern liegt nach **Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)** im Intervall von 20 bis 25 kg/m², *bei Frauen im Intervall von 19 bis 24 kg/m²(diese Werte gelten auch für unserer Studie).*

Tabelle II.6: BMI zum Zeitpunkt des TVT

BMI	22-24	24-29	29-34	34-39	≥24
Anzahl	18	16	9	3	28
%	26,5	23,5	13,2	4,4	41,2
Gewichtszunahme zum Zeitpunkt der VT: Minimum 4kg ~ Maximum 25kg					

Nicht nur die Höhe des BMI beeinflusst das Risiko für TVT, viel wichtiger sind die Höhe der individuellen Zunahme in der Zeit und die Geschwindigkeit. Zum Beispiel mit einem BMI von 22,7 kg/m² lag eine Patientin noch im Normbereich, obwohl sie durch die Schwangerschaft 25 kg zugenommen hatte. In der 30ten SSW entwickelte sie eine iliofemorale TVT und wurde dann operativ behandelt.

- Zwillinge-SS:

Es gab 4 Zwillinge-SS in unserer Studienpopulation. Zwei in der SS- und zwei in der WB-Gruppe.

- SSs-assoziierte Erkrankungen:

Zu den SSs-assoziierte Erkrankungen zählen z. B. Gestationsdiabetes, EPH-Gestose, HELLP und Sheehan-Syndrom

Es waren zwei Patientinnen mit nachgewiesenem Gestationsdiabetes. Beide hatten eine TVT jeweils in der 11ten und 33ten SSW.

Die Präeklampsie (alte Namen: EPH-Gestose, Spätgestose oder SSs-intoxikation) bezeichnet Schwangerschaftshypertonie mit Leitsymptomen wie Hypertonie, Proteinurie und Ödeme.

Diese typische SSs-assoziierte Erkrankung tauchte bei einer unserer Patientinnen auch auf. Sie hatte eine Präeklampsie (EPH) ab der 37ten SSW bei einer Zwillings-SS.

Das hämolytisch-urämische Syndrom (Abkürzung HUS) ist eine seltene Erkrankung, die hauptsächlich Kleinkinder und Säuglinge mit unterschiedlicher Ätiologie betrifft. Die nicht-infektiöse Ursachen sind hierbei relativ selten wie z.B. induziert durch Medikamente (Clopidogrel, Ciclosporin A u.a.), HELLP-Syndrom und hereditäres familiäres HUS mit Komplementaktivierung (Faktor H-Störung). Man definiert ein komplettes enteropathisches HUS, wenn dieses zu einer mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Nierenversagen führt. In unserer Studie hatte eine Patientin dieses seltene HELLP-induzierte HUS assoziiert mit einer iliocofemoralen TVT links in der 27ten SSW. Das Kind starb einen Monat nach der Thrombektomie.

Beim Sheehan-Syndrom (Syn.: postpartaler Hypopituitarismus) handelt es sich um den seltenen nach einer Entbindung auftretenden vollständigen (Panhypopituitarismus) oder teilweisen Funktionsausfall des mütterlichen Hypophysenvorderlappens (HVL), welcher durch Zelltod aufgrund mangelnder Blutversorgung (Ischämie, Nekrose) verursacht wird. Bei einer Zerstörung von mehr als 80 % des HVLs können wegweisende Symptome wie fehlende Laktation auftreten. Dieses Syndrom wurde bei einer unserer Patientinnen mit iliocofemoraler TVT links nach dem 10ten Tag postpartal entdeckt.

Infektionen potenzieren das Risiko für eine Thrombophilie. In der Studie hatten 12 Patientinnen diesbezüglich eine positive Anamnese (siehe Tabelle II.7).

Tabelle II.7: infektiöse/ entzündliche Komplikation im Verlauf der SS u./o. WB

	Anzahl	Bemerkung
Unklare Entzündungszeichen/Infektion	3	Alle drei Patientinnen wurden mit Antibiose therapiert.
Endometritis puerperalis postpartal	3	Patientin (BMI:34,6): Z. n. Kürettage puerperalis und ileofemoraler TVT beidseits am 20ten Tag postpartal, (inklusive V. cava inferior und den rechten Unterschenkeletage); V.a. HIT II
Harnwegsinfektion	2	
Pyelonephritis	1	
Z. n. Vaginitis candida	1	Patientin bei Z. n. Kolpitis in der 9ten SSW mit einer ileofemoralen TVT, inklusive V. cava inferior bis V. renalis links;
Erythema nodosum unklarer Genese	1	Patientin (BMI 31,63; Status GVPIII) mit positive Eigen- und Familienanamnese: ileofemorale TVT links in der 27ten SSW
Septische Venenthrombose	1	Eine 21-jährige Patientin mit V.a. i.v.-Injektion-induzierter venöser septischer TVT (Staphyl. aureus enthaltende Thrombus) bei Drogen-Abusus links in der 16ten SSW: bekannte Nikotinabusus (>20 Zig./Tag) und anamnestisch 70mg Methadon/Tag im Rahmen von Heroin-Substitutionsprogrammen; Status GIPOAI (Abort vor der 15ten SSW);

Staphyl. aureus = Staphylococcus aureus

Sectio caesarea hat ein 3- bis 4-faches Risiko an einer TVT zu erkranken, im Vergleich zur vaginalen Entbindung erhöht die Entbindung per Kaiserschnitt das Risiko eines VTE-Ereignisses um den Faktor 5 (Levine, Gent et al. 1996; Simpson, Lawrenson et al. 2001). Die einzige eruierbare *Sectio vaginal* in der Studie wurde mittels *Forceps* entbunden. Postoperativ kam es zu atonischer Nachblutung bei der Patientin mit hypovolämischem Schock, welche nur durch Relaparotomie und Not-Hysterektomie zu unterbinden war. Daraufhin wurde DIC (als Abkürzung des englischen Begriffs *Disseminated Intravascular Coagulation* = disseminierte intravasale Koagulopathie) mit Pleuraergüsse bds. (re.>li.) als Diagnose festgestellt. Am 7ten Tag postpartal wurde sie bei uns wegen einer inkompletter Thrombose der V. cava inferior mit Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlag rechts therapiert.

2. Dokumentation der Krankengeschichte

a. Zeitpunkt der Thrombose

Kriterium für die Bestimmung des Zeitpunktes der Thrombose war das Auftreten erster klinischer Anzeichen (Schmerzen, Schwellung, etc.). Die Verteilung der Patientinnen mit TVT lag zu 75% in der SS und zu 25% im WB (siehe Tabelle II.8a).

Innerhalb der SSs-Gruppe fielen 72,5% der Thrombosen ins dritte Trimenon, 19,6% ins zweite und 7,8% ins erste (siehe Abb. II.1 und Tabelle II.8b) Trimenon. Der früheste Zeitpunkt war die 9te SSW, der späteste die 40te SSW.

In der 2ten und in der 3ten Woche post partum traten gleich viele WB-Thrombosen auf (35,3%). In der ersten Woche in 17,6% und in der vierten in 11,8% (siehe Abb. II.2 und Tabelle II.8c). Der frühe Zeitpunkt von WB-TVT war noch am Entbindungstag, der späteste der 28te Tag.

Tabelle II.8: Verteilung der Thrombose auf Schwangerschaft und Wochenbett

a) Grober Überblick

	Anzahl der Thrombosen	%
In der Schwangerschaft	51	75,0
Im Wochenbett	17	25,0
Insg.	68	100

b) Tiefe Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft

	I. Trimenon	II. Trimenon	III. Trimenon	Insg. in der SS
Anzahl der TVT	4	10	37	51
%	7,8	19,6	72,5	100

c) Tiefe Beinvenenthrombose im Wochenbett

	1.-7. Tage	8.-14. Tage	15.-21. Tage	22.-28. Tage	Insg. im WB
Anzahl der TVT	3	6	6	2	17
%	17,6	35,3	35,3	11,8	100

Abbildung II.1: Anzahl der Thrombosen pro Trimenon in der SS und im WB, mit Vergleich zur ehemaligen Studie im Jahr 1997 in HHU Düsseldorf

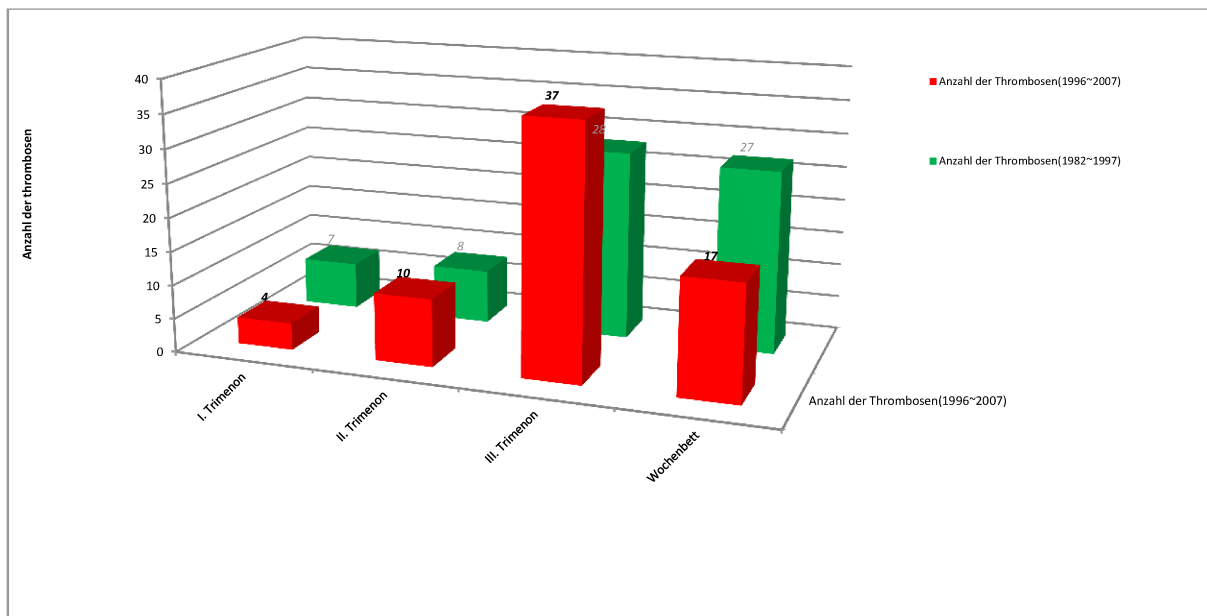
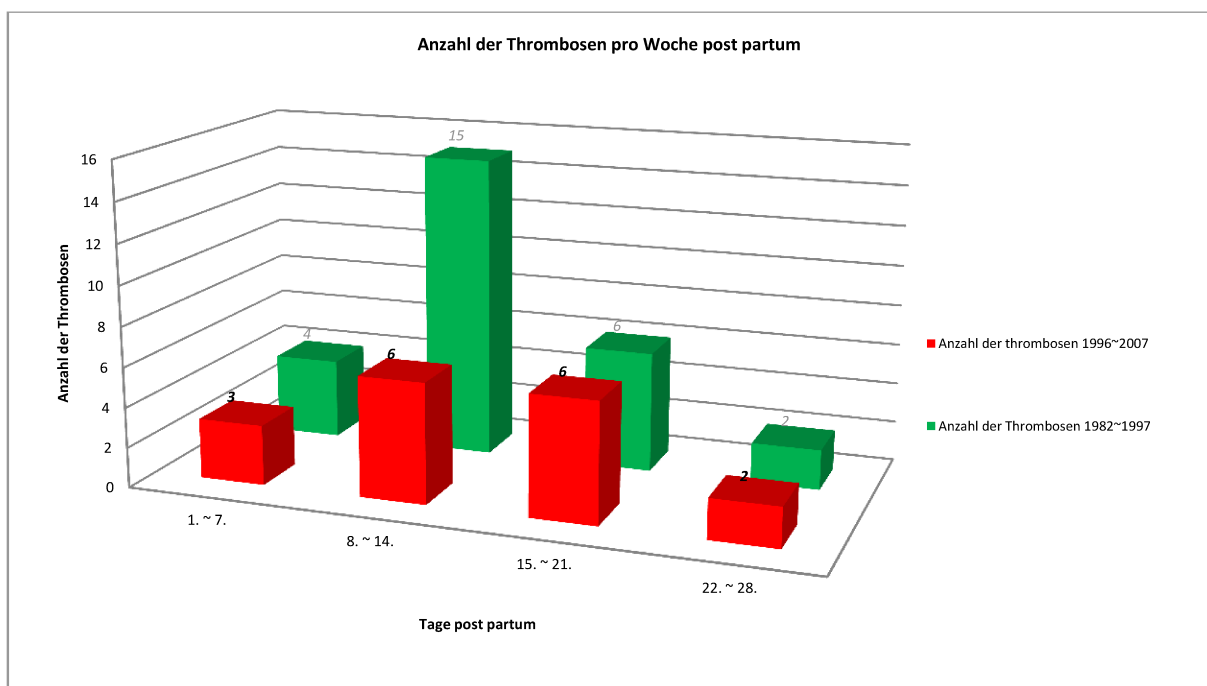


Abbildung II.2: Anzahl der Thrombosen pro Woche post partum



b. Lokalisation der Thrombose

Die Grundlage für die statistische Ausarbeitung der Lokalisation der TVT war der im Operationsbericht dokumentierte intraoperative Befund.

Außer bei einer Patientin (1,4%) mit isolierter Thrombose der V. cava inferior, war in 60 Fällen (88,2%) nur ein Bein und in 7 Fällen (10,3%) waren beide Beine betroffen. Daraus ergaben sich insgesamt 74 thrombosierte Extremitäten mit einer deutlichen Seitendifferenz von 65 linksseitigen (87,8%) zu 9 rechtsseitigen TVT (12,2%) (siehe Tabelle II.9).

Tabelle II.9: Seitenverteilung der tiefen Bein/Beckenvenenthrombosen

	nur linksseitig	nur rechtsseitig	Beidseits	Nur V. cava inferior
Betroffene Pat.-Anzahl	58	2	7	1
In %*	85,3	2,9	10,3	1,5
Bemerkung: Im Ganzen waren 65 linke Beine (87,8%) und 9 rechte Beine (12,2%) von TVT betroffen, bei insgesamt 74 (100%) betroffenen Extremitäten.				

* hier ist n= 68 als 100% genommen.

Hervorzuheben ist, dass sich sowohl die beidseitigen Thrombosen als auch die isolierten Thrombosen der V. cava-inferior und die isolierten rechtsseitigen Thrombosen ausschließlich im WB ereigneten (siehe Tabelle II.10).

Tabelle II.10

a): isolierte Thrombose der V. cava inferior

Patientin 1	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 8 Tage postpartal
	Risikofaktoren: neg. EA/FA
	SS-Verlauf: Z. n. <i>Sectio vaginal (Forceps)</i> ; Z. n. Not-Hysterektomie bei atonische Nachblutung durch Relaparatomie; DIC-Symptomatik
	Lokalisation der VT: inkomplette und isolierte Thrombose der V. cava inferior
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage rechts

b): isolierte rechtsseitige Thrombose

Patientin 1	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 18 Tage postpartal
	Risikofaktoren: BMI 28,26 kg/cm ² ; pos. Immobilisationsanamnese
	SS-Verlauf: Z. n. <i>Sectio caesarea</i>
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, V. Iliaca et femoralis dextra, inklusive V. ovarica dextra
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage rechts
Patientin 2	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 5 Tage postpartal
	Risikofaktoren: Nikotinabusus in der SS; V. a. Antiphospholipid-Syndrom
	SS-Verlauf: EPH-Gestose ab der 37ten SSW; Z. n. sekundäre <i>Sectio caesarea</i> bei Gemini-SS; Z. n. atonischer Uterusnachblutung, unklares Fieber seit 2 Tagen
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, V. Iliaca dextra et V. ovarica dextra
	Therapie: Thrombektomie und keine a.-v.-Fistelanlage wegen flottierender Cava-Thromben

c): tiefe Beinvenenthrombose beidseits

Patientin 1	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 20 Tage postpartal
	Risikofaktoren: BMI 28,34 kg/cm ² (Gewichtszunahme: +9 kg); Faktor-V- und MTHFR-Mutation ¹ ; 5 jährige orale Kontrazeption; pos. Familienanamnese
	SS-Verlauf: <i>Infans mortuus</i> ² in der 29ten SSW bei <i>Gemini-SS</i> unter Einleitung des Geburt durch Prostaglandin; Endometritis puerperalis
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, Vv. Iliacae et V. femoralis sinistra, inklusiv V. ovarica
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage beidseits
Patientin 2	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, peripartal noch am Entbindungstag symptomatisch
	Risikofaktoren: pos. Eigen- und Familienanamnese (Implantation eines <i>Greenfield-IVC-Schirmfilters</i>); Faktor-V- und MTHFR-Mutation ³
	SS-Verlauf: Z. n. <i>Sectio caesarea</i>
	Lokalisation der VT: trotz Vollheparinisierung von links über rechts bis zur V. cava inferior hoch, bis V. renalis dextra; Vv. iliacae et femoralis beidseits und V. poplitea et crural sinistra
	Therapie: Thrombektomie, a.-v.-Fistelanlage beidseits und Explantation des Cavafilters
Patientin 3	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 15 Tage postpartal
	Risikofaktoren: BMI 28,04 kg/cm ² ; heterozygote MTHFR-Mutation
	SS-Verlauf: Z. n. <i>Sectio caesarea</i>
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, Vv. iliacae beidseits
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage beidseits durch Laparotomie
Patientin 4	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 17 Tage postpartal
	Risikofaktoren: BMI 29,05 kg/cm ² (Gewichtszunahme: +20 kg); pos. Eigenanamnese; GIIPII; Nikotin und orale Kontrazeption in der SS pausiert
	SS-Verlauf: Z. n. Spontangeburt in der 40ten SSW(+3 Tage); Endometritis puerperalis
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, Vv. iliacae et femoralis beidseits
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage beidseits
Patientin 5 ⁴	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 20 Tage postpartal
	Risikofaktoren: BMI 34,6 kg/cm ²
	SS-Verlauf: Z. n. Spontangeburt in der 39ten SSW; Z. n. Kürettage puerperalis; Endometritis puerperalis
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, Vv. iliacae et femoralis beidseits
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage beidseits
Patientin 6	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 28 Tage postpartal
	Risikofaktoren: BMI 35,43kg/cm ² ; GIIPI; pos. Familienanamnese
	SS-Verlauf: Z. n. Subileus nach <i>Sectio caesarea</i> in der 39ten SSW
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, Vv. iliacae beidseits, V. femoralis dextra, V. poplitea et crural dextra
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage beidseits
Patientin 7	VT-Zeitpunkt: Wochenbett, 12 Tage postpartal
	Risikofaktoren: pos. Eigen ⁵ - und Familienanamnese; GIIPI; orale Kontrazeption bis zur SS; Faktor-V- und MTHFR-Mutation ⁶ , Hyperhomocysteinämie

	SS-Verlauf: Z. n. <i>Sectio caesarea</i> ; Z. n. Vaginalblutung postpartal; Pneumonie postpartal und Entzündung bei unklarer Genese
	Lokalisation der VT: V. cava inferior, Vv. iliacae et femoralis beidseits und V. poplitea sinistra, bis in die V. crural sinistra und V. renalis hinreichend
	Therapie: Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage beidseits

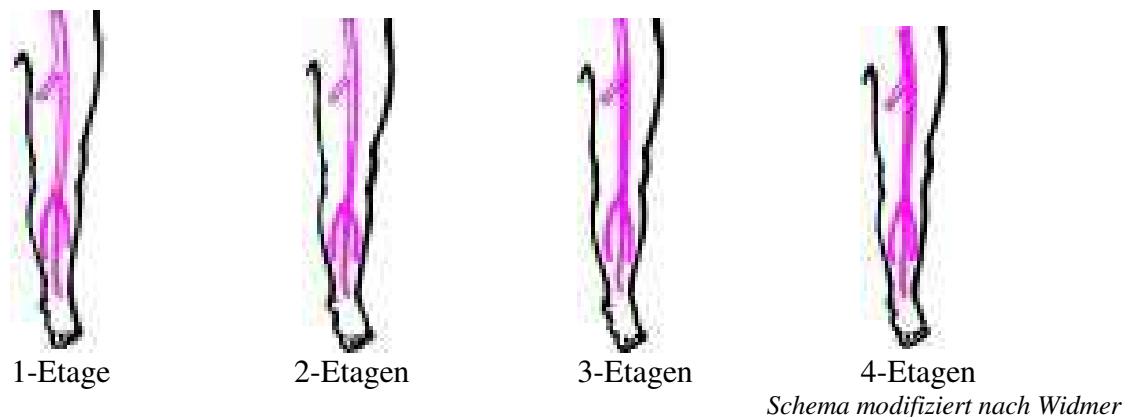
1. beide Mutation heterozygot vererbt.
 2. gleich bedeutend wie intrauteriner Fruchttod
 3. homozygote Faktor-V-Mutation und heterozygote MTHFR-Mutation
 4. V. a. HIT
 5. Z. n. TVT der unteren Etage (Unterschenkel) in der Vorgeschichte mit bereits entwickelte postthrombotische Symptome
 6. beide Mutation heterozygote vererbt.
- * Die Prävalenz für Träger der homozygoten MTHFR-Mutation beträgt in der Normalbevölkerung ca. 11%, bei Patienten mit tiefen Venenthrombosen sogar bis zu 25%. Der Anteil heterozygoter Träger kann bis zu 50% ausmachen. Bei homozygoten Merkmalsträgerinnen wird über eine erhöhte Abortrate berichtet. Heterozygote Träger können leicht erhöhte Homocysteinwerte haben, ohne dass eine Risikovermehrung nachgewiesen werden konnte.

b.2 Betroffene Etagen und Gefäßabschnitte

Modifiziert nach Widmer lässt sich die TVT auch mit Anlehnung an die anatomische Lage einteilen. Damit unterscheidet man zwischen einfachen 1-/2-Etagen- und komplexen Mehretagen-Beinvenenthrombosen, die für den Patienten am bedrohlichsten und risikoreichsten sind (siehe Abb. II.3).

Bei den meisten Patientinnen der Studie lagen Mehretagen-Thrombosen vor (siehe Tabelle II.11). Nicht selten war auch die V. cava inferior mitinvolviert.

Abbildung II.3: Höhenlokalisierung der Beinvenenthrombosen



Höhenlokalisierung der Beinvenenthrombosen	Definition und Häufigkeit ¹
1-Etage:	Unterschenkelvenen, bis 32%
2-Etagen:	1-Etage und V. poplitea, bis 17%
3-Etagen:	2-Etagen und V. femoralis, unterhalb Leistenband bis 23%
4-Etagen:	3-Etagen und Beckenvenen, bis 28%

(Kerr, Cranley et al. 1990)

Tabelle II.11: Anzahl der thrombosierte Etagen¹

	SS (n=50)		WB (n=24)		gesamt (n=74)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
eine Etage	3	6,0	2	8,3	5	6,8

zwei Etagen	24	48,0	3	12,5	27	36,5
drei Etagen	10	20,0	11	45,8	21	28,4
vier Etagen	10	20,0	6	25	16	21,6
fünf Etagen	3	6,0	2	8,3	5	6,8

1. beim Zählen der von Thrombose überquerten Etagen wurde V. cava inferior als eine Etage gezählt.

Tabelle II.12: Patientinnen mit 1-/ 5- Etagenthrombose

SS	1-Etage TVT	Patientin1	Isolierte iliace VT links in der 29ten SSW
		Patientin2	Isolierte iliace VT links im III. Trimenon-> <i>Notsectio</i> ¹
		Patientin3	Isolierte iliace VT links in der 29ten SSW (heterozygote MTHFR-Mutation)
	5-Etagen- TVT	Patientin4 ²	In der 35ten SSW, TVT der V. cava inferior, V. femoralis, poplitea et crural sinistra -> <i>Notsectio</i>
		Patientin5	TVT der V. cava inferior, V. femoralis, poplitea et crural sinistra in der 28ten SSW; heterozygote Prothrombin-Mutation
		Patientin6	TVT der V. cava inferior, V. femoralis, poplitea et crural sinistra in der 9ten SSW ³ , bis V. renalis sinistra; bei rezidivierende Verschluss der V. iliaca, erneute Revisions-Op nach hoher Palma-Op
WB	1-Etage TVT	Patientin7	Isolierte iliace VT links am 10ten Tag postpartal
	5-Etagen- TVT	Patientin8 ⁴	TVT der V. cava inferior, V. femoralis, poplitea et crural sinistra mit V. renalis am 14ten Tag postpartal;
		Patientin9 ⁵	Nach 2 Woche postpartal TVT der V. cava inferior, Vv. iliace et femoralis beidseits und V. poplitea et crurale links, V. renalis mitinvolviert; Z. n. <i>Sectio</i> und vaginal Blutung postpartal, Z.n. Pneumonie und aktueller unklarerer Entzündungszeichen

1 bei V.a. Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) starb das Kind bereits nach Stunden postpartal

2 Gewichtszunahmen bis zu 16 Kg in der SS, Nikotinkonsum pausiert und Z. n. 10-jähriger oralen Kontrazeptionsanamnese.

3 heterozygote MTHFR-Mutation, Z.n. Pilzkolpitis

4 Frühgeburt durch *Sectio caesarea* wegen nutritiver Plazentainsuffizienz

5 positive Eigenanamnese mit PTS, heterozygote MTHFR-Mutation und Hyperhomocysteinämie

Die folgende Tabelle II.13 gibt eine Übersicht über die thrombosierte Gefäßabschnitte wieder. Die Prädisposition der iliacealen und femoralen Strombahn bei der TVT wurde verdeutlicht.

Bei drei Patientinnen (3 WB) lag zusätzlich eine Thrombose der V. ovarica dextra vor. Hiervon waren in zwei Fällen die TVT bereits in die V. cava inferior vorgeschritten. Zwei der Fälle waren rechtsseitig. Bei einem Fall lag die Thrombose beidseits in der iliacealen Strombahn und ab der V. femoralis wieder nur linksseitig (siehe Tabelle II.14).

Bei vier weiteren Patientinnen (1 SS und 3 WB) war die V. renalis auch mit involviert: In zwei Fällen war nur links betroffen und in den anderen zwei Fällen waren die Thrombose beidseits (siehe Tabelle II.14).

Tabelle II.13: Thrombosierte Gefäßabschnitte

	SS (n=51)		WB (n=17)		gesamt (n=68)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
V. cava inferior	6	11,8	12	70,6	18	26,5
iliacale Venen	51	100	16	94,1	67	98,5
- davon rechts	0		2		2	
- davon links	51		7		58	
- davon beidseits	0		7		7	
femorale Venen	48	94,1	14	82,4	62	91,2
- davon rechts	0		2		2	
- davon links	48		7		55	
- davon beidseits	0		5		5	
popliteale Venen	21	41,2	9	52,9	30	44,1
- davon rechts	0		1		1	
- davon links	21		7		28	
- davon beidseits	0		1		1	
crurale Venen	12	23,5	4	23,5	16	23,5
- davon rechts	0		0		0	
- davon links	12		4		16	
- davon beidseits	0		0		0	

Tabelle II.14: Sonderheiten bei den thrombosierte Gefäßabschnitten

V. ovarica	WB	P 1	Beidseits: V.c.i., Vv. iliacae et V. femoralis sinistra
		P 2	Rechtsseitig: V.c.i., V. iliaca et V. femoralis dextra
		P 3	Rechtsseitig: V. iliaca et V. femoralis dextra
V. renalis	SS	P 4	Linksseitig: V.c.i., V. iliaca, femoralis, poplitea et crural sinistra
	WB	P 5	Linksseitig: V.c.i., V. iliaca, femoralis, poplitea et crural sinistra
		P 6	Beidseits: V.c.i., Vv. iliaca et femoralis beidseits und poplitea sinistra trotz Vollheparinisierung
		P 7	Beidseits: V.c.i., Vv. iliacae, femoralis, poplitea beidseits et crural sinistra

V.c.i. : V. cava inferior

c. Symptome der Thrombose

Die klinische Diagnostik der TVT basiert auf vielen einzelnen Symptomen wie Ödem, Schmerz, Spannungsgefühl, Zyanose, verstärkte Venenzeichnung und die klassischen klinischen Zeichen der TVT (Homans, Sigg, Payr, Bisgaard u.a.). Trotz der gewöhnlichen Sensitivität von 60 - 90% und einer niedrigen Spezifität bei ambulanten Patienten, ist es unrealistisch allein anhand der klinischen Diagnostik eine TVT oder LE in der SS festzustellen (Hach-Wunderle and al.; 01/2005; Nettelbladt and Wuppermann 1991). Denn bei

immobilisierten, insbesondere bei bettlägerigen Patienten, verläuft die TVT oft asymptomatisch und dazu sind auch viele klinische Zeichen der TVT (z. B. geschwollene Beine, Beinschmerzen, Dyspnoe) nicht ungewöhnlich in der SS.

In unserer Studie berichteten die Patientinnen vor allem über vier Symptome: Schmerz, Schwellung, Hautveränderung und Dyspnoe. „Schwellung“ war in beiden Gruppen am häufigsten erwähnt worden, gefolgt von „Schmerzen“ (siehe Tabelle II.15).

Bei 4 Patientinnen (2 SS, 2 WB) kam es zu einer akuten Dyspnoe mit einem klinischen Verdacht auf einer LE, welche mittels erweiterter Diagnostik nicht bestätigt werden konnte.

Tabelle II.15: Thrombose/ Lungenembolie-Symptomatik bei den Patientinnen

Symptome	SS (n=51)		WB (n=17)		Gesamt (n=68)	
Schmerzen	33	64,7%	11	64,7%	44	64,7%
Schwellung	50	98,0%	14	82,4%	64	94,1%
Hautveränderung	6	11,8%	3	17,6%	9	13,2%
Dyspnoe	2	3,9%	2	11,8%	4	5,9%

d. Diagnostische und therapeutische Maßnahmen

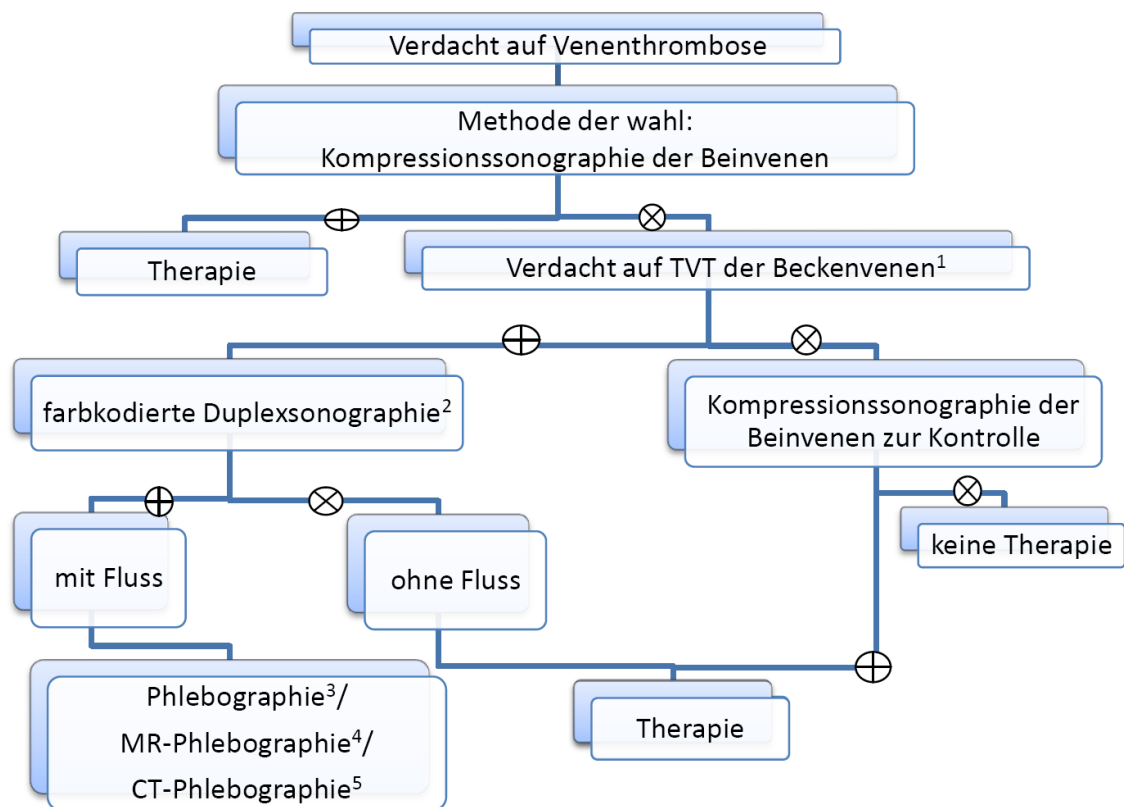
d.1 Präoperative Diagnostik

Wegen des hohen Risikos für Mutter und Kind muss jeder Verdacht auf eine TVT sofort und definitiv geklärt werden (Hach-Wunderle 2005).

Zum diagnostischen Prozess eignen sich explizite *Scores* oder untersucherbasierte empirische Beurteilungen. Sie stellen eine Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit dar und wurden von den Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Angiologie als das wichtige diagnostische Instrument anerkannt. Bis dato sind sie jedoch noch nicht nach Validität in der SS geprüft. Genau dasselbe gilt auch für den D-Dimere-Test. Bekannt wegen einer hohen Sensitivität und damit verbundenem hohen negativen prädiktiven Wert schließt der Test beim negativen Ergebnis mit einer höheren Sicherheit eine TVT aus. Seine geringere Spezifität hebt sich jedoch auch besonders deutlich während einer SS hervor. Der Blutspiegel von D-Dimeren steigt unter physiologischen SSs-Veränderungen und unter vielen pathologischen SSs-assoziierten Ereignissen wie z.B. Operationen, Blutung, Entzündungsreaktionen, Gerinnungsaktivierung bei vorzeitiger Plazentalösung und bei HELLP.

Unter diesem Zustand ist die weiterführende Diagnostik mit bildgebenden Verfahren notwendig. Zur Sicherung der TVT-Diagnose wird primär nach der klinischen Verdachtsstellung eine Kompressionssonographie der Bein- und Beckenvenen durchgeführt. Bei den WB-Fällen kann ergänzend noch eine ascendierende Phlebographie durchgeführt werden. Bei Verdacht auf Beteiligung der V. cava inferior wird während der SS zusätzlich eine Magnetresonanztomographie durchgeführt und im WB eine Computertomographie. Ähnlich wie dem diagnostischen Algorithmus (s. Abb. II.3) von Nijkeuter über TVT in der SS (Nijkeuter, Ginsberg et al. 2006) vorgeschlagen hatte, wurde diese Vorgehensweise in der Gefäßchirurgie des UKD bereits vor 1996 praktiziert. Diese Vorgehensweise erschien praktikabel und erfolgsversprechend. Nur wurde leider bis heute dieses Verfahren noch nicht durch Studien bestätigt.

Abb. II.3 modifizierter Vorschlag für „Diagnostischer Algorithmus“ bei TVT peripartal von Nijkeuter M. et al. (2006)



⊕ positiver Befund
⊗ negativer Befund

1. unter Betrachtung der klinischen Symptome
2. für Beckenvenenstrombahn und auch crurale Venen
3. trotz umfassender Dokumentation und sicherem Nachweis bzw. Ausschluss von Thrombose, wegen Invasivität und Röntgen-Kontrastmittel nur bei unklaren Fälle indiziert
4. durch Strahlenbelastung bevorzugt als Methode der Wahl bei einer weit proximal gelegenen Venenthrombose (d.h. die Beckenvenen, die V. Cava inferior und die Ovarialvenen)
5. evtl. eingesetzt wegen zusätzlichem Nutzen in der gleichzeitigen Abklärung möglicher Emboliequellen bei Lungenembolie sowie in der Darstellung anatomischer Ursachen bei Bein- und Becken -VT

Tabelle II.16: präoperative Diagnostik

	Sonographie/ Doppler- Sonographie/ FKDS ¹		MR-Angio		CT/CT- Angio		Röntgen- Thorax		DSA/ Aszendierende Phlebographie	
SS (n=51)	51	100%	14	27,5%	4	7,8%	2	3,9%	7	13,7%
WB (n=17)	17	100%	0	0%	15	88,2%	4 ²	23,5%	10	58,8%
Gesamt (n=68)	68	100%	14	20,6%	19	27,9%	6	8,8%	17	25,0 %

1. Farbkodierte Duplexsonographie
2. Davon zeigten 2 Patientinnen deutliche Pleuraergüsse bei akute Dyspnoe.

Bei allen Patientinnen wurde eine sonographische Darstellung der venösen Strombahn durchgeführt. Die zweithäufigste diagnostische Methode war bei den Schwangeren die MR-Angiographie und bei den Wöchnerinnen die CT-Angiographie.

d.2 Präoperative therapeutisches Vorgehen

Die begonnene Antikoagulationstherapie mit Heparin wurde intensiver weitergeführt. Je nach Therapieentscheidung wurde entweder eine kontinuierliche aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit)-gesteuerte i.v.-Heparinisierung mittels UFH (unfraktionierte Heparin) eingeleitet oder die bereits eingeleitete s.c.-Heparinisierung mittels NMH (niedermolekulares Heparin) fortgeführt.

Das NMH wurde an das zunehmende Körpergewicht der Mutter in therapeutischer Dosis angepasst. Da die Halbwertszeit von NMH im Verlauf der SS abnimmt, ist eine Überprüfung der Gerinnungsaktivität mit dem Anti-Faktor-Xa-Test (Zielbereich: zwischen 0,5 und 1,2 IU/ml) notwendig. Der Vorteil von NMH gegenüber UFH ist eine längere Halbwertszeit.

Bei der operativen Therapieentscheidung ist UFH von Vorteil, denn durch die relative kürzere Halbwertszeit ist es therapeutisch besser steuerbar. Um das Risiko einer schweren Blutung zu minimieren, wurde das langwirksame NMH immer vor der erwarteten Geburt, *Sectio* oder Operation auf das kurzwirksame UFH umgestellt. Appliziert wurde UFH in einer körperlsgewichtsadaptierten Dosis (obligate Laborkontrollen mit angestrebten aPTT-Zielwert: Verlängerung des Ausgangswerts auf das 1,5~2,5 fache bzw. 60-80 sec.).

Antikoagulation bei Patientinnen mit einer lokalen Unverträglichkeit von Heparinen oder mit einem HIT (Heparin-induzierten Thrombozytopenie) vom Typ II wurde mit Heparinoiden, wie Danaparoid durchgeführt.

Zusätzlich wurde das betroffene Bein gewickelt. Darüber hinaus wurde auch versucht, die Patientinnen nach Möglichkeit zu mobilisieren, soweit ihr klinisches Bild es zuließ.

d.3 Thrombosealter zum Operationszeitpunkt

Anhand der Zeitspanne zwischen dem Auftreten erster klinischer Zeichen und der Thrombektomie wurde versucht, unter Mitberücksichtigung des histopathologischen Untersuchungsergebnisses vom Thrombus das Thrombosealter zum Operationszeitpunkt zu ermitteln (siehe Tabelle II.17).

Tabelle II.17 Thrombosealter zum Operationszeitpunkt (in Tagen)

	SS(n=51)		WB(n=17)		Gesamt(n=68)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<5 Tage	11	21,6	0	0	11	16,2
5-10 Tage	30	58,8	8	47,1	38	55,9
>10 Tage	8	15,7	8	47,1	16	23,5
K.I	2	3,9	1	5,9	3	4,4

Tabelle II.18 Therapieoptionen

	SS (n=51)		WB (n=17)		Insgesamt (n=68)	
TE	51 ¹	100,0%	17	100%	68	100,0%
TE + avF	49	96,1%	16	94,1%	65	95,6%

1. Hierbei ist eine Patientin in der SS mit ileofemorale Venenthrombose links auswärts therapiert worden. Sie bekam in der 37ten SSW eine *Notsectio caesarea* und operative Thrombektomie. Unter postoperativer phlebographischer Kontrolle war ein persistierender Verschluss der V. iliaca sinistra sichtbar. Daraufhin wurde sie in die Gefäßchirurgischen Klinik der UKD eingewiesen und erhielt hier die Revisionsoperation mit Thrombektomie und eine a.-v.-Fistelanlage linksseitig.

Die Operation im Sinne einer venösen Thrombektomie kann als die effektivste und schnellste Thrombus-beseitigende Maßnahme angesehen werden (Storck 2007). In fast allen Fällen (68 Patientinnen) wurde die Thrombektomie durchgeführt. Bei 65 Patientinnen (49 SS, 16 WB) wurde die Thrombektomie mit Anlage einer temporären a.-v.-Fistel durchgeführt.

Drei Patientinnen, die im peripheren Krankenhaus thrombektomiert wurden, mussten bei persistierender Thrombose der V. iliaca sinistra in unserer Klinik erneut thrombektomiert und mit einer a.-v.-Fistel versehen (siehe Tabelle II.18).

Die Operation zur venösen Thrombektomie wurde in ITN (Intubationsnarkose) mit temporärer PEEP-Beatmung (*Positive EndExpiratory Pressure*) unter interdisziplinärer Zusammenarbeit durchgeführt. Während der Ausräumung von Thromben wurde der PEEP-Wert zum Schutz vor möglicher LE auf 15 mmHg erhöht. Zu den obligaten Monitoringsmaßnahmen wurde der pulmonalarterielle Druck, wenn erforderlich (z.B. ilio-femorale VT; Cava-Beteiligung; Zustand nach Lungenembolie), zusätzlich mitregistriert.

Bei Schwangeren wurden für den fetalen Wohlstand die fetalen Herzöne (CTG-Messung) peri- und intraoperativ kontinuierlich abgeleitet. Der Gynäkologe in Sektionsbereitschaft überwachte die Werte. Gleichzeitig stand noch ein Team der Kinderklinik in Bereitschaft.

Um Fremdbluttransfusion zu meiden fand i. d. R. die Operation unter Einsatz eines „cell savers“ statt.

In der Anti-Trendelenburg-Lage (mit erhöhtem Oberkörper) wurden der Thorax, das Abdomen sowie die gesamte betroffene Extremität steril abgewaschen. Über einen Längsschnitt in der betroffenen Leiste legte man die V. femoralis frei und unterbrach ihre Zuflüsse durch Umschlingen der Gefäße mittels Silikontourniquets. Nach der Gabe eines Heparinbolus (7500 I.E i.v.) wurde die Venotomie mittels Längsinzision durchgeführt. Um eine LE zu vermeiden wurde zuerst ein *Fogarty-Katheter* (8F~14F) vorsichtig in die V. cava inferior vorgeschoben und geblockt. Mit einem zweiten Katheter wurde die Thrombektomie durchgeführt. Wenn die Thrombose bis in die V. cava inferior reichte, wurde der Blockadekatheter von der kontralateralen Seite vorgeschoben.

Mit dem Thrombektomiekatheter wurde zuerst die Beckenstrombahn, dann anschließend die Ober- und Unterschenkelstrombahn retro- bzw. antegrad ausgeräumt. Als zusätzliche Maßnahmen wurden in der Peripherie Restthromben durch manuelle Kompression oder mittels Auswickeln der betroffenen Extremität mit einer Esmarch'schen Gummibinde entfernt.

Bei fast allen Patientinnen wurde nach dem fortlaufenden Verschluss der Venotomie eine arteriovenöse Fistel entsprechend der distalen Ausdehnung der Thrombose angelegt. Die Fistel lag am häufigsten in der Leiste, vereinzelt auch im Adduktorenkanal, in der Fossa poplitea oder infragenuidal. Sie hat die Funktion, die Blutströmungsgeschwindigkeit in dem ehemaligen thrombosierte Venenabschnitt zu erhöhen und so einer Rezidivthrombose vorzubeugen. Die Fistel wurde i. d. R. zwischen der V. femoralis communis und A. femoralis superficialis unter Zwischenschaltung eines Seitenastes der V. saphena magna oder unter Benutzung der V. saphena magna selbst angelegt. In einem Fall musste bei Z. n.

Crossektomie eine 6mm ringverstärkten PTFE-Prothese verwendet werden. Um einen suffizienten Fluss zu erhalten, wurde die Fistel nie unterhalb der tibiofibularen Strombahn angelegt.

Am Ende der Operation wurde die Durchgängigkeit der angelegten Fistel mittels Auskultation mit einem sterilen Stethoskop erneut überprüft. Danach wurde der operative Zugang in der Leiste verschlossen. Ein venöser Kompressionsverband wurde anschließend angelegt. Die a.-v.-Fistel wurde i. d. R. nach erneuter Bildgebung postpartal bei schwangeren Patientinnen oder bei WB-Patientinnen unter Berücksichtigung der Risikofaktoren 3~6 Monate nach Operation verschlossen.

Bei Patientinnen mit Cava- und Beckenvenenthrombose wurde per Längsschnitt im Leistenbereich die V. femoralis dargestellt. Danach wurde das Abdomen mit einer medianen Laparotomie unter linksseitiger Umschneidung des Bauchnabels eröffnet. Das Colon ascendens konnte folglich nach links mobilisiert werden, um die V. cava inferior frei darzustellen. Anschließend erfolgt die Anzügelung der beiden Nierenvenen und sowie des suprarenalen Cava-Abschnittes. Nach i.v.-Gabe von Heparin wurde mittels infrarenaler longitudinaler Cavotomie der Thrombus ausgeräumt. Bevor der zentrale Blutstrom wieder freigegeben werden durfte, wurde zunächst die V. cava wieder partiell bis infrarenal verschlossen und mit einer Gefäßklemme tangential abgeklemmt. Nun konnte per Längsschnitt die V. femoralis eröffnet werden und es folgte die venöse Thrombektomie der unteren Extremität.

Bei 11 der operierten schwangeren Patientinnen (11 von 49 mit Thrombektomie und simultaner a.-v.-Fistelanlage, 22,4%) wurde die Geburt simultan per *Sectio caesarea* durchgeführt.

Bei 2 Patientinnen (1SS und 1WB) wurde aufgrund möglicher Komplikationen von einer a.-v.-Fistel Konstruktion abgesehen.

Bei einer Patientin mit TVT in der SS (symptomatisch seit der 35ten SSW) wurde per *Notsectio* in der 36ten SSW entbunden. Die venöse Thrombektomie in unserer Klinik folgte 6 Stunden später. Wegen fehlender Durchgängigkeit der V. cava inferior trotz mehrmaliger Versuche wurde bei ihr keine a.-v.-Fistel angelegt. Postoperativ nahm die Patientin überlappend orale Antikoagulanzen für weitere 13 Monate.

Bei einer anderen Patientin im Wochenbett mit Dyspnoe und Pleuraergüssen wurde ebenfalls keine a.-v.-Fistel angelegt, um keine volumenarbeitsbedingte Herzinsuffizienz zu erzeugen.

Zusätzlich zu der venösen Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlage musste bei einer Patientin (Wöchnerin) die Explantation des implantierten Cavafilter durchgeführt werden. In der Vorgeschichte wurde dieser Filter wegen rezidivierenden LE trotz bestehender suffizienter Antikoagulation zur Verhütung von erneuten LE-Rezidiven implantiert. Nun bekam sie erneut trotz Vollheparinisierung eine iliocofemorale TVT beidseits (die V. cava inferior und die V. renalis re. einschließend) im WB.

d.5 Intraoperative Komplikationen

Intraoperativ erlitt keine der 68 operierten Patientinnen eine LE, genauso verstarb auch keine von ihnen perioperativ.

Von den 65 Patientinnen mit simultaner a.-v.-Fistelanlage musste bei 4 Patientinnen (3 SS und 1WB) die Fistel mehrmals intraoperativ angelegt werden. Hier kam es entweder zum intraoperativen Verschluss der a.-v.-Fistel oder zur insuffizienten Durchgängigkeit.

In keinem der 51 operierten Fälle kam es zu fetaler Komplikation.

e. Postoperativer Verlauf

e.1 Allgemeine postoperative Komplikationen

Postoperativ kam es bei 22 der 68 Patientinnen zu allgemeinen Komplikationen. Es zeigte sich, dass die Wöchnerinnen häufiger als die Schwangeren zu allgemeinen Komplikationen neigten (52,9% der Wöchnerinnen vs. 25,5% der Schwangeren).

Die häufigste Komplikation (13 SS und 4 WB, entspricht 25% der Patientinnen) war die Wundheilungsstörung. Hierzu zählten Lymphverhalt, -zysten, -fisteln und Wundinfektionen. Unter den operierten Schwangeren war die Wundheilungsstörung die vordergründige Komplikation. Bei den operierten Wöchnerinnen kam es vorrangig zur Hämatombildungen (siehe Tabelle II.19).

Tabelle II.19: Allgemeine postoperative Komplikationen

	SS (n=51)		WB (n=17)		Insgesamt (n=68)	
allg. Komplikationen	13	25,5%	9	52,9%	22	32,4%
Nachblutung	4	7,8%	4	23,5%	8	11,8%
Hämatom ¹	4	7,8%	6	35,3%	10	14,7%
retroperitoneales Hämatom ²	1	2%	2	11,8%	3	4,4%
Wundheilstörung ³	13	25,4%	4	23,5%	17	25%
Lymphverhalt	4	7,8%	1	5,9%	5	7,4%
Lymphzysten	1	2%	0	0%	1	1,5%
Lymphfisteln	2	3,9%	2	11,8%	4	5,9%
Wundinfektionen	6	11,8%	1	5,9%	7	10,3%

allg. = Allgemeine

1. im operierten Wundbereich

2. Revision unter Relaparotomie

3. Zu den Wundheilungsstörungen zählten Lymphverhalt, -zysten, -fisteln und Wundinfektionen.

Bei 8 Patientinnen traten Blutungskomplikationen auf. In 5 Fällen war eine Fremdblutgabe notwendig. Hierbei sind 3 Patientinnen besonders nennenswert:

Eine Patientin mit TVT während der SS wurde mit venöser Thrombektomie und temporärer a.-v.- Fistelanlagerung therapiert. Wegen starker Nachblutung im Operationsgebiet wurde notfallmäßig eine operative Wundrevision bei ihr unternommen. Nach der Revision kam es erneut zu Blutung, die schließlich zu einer *Notsectio (caesarea)* und einem simultanen Revisionseingriff führte.

Bei einer Wöchnerin mit TVT und Z. n. nach Thrombektomie und a.-v.- Fistelanlage kam es zum Verdacht auf eine LE. Daraufhin wurde sie mit rtPA-Lysetherapie behandelt. Hierdurch kam es zu einer abdominellen Blutung. Per Relaparotomie wurde das Hämatom ausgeräumt. Zusätzlich entwickelte sie auch Pericard- und Pleuraergüsse beidseits.

Die dritte Patientin hat eine 4-Etagen-TVT in der 27ten SSW. Sie wurde bei uns operativ mit Thrombektomie und temporärer a.-v.- Fistelanlage versorgt. Eine postoperative persistierende Stenose der V. iliaca externa sinistra wurde durch erneuten operativen Eingriff (Operation nach Palma) behandelt. Durch starke Nachblutung entwickelte die Patientin nicht nur ein Hämatom im Wundbereich, sondern auch ein retroperitoneales Hämatom. Per Relaparotomie konnte das Hämatom ausgeräumt werden. Später kam es erneut bei der Patientin zu einer Stenose der V. iliaca externa sinistra. Die Revisionsoperation wurde wiederholt unter Insertion eines Interponates durchgeführt.

Von den 10 Patientinnen mit Hämatom in der Leiste war in 3 Fällen (alle WB) keine operative Ausräumung notwendig.

3 Patientinnen (2WB, 1SS) hatten postoperativ ein retroperitoneales Hämatom. Bei der schwangeren Patientin mit postoperativ persistierender Cava-Stenose entstand das retroperitoneale Hämatom als Folge der Revisionsoperation nach Anlage eines hohen Palma. Bei den 2 Wöchnerinnen war die thrombosierte V. cava inferior mit operiert worden. Eine dieser Wöchnerinnen war bereits erwähnt worden: Patientin mit einer bekannten Thrombophilie und einem V. cava inferior-Filter nach *Greenfield*. Nach der Thrombektomie der V. cava inferior, V. renalis und den Extremitäten beidseits, simultane a.-v.-Fistelkonstruktion und Explantation des Cava-filters, erlitt die Patientin eine Nachblutung. Im postoperativen Verlauf kam es zu einer retroperitonealen Hämatombildung zweimal. Es wurde per Relaparotomie ausgeräumt und CT-gesteuert punktiert. Die andere Wöchnerin mit Lysetherapie bei Verdacht auf LE hatte ein DIC mit retroperitonealer Hämatombildung entwickelt.

Von den 5 Fällen mit Lymphverhalt musste nur eine revidiert werden.

Postoperativer Verdacht auf LE wurde nur bei einer Patientin befürchtet. Bei ihr wurde auch unmittelbar die Lysetherapie mit rtPA eingeleitet.

Keine der 68 Patientinnen verstarb im postoperativen Verlauf.

e.2 Operationsspezifische postoperative Komplikationen

Bis zum Termin der a.-v.-Fistel-Ligatur kam es bei 25 Patientinnen (36,8%) zu einer Rezidivthrombose, d.h. 17,6% mit und 19% ohne Beteiligung der a.-v.-Fistel. Insgesamt mussten 19 Pat. (27,9%) revidiert werden.

In vier Fällen kam es zu einer Re-Re-Thrombose: Zwei mit erneutem a.-v.-Fistel-Verschluss einhergehend, zwei ohne a.-v.-Fistelbeteiligung. Hierbei ereignete sich bei 2 Patientinnen eine Re-Re-Re-Thrombose. In diesen beiden Fällen wurde schließlich von einer erneuten Revisionsoperation abgesehen.

Des Weiteren ereignete sich bei 9 Patientinnen (13,2%) ein Spontanverschluss der a.-v.-Fistel bei weiterhin freien venösen Abflußverhältnissen. Hiervon musste nur in drei Fällen revidiert werden (siehe Tabelle II.20).

Tabelle II.20: Operationsspezifische postoperative Komplikationen

	SS (n=51) Anzahl	WB (n=17) Anzahl	Gesamt (n=68) Anzahl
Rethrombosierung/ Stenosierung mit a.- v.-Fistelverschluss	7 13,7% [6]	5 29,4% [4]	12 17,6% [10]
Rethrombosierung/ Stenosierung ohne a.-v.- Fistelverschluss	10 19,6% [7]	3 17,6% [2]	13 19% [9]
Re-Re-TVT mit oder ohne Beteiligung der a.-v.-Fistel	3 2% [1]	1 5,9% [1]	4 5,9% [2]
isolierter a.-v.- Fistelverschluss	9 17,6% [3]	0 0% [0]	9 13,2% [3]

[] mit Revision

Drei Patientinnen mit rezidivierender Stenose/Rethrombose werden hier besonders aufgeführt:

Patientin A (SS) hatte im fünften Monat post partum die erste Rethrombose ohne a.-v.-Fistelbeteiligung. Nach erfolgreicher Revision kam es postoperativ erneut zur Thrombosierung der Gefäße mit a.-v.-Fistelverschluss. Nach dieser 2ten Revisionseingriff erlitt sie Tage später wieder einen Rezidiv (Re-Re-Rethrombose) mit erneutem a.-v.-Fistelverschluss. Wegen bereits ausgeprägter Spontanbildung eines Palma Bypasses, wurde von einer erneuten Revision abgesehen.

Patientin B (SS) hatte bereits am Tag nach der Thrombektomie eine Re-Thrombose mit a.-v.-Fistelbeteiligung. Nach erfolgreicher Revision verschließt die linke Beckenvene (V. iliaca externa sinistra) erneut, aber bei offener V. femoralis und offener a.-v.-Fistel mit gutem Durchfluss wurde bis postpartal auf eine Revisionsoperation verzichtet. Durch die a.-v.-Fistel konnte die untere Extremität ohne Beschwerde ausreichend kollateralisiert werden. Ca. 6 Mon. nach Entbindung (Liquemine bis Ende der Stillperiode) erfolgte die komplikationslose Ligatur mit nachfolgender Macumarisierung.

Patientin C (SS) wurde wegen iliofemoraler TVT li transfemoral thrombektomiert und bekam eine a.-v.-Fistelanlage inguinal links. Aufgrund der persistierenden langstreckigen Stenose der linken Beckenvene erhielt sie später eine Revisionsoperation mit Anlage eines queren iliacoiliacalen 13 mm ringverstärkten PTFE Bypass („hoher Palma“). Postoperativ zeigte sich eine persistierende Iliacastenose li. und relative Stenose in V. femoralis li. bei ausgedehntem Kollateralkreislauf. Bei zunehmender Stenose und PTS-Entwicklung wurde eine umfangreiche venöse Rekonstruktion der linken Beckenvene durchgeführt: Zunächst Resektion vom stenotischen Abschnitt der V. iliaca externa unter Anlage einer 12mm Dracon-Prothese als Interponate; dann, bei unzureichendem Erfolg, erneuter interventioneller Dilatationsversuch; zuletzt erfolgreich per offener Endophlebektomie Desobliteration mit Venenpatcherweiterungsplastik (Rheinlander-Technik: 2 Venenstreifen von V. Saphena magna für V. iliaca externa et V. femoralis communis) und erneute a.-v.-Fistelanlage. (a.-v.-Fistelligatur : 8 Mon. später)

Tabelle II.21: Ausgewählte Fälle

SS-VT	<i>Postoperative Komplikation</i>	<i>Maßnahmen</i>	<i>Weitere Komplikationen im Verlauf</i>
Patientin 1	Rethrombose ohne a.-v.- Fistelbeteiligung	Revision mit iliacocavalen Inerponaten	Sinustachykardie (mit Digitalis behandelt)
Patientin 2*	Rethrombose der V. iliaca sinistra und zum Teil auch der V. iliaca dextra	Revisionsthromektomie	
Patientin 3	Rethrombose post partum ohne a.-v.- Fistelbeteiligung ¹	Konservative Therapie	
Patientin 4	Aneurysma spurium an der a.-v.-Fistel	Revision	
Patientin 5	Isolierter a.-v.- Fistelverschluss	Revision	Rethrombose mit a.-v.- Fistelbeteiligung, erneute Revisionsoperation
Patientin 6	Isolierter a.-v.- Fistelverschluss bei Termin für a.-v.- Fistelligatur	Keine Revisionstherapie	
Patientin 7	Isolierter a.-v.- Fistelverschluss	Keine Revision in der Schwangerschaft	Stenose der A. femoralis superior sinistra
Patientin 8**	Persistierende Stenose der V. iliaca communis	Operation unter Einsatz eines Venenpatches und a.-v.-Fistelligatur	
Patientin 9***	Stenose der V. iliaca externa dextra	Iliacoiliacaler PTFE Bypass („hoher Palma“) unter Belassung der inguinalen a.-v.-Fistel li	umfangreiche venöse Rekonstruktion der linken Beckenvene (Desobliteration mit Venenpatch- erweiterungsplastik und erneute a.-v.- Fistelanlage)
WB-VT	<i>Postoperative Komplikation</i>	<i>Maßnahmen</i>	<i>Weiterer komplizierter Verlauf</i>
Patientin 10	Poplitea Rethrombosierung ohne a.-v.- Fistelbeteiligung	Keine Revision	
Patientin 11	Segmentale Stenose der V. cava inferior	Revisionsoperation mit PTFE-Einsatz	

* Patientin mit iliocofemoraler Venenthrombose linksseitig

** Patientin mit Mehretagen-Venenthrombose links und Z. n. Thrombektomie, a.-v.-
Fistelkonstruktion und simultane *Sectio caesarea**** Patientin mit iliocofemoral Venenthrombose sinistra und Z. n. Thrombektomie, a.-v.-
Fistelkonstruktion und simultane *Sectio caesarea*

1 bei kurzzeitig zuvor abgesetztem Heparin

Als Sekundärprophylaxe wurde die antikoagulatorische Therapie nach der operativen Thrombektomie sowohl bei den Schwangeren als auch bei den Wöchnerinnen weiter fortgeführt. Es ist seit langem bekannt, dass nach der Entbindung auch ohne abgelaufene TVT in der SS ein generell erhöhtes VTE-Risiko für die WB-Periode (durch mögliche Geburts-assoziierte Infektion oder durch Erschöpfung bedingter Bewegungsmangel im WB) gilt und dass nach der SS die ersten postoperativen Tage für das Thromboembolierisiko noch höher zu stufen sind (Heit, Kobbervig et al. 2005; Pomp, Lenselink et al. 2008). In der Regel wurde in unserer Studie die antikoagulatorische Therapie bis drei Monate nach dem a.-v.-Fistelverschluss bzw. bei nicht erfolgreicher Thrombektomie sowie bei besonderer Indikation (Patientinnen mit hohem Risikofaktor) auch länger fortgeführt.

Während der SS erfolgte die Heparin-Gabe subkutan mit NMH. UFH und NMH werden für den Föten als sicher eingestuft, denn sie gelten als nicht plazentagängig. UFH war eine altbewährte Standardmedikation bei der SS-assoziierten VT ohne starkes Kumulationsrisiko. Hierbei erfolgte die Gabe Körpergewicht adaptiert (zumeist 3x7.500 IE/die) unter aPTT-Kontrollen. NMH-Gabe wurde auch eingesetzt, wobei der Anti-Xa-Test nur in besonderen Fällen erforderlich war. NMH gilt wegen längerer Halbwertszeit, günstigerer Dosis-Wirkungs-Beziehung, geringerer Komplikationsrate und besserer Handhabbarkeit als neue gute Alternative zu UFH (Greer and Nelson-Piercy 2005)⁴.

Hierbei wurden die Thrombozyten wegen möglichem HIT-Risiko unter UFH sowie NMH vor Therapiebeginn (Ausgangswert) und in den nachfolgenden drei Wochen der Heparinisierung regelmäßig kontrolliert, etwa 2-mal pro Woche, wobei NMH meistens ein geringeres Risiko als UFH hatte. Bei Patientinnen mit Verdacht auf HIT (v.a. Typ II) hatten wir Danaparoid (ein Heparinoid) eingesetzt. Im Ausnahmefall (Kreuzaktivität mit HIT-AK)⁵ konnte Danaparoid erneut durch ein anderes Antikoagulanz (Fondaparinux) ersetzt werden⁶.

Postpartal erfolgte bei den operierten Wöchnerinnen und den frisch entbundenen Schwangeren ohne Stillwunsch die überlappende Einleitung mit oralen Antikoagulation (OAK) mittels Vitamin-K-Antagonisten (VKA), z.B. Phenprocoumon (INR⁷-Zielbereich 2,0-3,0). Auch wenn neuerdings die VKA als unbedenklich eingestuft wurden, versuchte man eher auf sie zu verzichten und stattdessen die vielfach als unbedenklich eingestuften Heparine in der Stillperiode zu verwenden (Hach-Wunderle and al.; 01/2005)⁸. Bei bestehendem Stillwunsch führte man die Heparinisierung fort und verschob die überlappende Einleitung von OAK auf einen späteren Zeitpunkt (nach Abstillen). Bei der Umstellung von Heparin auf VKA wurde die Heparinisierung erst beendet, wenn ein stabiler INR von 2,0 über mindestens 2 Tage erreicht war.

Postoperativ gingen durch sachgerechtes Anlegen von venösen Kompressionsverbänden direkt nach dem operativen Eingriff (zumeist bis zur Leiste mit Kurz- oder Mittel-Zugbinden) die präoperativ existierenden Symptome und Schwellungen innerhalb von wenigen Tagen zurück. Danach kamen die nach Maß angepassten Kompressionsstrümpfe zur Anwendung. In der Regel war es ein Kompressionsstrumpf der Klasse II mit einem Andruck an der Fessel von 23 -32 mmHg. Die Länge des Strumpfes richtete sich initial meist nach der Lokalisation der Thrombose: Bei einer Oberschenkel- u./o. Becken-Venenthrombose bis zur Leiste

⁴ Hinweis: Auf Multi-Dose-Präparationen von Heparinen hatten wir wegen der darin enthaltenen Konservierungsstoffe hier in der Schwangerschaft verzichtet. Dalteparin (Fragmin®) ist nur zur Prophylaxe der TVT, nicht jedoch deren Therapie zugelassen. Vitamin-K-Antagonisten stellten sich problematisch für Mütter und Kinder dar. Sie sollten und wurden erst im Wochenbett, am besten bei Patientinnen ohne Stillwunsch eingesetzt.

⁵ In ca. 10% der Fälle könnte es bei Danaparoid-Gabe zu einer Kreuzreaktivität mit der HIT-Antikörper kommen (Greer and Nelson-Piercy 2005).

⁶ Hirurdin sollte wegen plazentaren Passage während der SS nicht angewendet werden.

⁷ International Normalized Ratio (INR)

⁸ Falls man dennoch VKA in der Stillperiode benutzen müsste, so sollte Warfarin bevorzugt werden, da es nicht in aktivier Form in die Muttermilch sezerniert wird.

(Strumpflänge A-G) und bei einer Unterschenkel-Venenthrombose bis zum Knie (A-D). Langfristig richteten sich die Tragdauer und die Intensität der Kompressionsbehandlung nach dem Lokalbefund im Rahmen weiterer Verlaufskontrollen und dem Risikostatus der Patientinnen.

Die Ligatur der temporären a.-v.-Fistel wurde bei den Schwangeren erst 3 Monate nach der Entbindung bzw. bei den Wöchnerinnen in 3 Monaten nach der Thrombektomie veranlasst, wenn zwischenzeitlich kein Spontanverschluss der a.-v.-Fistel oder bedeutsame Komplikationen +/- Revisionsoperation eingetreten waren. Mit sonographischer und anderer bildgebender Diagnostik (wie z.B. CT-Angiographie) konnte die Durchgängigkeit der Venen überprüft werden und so die temporäre Fistel in einem zweiten operativen Eingriff ligiert werden.

Tabelle II.22: Angewendete postoperative diagnostische Methoden.

Klinische Untersuchung	Patientinnen in Schwangerschaft (n=51)		Patientinnen im Wochenbett (n=17)		Insgesamt (n=68) ¹	
Beinumfang	12	23,5%	5	29,4%	17	25%
Beschwerden	3	5,9%	1	5,9%	4	5,9%
Bildgebende Untersuchung						
Sono/FKDS	51	100%	16	94,1%	67	98,5%
MRT/MRA	3	5,9%	2	11,8%	5	7,4%
CT-Angio/CT	26	51%	13	76,5%	39	57,4%
Röntgen	8	15,7%	7	41,2	15	22,1%
Angiografie/DSA	19	37,3%	9	52,9%	28	41,2%
digital Photo- /Venenverschluß- plethysmographie	7	13,7%	2	11,8%	9	13,2%

¹ Patientin mit konservativer Therapie ausgenommen.

Tabelle II.23: Angewendete postoperative medikamentöse Therapie

a) bei schwangeren Patientinnen

	in der SS (n=51)		im WB (n=51)		Bemerkung
UFH s.c.	38	74,5%	36 ¹	70,6%	
Überlappende oral VKA ²			10	19,6%	
Antikoagulationstherapie n. avF-Ligatur: 3Mon.			32	62,7%	Bei 10 Patientinnen war eine Ligatur nicht nötig. 6 davon hatten einen spontanen Verschluss. ³
Antikoagulationstherapie n. avF-Ligatur: länger als 3 Mon.			9	17,6%	
Kompressionsstrumpfe	51	100%	51	100%	

1. Patientinnen mit postpartalem Stillwunsch erhielten die Heparinisierung fortgeführt.

2. entweder direkt postoperativ bei Patientinnen mit Thrombektomie und simultaner *Sectio Caesarea* und ohne Stillwunsch oder bei Patientinnen mit Totgeburt bzw. bereits operierte Patientinnen nach der Entbindung ohne Stillwunsch

3. 1 Patientin hatte die Thrombektomie-Operation ohne a.-v.-Fistelanlage. 1 Patientin wurde erneut schwanger vor der geplanten Ligatur-Termin. Bei 1 Patientin wurde die a.v.-Fistel in der 2ten Revisionsoperation wegen Nachblutung unter Einsatz eines Interponates zusammen mit *Notsectio* ligiert. Bei 1 Patientin mit Verschluss der V. iliaca externa et communis wurde keine Ligatur durchgeführt, sondern eine Umleitungsoperation n. Palma durchgeführt.

b) bei den Wöchnerinnen

	im WB (n=17)		Bemerkung
UFH s.c. wegen Stillwunsch	1	5,9%	
Überlappende oral VKA	16	94,1%	
Antikoagulationstherapie n. a.-v.-Fistelligatur: 3Mon.	10	58,8%	Bei 3 Patientinnen war die Ligatur nicht nötig. 1 mit spontanem Verschluss. 1 Patientin hatte eine Thrombektomie-Operation ohne a.-v.-Fistelanlage. 1 Patientin wurde erneut schwanger, noch vor dem geplanten Termin für Ligatur.
Antikoagulationstherapie n. a.-v.-Fistelligatur: länger als 3 Mon.	4	23,5%	
Kompressionsstrumpfe	17	100%	

c) Gesamte Übersicht

	Insgesamt (n=68)		Bemerkung
Antikoagulationstherapie n. a.-v.-Fistelligatur: 3Mon.	42	61,8%	Bei 13 Patientinnen war eine Ligatur nicht notwendig.
Antikoagulationstherapie n. a.-v.-Fistelligatur: länger als 3 Mon.	13	19,1%	
Kompressionsstrumpfe	68	100%	

Tabelle II.24: Ligatur der arteriovenösen Fistel

	SS (n=49)		WB (n=16)		Gesamt (n=65)	
bis 3 Monate post partum	25	51%			25	38,5%
bis 3 Monate nach Thrombektomie	1 ¹	2%	8	50%	9	13,8%
> 3 Monate post partum/ nach Thrombektomie ²	15	30,6%	6	37,5%	21	32,3%
Spontan Verschluss	6	12,2%	1	6,3%	7	10,8%
Komplikation während der Operation	1	2%	0	0%	1	1,5%

1. Patientin mit SSs-VT wurde auswärts thrombektomiert und simultan entbunden. Bei uns wurde sie erneut re-thrombektomiert (Thrombose-Rezidiv) und simultane a.-v.-Fistel angelegt. Die temporäre Fistel wurde 3 Monate nach der Operation in unserem Haus ligiert.

2. Bei 11 Patientinnen mit a.-v.-Fistel war die Ligatur nicht notwendig: 9 aus der Schwangeren-Gruppe und 2 aus der Wöchnerinnen-Gruppe.

Tabelle II.25: Schwangerschaftsverlauf

		SS (n=51)		WB (n=17)		Keine Info (n=68)	Gesamt (n=68)	
termingerechte Geburt ^a		26	51,0%	8	47,1%	9 13,2%	34	50,0%
Frühgeburt ^b		20	39,2%	5	29,4%		25	36,8%
Spätgeburt ^c		0	0%	0	0%		0	0%
Spontangeburt		13	25,5%	5	20%	3 4,4%	18	26,5%
Sectio ^d		35	68,6%	12	70,6%		47	69,1%
Zwillinge ^e		2	3,9%	2	11,8%	0	4	5,9%
APGAR ^f n=73	gesund	44	86,3%	14	19,2%		58 ¹	85,3%
	Asphyxie	5	9,8%	1	1,4%		6 ²	8,8%
	Keine Info	4	7,8%	2	2,7%		7 ³	10,3%
	Totgeburt	0	0%	2	2,7%		2 ⁴	2,9%
Komplikation bei der Geburt oder im Wochenbett ^g		1	2,0%	0	0%		1	1,5%
Anormale Entwicklung beim Kind(Auffälligkeit)		2 ⁵	3,9%	0	0%		2	2,9%

a. Innerhalb von 3 Wochen um den nach Nägele-Regel errechnete Geburtstermin (E.T.= [Erster Tag der letzten Regel] + 7 Tage – 3 Monate + 1 Jahr (+/- [Abweichung in Tagen] bei erweiterter Nägele-Regel)) kommen 66,6% aller Kinder zur Welt (Steldinger and Klosterhalfen 2007). Hier zählten wir alle Geburten mit 3 Woche vor und 2 Woche nach der E. T. zur regelrechten/termingerechten Geburt ($37SSW \leq x \leq 42SSW$).

b. Nach dem Personenstandsgesetz wird jede Geburt vor der abgeschlossenen 37ten SSW *post menstruationem* (p.m.) oder 259 Tage post nidationem als Frühgeburt bezeichnet (Steldinger and Klosterhalfen 2007).

c. rechnerische Übertragung: Überschreiten der E.T. um mehr als 7-10 Tage; echte Übertragung: Schwangerschaftsdauer beträgt mehr als 42 Wochen oder 294 Tage. Hier wurden alle Geburten mit echter Übertragung als Spätgeburten dokumentiert (Steldinger and Klosterhalfen 2007).

d. mit eingeschlossen waren *Sectio caesarea* et vaginal.

- e. Eine Zwillingsgeburt mit dem Status „*infans mortuus*“ (beide Zwillinge gestorben).
- f. Apgar-Index bewertet die Vitalfunktionen der Neugeborenen. Besondere prognostische Bedeutungen kommen dem 5-Minuten/10-Minuten-Apgarwert zu⁹. Hier wurde nach den letzten beiden Werte gefragt und bei einem Wert ≥ 8 wurde das Neugeborene als gesund/vital bezeichnet.
- g. Komplikation passierte fast ausschließlich im WB bei den Müttern (3 x Endometritis puerperalis postpartal, 1x Sheehan Syndrom) oder kurz nach der Entbindung (3 x starke Nachblutung mit therapeutischer Konsequenz). Nur in einem Fall starb ein Neugeborenes mit AMC im WB (Stunden späte nach der Entbindung).
- 1. Bei den 58 Kindern mit APGAR-Wert ≥ 8 waren 2 Zwillingsgeburten mit APGAR ≥ 8 bei allen Neugeborenen und eine andere Zwillingsgeburt mit ≥ 8 beim Einen und 7 bei dem Anderen.
- 2. Es waren 5 Einzelgeburten mit Apgar-Wert < 8 und 1 Neugeborenes aus einer Zwillingsgeburt mit Apgar-Wert = 7 (s. o.). Ein anderes Neugeborenes starb direkt Stunden nach der Entbindung.
- 3. Bei einer Patientin war kein Apgar-Wert für das Kind evaluierbar, denn es starb intrauterin einige Monate nach der Thrombektomie der Mutter im 3ten Trimenon.
- 4. Eine Zwillingsgeburt mit dem Status „*infans mortuus*“ wurde unter Geburtseinleitung per Prostaglandin entbunden.
- 5. Ein Neugeborenes zeigte kurz nach der Geburt einen respiratorischer Disstress und Hydrocele testis congenital. Ein anderes Neugeborenes mit AMC starb Stunden späte nach der Entbindung.

f. Hämostaseologische Untersuchung

Für die hämostaseologische Thrombophilie-Abklärung wurde nach ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis bei den Patientinnen Blutproben entnommen, welche jedoch um die SS-induzierte Veränderungen zu vermeiden erst frühestens drei Monate nach der Entbindung bzw. nach Abschluss der Stillzeit vorgenommen wurden.

Wegen statistischer Auswertung der im Patientinnenkollektiv erhobenen Befunde hatte das Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des UKD ein Kontrollkollektiv aus 269 altersentsprechenden gesunden Blutspenderinnen ohne vorangegangene thromboembolische Ereignisse zur Verfügung gestellt.

f.1 Laboruntersuchungen

Mittels etablierter Methoden und nach einem stringent ausgearbeiteten Konzept der rationalen und rationellen Stufendiagnostik wurden im Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin die Untersuchungen stufenweise durchgeführt:

- Stufe 1: Basistests (gerinnungsphysiologische Gruppentests)
- Stufe 2: Suchtests ("Screening"-Untersuchungen) zur Klärung folgender Fragen:
Liegt eine Störung im Hämostasesystem vor?
Welche Komponente des Hämostasesystems ist betroffen?
In welcher Richtung muss weiter untersucht werden?
- Stufe 3: problemorientierte Detailanalytik (z.B. Faktorenaktivitäten, Einzelfunktionen)
- Stufe 4: gezielte molekulare Analytik
- Stufe 5: molekulargenetische Untersuchungen (Mutationen, Polymorphismen)
- Stufe 6: Spezialuntersuchungen (z.B. proteinchemische, immunzytometrische und spez. funktionelle Analytik)

Gruppentestungen der plasmatischen Hämostase

Zum Überprüfen der Störungen in der plasmatischen Hämostase wurden im Citratplasma folgende Suchtests und Reagenzien benutzt: die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) mittels *Pathromtin*[®] SL, die Thrombinzeit (TZ) mittels BC-Thrombin-Reagenz und

⁹ Die optimale Punktzahl für Neugeborene sind 9–10 Punkte (zwischen 5–8 Punkte gilt es als gefährdet, bei unter 5 Punkte als akut lebensgefährdet). Der Score reicht allein jedoch nicht aus, um die Diagnose einer Asphyxie zu stellen und auch Frühgeborene lassen sich mit dem Apgar-Score nur unzureichend beurteilen, da Atemtätigkeit, Muskeltonus und Reflexerregbarkeit besonders vom Gestationsalter abhängig sind (Speer 2007).

die Thromboplastinzeit (TPZ) mittels *Thromborel® S* durch Photometrie und Koagulometrie (alle Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Deutschland).

Physiologische Inhibitoren der plasmatischen Hämostase

Im Citratplasma wurde die Aktivität von Antithrombin III (Norm: 80-132%) mittels chromogener Photometrie bestimmt (*Berichrom® Antithrombin III* (A), Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Deutschland). Von Protein C (Norm: 66-129%) und Protein S (Norm: 62-145%) wurden die Aktivitäten mittels *IL Test™ Pro Clot* bzw. *IL Test™ Protein S* im Citratplasma durch Photometrie und Koagulometrie (beide von Instrumentation Laboratory, Mailand, Italien) bestimmt. Die Konzentration des freien und gesamten Protein S sowie die von Protein C wurden durch Laurell-Immunelektrophorese gemessen (Boehringer Mannheim, Mannheim, Deutschland).

Weitere Parameter

Die Ratio für die aktivierte Protein C Resistenz (APCR) wurde mittels COATEST® APC™ Resistance (*Chromogenix*, Mölndal, Schweden) im Citratplasma durch Photometrie und Koagulometrie bestimmt. Bei Wert >2,1 ist es negativ und der Norm entsprechend. Bei Werten 1,9~2,1 ist es grenzwertig, Werte 1,5~1,9 bedeutet heterozygote und Werte < 1,5 homozygote Genträger. Auf falsche positive Werte sollte geachtet werden. Diese kommen häufig bei Patienten unter Heparintherapie oder Antiphospholipide-Antikörpersyndrom (APS) vor. Die Diagnostik für den Nachweis von vorliegenden Lupusantikoagulans (dRVVT: *Dilute Russell's viper venom time*) erfolgte mit dem LA 1 Screening Reagenz und dem LA 2 Bestätigungstest (beide Dade Behring, Liederbach, Deutschland) im Citratplasma durch Photometrie und Koagulometrie. Als Norm gilt ein negatives Testergebnis bei Ratio ≤1,4, ab Ratio ≥ 1,50 gilt der Befund als positiv, während die zwischenliegenden Werte als grenzwertig betrachtet werden. Die dRVVT Test ist empfindlicher als der aPTT-Test zum Nachweis von Lupusantikoagulans, weil dieser nicht durch Mängel oder Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren VIII, IX oder XI (Peter 2006) beeinflussen lässt. Die andere Komponente der Aufarbeitung vom Verdacht auf Antiphospholipid-Antikörper sind die serologische Untersuchung auf Antikardiolipinantikörpern und anti-β₂ Glykoprotein-I-Antikörper mittels ELISA-Technologie.

Homocystein wurde mittels EDTA durch Photometrie analysiert (Norm: < 12 µmol/l). Und bei der Testung auf HIT wurde nach Antikörpern gegen PF₄-Heparinkomplex im Citratplasma oder Serum mittels *Ligandenassay* gesucht. *D-Dimer Innovance* wurde im Citratplasma durch Photometrie und Turbidimetrie auf den Normwert untersucht (Norm: < 0,5 mb/l FEU).

Die für die orale Antikoagulationstherapie notwendige INR-Bestimmung wurde im Citratplasma mittels Photometrie und Koagulometrie untersucht. (INR der oralen Antikoagulation: 2,0-3,5)

Molekulargenetische Untersuchungen

Bei der molekulargenetischen Aufklärung wurde EDTA oder Citratplasma durch Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) analysiert. Faktor V-Leiden durch Punktmutation im Gen für Faktor V (Substitution von Adenin gegen Guanin an Position Nukleotid 1691 (G1691A)), Prothrombinmutation durch Nukleotidaustausch (Substitution von Adenin gegen Guanin an Position 20210 in der nicht-kodierenden Region vom Prothrombin-Gen (G20210A)) und homozygoten Genotyps 677TT der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR C677T statt C377T) wurden mittels Allel-spezifischer Restriktionsenzym-Analyse (ASRA) untersucht (Frosst, Blom et al. 1995; Ridker, Miletich et al. 1995; Poort, Rosendaal et al. 1996).

Kriterien für das Vorliegen eines Inhibitorenmangels gelten nach Referenzbereichen für Antithrombin III, Protein C und Protein S wie folgend:

- Antithrombin III-Aktivität < 80% - sowohl mit/ohne Ausschluss der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva
- Protein C-Aktivität < 66% nach Ausschluss der Faktor V-Leiden-Trägerinnen
- Protein S-Aktivität < 62% nach Ausschluss der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Faktor V-Leiden-Trägerinnen

Nach Ermittlung der entsprechenden Prävalenzen im Patientinnen- und im Kontrollkollektiv erfolgte die Berechnung der relativen Risiken und Odds Ratio für das Auftreten eines SSs-assoziierten thromboembolischen Ereignisses unter Faktor V-Leiden-Mutation, der Prothrombin-Mutation G20210A und dem homozygoten Genotyp 677TT der MTHFR sowie unter dem Antithrombin III-, Protein C- und Protein S-Mangel. Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm *SPSS Statistics* (Version 17,0) durchgeführt. *Chi-Quadrat-Test* und *Fisher's Exact-Test* wurden eingesetzt.

3. Studienverlauf

a. Untersuchungsaufbau

Bei allen 68 Patientinnen wurden schriftlich und telefonisch versucht, diese für eine klinische Nachuntersuchung einzuladen (s. Anlage). Zu dem Termin sollten sie alle Unterlagen bezüglich der Gefäßerkrankung und SS (mitsamt der U-Hefte der Kindern) mitbringen.

9 der 68 Patientinnen waren unbekannt verzogen. Diejenigen, die nicht persönlich kommen konnten (9 Pat.), wurden gebeten, die zugeschickten Fragebögen auszufüllen (s. Anlage) und zusammen mit aktuellen phlebologischen Befunden an uns zuzusenden. Unter diesem Aufwand haben wir schließlich 59 Patientinnen von den insgesamt 68 Patientinnen für die Nachuntersuchung gewinnen können.

Am Nachuntersuchungs-Termin wurde wie folgt verfahren:

1. Zur Vervollständigung der Daten wurden alle Unterlagen erneut eingesehen. Es wurde versucht, die peri- und postoperative SSs-verläufe sowie den postpartalen Zustand des Neugeborenen (*fetal outcome*) zu rekonstruieren. Hierbei waren nicht nur die bekannten Daten wichtig, noch bedeutsamer war es, spätere Ereignisse mit erneuter Thrombose u./o. erneuten SS zu erfassen. Ziel ist es, die mit der Thrombektomie peripartal verbundenen Komplikationen und das phlebologische Ergebnis durch operative Therapiemethode zu ermitteln.
2. Ausarbeitung der Fragebögen im Hinblick auf den Einfluss von SSs- bzw. WB-Thrombose auf die Lebensqualität der Patientinnen als Individuum
3. Gefäßchirurgische Untersuchung zum Erfassen der klinischen und funktionellen Spätergebnisse nach venöser Thrombektomie, insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung der chronischen venösen Insuffizienz (CVI) und des postthrombotischen Syndroms (PTS).
4. Bei den Patientinnen, die bislang noch keine hämostaseologische Untersuchung zur Feststellung bzw. zum Ausschluss hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie bekommen hatten, boten wir eine hämostaseologische Untersuchung nach dem Nachuntersuchungstermin im Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin des UKD an. Mittels statistischer Auswertung wurde die mit den jeweiligen Risikodeterminanten assoziierten relativen Risiken für das Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit der SS berechnet.

b. Erfassen des peri- und postoperativen SSs-verlauf bei SSs-Thrombose

Der erste Schritt der Studie war zunächst das Erfassen der Daten von Patientinnen mit Thrombose in der SS oder im WB aus dem Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2007. Die Daten wurden aus Op-Büchern, Stationsbüchern und aus digitalen Patientenakten erhoben. So ergab sich eine Patientinnenliste von 68 Patientinnen.

Als nächstes wurden die archivierten Krankenblätter aus dem chirurgischen Archiv herausgesucht und bearbeitet. Wenn die Daten der Patientinnen unvollständig waren, wurden ergänzend die archivierten Krankenblätter aus der Frauenklinik u./o. die entsprechende Berichte von den jeweiligen Geburtskliniken oder niedergelassenen Gynäkologen nachgefordert.

Auch im Rahmen der Nachuntersuchung wurden die bereits vorliegenden Informationen durch Einsicht in Mutterpässe, Untersuchungshefte der Kinder und den mitgebrachten Unterlagen, sowie durch eine ausführliche Anamnese und erneute Datenbefragung mittels Fragebögen ergänzt.

Alle Daten wurden in einer Datenbank zusammengefasst.

c. Gefäßchirurgische Untersuchung

Die nicht-invasiven klinischen Untersuchungen wurden in zwei Schritten durchgeführt:

Als erstes wurde eine allgemeine klinische Untersuchung (Inspektion, Palpation, Auskultation) durchgeführt. Im zweiten Schritt wurden spezifische phlebologische Funktionsuntersuchungen, wie farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) vorgenommen. Die Ergebnisse der Lichtreflexionsrheographie (LRR) und der Venenverschlußplethysmographie (VVP) waren wegen einer geringeren Durchführungsrate nicht auswertbar.

c.1 Klinische Untersuchung

Zunächst wurde die Anamnese erhoben und im Anschluss wurde eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

Bei der Inspektion wurde die thrombosierte/operierte Extremität der kontralateralen nichtbetroffenen Extremität gegenüber gestellt. Hierbei wurde besonders auf Anzeichen der CVI, des PTS und anderen evtl. durch Thrombose bedingte Folgeerscheinungen geachtet. Diese Anzeichen sind z. Bsp.: Knöchelödem, sichtbare Kollateralvenenzeichnung, Varizenbildung, Hautveränderungen am Unterschenkel- und Knöchelbereich (Stauungsinduzierte Induration, Farbveränderungen, Ekzem) und Hinweis auf florides oder abgeheiltes Ulcus cruris (Gamaschenulcus, Gewebnekrosen). Eine kollaterale Gefäßbildung entsteht häufig bei einseitigem komplettem Verschluss der Beckenvene, wobei das venöse Blut über die Kollateralen zur gesunden V. iliaca drainiert.

Bei Knöchelödemen sollte differenziert werden, zwischen epi- und subfaszialer Herkunft. Eine Dellenbildung unter Daumendruck auf der Schienbeinvorderkante deutete auf ein epifasiales Ödem hin, während vermindertes Wadenballotement meistens auf eine subfasziale Ödembildung hindeutete.

Nach Begutachtung des Narbenbereichs wurde die Leiste auskultiert. Hierbei wurde auf das typische systolisch-diastolische Strömungsgeräusch einer möglichen persistierten a.-v.-Fistel hin gehorcht.

Der letzte Punkt in der klinischen Untersuchung bestand in Umfangsbemessungen der beiden unteren Extremitäten. Mit der Berücksichtigung, dass viele Menschen auch physiologisch meist eine geringe Differenz bezüglich des Beinumfangs haben, wurden die Beine für einen vergleichbaren und aussagefähigen Messwert stets im Seitenvergleich, bei der gleichen Lage der Patientinnen (hier: im Liegen) und mit einem Messband auf stets gleichbleibender

vordefinierter Messhöhe ohne Zug angelegt sind, bemessen. Über der Messstelle am Ober- und Unterschenkel und über die entscheidenden Größen für die Begrenzung der physiologischen Umfangsdifferenz, gibt es in den verschiedenen Literaturen unterschiedliche Aussagen.¹⁰ Für die postthrombotischen Ödembildung wurde hier an 2 Stellen die Maße genommen: 15 cm oberhalb des Innenknöchels und 15 cm oberhalb der Kniescheibe (oder des tastbaren Spaltes am Kniegelenk) (Goerke and Braun 2008). Wenn das Bein auf der gleichen Höhe eine Umfangsvermehrung von mehr als 2cm im Vergleich zur kontralateralen nichtbetroffenen Extremität aufwies, so wurde diese Schwellung als postthrombotische Folge gekennzeichnet.

c.2 Funktionelle Untersuchung

Bei Rekanalisation des thrombotischen Verschlusses in den tiefen Beinvenen können morphologische und veränderte Flüsse beobachtet werden. Diese entstehen zumeist aufgrund der Klappendestruktion. Zur diagnostischen Sicherung der CVI muss sichergestellt werden, dass die klinischen Befunde wirklich Folge der venösen hämodynamischen Störung durch destruierte Venenklappen sind. Hierbei reicht die alleinige klinische Untersuchung nicht mehr aus. In Ergänzung zum klinischen Bild ist der Schweregrad des PTSs zusätzlich mittels morphologischer und funktioneller Untersuchungen zu beurteilen.

Angelehnt an die Leitlinien der DGG (Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie) für die Diagnostik und Therapie des PTSs (einschließlich Ulcus cruris) (Salzmann and al. 2008) wurde folgende diagnostische Methode in der Studie angewandt.

Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)¹¹ :

Durch Kombination von B-Bild, Doppler- und Farbkodierung des Blutflusses (Farbdoppler) ermöglicht die Duplexsonographie eine einfache, aussagekräftige, nicht-invasive Diagnostik für die venösen Erkrankungen. Als bildgebende Verfahren wurde die Duplexsonographie zum Nachweis der Venenerkrankung im sub-, extrafaszialen Venensystem eingesetzt. Zu den funktionellen Verfahren zählte die Doppler-Sonographie mit Nachweis von Refluxen in den oberflächlichen u./o. tiefen Venen.

Die Untersuchung der tiefen Venen (V. iliaca, V. femoralis communis, V. femoralis superior, V. poplitea) wurde in Rückenlage und der Unterschenkelvenen bei herabhängendem Bein durchgeführt:

Die Untersuchung der oberflächlichen Venen wurde im Stehen durchgeführt.

Als Zeichen vom ungehinderten venösen Abfluss gelten:

- Spontanfluss (*spontaneous-sounds*) in einem Venenabschnitt: fehlendes Dopplersignal weist auf Okklusion durch Thrombose; kontinuierlicher Fluss ohne atmungsabhängige Schwankungen in einem distalen Venenabschnitt weist auf Verschluss in einem proximalen Venensegment.
- Komprimierbarkeit des Gefäßes (immer im Vergleich zum vorherigen Bild)
- regelrechte Atemmodulation, d.h. Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit bei tiefer Inspiration und Zunahme bei Expiration

¹⁰ Nach B. Kemkes Mathes zählt eine Schwellung mit einer Umfangsdifferenz von > 1cm bereits als eines der kardinalen Symptome für akute Venenthrombose (Kemkes-Matthes and Oehler 2001). Bei K. Goerke und J. Braun lag das für TVT bedeutsamen Ödem bei einer Umfangsdifferenz der beiden Beine > 2cm (Goerke and Braun 2008). Laut der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der tiefen Bein-/Beckenvenenthrombose von der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie wurde eine US-Schwellung mit >3 cm zu der Gegenseite auf der gleichen Höhe an der Wade (10 cm distal der Tuberositas tibiae gemessen) als signifikant und wurde in der Tabelle „Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose (TVT)“, ein explizites Scores-System nach Wells, mit 1 Punkt verrechnet (Wells and Anderson, et al.; 2003)

¹¹ Hierbei wurden in Abhängigkeit vom Untersuchungsgebiet Schallköpfe mit unterschiedlichen Sendefrequenzen eingesetzt. Tiefe und oberflächliche Venen der Extremitäten wurden meist mit einem Linearschallkopf (Frequenz: 5 MHz) beschallt. Am Becken (V. iliaca) bzw. Abdomen (V. cava inferior) wurde ein Sektorschallkopf mit einer Sendefrequenz von 4 MHz bzw. ein Linearschallkopf (5 MHz) verwendet.

- Zunahme des venösen Flusses nach zentral und der proximalen Strömungsgeschwindigkeit bei manueller Signalverstärkung durch distale Kompression des Beines (*augmented sounds*): bei Klappeninsuffizienz zeigt sich distal nach Beendigung der Kompression bzw. proximal während der Kompression Reflux in die Peripherie.
- verstärkte Atemmanöver zur provozierten Signalverstärkung (A-Sounds):
 - a) Flußstop in der unteren Extremität während der Valsalva-Preßmanöver: Reflux weist auf Klappeninsuffizienz hin.
 - b) spätinspiratorisch kommt es annähernd zum Flußstop und expiratorisch kommt es zu verstärktem zentralwärts Fluss bei forcierter Atmung: bei Venenthrombose zeigt sich distal des Verschlusses ein kontinuierlicher Fluss, Klappeninsuffizienz verursacht Reflux-Zeichen.

B-Mode:

Hierbei wurde ein zweidimensionales Bild der Vene und deren morphologischen Veränderungen in verschiedenen Graustufen erstellt. Beim Valsalva-Manöver kommt es bei einer gesunden Vene zu einer Querschnittszunahme um 50–100 %.

Zur Wertung der pathologischen Veränderung wurde auf Folgendes geachtet:

- Restthromben im Lumen durch vermehrten Echobesatz und nicht vollständige Komprimierbarkeit
- Nachweis von Kollateralen
- Kaliberschwäche der postthrombotisch veränderten Venen im Seitenvergleich

Die morphologische Darstellung der Klappen sowie deren Dysfunktion sind schwierig. Ultraschallgerätabhängig sind nur die Erweiterung des Gefäßlumens, der Mündungsregion sowie der geschlängelte Verlauf im B-Bild darstellbar. In der Studie wurde daher anschließend die ihr überlegende (Farb-)Dopplersonographie (Duplex) zur Überprüfung der Klappenfunktion verwendet.

Dopplersonographie:

Als Basisdiagnostik (Level 1 CEAP - Empfehlung)¹² wurden in unserer Studie die Flussrichtungen und Klappenstörungen (vor allem in den größeren Beinvenen) mit der directionalen Dopplersonographie nach epifaszial, transfaszial und subfaszial beurteilt und nach den spontanen und provozierten Signalen geprüft.

Als Zeichen einer vorliegenden Klappeninsuffizienz kommt es beim Provokationsmanöver am liegenden Patienten zur Flussumkehr in die Peripherie: bei forciertem Valsalvamanöver und proximaler Kompression der Beine ist der Reflux während dessen, bei distaler Kompression ist dieser nach Beendigung zu beobachten. Eine Refluxdauer ≥ 1 s in der V. femoralis communis und eine Refluxstrecke im oberflächlichen oder tiefen Venensystem wurde als pathologisch gewertet (Rabe and al. 2008)¹³. Während der Untersuchung wurden die Ergebnisse immer in Korrelation zum kontralateral nichtbetroffenen Bein betrachtet, evtl. mit Darstellung der Dopplersignalkurve.

farbkodierte Duplexsonographie (FKDS):

Mit dieser erweiterten Diagnostik (Level 2 - CEAP Empfehlung) können die Refluxphänomene in den tiefen Beinvenen farbig dargestellt werden und parallel dazu kann auch die Morphologie der Venenwand und der Venenklappen beurteilt werden. Sie gilt international als die Standarduntersuchungsmethode der apparativen Diagnostik bei

¹² "Evidenz"grad D2 Empfehlung B nach Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 037/009 Entwicklungsstufe: 3 „Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum“ (Baldursson 1995; Yang and Morrison, et al., 1996; RCN Institute 1998; Robson and Cooper, et al., 2006; Combemale and Bousquet, et al., 2007).

¹³ Es gibt unterschiedliche Meinungen darüber, in welcher Zeitspanne ein Reflux als pathologisch gelten soll. In unserer Studie wurde der Wert von Leitlinien der DGP zum Maßstab genommen. Van Ramshorst B et al. waren jedoch der Meinung, dass eine Refluxzeit größer als 0,5 Sekunden als pathologisch gewertet werden sollte (van Ramshorst and van Bemmelen, et al., 1994).

abgeheilter oder frischer venöser Ulzeration (Nicolaidis, Allegra et al. 2008). Der bidirektionale CW-Doppler wird an den Venen im Bereich der Leiste und Kniekehle eingesetzt, um die Durchgängigkeit und Klappenfunktion mit großer Sorgfalt zu untersuchen. Die Klappenfunktion in der Studie wurde femoral mittels Valsalva-Preßversuch und popliteal durch manuelle Kompression des Unterschenkels überprüft. Bei einem insuffizienten Klappenschluss zeigt sich durch den pathologischen Reflux ein Farbumschlag.

Untersuchungsmethoden der erweiterten Diagnostik (Level 3 - CEAP Empfehlung) wie Phlebodynamometrie, (aszendierende Press-) Phlebographie (evt. in DSA-Technik) wurden wegen ihrer Invasivität für die Patientinnen u./o. vergleichbarer Ergebnisse nicht angewendet.

c.3 Auswertung der Befunde

Als PTS bezeichnet man die Auswirkungen eines dauerhaften Schadens nach abgelaufener Phlebothrombose durch Stauung im tiefen Venensystem an den Extremitäten, wie z.B. Bildung von sekundären Varizen. Die Ausprägung dieser Spätfolgen hängt von der Ausdehnung der Thrombose und von der Ausbildung eines funktionsfähigen Kollateralkreislaufs ab. Dieses zusammengefasste Erscheinungsbild wird auch unter dem Begriff "chronische venöse Insuffizienz (CVI)" subsummiert. CVI beruht auf einer Mikrozirkulationsstörung der Gefäße, zumeist infolge der venösen Abflussbehinderung, d. h. venöser Stauung.

In unserer Studie wurde die im deutschsprachigen Raum noch übliche CVI-Klassifikation nach Widmer aufgrund ihrer ausschließlich an klinisch-morphologischen Kriterien orientierten Stadieneinteilung nicht als Wertungsmaßstab angewandt. Die von den Leitlinien der DGP empfohlene CEAP¹⁴-Klassifikation ist eine bekannte Einteilung für den CVI-Schweregrad unter einer umfassenden Mitberücksichtigung vieler einzelner Aspekte. Sie wurde in der Studie zur Wertung von den Ergebnissen herangezogen (s. Tabelle II.26).

¹⁴ aus der englischen Abkürzung für "Klinischer Befund" (C = clinical condition), "Ätiologie" (E=etiology), "Lokalisation" (A=anatomic location) und "Pathophysiologie" (P=pathophysiology).

Tabelle II. 26 Vergleich CVI-Klassifikation nach Widmer zu CEAP-Klassifikation

CEAP-Klassifikation ¹								CVI-Klassifikation nach Widmer ²		
Klinische Zeichen		Ätiologische Klassifikation		Anatomische Verteilung		Pathophysiologische Konturen		Grad	Beschreibung	
C0*	Keine sichtbare Zeichen einer Venenerkrankung	EC	kongenital	AS	Defekt im superfiziellen Venensystem	PR	Reflux			
C1	Besenreiser, Teleangiektasie oder retikuläre Venen	EP	primär, unbekannte Ursache	AD	Defekt im tiefen (deep) Venensystem	PO	Obstruktion			
C2	Varikose ohne klinische Zeichen einer CVI	ES	sekundär, bekannte Ursache (postthrombotisch, posttraumatisch, andere)	AP	Defekt der Perforansvenen	PRO	Reflux und Obstruktion			
C3	Varikose mit Ödem			*) Kann ergänzt werden durch Präfix "A" = asymptomatische und "S" = symptomatische Präsentation				I	Corona phlebectatica mit Ödem	
C 4a	Varikose mit Pigmentierung oder Ekzem	1. Unter Berücksichtigung der Aspekte der Ätiologie, Anatomie und Pathophysiologie zu den Aspekten der Klinik, wurde die CEAP Klassifikation bezüglich ihrer Aussagekraft validiert. Daher wurde die Klassifikation der Patienten nach CEAP-Score von den Leitlinien der DGP für künftige Studien empfohlen. [Launois R, et. Al.; 1996; Vanscheidt, Heidrich et.al. 2000; Gliviczki and Yao 2001]						II	Unterschenkelödem; dermale Hyperpigmentierung; Dermatoliposklerose; Atrophie blanche ; Purpura jaune d'ocre	
C 4b	Varikose mit Dermato-liposklerose bzw. Atrophie blanche									
C5	Varikose mit abgeheiltem Ulcus	2. rein klinisch nach den Hautveränderungen ausgerichtet und berücksichtigt nicht die venöse Hämodynamik.						IIIa	Abgeheiltes Ulcus	
C6	Varikose mit floridem Ulcus							IIIb	Stark entwickeltes (florides) Ulcus	

d. Fragebögen über aktuell subjektives Befinden und zwischenzeitliche Komplikationen zur Bewertung der Auswirkungen einer SSs- bzw. WB-Thrombose auf die Lebensqualität

Angelehnt an das ehemalige Fragebogenprotokoll aus der Studie von Fr. Dr. Struve im Jahr 2001 (Struve 2001) wurde ein neuer Fragebogen entworfen.

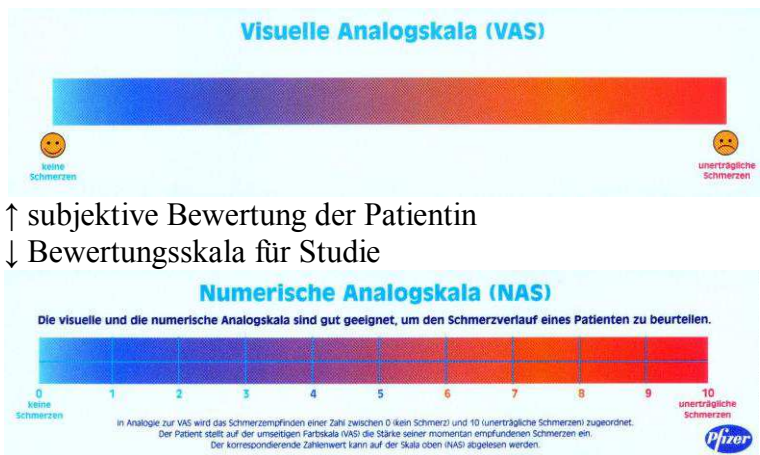
Retrospektiv wurde das subjektive Befinden der Patientinnen während und nach dem TVT-Ereignis in den Fragebögen evaluiert. Mitberücksichtigt wurden auch die eventuelle zwischenzeitlich neueingetretene Thrombose u./o. neue venöse Folgeerkrankungen, eine neue SS/Geburt und das subjektive Gefühl der Patientinnen während dieser Zeit (s. Anlage). Um die Daten zu vervollständigen wurden die Fragebögen auch an die Patientinnen geschickt, die nicht persönlich in die Klinik kommen konnten. Hierbei stand der orientierende Überblick für die peripartal durch die TVT-bedingten, physisch- und psychisch-belastenden Auswirkungen im Mittelpunkt. Mittels dieser retrospektiven Befragung sollte einerseits die Belastung in der akuten Phase der Erkrankung ersichtlich werden, andererseits sollte auch die Konsequenz für die Lebensqualität der Patientinnen nach dem Ereignis im Langzeitverlauf verdeutlicht werden.

Auf eine standardisierte Auswertung wurde hierbei verzichtet.

Da Schmerz einer der wichtigsten subjektiven Merkmale bei den von PTS betroffenen Patienten war, über den auch viele unserer Patientinnen klagten, wurde im Fragebogen die Abbildung einer Visuellen Analog-Skala (VAS) (s. Abb. II.4 VAS) benutzt, um die subjektiv empfundenen Schmerzen beurteilen zu können.

VAS ist ein bereits sehr gebräuchliches Instrument. Im Rahmen unserer wissenschaftlichen Untersuchung konnten wir durch die numerischen Analog-Skala (10 stufig), die Schmerzintension der Patientinnen konkretisieren.

Abb. II.4 VAS (Visuelle Analogskala für Schmerz)



III. Ergebnisse

Insgesamt 59 der 68 Studienpatientinnen (86,8%) nahmen an der Nachuntersuchung teil. Davon waren 43 Patientinnen mit Z. n. Thrombose während der SS und 16 mit Z. n. Thrombose im WB. Im Mittel wurden die Patientinnen 84,6 Monate nach der Diagnose (9-144,4 Monate) untersucht.

Bei 9 Patientinnen (15,3%) wurde die Nachuntersuchung nicht in unserer Klinik durchgeführt, sondern bei niedergelassenen ärztlichen Kollegen.

1. Anamnestische Besonderheiten: erneute VTE/ SS und deren Verlauf

Anhand der Fragebögen konnten wir bei 3 der 59 Patientinnen eine erneute VTE mit komplikationslosem Verlauf in der Zwischenzeit erheben. Des Weiteren waren 6 Patientinnen erneut schwanger gewesen. Fünf der sechs Patientinnen hatten ihre Neugeborenen gesund zur Welt gebracht. In einem Fall wurde ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt, da die Antikoagulationstherapie mit Marcumar ohne Erkennen der eigenen SS bis in die ersten SSW fortgesetzt worden war.

Tabelle III.1 anamnestische Besonderheiten bei den nachuntersuchten Patientinnen

	ehemalige SS-VT ^a Patientinnen (n=43)		ehemalige WB- VT ^b Patientinnen (n=16)		Gesamte (n=59)	
Erneute Venenthrombose	2	4,7%	1	6,25%	3	5,1%
Erneute Schwangerschaft	4	9,3%	2	12,5%	6	10,2%
Erneute Venenthrombose	ehemalige SS-VT Patientinnen (n=2)		ehemalige WB- VT Patientinnen (n=1)		Gesamt (n=3)	
<i>Verlauf-/Therapiekomplication</i>	0	0%	0	0%	0	0%
Erneute Schwangerschaft	ehemalige SS-VT Patientinnen (n=4/3) ^{2,3}		ehemalige WB- VT Patientinnen (n=2)		Gesamte (n=6/5) ^{2,3}	
<i>Thrombose-prophylaxe in SS¹</i>	3	75%	2	100%	5	83,3%
<i>Thrombose-prophylaxe in WB¹</i>	3	75%	2	100%	5	83,3%
<i>Verlaufskomplikation¹</i>	1	25%	1	50%	2	33,3%
<i>Entbindungskomplikation^{2,3}</i>	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Termingerechte Entbindung^{2,3}</i>	2	50%	1	50%	3	60%
<i>Wochenbett-Komplikation^{2,3}</i>	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Auffälligkeit bei NG oder in deren Entwicklung^{2,3}</i>	0	0%	0	0%	0	0%

a. ehemalige Patientinnen mit TVT in der SS

b. ehemalige Patientinnen mit TVT im WB

1. Hiervon war eine Patientin mit nicht erkannter erneuten SS unter Marcumar-Therapie. SSs-Abbruch wurde in der 10ten SSW. wegen Befürchtung vor Fruchtschaden veranlasst. Daher ohne entsprechende Anamnese über Prophylaxe in SS und WB.

2. ☐ Hier wurde die oben genannte Patientin aus der Wertung genommen, da Sie die SS abgebrochen hat.

3. Es waren 2 Frühgeburten dabei.

Tabelle III.2 Patientinnen mit Zwischenereignis

Patientin 1	SS	Z.n. ileofemoraler TVT im Jahr 2007
Patientin 2	SS	Persistierender Verschuß der V. iliaca bei guter Kollateralgefäßbildung (09/2005), keine Revision nötig
Patientin 3	SS	Z.n. Verschuß des hohen Palma und V. ileofemoral linksseitig mit konservative Therapie
Patientin 4	SS	Z.n. erneuter SS 2006 (3,5 Jahr später); Thromboseprophylaxe ab der 8ten SSW durchgehend ins WB geführt; Keine SSs-, Entbindungs- und WB-Komplikation; unauffällige Kindesentwicklung
Patientin 5	WB	Z.n. 2 neuen SS (03/98; 10/02); Thromboseprophylaxe mit Fragmin ab der 16ten SSW und bis 6 Woche postpartum; Spontan-Geburt, unauffällige Kindesentwicklung; keine SSs-, Entbindungs- und WB-Komplikation;
Patientin 6	SS	Z.n. erneuter SS '99 (2 Jahre später); Thromboseprophylaxe ab der 10ten SSW bis ins WB; <i>Sectio Caesarea</i> , unauffällige Kindesentwicklung; keine SSs-, Entbindungs- und WB-Komplikation;
Patientin 7	WB	Z.n. erneuter SS '02; Thromboseprophylaxe in den SSW und im WB; Vorzeitig Blasensprung in der 27ten SSW; keine Entbindungs- und WB-Komplikation; <i>Sectio Caesarea</i> , Frühgeburt, unauffällige Kindesentwicklung
Patientin 8 ¹	SS	Z.n. erneuter SS '98 mit SSs-Abbruch; bei nicht rechtzeitig erkannter SS unter laufende Marcumar-Therapie (bereits 6 Jahre lang, '97-'03) und befürchtete Fruchtschäden
Patientin 9	SS	Z.n. erneuter SS; Thromboseprophylaxe in der SS und im WB; <i>Sectio Caesarea</i> in der 38 SSW, unauffällige Kindesentwicklung; keine SSs-, Entbindungs- und WB-Komplikation;

1. Patientin mit bekannter Familien- und Eigenanamnese hatte eine SS-assoziierte TVT in der 10ten SSW, die temporäre a.-v.-Fistel aus der simultanen Thrombektomie-OP schloss sich noch spontan während der SS. Patientin hat heterozygote Prothrombin-Mutation.

2. Gefäßchirurgische Untersuchung

a. Anamnestische Ergebnisse

Mit Fragebögen und VAS konnten die subjektiven Empfindungen der Patientinnen konkretisiert und beurteilt werden. Bei den subjektiv empfundenen Beschwerden im operierten Bein zählten als Beeinträchtigungen Symptome wie Schmerzen, Neigung zu Schwellung, Schweregefühl, Spannungsgefühl, Wadenkrämpfe und „*restless legs*“-Syndrom. Mittels VAS konnte die Intensität des Schmerzes für Werte zwischen 0 ~ 100 % definiert werden, so dass der Leidensdruck der Patientinnen zum Vergleich gestellt werden konnte.

59,3% der Patientinnen waren ohne Beschwerden und in den restlichen Fällen überwog meistens die Angabe für leichte, nur intermittierend auftretende Beschwerden. Unter bestimmten Zuständen (Ruhezustand und Belastung verschiedener Stufen) berichteten insgesamt 42,4% der Patientinnen über eine Beeinträchtigung im Alltag durch leichte bis mittelschwere Symptome und 47,5% der Patientinnen klagten über Schmerzen verschiedener Intensität. Wie erwartet korrelieren die Anzahl der symptomatischen Patientinnen und die Intensität der Symptome mit Zunahme der körperlichen Belastung. Frauen aus der Wöchnerinnen-Gruppe schienen hierbei vermehrt betroffen zu sein.

Tabelle III.3: anamnestische subjektive Befunde bei 59 Patientinnen

	SS (n=43)		WB (n=16)		Gesamt (n=59)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Beschwerdefrei ¹	28	65,1	7	43,8	35	59,3
Beeinträchtigung	17	37,8	8	50	25	42,4
a) in Ruhe	5	11,6	2	12,5	7	11,9
b) bei leichter Belastung	9	20,9	5	31,3	14	23,7
c) bei Schwerer Belastung	13	30,2	8	50	21	35,6
Schmerzen - I	19	44,2	9	56,3	28	47,5
a) in Ruhe	3	7	3	18,8	6	10,2
b) bei leichter Belastung	12	27,9	7	43,8	19	32,2
c) bei Schwerer Belastung	15	34,9	9	56,3	24	40,7
Schmerzen- II	A	B	A	B	A	B
a) in Ruhe	0,6%	8,3%	2,5%	13,3%	1,1%	10,8%
b) bei leichter Belastung	3,7%	13,3%	10,6%	24,3%	5,6%	17,4%
c) bei Schwerer Belastung	9,2%	26,3%	18,1%	32,2%	11,6%	28,5%

1. Ohne Beschwerden wie: Schmerzen, Schweregefühl, Spannungsgefühl, Neigung zur Schwellung, Wadenkrämpfe, „restless legs“

Schmerz-I: Auswertung nach Anzahl der betroffenen Patientinnen

Schmerz-II: Auswertung nach Medianwerte, s. u.

A. Medianwert der Schmerzbewertung von allen Patientinnen der Gruppe

B. Medianwert der Schmerzbewertung von allen symptomatischen Patientinnen der Gruppe, d.h. allen Patientinnen der Gruppe mit einer Schmerzangabe

b. klinische Untersuchungsergebnisse

Eine Übersicht der klinischen Untersuchungsergebnisse zeigt Tabelle III.4. Bei der Umfangsmessung wurde bei 4 Frauen eine Beinschwellung mit Umfangsdifferenz über 2 cm festgestellt. Hierbei war bei einer der Patientinnen sowohl der Oberschenkel als auch der Unterschenkel betroffen ($\Delta OS = 5\text{cm}$, $\Delta US = 4\text{cm}$).

Bei der körperlichen Untersuchung konnte bei 12 Frauen eine neuentstandene Varikosis diagnostiziert werden. Trophische Störungen wie Hyper-/Hypopigmentierung oder Sklerodermie fanden wir nur bei 2 Frauen (aus der Gruppe der Schwangeren). Ulcus cruris, das schwerwiegendste Symptom vom PTS, lag bei keiner der Patientinnen vor.

Anhand von funktionellen Untersuchungsergebnissen mittels FKDS und klinischer Untersuchung konnte man den Schweregrad des PTSs nach der CEAP-Klassifikation für die einzelne Patientin feststellen. Dreizehn der 59 nachuntersuchten Patientinnen zeigten ein PTS mit CEAP-Stadien ≥ 1 , wobei prozentual gesehen mehr Frauen aus der Gruppe der Schwangeren als aus der Gruppe der Wöchnerinnen davon betroffen waren (23,3% zu 18,8%)

Tabelle III.4 : klinische Untersuchungsergebnisse bei 59 Patientinnen

	SS (n=43)		WB (n=16)		Ges. (n=59)	
Umfangsdifferenz >2 cm*	2	4,7%	2	12,5%	4	6,8%
a) Oberschenkel	1	2,3%	0	0%	1	1,7%
b) Unterschenkel	2	4,7%	2	12,5%	4	6,8%
Varikosis ¹	9	20,9%	3	18,8%	12	20,3
troph. Störungen ²	2	4,7%	0	0%	2	3,4%
Ulcus cruris ³	0	0%	0	0%	0	0%
PTS ⁴	10	23,3%	3	18,8%	13	22,0%
Schweres PTS⁵	3	7,0%	2	12,5%	5	8,5%

1 postoperativ neu aufgetretene Varizen u./o. deutliche Progredienz der bereits präoperativ vorhandenen Varizen

2 Stauungsinduration, Stauungsekzem, Hyperpigmentierung, usw.

3 abgeheiltes oder florides Ulcus cruris, d.h. CEAP-Stadien 5 oder 6

4 CEAP-Stadien ≥ 1

5 CEAP-Stadien ≥ 3 > Varikose mit Ödem und trophischen Hautveränderungen

* Messmethode und Wertungstab sieh. Kapitel II. 3. c.2 Funktionelle Untersuchung (Level 1 CEAP-Empfehlung)

c. funktionelle Untersuchungsergebnisse

Farbkodierte Duplexsonographie (FKDS)

Unter den nachuntersuchten Frauen waren 5 Patientinnen mit bekannter Operation nach Palma (1 davon durch Spontanbildung) und 3 Patientinnen mit bekanntem chronischem Verschluss eines bestimmten Venenabschnittes. Bei einer Patientin war keine eindeutige Beurteilung wegen adipösen Status möglich. Die Ergebnisse der FKDS und insbesondere der Klappenfunktionsprüfung sind in Tabelle III.5 dargestellt. Im Tabelle III. 6 werden einige Fälle gesondert aufgelistet.

Tabelle III.5 : funktionale Untersuchungsergebnisse bei 59 Patientinnen

	SS (n=43)		WB (n=16)		Ges. (n=59)	
funktionale Untersuchungsergebnisse						
nachweisbare hohe Palma ¹ -Funktion	3	7%	2	12,5%	5	8,5%
Kollateralbildung ²	2	4,7%	1	6,3%	3	5,1%
nicht-beurteilbare Fälle ³	0	0%	1	6,3%	1	1,7%
Klappenfunktion: Funktionelle Untersuchungsergebnisse (FKDS)						
Intakt	34	79,1%	10	62,5%	44	74,6%
femoral insuff.	2	4,7%	1	6,3%	3	5,1%
popliteal insuff.	1	2,3%	1	6,3%	2	3,4%
crural insuff.	1	2,3%	0	0%	1	1,7%

1 Z. n. Operation nach Palma bzw. spontane Palmabildung

2 gute Kollateralbildung bei chronischem Verschluss der ursprünglichen Strombahnen

3 z. B. Patientinnen mit adipösem Status

Tabelle III.6 : ausgesuchte Fälle

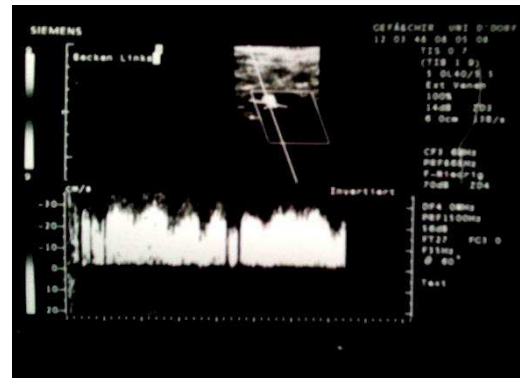
Patientin	SS/WB	Bemerkung
1	SS	Bei Atemmodulation sichtbare <u>V. femoralis Insuffizienz I° - II°</u> , heterozygote Faktor-V- und MTHFR- Mutation, niedrige Protein S-Aktivität und positive Familienanamnese
2	WB	Umleitung der Strombahn über <u>hohen Palma</u> bei bereits vor dem Studienereignis bestehenden Thrombophlebitiden und Varikosis
3	SS	Bei Valsava-Manöver <u>besserer Abfluss rechts als links</u> ; heterozygote MTHFR-Mutation
4	SS	Gute <u>Kollateralbildung</u> , heterozygote Faktor-V- und Prothrombin-Mutation; homozygote MTHFR-Mutation
5	WB	Gute <u>Kollateralbildung</u> bei chronischen Verschluss der V. iliaca; Z. n. bereits vor dem Studienereignis bestehenden Varikosis; Z. n. Hysterektomie bei atonischer Nachblutung
6	SS	<u>Persistierende a.-v.-Fistel</u> ; Z. n. positive Eigenanamnese mit 4-Etagen-VT und positive Familienanamnese; heterozygote Faktor-V-Mutation
7	SS	Gute <u>Kollateralbildung</u> ; positive Familien- und Eigenanamnese; heterozygote Faktor-V- Mutation; homozygote MTHFR-Mutation
8	WB	<u>Adipöser Status</u> mit V.a. HIT (Schwierigkeit bei der Untersuchung)
9	WB	<u>Bekannter chronischer poplitea Verschluss</u> ; heterozygote MTHFR-Mutation
10	WB	Geringere <u>V. poplitea Insuffizienz</u> , leicht adipös
11	SS	<u>Leichte eingeschränkte Unterschenkelstrombahn</u> bei milder Hyperhomocysteinämie; heterozygote MTHFR- und Faktor-V-Mutation; positive Eigenanamnese (Z. n. TVT der Unterschenkelvenen und bekannte PTS-Symptome vor dem Studienereignis; positive Familienanamnese
12	SS	Chronischer V. femoralis-Verschluss bei <u>guter Kollateralisierung</u> , persistierende a.-v.-Fistel; Ödemneigung , niedrige ATIII-Aktivität

Abbildungen zur FKDS-Untersuchung

Abbildung III.1: regelrechte Funktion der Venenklappen mit Spontanfluß (*spontaneous-sounds*) im untersuchten Venenabschnitt

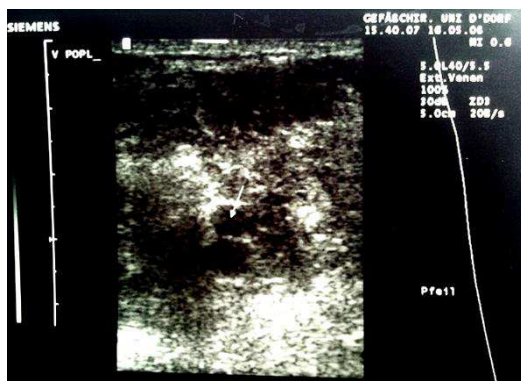


1. V. iliaca externa sinistra

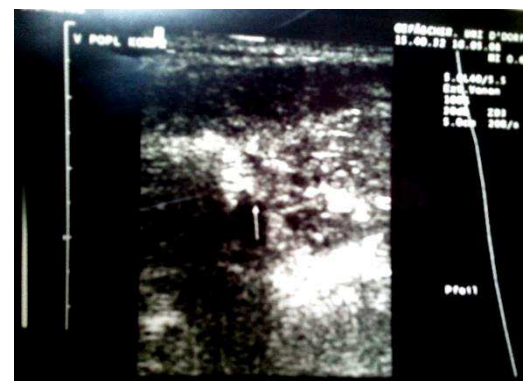


2. Spontanes Venensignal (S-Sounds) je nach In- und Expirationslage

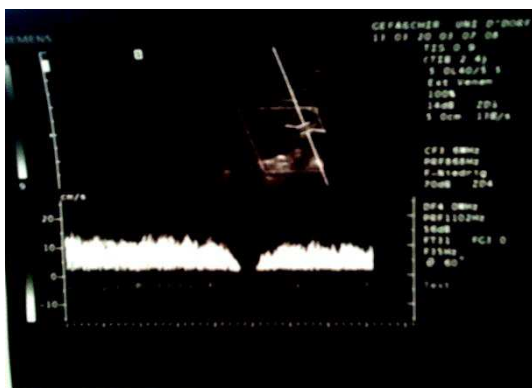
Abbildung III.2: Komprimierbarkeit des Gefäßes



1. A. et V. poplitea



2. Kompression der V. poplitea



3. durch Kompression unterbrochener Fluss

Abbildung III.3: proximal regelrechte Zunahme des venösen Flusses und der Strömungsgeschwindigkeit bei manueller Signalverstärkung durch distale Kompression des Beines (*augmented sounds*)

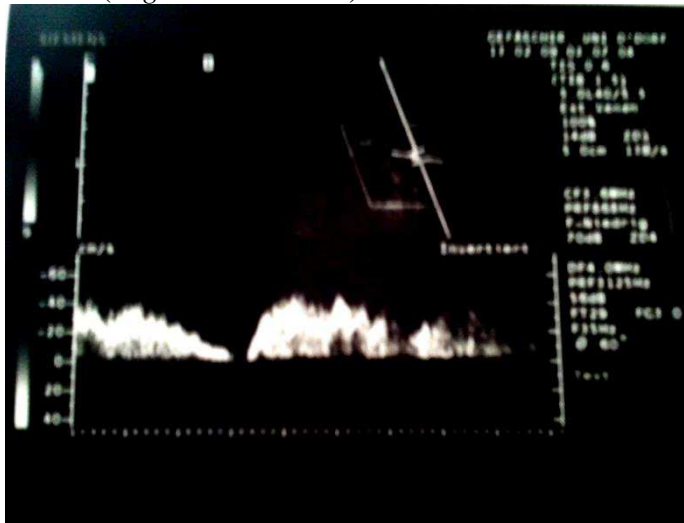


Abbildung III.4: Atemmodulation (Valsalva-Preßmanöver mit *forcierter* Atmung) in der rechten Leiste mit leichter Restströmung bei tiefer Inspiration und starkem Pressen

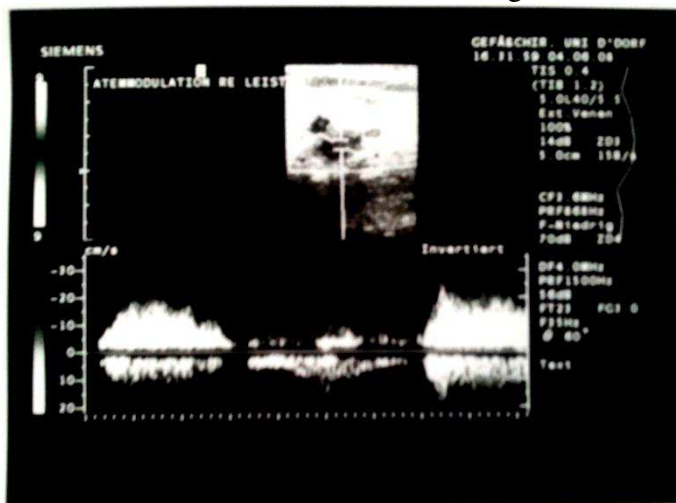
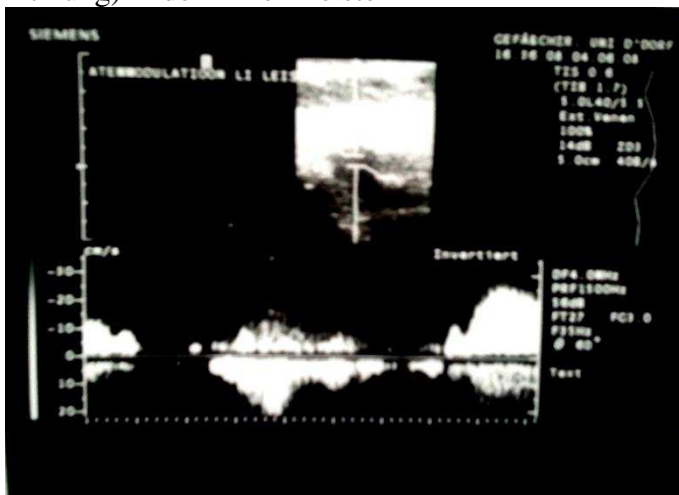


Abbildung III.5: Regelrechte Atemmodulation (Valsalva-Preßmanöver mit *forcierter* Atmung) in der linken Leiste



d. Klassifikation der postthrombotischen Spätschäden

Unter Berücksichtigung der klinischen und funktionellen Untersuchungsergebnisse ergab sich bei 78% der Patientinnen kein Anhalt für das Vorliegen relevanter postthrombotischen Spätschäden (siehe Tabelle III.7).

Nach der CEAP-Klassifikation wurden 5,1% der Patientinnen zum Stadium 1, 8,5% zum Stadium 2, 6,8% zum Stadium 3 und 1,7% (das war nur eine der Patientinnen) zum Stadium 4a eingestuft.

Tabelle III.7: Klassifikation der postthrombotischen Spätschäden (PTS) bei 59 Patientinnen

CEAP Stadien	SS (n=43)		WB (n=16)		Gesamt (n=59)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	33	76,7	13	81,3	46	78
1	2	4,7	1	6,3	3	5,1
2	5	11,6	0	0	5	8,5
3	2	4,7	2	12,5	4	6,8
4a ¹	1	2,3	0	0	1	1,7

1. 4a: Varikose mit Pigmentierung oder Ekzem

Um gewisse Zusammenhänge zwischen dem ehemals thrombosierten Gefäßabschnitt, der betroffenen Etagenanzahl oder dem Alter des ektomierten Thrombus und der jetzigen CEAP-Stadie herauszufinden, wurden die verschiedenen Variablen gegen einander aufgestellt (s. Tabelle III.7a u.7b; Abb. III.6a u.6b).

Tabelle III.7a: Gegenüberstellung der CEAP-Stadien zu den thrombosierten Gefäßabschnitten

CEAP-Stadien	0		1		2		3		4a	
V. cava inferior (n=18)	14/18	77,8%	1/18	5,6%	1/18	5,6%	2/18	11,1%	0/18	0%
V. iliaca (n=65)	50/65	76,9%	4/65	6,2%	5/65	7,7%	5/65	7,7%	1/65	1,5%
V. femoralis (n=59)	45/59	76,3%	4/59	6,8%	5/59	8,5%	4/59	6,8%	1/59	1,7%
V. poplitea (n=25)	16/25	64%	1/25	4%	5/25	20%	2/25	8%	1/25	4%
V. crural (n=12)	9/12	75%	0/12	0%	3/12	25%	0/12	0%	0/12	0%
betroffene Abschnitte	134		10		19		13		3	
Cavo-iliacale VT (n=18)	13/ 18	72,2%	1/ 18	5,6%	2/ 18	11,1%	2/ 18	11,1%	0/18	0%
Ileofemorale VT (n=54)	41/54	79,5%	3/54	5,6%	5/54	9,3%	4/ 54	7,4%	1/54	1,9%
3- & 4- Etagen-VT (n=31)	21/31	67,7%	1/31	3,2%	5/31	16,1%	3/ 31	9,7%	1/31	3,2%

In der Gegenüberstellung der betroffenen venösen Abschnitte zu den CEAP-Stadien liegt der Prozentsatz der einzelnen Venenstrecken für ein CEAP-Stadium sehr dicht nebeneinander,

sodass man kaum über einen eindeutigen Bezug sprechen kann. Man muss bedenken, dass viele Abschnitte bei einer Patientin gleichzeitig betroffen sind, sodass hier nicht nur die Lokalisation sondern die gesamte Länge der betroffenen Strecke mitzählt.

Genauso ist es auch bei der Gegenüberstellung der betroffenen Etagen und Etagenanzahl zu CEAP-Stadien. Prozentual gesehen treten mehr Fälle mit Z. n. ileofemorale TVT im CEAP Stadium 0 (79,5%) auf. Aus den Fällen mit Z. n. kavo-iliacale TVT entwickelten sich dementsprechend mehrere Fälle mit klinischen PTS-Beschwerden (27,7%).

Abbildung III.6a: CEAP-Stadien in Relation zur Thromboseausdehnung

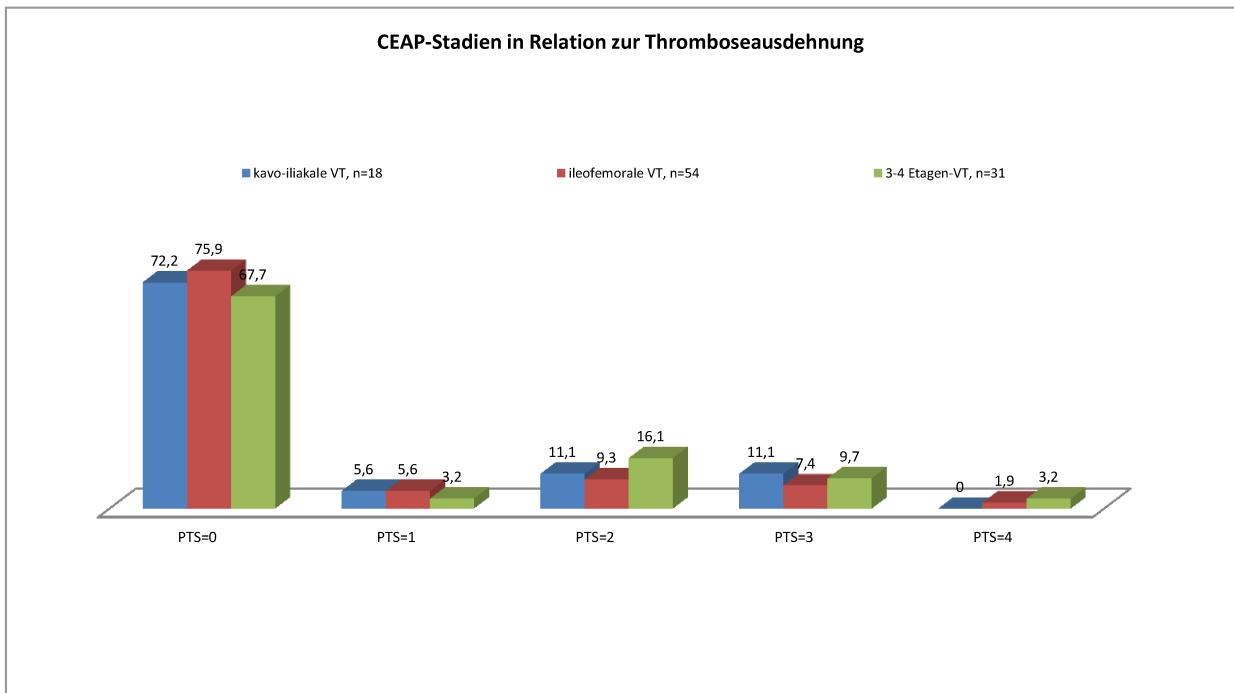
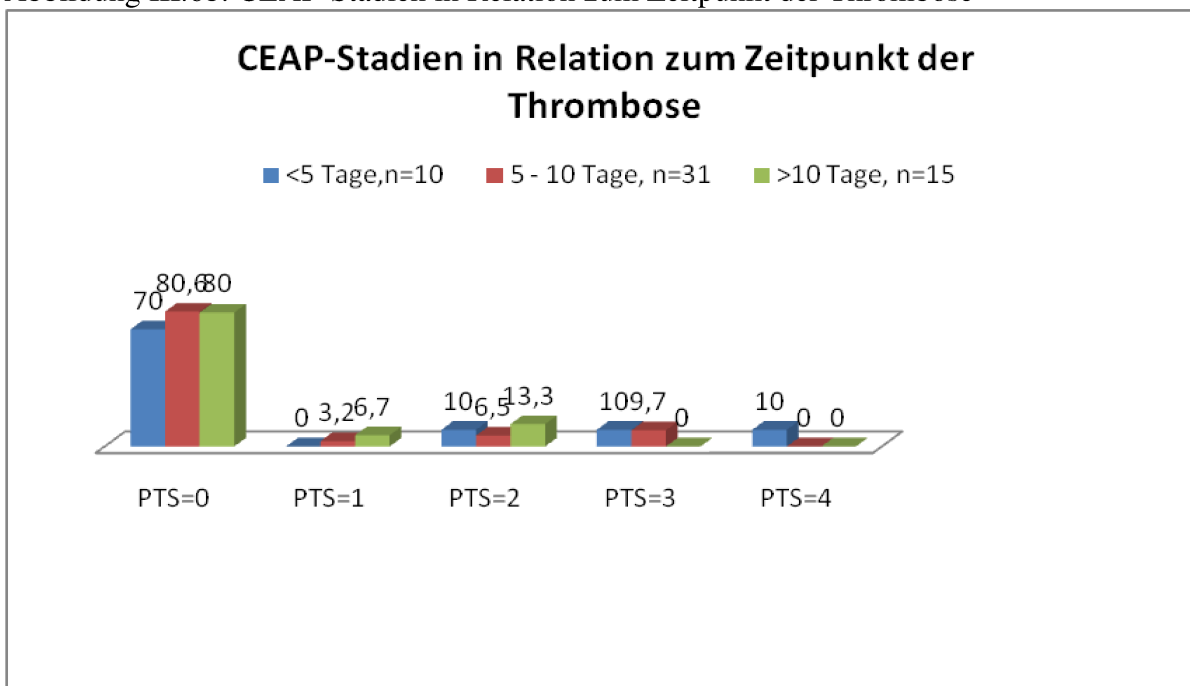


Tabelle III.7b: CEAP-Stadien in Hinblick auf das Alter des Thrombus zum Operationszeitpunkt

	<i>CEAP-Stadien (bei n=56 Patientinnen¹)</i>									
	0		1		2		3		4a	
<5 Tage (n= 10/56)	7	70%	0	0%	1	10%	1	10%	1	10%
5 – 10 Tage (n=31/56)	25	80,6%	1	3,2%	2	6,5%	3	9,7%	0	0%
> 10 Tage (n=15/56)	12	80%	1	6,7%	2	13,3%	0	0%	0	0%

1. In 2 Fälle von CEAP-Stadium 0 und in 1 Fall der CEAP-Stadium 1 lag keine Info über Thrombusalter vor, d.h. von den 59 Patientinnen gab nur bei 56 Patientinnen eine genauere Zuordnung zwischen dem PTS-Befund und der Thrombusalter.

Abbildung III.6b: CEAP-Stadien in Relation zum Zeitpunkt der Thrombose



3. Ergebnisse der hämostaseologischen Untersuchung in Bezug auf die Risikofaktoren der Thrombophilie

In der Zeit der postoperativen Nachbetreuung wurden die Blutproben von allen 68 Studienpatientin untersucht. Bei bestimmten hämostaseologischen Untersuchungen waren manche Werte grenzwertig und zur Bestätigung wurden diese Tests erneut durchgeführt. Bei 7 der 68 Patienten konnten die Wiederholungstests nicht durchgeführt werden (Pat. zum Termin nicht erschienen, Pat. nicht erreichbar gewesen oder aus medizinischen oder hämostaseologischen Gründen nicht günstig gewesen).

Die Ergebnisse der hämostaseologischen Untersuchung für hereditäre thrombophilie Risikofaktoren zeigt Tabelle III.8.

Tabelle III.8 : Ergebnisse der hämostaseologischen Untersuchung für hereditäre Risikofaktoren der Thrombophilie

		SS (n=51)		WB (n=17)		Ges. (n=68)	
		Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Faktor V Leiden (G1691A)	homozygote	3/49	6,1	1/17	5,9	4/66	6,1
	heterozygote	12/49	24,5	3/17	17,6	15/66	22,7
Prothrombin-Mut.(G20210A)	homozygote	0/49	0	0/17	0	0/66	0
	heterozygote	6/49	12,2	0/17	0	6/66	9,1
MTHFR C677T	homozygote	6/49	12,2	0/17	0	6/66	9,1
	heterozygote*	8/49	16,3	5/17	29,4	13/66	19,7
AT III < 80%		6/49	12,2	1/17	5,9	7/66	10,6
AT III < 80% ¹		4/38	10,5	1/14	7,1	5/52	9,6
Protein C < 66%		1/50	2,0	0/17	0	1/67	1,5
Protein C < 66% ²		1/35	2,9	0/13	0	1/48	2,1
Protein S < 62%		5/50	10,0	2/17	11,8	7/67	10,4
Protein S < 62% ³		4/27	14,8	1/12	8,3	5/39	12,8
Hämostaseologisch		34/50	68	7/17	41,2	41/67	61,2

nachgewiesene Thrombophilie							
-----------------------------	--	--	--	--	--	--	--

- * meisten risikoarm
- 1 nach Ausschluß der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva
 - 2 nach Ausschluß der Faktor V Leiden-Trägerinnen
 - 3 nach Ausschluß der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Faktor V Leiden-Trägerinnen

Es gab keine Patientin mit Dysfibrinogenämie. Bei 1 Patientin konnte man Antiphospholipid Antikörper nachweisen und bei einer Patientin konnte man den Gpla 807 Polymorphismus des *Platelet Glycoprotein 1a* feststellen.

Bei der Genotyp-Bestimmung waren 2 Patientinnen (1 SS und 1 WB) homozygote Trägerin der FVL-Mutation, bei den übrigen 14 Patientinnen lag diese Mutation in heterozygoter Ausprägung vor.

Die Mutation des Prothrombins war ausschließlich in heterozygoter Ausprägung vertreten. Hervorzuheben ist, dass keine davon aus der Gruppe der Wöchnerinnen stammten. Ähnliche Situation fand man auch beim Protein C- Mangel.

MTHFR C677T –Mutation wurde bei 6 Patientinnen in homozygoter Form 677TT und 13 Patientinnen in heterozygote Form diagnostiziert.

Zwei der untersuchten Studienpatientinnen (2/66; 3%) waren sowohl heterozygote Trägerinnen einer FVL-Mutation als auch heterozygote Trägerinnen einer Gen-Mutation des Prothrombins (G20210A).

Sieben der untersuchten Studienpatientinnen (7/66; 10,6%) waren sowohl Trägerinnen einer FVL-Mutation als auch Trägerinnen einer Mutation des MTHFR C677T Gens. Davon waren in 3 Fällen heterozygote FVL- und MTHFR-Mutationsträgerin, in 3 Fällen heterozygote FVL- und homozygote MTHFR-Mutationsträgerin und in einem Fall homozygote FVL- und heterozygote MTHFR-Mutationsträgerin.

Bei nur einer der Studienpatientinnen fanden wir die Kombination von heterozygoter Prothrombin- und homozygoter MTHFR-Mutation vor.

Insgesamt 15 Patientinnen (22,7%) wiesen einen Mangel an den physiologischen Inhibitoren der Gerinnung (Antithrombin III, Protein C oder Protein S) auf (siehe Tabellen III.8).

Die Ergebnisse der statistischen Analyse der hämostaseologischen Untersuchung für hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie, d.h. Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation (G20210A), der Genotyp 677TT der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) sowie ein Mangel an Antithrombin III, Protein C und Protein S, werden im Kapitel IV. weiter erläutert .

4. Auswirkungen einer SSs- bzw. WB-Thrombose auf die Lebensqualität

Den Anstoß für die Aufnahme dieses Aspektes gab die Dissertationsarbeit von Dr. Struve im Jahr 2001, in welchem sie die Erfahrungen der Patientinnen erfasste. Darauf basierend wurden die ehemaligen Fragebögen (s. Anlage) modifiziert und an die Patientinnen zur Evaluation weitergegeben. Bei 59 Patientinnen konnte die Evaluation dokumentiert werden.

a. Phase der operativen Therapie

Ohne Zweifel war SSs-assoziierte VTE ein unvergessliches und erschütterndes Ereignis für alle Patientinnen. Dazu beigetragen hatte nicht nur der körperliche Zustand, sondern auch psychisch litten viele Patientinnen darunter. Mit den Besorgnissen über sich und das Kind setzten die Patientinnen alle ihre Hoffnung auf ärztliche Hilfe. Präoperativ wurden die Patientinnen über die von ihnen meistens als äußerst bedrohlich empfundene, aber notwendige Operation aufgeklärt. Dieses aufklärende Gespräch wurde von 33 Patientinnen (55,9%) als positiv und von 22 Patientinnen (37,3%) als unzureichend bewertet (4 Patientinnen ohne Angabe). Auch mit Aufklärung konnte man die Bedenken gegenüber einer Operation nicht wegnehmen. 27 Patientinnen (45,8%) spürten präoperativ eine leicht beunruhigenden Ungewissheit und 23 Patientinnen (39%) hatten weiterhin Angst, welche v.a. ihre Konfrontation mit allen möglichen intraoperativen Risiken und ihre Sorge um den Wohlerhalt der SS u./o. des Kindes widerspiegelte. Nur 9 Patientinnen (15,3%) kamen mit Vertrauen zum Ärzteteam in den Operations-Saal.

Im Nachhinein wurde der stationäre Aufenthalt in der UKD von der Mehrheit der Patientinnen als gut empfunden, wobei mehr im Hinblick auf medizinische als auf menschliche Betreuung geurteilt wurde. (medizinische Betreuung: 54 positiv (91,5%), 4 negativ (6,8%), 1 ohne Angabe (1,7%); menschliche Betreuung: 29 positiv (49,2%), 29 negativ (49%), 1 ohne Angabe(1,7%).

Tabelle III.9 Bewertung bezüglich der operativen Therapie

Themen	Gruppe	positiv	In %	negativ	In %		
Aufklärung	SS	27	62,8	12	27,9		
	WB	6	37,5	10	62,5		
Med. Betreuung	SS	39	90,7	3	7,0		
	WB	15	93,8	1	16,3		
Menschl. Betreuung	SS	25	58,1	17	39,5		
	WB	4	25	12	75		
präoperatives Gefühl	Gruppe	Ungewissheit	In %	Angst	In %	Vertrauen	In %
	SS	20	46,5	15	34,9	8	18,7%
	WB	7	43,8	8	50	1	6,3

b. Phase der Nachbehandlung

Die postoperative Phase war wegen vieler Vorsichtsmaßnahmen und Nachbehandlungen auch sehr belastend für den Großteil der Patientinnen. Kompressions- und orale Antikoagulationstherapie mit Marcumar wurden nicht nur wegen ihrer langwierigen Therapiedauer als sehr lästig empfunden, sondern durch die sich teilweise über Monate hinausstreckenden Maßnahmen konfrontierten die Patientinnen ständig mit dem Ereignis von Neuem. Manche Patientinnen hatten das Gefühl, dass es kein Ende nahm. (Kompressionstherapie: 35 Pat. bzw. 59,3% > Marcumar: 30 Pat. bzw. 50,8% > Heparinspritzen: 6 Pat. bzw. 10,2%). Wegen nachfolgender Therapie mussten 27 Patientinnen (45,8%) auf das Stillen verzichten, nur 30 Mütter (50,8%) konnten nach eigenem Wunsch unter Heparinspritze das Kind stillen (2 Pat. mit Kindstod wurden ausgenommen).

Der operative Verschluss von a.-v.- Fistel war auch nicht ohne Spuren an den Patientinnen vorbeigegangen. Es bedeutete für sie erneute Stationierung, erneute Operation mit möglichen Risiken, erneutes Erinnern an die Zeit der Thrombose, Erwachen der alten Angst vor neuer TVT oder LE. Aber am schlimmsten empfanden sie die Trennung von eigenen Neugeborenen

(28 Pat.; 47,5%). Fünf Patientinnen (8,5%) mussten nicht zur Ligatursoperation kommen (z.B. wegen Spontanverschluss der a.-v.-Fistel vor dem Operationstermin) und eine Patientin (1,7%) gab hierauf keine Antwort.

Tabelle III.10 belastende Nachbehandlungen

Gruppe	Kompressions- therapie		Heparin		Orale Anti- koagulation		Keine Still- möglichkeit		Stillen unter Heparin	
SS ¹	24	55,8%	6	14%	19	44,2%	12	27,9%	30	69,8%
WB ²	11	68,8%	0	0%	11	68,8%	15	93,8%	0	0%

1. Ein Kind starb postnatal an AMC -> d.h. keine Stillmöglichkeit.
2. Zwillingsgeburt mit Status *Infans mortuus* -> d.h. keine Stillmöglichkeit.

c. Gegenwärtiger Zustand nach subjektiver Empfindung

c.1 Physischer Zustand

26 Frauen (44,1%) gaben an, dass ihr postoperativer Gesundheitszustand im Vergleich zum präoperativen gleichgeblieben oder keine wesentlichen Veränderung wahrnehmbar ist. Demgegenüber verspürten 33 Patientinnen (55,9%) deutlich merkbare Beeinschränkungen. 2 von ihnen gaben erhebliche Probleme an.

Die häufig benannten Beschwerden lagen im operierten Bein mit Symptomen wie Schmerzen, Schwellung, Krämpfe, *Restless-legs* Syndrom, Narbenschmerzen, Taubheitsgefühl im Narbenbereich.

Tabelle III.11 Physischer Zustand

Gruppe	gleichbleibend	%	Beeinschränkungen	%
SS	21	48,8	22	51,2
WB	5	31,1	11	68,8

c.2 Psychischer Zustand

Nach der Befragung gaben 42 Patientinnen (71,2%) an, dass die Erinnerung an die Zeit der Thrombose sie immer noch sehr beschäftigt. Übereinstimmend wurde auch hier die persistierende Angst vor erneuter VTE als am belastendsten angesehen. Die Erinnerung an die Operation war demgegenüber eher weniger belastend (31 Frauen, 52,5%).

Tabelle III.12 Psychischer Zustand

Gruppe	Erinnerung an Thrombose	%	Erinnerung an Operation	%
SS	30	69,8	23	53,5
WB	12	75	8	50

c.3 Einstellung gegenüber einer erneuten SS

Durch die persistierende Angst vor erneutem thromboembolischen Ereignis in der SS und im WB mit möglich letalem Ausgang sowohl für die Mutter als auch für das Kind fürchteten sich 26 Frauen vor einer erneuten SS. Eine der Frauen gab an, dass sie früher auch kein Interesse an weiterer SS gehabt hatte. Während 18 Frauen (30,5%) eine erneute SS wegen Angst und Bedenken verneinten, würden 39 Frauen (66,1%) trotz der bewussten Risiken und Therapie (z. B. medikamentöse Thromboseprophylaxe) wieder eine SS eingehen wollen.

Tabelle III.13 Einstellung zur erneuten Schwangerschaft

Gruppe	Furcht vor erneuter SS	%	trotz Risiken wunsch	allen SSs- %
SS	19	44,2	30	69,8
WB	7	43,8	9	56,3

IV. Diskussion

1. Die Bedeutung von SS-assoziiertem VTE und die Entwicklung der Inzidenz

Es ist es bereits seit Jahren bekannt, dass die Schwangerschaft für die Frauen ein erhöhtes Risiko für VTE, Thrombophlebitiden und Phlebothrombosen bedeutet. Anfänglich wurde es mit dem klinischen Phänomen der postpartalen Beinschwellung durch abnormale Milchansammlung in der betroffenen Extremität, sogenanntes „Milchbein“ erklärt. Im Jahr 1823 beschrieb Davis in einem Fall den Verschluss von V. iliofemoralis als die zugrundeliegende Ursache (Davis 1823; Fogarty, Wood et al. 1969). Später, im Jahr 1878 nach den postmortalen Untersuchungen von den während der SS und im WB gestorbenen Frauen konnten die Ursachen — LE und Infarkt benannt werden (MacDonald 1878). Unser Verständnis zur Pathophysiologie und zum natürlichen Verlauf der SS-assoziierten thromboembolischen Erkrankungen machte einen großen Sprung ab 1856, als Virchow die Bedeutung von Hyperkoagulabilität, Gefäßwandverletzung und Blutflussveränderung postulierte (Lowe 2003).

Die Inzidenz von VTE ist hier 4-mal höher als bei der nichtschwangeren weiblichen Bevölkerung (Heit, Kobbervig et al. 2005) und liegt nach einer *Sectio caesarea* höher als nach einer vaginalen Entbindung (Bates and Ginsberg 2001). Insgesamt sind etwa 20% der SS-assoziierten thromboembolischen Ereignisse arterieller und 80% venöser Genese (James, Jamison et al. 2006). Auch der regelrechte SSs-Verlauf birgt ein ca. 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko zur arteriellen Thromboembolie (Hirn- und Herzinfarkt) (James, Bushnell et al. 2005; James, Jamison et al. 2006) und ein ca. 5- bis 6-fach erhöhtes Risiko zur VTE für die betroffenen Mütter im Vergleich zu den gleichaltrigen nichtgraviden Frauen (Kierkegaard 1983; Treffers, Huidekoper et al. 1983; NIH Consensus Development 1986).

Nach den Ergebnissen der früheren Studien mit objektiven diagnostischen Verfahren (z. B. Phlebographie) liegen die Inzidenzraten der thromboembolischen Ereignisse in der SS und WB bei 1:1000 bis 1:2000 Schwangerschaften (Bergqvist, Bergqvist et al. 1983; Kierkegaard 1983; Treffers, Huidekoper et al. 1983; NIH Consensus Development 1986; Rutherford S, Montoro M et al. 1991; McColl, Ramsay et al. 1997). Annähernd 75–80% der SS-assoziierten VTE sind durch eine TVT verursacht (Simpson, Lawrenson et al. 2001; James, Jamison et al. 2006). Davon sind annähernd $\frac{1}{3}$ SSs-assoziierte VT und $\frac{1}{2}$ LE im WB (Gherman, Goodwin et al. 1999; Ray and Chan 1999; Simpson, Lawrenson et al. 2001; James, Tapon et al. 2005).

Die Inzidenzunterschiede in der Literatur lassen sich dadurch erklären, dass zum einen die Patientenkollektive in den verschiedenen Studien unterschiedlich sind und es zum anderen immer noch Probleme bezüglich der Validität in der Diagnostik gibt. Es zeigt sich dementsprechend in den letzten zehn Jahren je nach Land und diagnostischer Methode eine Inzidenz von 0,49 bis 1,72 pro 1000 Geburten (Andersen, Steffensen et al. 1998; Gherman, Goodwin et al. 1999; Lindqvist, Dahlback et al. 1999; Simpson, Lawrenson et al. 2001; James, Jamison et al. 2006; Jacobsen, Skjeldestad et al. 2008). Die VTE ist für 1,1 Todesfälle pro 100.000 Entbindungen oder für 10% aller mütterlichen Todesfälle verantwortlich (James, Jamison et al. 2006).

Trotz der augenscheinlich niedrigen Inzidenz sind TVT und thromboembolische Komplikationen in der SS und Postpartalphase nach wie vor die weltweit führenden Ursachen für maternale Morbidität und Mortalität (Bergqvist, Bergqvist et al. 1983;

Kierkegaard 1983; Treffers, Huidekoper et al. 1983; NIH Consensus Development 1986; Hellgren, Svensson et al. 1995; Dizon-Townson, Nelson et al. 1997; McColl, Ramsay et al. 1997; The National Institute for Clinical Excellence Scottish Executive Health Department 2001).

Seit 1950 ist die Inzidenz vom letalen Ausgang bei SSs-assoziierten Lungenarterienembolien rückläufig, aber die anderen Ursachen für maternale Mortalität in der SS (z. B. Infektionen, Herzerkrankungen oder Blutungen) sind hoch rückläufiger (Bergqvist, Bergqvist et al. 1983; Kierkegaard 1983; Treffers, Huidekoper et al. 1983; NIH Consensus Development 1986; McColl, Ramsay et al. 1997; De Swiet 2003; Lee 2003). So stellt die LE in der westlichen Welt aktuell mit etwa 15% immer noch die häufigste Ursache maternaler Mortalität in der SS dar. Bemerkenswert ist auch, dass sich in dem letzten Jahrzehnt ein abnehmender Trend (um die Hälfte) von der Inzidenz der postpartalen TVT und LE (s. die 30-jährige Studie von Dr. Heit an der Mayo Klinik¹⁵) zeigte, während die Inzidenz der TVT während der SS konstant stabil über die gesamten 30 Studienjahre blieb (Heit, Kobbervig et al. 2005).

Dieser Befund weist vermeintlich auf eine postpartal zunehmend verbesserte und wirksamere Prävention der VTE. Aber ein aussagekräftiger Beweis dafür und die Kenntnis, welche Intervention für den abnehmenden Trend verantwortlich war, sind nicht erbracht worden.

2. Bedeutung der Risikofaktoren bei SSs-assoziierten VTE

In den vergangenen 30 Jahren haben epidemiologische und molekularbiologische Studien die komplexe Beziehung zwischen der SS und VTE weitgehend erforscht, sodass mit den Erkenntnissen zur hereditären und erworbenen Thrombophilie unsere Fähigkeit zum Identifizieren von therapierbaren Risikopatientinnen erheblich gesteigert ist (Seligsohn and Lubetsky 2001; Kyrle and Eichinger 2005). Doch im Gegensatz zu der hohen klinischen Relevanz dieses Krankheitsbildes sind die bisher publizierten Daten, insbesondere zur Bedeutung hereditärer Risikofaktoren der Thrombophilie, noch begrenzt und die Empfehlungen bezüglich eines adäquaten therapeutischen Vorgehens werden kontrovers diskutiert (Bahlmann, Hofmann et al. 2000; Greer 2000). Diese Studien haben nicht wesentlich zum Auffinden eines optimalen klinischen Managements in der betroffenen Situation geführt.

Das steigende Risiko für VTE peripartal ist vermutlich durch das Zusammenwirken von hormonell induzierter niedriger venöser Kapazität, mechanischer Obstruktion (Uterusbedingt) des venösen Abflusses (Macklon and Greer 1997; Gordon 2002; Whitty and Dombrowski 2002) und durch die eingeschränkte Mobilität bedingt (Carr, Towers et al. 1997; Kovacevich, Gaich et al. 2000; Danilenko-Dixon, Heit et al. 2001; Sikovanyecz, Orvos et al. 2004).

a. Bedeutung der physiologischen temporären Risikofaktoren

Adaptiert an die bevorstehende Geburt haben sich im Laufe der Evolution, zum Schutz vor Verblutung während der Geburt, SSs-assoziierte physiologische hämostasefördernde Vorgänge entwickelt (Greer 1994; Ware and Collier 1995). Denn z.B. in den Entwicklungsländern ist die führende Ursache für einen maternalen Tod immer noch die Blutung (Office of Health 2007), aber in Westeuropa und den Vereinigten Staaten ist die Hauptursache der maternalen Mortalität die thromboembolische Erkrankung (Chang, Elam-

¹⁵ mittels der Ressourcen des „Rochester Minnesota Epidemiology Project“ von 1966 bis 1995 aus Olmsted County, Minnesota

Evans et al. 2003).

Unter der normalen SS kommt es bereits zu thrombosebegünstigenden Veränderungen des Hämostasesystems, wie Zunahme des prokoagulatorischen Potenzials (Gerinnungsfaktoren I, V, VII, VIII:C, X und von-Willebrand-Faktor), Abnahme der Fibrinolysekapazität (Fibrinogen) und Abschwächung des Inhibitorpotenzials (Protein S und Antithrombin) (Bremme 2003). Zudem ist der Spiegel von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) um 5-fach erhöht und während des dritten Trimenons wird auch vermehrt PAI-2 von der Plazenta produziert (Medcalf and Stasinopoulos 2005). Marker wie Prothrombin F1 + 2 und Thrombin-Antithrombin (TAT)-Komplexe steigen ebenfalls an (Cadroy, Grandjean et al. 1993; Cerneca, Ricci et al. 1997; Clark, Brennand et al. 1998; Kjellberg, Andersson et al. 1999). Zum Beginn der SS wird durch den hohen Östrogenspiegel die venöse Dehnbarkeit und Kapazität erhöht, welche eine venöse Stase verursacht (Ikard, Ueland et al. 1971; Macklon and Greer 1997). Erhöhtes Plasma-Volumen mit einem maximalen Wert im 2ten Trimenon (Metcalf and Ueland 1974) sowie die Kompression der unteren Hohlvene durch den vergrößerten Uterus in der Gravidität verstärken die venöse Stase weitgehend (Kerr, Scott et al. 1964; Ray and Chan 1999; Bates and Ginsberg 2002; James, Tapson et al. 2005; James 2009). Insgesamt beginnen diese physiologischen hämostasiologischen Veränderungen bereits mit der Konzeption und sind verantwortlich für die SS-assoziierte Hyperkoagulabilität (Ray and Chan 1999; James, Bushnell et al. 2005; James 2009) bis zur Normalisierung in mehr als 8 Wochen nach der Geburt (Bremme 2003).

b. Zeitpunkte der Thrombose

Wie bereits erwähnt zeigen die Inzidenz der VTE in der SS und im WB in der bisherigen Literatur erhebliche Unterschiede. Während sich die Inzidenz von VTE von präpartalen zu postpartalen Periode in der Studie von Heit vervierfacht (Heit, Kobbervig et al. 2005), lag der Wert nur zweifach erhöht in der Studie von McColl (McColl, Ramsay et al. 1997) und 1:1 in anderen Studien (James, Jamison et al. 2006; Jacobsen, Skjeldestad et al. 2008).

Das absolute Risiko einer venösen Thromboembolie pro 1000 Entbindungen (McColl, Ramsay et al. 1997) beträgt:

- präpartal 0,57 (venöse Thrombose 0,50 / Lungenembolie 0,07) und
- postpartal 0,29 (venöse Thrombose 0,21 / Lungenembolie 0,08).

Die postpartalen VTEs treten bis zu etwa 40% nach stationärer Entlassung auf (Macklon and Greer 1996). Während das Risiko für LE postpartal etwa 8-fach höher als im Verlauf einer SS (0,07 postpartale vs. 0,009 pränatale LE auf 100 Frauenjahre) bei Macklon (Macklon and Greer 1996) vorliegt, zeigt es sich sogar um 15-fach erhöht bei Heit (Heit, Kobbervig et al. 2005).

Im Hinblick auf dem Zeitpunkt einer VTE-Manifestation während des SSs-Verlaufs liegen auch unterschiedliche Daten vor. Im Allgemeinen vertreten die Mehrheit der Studien ein über alle drei Trimenonen etwa gleichbleibend konstant erhöhtes Risiko der VTE (Ray and Chan 1999; Gerhardt, Scharf et al. 2000; James, Tapson et al. 2005). Das gilt sowohl für die retrospektive Studien (Heit, Kobbervig et al. 2005) als auch für die prospektive Studien mit objektiv nachgewiesener VTE, wie z. B. die großen multizentrischen Studien von Ginsberg (keine statistisch signifikante Unterschiede) (Ginsberg, Brill-Edwards et al. 1992). Meistens bleibt das Risiko für VTE relativ konstant nach dem I. Trimenon (keine signifikante Steigerung von II. auf III. Trimenon). Nur ein paar Studien berichten über ein höheres Risiko im dritten Trimenon als im ersten und zweiten Trimenon (Fruhwirth, Gutschi et al. 1997; Pomp, Lenselink et al. 2008). Von Bedeutung ist aber, dass sich die Autoren bislang immer in einem Punkt einig sind: das erhöhte VTE-Risiko ist bereits deutlich ab dem ersten Trimenon

vorhanden (Ray and Chan 1999; James, Tapson et al. 2005), noch bevor viele der anatomischen Veränderungen in der SS einsetzen.

Betrachtet man jedoch nur das Risiko pro Zeit, dann ist die im Verhältnis zur SS kürzere Postpartalphase mit einem um etwa 3-fach erhöhten Risiko (vs. Präpartalphase) für das Erleiden an TVT gekennzeichnet (0,18 vs. 0,065 venöse Thrombosen auf 100 Frauenjahre). (Zotz, Gerhardt et al. 2006) Hiermit ist das VTE-Risiko am höchsten in der postpartalen Periode. Das relativ konstante Risiko während der SS steigt direkt nach der Entbindung verstärkt an und fällt langsam wieder ab (Heit, Kobbervig et al. 2005). Während der ersten 6 Wochen postpartal erhöht sich das Risiko ca. 20- bis 80-fach (Heit, Kobbervig et al. 2005; Pomp, Lenselink et al. 2008) und allein in der ersten Woche liegt das Risiko bei 100-fach (Heit, Kobbervig et al. 2005).

Präpartal ereignet sich häufiger eine TVT ohne LE als TVT mit LE oder LE ohne erkennbare TVT (Heit, Kobbervig et al. 2005). Allerdings überwiegen in der ersten Hälfte der SS distale Thrombosen, im dritten Trimenon hingegen Becken-VT (Cockett, Thomas et al. 1967; Bergqvist, Bergqvist et al. 1983; Bergqvist and Hedner 1983; McColl, Ramsay et al. 1997). Intrapartal und postpartal treten LE und asymptomatische TVT wesentlich häufiger auf als während der SS (Heit, Kobbervig et al. 2005).

Ähnlich wie in den oben erwähnten Studien zum ähnlichen Zeitraum (McColl, Ellison et al. 2000; Heit, Kobbervig et al. 2005) zeigte sich in unserer Studie eine VTE mit 75,4% in der SS und mit 24,6% im WB.

Bezüglich der Verteilung der präpartalen VTE-Fälle zeigte unser Patientinnen-Kollektiv eine tendenzielle Steigerung über alle drei Trimenone. Die Anzahl der Fälle steigt von 4 in I., 10 in II. auf 37 im III. Trimenon (7,8%→19,6%→72,5% der TVT in der SS). Es spiegelte somit die Zunahme des thrombogenen Potentials im Ss-Verlauf wieder, deren Maximum jedoch erst im WB erfolgte.

Die VTE der Wöchnerinnen in unserer Studie traten zu 70,6% in den 2. und 3. Woche post partum auf (je 35,3%, 6 Fälle), während sich die übrigen 30% annähernd gleichmäßig auf die 1. (17,6%, 3 Fälle) und 4. (11,8%, 2 Fälle) Woche postpartal verteilten.

Vergleichend zu der Studie von Struve (Struve 2001) kann man die Wende der Relation in den letzten Jahren bezüglich der Inzidenz während der SS zu der Inzidenz im WB deutlich wahrnehmen. Die hohe VTE-Inzidenz im WB in den früheren Studien (Kierkegaard 1983; Treffers, Huidekoper et al. 1983) gegenüber der SS hat sich bemerkbar reduziert. Die Relation in unseren Daten sah folgendermaßen aus: SS zu WB in der Studie von 2001 lag bei 61% zu 39% und in der jetzigen Studie bei 75% zu 25%. Durch die Veränderungen in der geburtshilflichen Praxis wie zunehmenden Einsatz gewebeschonender Vorgehensweisen bei der Entbindung, Frühmobilisation und vermehrte Thromboseprophylaxe (Struve 2001) konnte man insbesondere im WB das Risiko abfangen.

c. anatomische Verteilung der Thrombose-Lokalisation

Die anatomische Verteilung der TVT von den Schwangeren differenziert sich auch von den Nicht-Schwangeren.

Bei den Nicht-Schwangeren sieht man die proximale TVT meistens mit der Beteiligung cruraler Gefäße (58~87%) und die isolierte proximale TVT ist eher eine Seltenheit (0~13%). (Lensing, Prandoni et al. 1989; de Valois, van Schaik et al. 1990; Habscheid, Hohmann et al. 1990; Lensing, Levi et al. 1990; Cogo, Lensing et al. 1993; Cogo, Lensing et al. 1993) 55 % der TVT liegen im linken Bein und 9 % davon in der iliofemoralen Vene (Zotz, Gerhardt et al. 2003; Dresang, Fontaine et al. 2008). In einer großen retrospektiven Studie der

Nichtschwangeren mit TVT berichteten Ouriel und Kollegen nach phlebologischer Untersuchung, dass das Verhältnis von links zu rechts 1,3:1 für infrainguinale TVT war und 2,4:1 für iliaceale VT war. Sie nahmen an, dass bei einem wesentlichen Teil der Patienten mit iliaceale VT ein unbemerktes May-Thurner-Syndrom vorliegen könnte (Ouriel K, Green RM et al. 2000).

Die TVT im SSs-Verlauf tritt bevorzugt auf der linken Seite auf (Ginsberg, Brill-Edwards et al. 1992; Ray and Chan 1999), z. B. 95% in der aktuellsten Studie von Cha (Chan, Spencer et al. 2010). Sie tritt fast immer in den proximalen Venenabschnitten ohne crurale Beteiligung (71%) auf und in ca. 2/3 (64%) der Fälle ist die V. iliaca u./o. V. femoralis betroffen (Chan, Spencer et al. 2010) (s. Tabelle IV.1). Die isolierte Thrombose der V. iliaca ist auch nicht seltener (Frede and Ruthberg 1988). Während bei der durch Ultraschall diagnostizierten iliacealen TVT der Wert < 1% aller VT-Fälle (Goldhaber and Tapson 2004) liegt, ist der Wert um etwa 10% ~ 12% bei den SSs-assoziierten TVT (James, Tapson et al. 2005). In einer anderen Beobachtungsstudie über TVT bei Schwangeren zeigte sich, dass umso proximaler eine TVT lokalisiert ist, desto wahrscheinlicher ist die linke Seite betroffen und umso häufiger kommt diese im III. Trimenon vor (Voke, Keidan et al. 2007). Des Weiteren treten ca. 2% der SSs-assoziierten TVT in der oberen Extremität (James, Tapson et al. 2005) auf und meistens in der Assoziation mit den reproduktiven Technologien (Rao, Chitkara et al. 2005; Jacobsen, Skjeldestad et al. 2008).

Tabelle IV.1 Datenlage bezüglich der anatomischen Verteilung der SSs-assoziierten TVT (Chan, Spencer et al. 2010)

Table 1: Characteristics of studies reporting the anatomic distribution of deep vein thrombosis (DVT) in pregnant patients				
Reference	Study design	Patient recruitment	Patient characteristics	Diagnostic modality
Bergqvist et al. ³⁰	Retrospective cohort	Consecutive patients diagnosed at one centre, 1974–1980	Mean age 26 (range 17–41) yr First trimester: 4 Second trimester: 7 Third trimester: 6	Venography
Bergqvist et al. ³¹	Retrospective cohort	Consecutive patients referred to a thrombosis clinic at one centre, with diagnosis of DVT, 1970–1979	Mean age 26 (range 19–42) yr First trimester: 6 Second trimester: 11 Third trimester: 10 Unknown: 3	Venography
Greer et al. ³²	Retrospective cohort	Consecutive patients with suspected DVT, referred for compression ultrasonography of the leg over a two-year period	Mean age 31 (range 29–33) yr First trimester: 0 Second trimester: 1 Third trimester: 3	Compression ultrasonography, venography
Polak et al. ³³	(a) Retrospective cohort (b) Prospective cohort	(a) Consecutive patients referred to one centre from August 1984 to April 1987 with suspected DVT identified through medical records (b) Consecutive patients with suspected DVT referred to one centre from March 1988 to March 1989	Mean age 24.2 (range 18–41) yr First trimester: 4 Second trimester: 6 Third trimester: 8	Venography, compression ultrasonography
Aburahma et al. ³⁴	Retrospective cohort	Medical records of pregnant women treated for DVT at one centre, 1987–1994	Mean age 24 (range 17–39) yr First trimester: 1 Second trimester: 5 Third trimester: 18	Compression ultrasonography, venography
James et al. ³⁵	Prospective registry	Consecutive pregnant patients with DVT enrolled at 183 institutions from October 2001 to March 2002	Data on age not reported First trimester: 15 Second trimester: 8 Third trimester: 9 Trimester unknown: 2	Compression ultrasonography

Table 2: Anatomic distribution of deep vein thrombosis (DVT) in 124 pregnant patients

Reference	No. of patients n = 124	Right side n = 12			Left side n = 84			Side unknown n = 28		
		Isolated calf DVT	Proximal with calf DVT	Proximal with no calf DVT	Isolated calf DVT	Proximal with calf DVT	Proximal with no calf DVT	Isolated calf DVT	Proximal with calf DVT	Proximal with no calf DVT
Bergqvist et al. ³⁰	14*	2	0	1	1	4	6			
Bergqvist et al. ³¹	30	1	1	1	1	10	16			
Greer et al. ³²	4					1	3			
Polak et al. ³³	18		2†				16			
Aburahma et al. ³⁴	24								5	19
James et al. ³⁵	34	1		3	1	7	18			4

*This study also included three patients whose DVT was detected indirectly, by methods other than venography. As such, the anatomic distribution of the thrombosis could not be ascertained. These patients are not represented in this table.

†It was not possible to determine from the published article whether right-sided proximal thromboses in these patients involved the calf veins.

In unserer Studie war bei 60 Patientinnen nur 1 Bein betroffen (88,2%) und von den 74 betroffenen Extremitäten manifestierte sich die TVT in 65 Fällen linksseitig (87,8%), ähnlich wie in den anderen Studienerhebungen (Ginsberg, Brill-Edwards et al. 1992; Fruhwirth, Gutschi et al. 1997; McColl, Ramsay et al. 1997; Bahlmann, Hofmann et al. 2000). Demgegenüber standen nur 16 isolierte TVT der rechten unteren Extremität (12%).

Die ileofemorale Strombahn war auch hier der am häufigsten betroffene Bereich unter allen thrombosierte Abschnitten (141:206≈68,4%). Die distale crurale Strombahn lag bei dem deszendierenden Thrombosewachstum am weitesten entfernt und war dementsprechend am wenigstens involviert (16:206=7,8%). Bei 62 der 68 Studienpatientinnen (91,2%) waren die ileofemorale Venen betroffen. 54,8% dieser Patientinnen mit betroffenem ileofemoralem Venenabschnitt waren im III. Trimenon der SS. Diese Übereinstimmung mit der vorherigen Datenlage bestätigt erneut, dass SSs-assoziierte TVT charakteristisch im Beckenbereich mit sukzessiver Deszension in das Bein beginnt (Kniemeyer, Merckle et al. 1990).

Tabelle IV.2: von VT betroffenen Abschnitte in der eigenen Studie

	SS (n=138)	WB (n=68)	Insg. (n=206)
V.C.I.	6	12	18
V. iliaca	51	23	74
V. femoralis	48	19	67
V. poplitea	21	10	31
V. crural	12	4	16

Tabelle IV.3: Ileofemorale VT in Bezug auf den SSs-Verlauf der Patientinnen

	I. Trimenon		II. Trimenon		III. Trimenon		WB		Insg.	
V. ileofemoral	4	6,5%	10	16,1%	34	54,8%	14	22,6%	62	100%

Bemerkungswert ist es auch, dass sich sowohl die bilaterale TVT (7 Patientinnen, 10,3%), isolierte V.C.I.-VT (1 Patientin, 1,5%) und isolierte TVT der rechten Extremität ausschließlich im WB ereigneten.

Tatsache ist, dass die TVT in der SS häufiger proximal und links lokalisiert ist (Ray and Chan 1999; Ulander, Lehtola et al. 2003; James, Tapson et al. 2005). Die ursächlichen Gründe sind wie folgt:

1. Bei den schwangeren Frauen kommt es zu einem *May-Thurner-like* Syndrom: Die anatomisch bedingte Kompression der V. iliaca communis sinistra¹⁶ durch die Arterie (Cockett and Thomas 1965) wird durch den präpartalen Uterus verstärkt und durch die Rückenlage der Schwangeren begünstigt. Dadurch kommt es zu einer Abnahme der venösen Rückflussgeschwindigkeit und so zu einer erhöhten Inzidenz von iliofemoraler TVT in der späten SS, insbesondere im linken Bein (Hull, Raskob et al. 1990; Ginsberg, Brill-Edwards et al. 1992; Bates and Ginsberg 2002).

Angesichts der Tatsache, dass in den anderen Observationsstudien (s. Tab. IV.I) TVT mit annähernd gleicher Häufigkeit in allen drei Trimenonen der SS auftreten oder mit nicht signifikanter Zunahme, gilt diese Hypothese vermutlich nicht für die TVT in der frühen SS (Ray and Chan 1999) oder in der vergleichbar kleinen Fallzahl zu unserer Studie.¹⁷

2. Ein Venensporn könnte in der V. iliaca communis sinistra vorliegen (May R and J. 1956). In unserer Studie waren 6 Patientinnen (alle mit TVT in der SS) betroffen.

3. Darüber hinaus konnte mittels Ultraschalluntersuchungen gezeigt werden, dass die SSs-induzierten Veränderungen im Bereich der proximalen tiefen Beinvenen, v.a. in der V. femoralis communis am stärksten ausgeprägt sind. Durch Zunahme des Gefäßdurchmessers und Abnahme der Flussgeschwindigkeit sind diese Venenabschnitte den größten mechanischen Belastungen ausgesetzt (Macklon and Greer 1997; Macklon, Greer et al. 1997). Proximale TVT treten unter dem Einfluss von Östrogen eher links auf, während distale TVT sowohl auf der rechten als auch auf der linken Seite auftreten können (Kierkegaard 1985; Kierkegaard 1985).

Diese höhere Inzidenz von isolierten proximalen TVT in der SS (im Vergleich zu nichtschwangeren Patienten) ist klinisch sehr bedeutsam, denn sie neigen häufiger zur Embolisation (40%-50%) (Huisman, Buller et al. 1989).

Die SSs-assoziierten TVT aus unserer Studie waren in den meisten Fällen ausgedehnte Thrombosen ≥ 3 Etagen. Bei den 74 betroffenen Extremitäten waren 42 Extremitäten (56,8%) über langen Strecken (≥ 3 Etagen) thrombotisch verschlossen, davon 23 in der SS und 19 im WB. s. Tabelle IV.4 Im WB fand weitaus häufiger Mehretagen-VT (82,6%) als in der SS (45,1%).

Tabelle IV.4 Mehretagen-VT in der Studie

Anzahl der Etage	SS (n=51)	WB (n=23)	Insges. (n=74)
≥ 3	23 45,1%	19 82,6%	42 56,8%
< 2	28 54,9%	4 17,4%	32 43,2%

Es ist zu erwähnen, dass in der SS die TVT der unteren Extremität mit Kompressions- und Duplex-Sonographie untersucht wurde, um das Risiko der Röntgenbestrahlung zu umgehen. Verglichen mit Phlebographie sind diese beiden Methoden relativ „unempfindlich“ für die Diagnose der cruralen TVT und der isolierten Becken-VT (Kearon, Julian et al. 1998), sodass es in seltenen Fälle nicht komplett auszuschließen ist, eine crurale Beteiligung oder isolierte Becken-VT zu übersehen.

¹⁶ V. iliaca communis sinistra wird von der rechts überkreuzenden A. iliaca communis dextra an den Wirbelkörper gedrückt.

¹⁷ Unser Krankengut ist ein selektioniertes Krankengut durch gezielte Zuweisung. Das lag an dem Interesse von W.

Sandmann an TVT und an der guten Zusammenarbeit mit der Frauenklinik und der Hämostasiologie und ganz besonders an seiner Erfahrung in der operativen Behandlung von Thrombosen des tiefen Venensystems, welche er schon 1971 nach Düsseldorf mitgebracht habe.

d. Risikodeterminanten der expositionellen Art

Von den physiologischen Veränderungen abgesehen gibt es noch zahlreiche andere belastende erworbene Risikodeterminanten, die das VTE-Risiko signifikant erhöhen (Treffers, Huidekoper et al. 1983; Lee, McComb et al. 1990; Ginsberg, Brill-Edwards et al. 1992; De Swiet 1993; Greer 1994; Greer 1997; Clark, Brennand et al. 1998; Kyrle and Eichinger 2005; Zotz, Gerhardt et al. 2006):

- Lebensalter (>35 Jahre)
- *Sectio caesarea*, Operation
- Adipositas (z.B. >80 kg)
- Multiparität (≥ 4 SS)
- TVT in der Vorgeschichte/ positive Eigenanamnese (Danilenko-Dixon, Heit et al. 2001)
- bis zu 70% reduzierte venöse Flussgeschwindigkeit der Vena femoralis communis (Macklon, Greer et al. 1997)
- Rauchen (Danilenko-Dixon, Heit et al. 2001)
- oberflächliche VT (Danilenko-Dixon, Heit et al. 2001)
- Immobilität
- Präeklampsie
- Anzahl der SSW und Komplikationen bei der Entbindung

VTE ist auch eine alters-assozierte Krankheit mit einer entsprechend niedrigen Rate (1:10.000 / Jahr) vor dem 40. Lebensjahr, steigt danach rasch an und nähert sich 5-6:1000 / Jahr im Alter von 80 (Silverstein, Heit et al. 1998). Die Ursache liegt in zunehmender Präsenz von anderen VT-prädisponierenden Erkrankungen und in einer Zunahme der Koagulation. Somit versucht man bei der SS-assozierten TVT auch einen Zusammenhang zum Alter zu finden und fand dabei heraus, dass die anatomische Lokalisation der TVT mit dem Alter der Patientin variiert: Iliofemorale TVT kommen besonders häufig bei den jungen Erwachsenen vor, während der ersten vollendeten Gravität und Unterschenkel-TVT häufig bei den Älteren (De Swiet 1993). Eine andere Studie (Macklon and Greer 1996) beschrieb eine altersabhängige Inzidenz bezüglich der thromboembolischen Ereignisse auf 1000 SS:

- Präpartalphase für unter 35-Jährige mit 0,62 und über 35-Jährige mit 1,22;
 - Postpartalphase für unter 35-Jährige mit 0,30 und über 35-Jährige mit 0,72.
- Nach dem neuesten Studienergebnis (Heit, Kobbervig et al. 2005) trat die TVT während der SS signifikant häufiger im jungen (15-19 Jahre) und reifen (40 Jahre) Alter auf, im Vergleich zu den 25-jährigen Frauen. Eine höhere Inzidenz der postpartalen TVT (weniger der LE) zeigte sich bei Frauen zwischen 20-34 Jahren. Bei den Frauen ≥ 35 Jahre lag die Inzidenz von LE höher. Wegen der geringeren Patientenanzahl in den Untergruppen ist die Validität dieser Gegenüberstellungen jedoch ungewiss.

Die Inzidenz von VTE zeigt deutlich niedrigere Werte in den Vereinigten Staaten, in Asien und den pazifische Inseln (White, Zhou et al. 1998; Stein, Kayali et al. 2004). In einigen Studien wurde von einer ca. um 25% erhöhten Inzidenz bei Afro-Amerikanern berichtet (White, Zhou et al. 1998; Tsai, Cushman et al. 2002). Dieser ethnische Unterschied basiert wahrscheinlich auf niedriger Prävalenz der thrombophilen Erkrankungen bei den Nicht-Kauasiern wie FVL- oder Prothrombin 20210A-Mutation (Gregg, Yamane et al. 1997; Ridker, Miletich et al. 1997; Folsom, Cushman et al. 2002; Folsom, Cushman et al. 2002; Jun, Ping et al. 2006). Das kürzlich veröffentlichte Studienergebnis zeigt, dass Schwarze gegenüber Weißen einen höheren Spiegel von mehreren hämostaseologisch-thrombophilen Markern haben, einschließlich des Faktor VIII, v.-W.- Faktor und D-Dimer (Lutsey, Cushman et al. 2006). Daher, trotz ihrer relativ geringen Rate der FVL-Mutation (Dilley, Austin et al. 1998), hatten die Afro-Amerikaner durch möglicherweise noch nicht identifizierte

Genvarianten in den vergangenen Studien eine ähnliche Prävalenz in der VTE-Familienanamnese wie die weiße Bevölkerung (Dowling, Austin et al. 2003; Folsom 2007).

Adipositas

Adipositas ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) führt zu einem zum 2 bis 3-fach erhöhten Risiko für TVT bei Männern und Frauen (Samama 2000; Tsai, Cushman et al. 2002; Abdollahi, Cushman et al. 2003; Stein, Beemath et al. 2005). Die physikalischen Aspekte der Körpergröße (Beeinträchtigung des venösen Rückflusses) könnten hier eine Rolle spielen und ebenso die Adipositas-assoziierte biochemischen Parameter, wie z. B. die erhöhte Blutgerinnung und Entzündung (Cushman 2007).

In unserer Studie hatten 6 Patientinnen (8,7%) einen BMI über 30 (4 mit SS-VT). Eine valide Aussage bezüglich Adipositas als alleiniger Risikofaktor von TVT oder Kofaktor von peripartaler TVT ist angesichts der kleinen Fallzahl unserer Studie nicht möglich. Um den Mechanismus zu verstehen sind gezielte Studien erforderlich.

Homocysteinämie

Als Risikofaktor für TVT wird häufig ein erhöhter Homocystein-Wert erwähnt. Supplementierung mit Folsäure, Vitamin B6 und B12 soll das Risiko reduzieren (Cattaneo 2006). Jedoch gab es bislang keine aussagekräftige Bestätigung dieser Hypothese. Die einzige abgeschlossene Studie (Placebo-Studie) bei Patienten mit TVT zeigte keinerlei Nutzen in der Prävention von Rethrombose (den Heijer, Willems et al. 2007).

Krankenhausaufenthalt

Bei über mehr als 10% aller Todesfälle ist ein Zusammenhang mit LE vorfindbar, oft war das Krankheitsgeschehen asymptomatisch und blieb bis vor dem Tod unbemerkt (Baglin, White et al. 1997).

Operation und Trauma

Das Risiko von TVT beginnt bereits während der Operation in der SS und während der Entbindung. Abhängig von der Art der Operation, des Traumas und der Entbindung sind die Risiken auch verschieden (Cushman 2007).

Immobilisation

Immobilisation als Bettlägerigkeit oder jede Art von Reisen (Flugzeug, Auto, Bus oder Zug) sind ein potentieller Risikofaktor für VTE (Cushman 2007). Bei der Reisedauer ≥ 4 Stunden erhöht sich das Risiko für VT bereits um etwa 2-fach, welches sogar über mehrere Wochen nach der Reise andauert (Cannegieter, Doggen et al. 2006). In der Schwangerschaft spielt natürlich die peripartale Bettlägerigkeit eine besondere Bedeutung, z. B. Immobilisation bei vorzeitig geöffnetem Muttermund und bzw. vorzeitigem Blasensprung zur Abwendung einer Frühgeburt.

individuelle Risikofaktoren (RF; aus Eigen- und Familienanamnese)

Der wichtigste individuelle RF für VTE in der SS ist die positive thromboembolische Vorgeschichte. 15%~25% der SSs-assoziierten VTEs sind Rezidive und das Risiko einer rezidivierenden SSs-assoziierten VTE ist bei positiver Eigenanamnese ca. 3- bis 4-fach erhöht (bezogen auf 3,5 [95% Konfidenzintervall 1,6, 7,8]) (Pabinger, Grafenhofer et al. 2002). Die neuen Studien berichten, dass die Rate der rezidivierenden VTE bei den Frauen ohne Antikoagulation zwischen 2,4%~12,2% (Brill-Edwards, Ginsberg et al. 2000; Pabinger, Grafenhofer et al. 2005; De Stefano, Martinelli et al. 2006) lag und bei den Frauen mit Antikoagulation zwischen 0%~2,4% (Sanson, Lensing et al. 1999; Brill-Edwards, Ginsberg et al. 2000; Lepercq, Conard et al. 2001) lag.

Frauen mit vorausgegangener Thrombose in einer vorübergehend definierten Risikosituation wie z.B. Operation oder Trauma und ohne Nachweis eines genetischen Risikofaktors dürften ein niedriges Thromboserisiko in der SS haben. Die Datenlage hierzu ist jedoch noch widersprüchlich (Zotz, Gerhardt et al. 2006). Im Gegensatz dazu ist das Thromboserisiko bei Frauen mit vorausgegangener VTE und Nachweis von einem hereditären Risikomarker oder einer positiven VTE-Familienanamnese deutlich erhöht (>10%). In solchen Fällen wird Heparin-Prophylaxe ante- und postpartal empfohlen (Zotz, Gerhardt et al. 2006).

Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Als die wichtigste und häufig erworbene thrombophile Gerinnungsstörung (Ginsberg, Wells et al. 1995; Khamashta, Cuadrado et al. 1995; Mateo, Oliver et al. 1997) ist das APS durch die Präsenz von Phospholipid-Autoantikörpern (PAK) charakterisiert: Lupusantikoagulans, Anti-Kardiolipin-Antikörpern, Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper....

Die Immunglobuline dieser PAK (IgG>IgM) hemmen die negativ geladenen gerinnungsaktiven Phospholipide¹⁸ direkt und beeinflussen die aPTT. Der Anti-Kardiolipin-Antikörper (IgG-, IgA- oder IgM-Klasse) ist gegen den Lipid- β 2-Glykoproteinkomplex gerichtet und im Screening nicht nachweisbar (keine Verlängerung der aPTT).

Erworben werden die PAK im Rahmen verschiedener Autoimmunerkrankungen, lymphoproliferativer Erkrankungen, postinfektiös (Gharavi and Pierangeli 1998), bei dialysepflichtigen Patienten (Gharavi, Sammaritano et al. 1994), aber auch spontan und passager bei Gesunden (1 ~ 2% und ohne Komplikationen). Erst in Kombination mit einem klinischen Kriterium (Wilson, Gharavi et al. 1999) ist das APS vollständig definiert:

1. arterielle oder venöse Thrombosen +/- SSs-Komplikationen,
2. unerklärbarer fetaler Todesfall ab der 10. SSW mit normaler fetaler Morphologie,
3. Frühgeburt eines morphologisch unauffälligen Fetus vor der 34. SSW bei schwerer Präeklampsie oder schwerer Plazentainsuffizienz,
4. drei unerklärbare konsekutive Aborte vor der 10. SSW.

Ein persistierender Nachweis von APK (≥ 6 Wochen) ist mit einer erhöhten Rate venöser und arterieller Thrombosen (Love and Santoro 1990; Long, Ginsberg et al. 1991) und mit einer erhöhten Abortrate (Ginsberg, Brill-Edwards et al. 1992; Ginsberg, Wells et al. 1995) assoziiert. Mit einem etwa 9-fach erhöhten Risiko (Ginsberg, Wells et al. 1995) liegt die Prävalenz von APS unter Patienten mit VTE bei 5 bis 15% (Ginsberg, Wells et al. 1995; Simioni, Prandoni et al. 1996; Mateo, Oliver et al. 1997). Bei vorausgehender Thrombose und Vorliegen von APK liegt das Rezidivrisiko (>20%) entsprechend auch hoch (Khamashta, Cuadrado et al. 1995).

weitere RF

In den letzten 10 Jahren große Population-basierte Studien auch andere Risikofaktoren identifiziert (Lindqvist, Dahlback et al. 1999; Danilenko-Dixon, Heit et al. 2001; Simpson, Lawrenson et al. 2001; James, Jamison et al. 2006; Larsen, Sorensen et al. 2007; Jacobsen, Skjeldestad et al. 2008). Die Odds Ratios und Konfidenzintervalle für diese Risikofaktoren sind in Tabelle IV.5 aufgelistet.

Zu diesen VTE-RF gehören Herzerkrankungen, Sichelzellanämie, Lupus, Anämie, Diabetes und Bluthochdruck. SSs- und Entbindungs-Komplikationen, die zur Risikoerhöhung beitragen, sind Mehrlings-SS, Hyperemesis, Störung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts, antepartale Blutungen, Kaiserschnitt, WB-Infektion, postpartale Blutungen und Transfusion (James, Jamison et al. 2006; James 2009; James 2009).

¹⁸ Wirkungsentfaltung unter Kofaktor: β 2-Glykoprotein I

Tabelle IV.5 Die Assoziation der medizinischen Gegebenheit und Komplikation in der SS und WB mit steigenden Risiko für VT in der SS (James 2009)

	Lindqvist et al ¹²	Danilenko-Dixon et al ²³	Simpson et al ¹³	James et al ⁵	Larsen et al ³⁴	Jacobsen et al ¹⁴
Odds ratios and 95% confidence intervals						
Patient Characteristics						
Age > 35	1.3 (1.0, 1.7)	–	1.5 (1.1, 2.2)	1.4 (1.2, 1.8)	–	–
Nulliparity	1.8 (1.2, 2.7)	0.9 (0.37, 2.2)	–	–	–	1.7 (1.3, 2.3) antenatal
Para 2	1.5 (1.1, 1.9)	–	–	–	–	0.8 (0.5, 1.2) antenatal
Para ≥ 2	–	–	–	–	–	–
Para ≥ 3	2.4 (1.8, 3.1)	–	–	–	–	1.9 (1.2, 3.0) postnatal
African-American race	–	–	–	1.4 (1.2, 1.6)	–	–
Medical Conditions						
Heart disease	–	–	5.1 (2.5, 10.5)	7.1 (6.2, 8.3)	–	–
Sickle cell disease	–	–	–	6.7 (4.4, 10.1)	–	–
Systemic lupus erythematosus	–	–	–	8.7 (5.8, 13.0)	–	–
Obesity	–	–	–	4.4 (3.4, 5.7)	5.3 (2.1, 13.5) BMI >30	–
Diabetes	–	–	–	2.0 (1.4, 2.7)	–	–
Hypertension	–	–	–	1.8 (1.4, 2.3)	–	–
History of superficial thrombophlebitis	–	10.0 (1.3, 78)	–	–	–	–
Smoking	1.4 (1.1, 1.9) for ≥ 10 per day	2.5 (1.3, 4.7)	–	1.7 (1.4, 2.1)	2.7 (1.5, 4.9)	–
Complications of Pregnancy and Delivery						
Assisted reproduction	–	–	–	–	–	4.4 (2.6, 7.5) antenatal
Multiple gestation	1.8 (1.1, 3.0)	7.0 (0.36, 135)	–	1.6 (1.2, 2.1)	–	2.7 (1.6, 4.5) antenatal
Hyperemesis	–	–	–	2.5 (2.0, 3.2)	–	–
Gestational diabetes	–	–	–	–	–	4.0 (2.0, 8.9) antenatal
Antepartum hemorrhage	–	–	–	2.3 (1.8, 2.8)	–	–
Preeclampsia	2.9 (2.1, 3.9)	1.0 (0.15, 7.1)	–	0.9 (0.7, 1.0)	–	3.8 (2.8, 5.1) postnatal
Cesarean delivery	3.6 (3.0, 4.3)	1.2 (0.9, 1.5)	2.6 (1.9, 3.4)	2.1 (1.8, 2.4)	–	2.7 (1.8, 4.0) planned 4.0 (3.0, 5.3) emergency
Postpartum infection	–	–	–	4.1 (2.9, 5.7)	–	–
Postpartum hemorrhage	–	9.0 (1.1, 71)	–	1.3 (1.1, 1.6)	–	–
Transfusion	–	5.0 (0.58, 43)	–	7.6 (6.2, 9.4)	–	–

⁵. (James, Jamison et al. 2006)

¹². (Lindqvist, Dahlback et al. 1999)

¹³. (Simpson, Lawrenson et al. 2001)

¹⁴. (Jacobsen, Skjeldestad et al. 2008)

²³. (Danilenko-Dixon, Heit et al. 2001)

³⁴. (Larsen, Sorensen et al. 2007)

e. hereditäre nicht-modifizierbare RF

Heutzutage ist Thrombophilie bei 20% bis 50% der Frauen mit SSs-assoziiierter VTE bekannt (James 2009), während dessen sind nur 10 % der allgemeinen Bevölkerung mit Thrombophilie belastet (Zotz, Gerhardt et al. 2003). Sowohl die erworbene als auch die hereditäre Thrombophilie erhöhen das Risiko.

Noch vor etwa 20 Jahren war die Bedeutung einer familiären Thromboseneigung, also der hereditären Thrombophilie, für die Genese SS-assoziiierter VTE unbekannt. Nur der Antithrombin-Mangel (Egeberg 1965), der wichtigste hereditäre Risikofaktor der Thrombophilie zu der Zeit, war damals offenkundig (Greer 2000). Aufgrund der Seltenheit

dieses Defektes in der Bevölkerung wurde ein Antithrombin-Mangel nur bei wenigen Frauen mit thrombophiler Diathese in der SSs- und WB-phase diagnostiziert. Danach änderte sich die Situation grundlegend. In den letzten 20 Jahren, seit 1994 wurden weitere genetisch determinierte RF der Thrombophilie identifiziert und die Bedeutung hereditärer thrombophiler RF hat innerhalb von wenigen Jahren drastisch zugenommen. Zu den neuen Entdeckungen zählen neben den schon bekannten Mangelzuständen der Proteine C (Griffin, Evatt et al. 1981) und S (Comp and Esmon 1984; Schwarz, Fischer et al. 1984), noch:

- die G1691A-Mutation des Faktor V-Gens (FVL) (Bertina, Koeleman et al. 1994) --- der grundlegende molekulargenetische Defekt mit Folge der bekannten Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APCR) (Dahlback, Carlsson et al. 1993) und
- die G20210A-Mutation des Faktor II(Prothrombin)- Gens (Poort, Rosendaal et al. 1996).

Interessanterweise waren bei jedem der oben genannten RF ein erstmals beschriebenes Vorliegen von APCR und eruierbare thromboembolische Ereignisse in Assoziation mit SS aufgetreten (Dahlback, Carlsson et al. 1993). Etwa 50% der Patientinnen mit SSs-assoziiierter VTE und 15% der Normalbevölkerung sind Träger dieser genetisch determinierten Thrombophilie marker (Greer 2000). Die Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung somit auch relativ hoch (z. B. FVL bis 8%, Prothrombin- Mutation G20210A etwa 2%).

Die kaukasische Bevölkerung ist häufiger betroffen als andere ethnische Gruppen.

Die thrombophilen Determinanten können in 2 Gruppen unterteilt werden: Erkrankungen durch Funktionsverlust wie z.B. Mängel der endogenen Antikoagulanzen Antithrombin, Protein C und Protein S; Erkrankungen durch Überfunktion wie z.B. FVL- und Prothrombin 20210A-Mutation oder Überfunktion durch erhöhte prokoagulatorische Faktoren wie Faktor VIII¹⁹, v.-W.- Faktor, Faktoren V, VII, IX und XI (häufiger, aber wenig potent als die erste Gruppe) (Cushman 2007).

Thrombophilia	Odds Ratios (95% CI)
Factor V Leiden – homozygosity	34.40 (9.86, 120.05) ³³
Factor V Leiden – heterozygosity	8.32 (5.44, 12.70) ³³
Prothrombin gene mutation – homozygosity	26.36 (1.24, 559.29) ³³
Prothrombin gene mutation – heterozygosity	6.80 (2.46, 18.77) ³³
Protein C deficiency	4.76 (2.15, 10.57) ³³
Protein S deficiency	2.19 (1.48, 6.00) ³³
Antithrombin deficiency	4.76 (2.15, 10.57)
Methylene tetrahydrofolate reductase C677T – homozygosity	0.74 (0.22, 2.48) ³³
Antiphospholipid antibodies	15.8 (10.9, 22.8) ⁵

Tabelle IV.6 Risiko für VTE bei hereditärer Thrombophilie (James 2009)

⁵. (James, Jamison et al. 2006)

³³. (Robertson, Wu et al. 2006)

Allerdings bedingt die Präsenz eines hereditären Risikofaktors allein noch keinesfalls eine TVT. Ausgehend von der Virchow-Trias (Stase, Gefäßwandveränderung und gestörte Blutzusammensetzung) (von Virchow 1856), die in ihren Grundzügen nach wie vor gültig ist, beruht das multikausale Krankheitsbild von VTE nach aktuellem Verständnis auf Interaktion genetischer und erworbener Risikodeterminanten (Rosendaal 1999) und daraus resultierender Risikokonstellationen (Rosendaal 1999).

VT ereignet sich häufig dann, wenn mehrere Risikofaktoren wie genetische und Umweltfaktoren gleichzeitig auftreten. Ein klassisches Beispiel ist die Interaktion von oralen Kontrazeptiva und FVL-Mutation. Frauen mit heterozygoter FVL-Mutation werden mit einem 3 - bis 7-fach erhöhten Risiko für VTE eingeschätzt. Orale Kontrazeptiva haben allein ein ca. 2~3-fach erhöhtes Risiko. Bei Anwesenheit der beiden Risikofaktoren liegt das relative Risiko um das 34-fache höher (Vandenbroucke, Koster et al. 1994). Hierbei ist es möglich, dass die orale Kontrazeption eine APCR induziert, welche den mit FVL-assoziierten

¹⁹ Die Rolle der genetischen Variation mit Assoziation von höheren Spiegel der Faktor VIII, IX und XI im Bezug auf VT ist noch ungewiss.

biochemischen Defekt noch weiter verstärkt (Rosing, Middeldorp et al. 1999). Das Risiko kann noch höher liegen, wenn dazu noch eine positive Familienanamnese zur VTE vorliegt.

Mangelzustände bei Antithrombin, Protein C und Protein S

Für Frauen mit hereditärem Protein C- und Protein S-Mangel ist die Gefahr einer VTE niedriger als für Frauen mit Antithrombin-Mangel. Das Risiko für eine TVT beträgt in der

- SS: 3-10% (Protein C-Mangel) bzw. 0-6% (Protein S-Mangel),
- WB: 5-19% (Protein C-Mangel) bzw. 7-22% (Protein S-Mangel) (Conard, Horellou et al. 1990; De Stefano, Leone et al. 1994; Friederich, Sanson et al. 1996; Pabinger and Schneider 1996).

Das Risiko, eine SS-assoziierte VTE zu erleiden, wird für Angehörige von „symptomatischen“ Verwandten und mit Antithrombin-Mangel ohne antikoagulatorische Therapie auf 3~40% präpartal und auf 0~20% postpartal geschätzt. Man vermutet bei diesem hohen familiären Thrombophilie-Risiko auch einen multigenetischen Effekt (Rosendaal 1999). Bis dato diskutiert man noch kontrovers über die Bedeutung der Mangelzuständen von Antithrombin, Protein C und Protein S, vor allem wegen der nachgewiesenen hohen RR dieser Defekte in Familienstudien bei vergleichbar niedrigeren RR in Population-basierten Fall-Kontroll-Studien (Gerhardt, Scharf et al. 2003). Heute nimmt man an, dass die früheren Familienuntersuchungen mit publizierten Daten der Patientinnen aus thrombophilen Familien zu einer Überschätzung des RRs des einzelnen untersuchten Risikomarkers geführt haben, da bei den betroffenen Patientinnen möglicherweise eine Kombination verschiedener bekannter und unbekannter RF vorlagen (Zotz, Gerhardt et al. 2006). Dafür sprechend war auch, dass die meisten Studien aus der Zeit vor Entdeckung der FVL- und der Prothrombin-Mutation durchgeführt worden sind. Damals wurde beim Vorliegen einer APCR häufig eine falsch-niedrige Protein S-Aktivität gemessen und folglich kam es zur Überschätzung des Inhibitorenmangel-assoziierten Risikos.

APC-Resistenz bei FVL

Die seit 1993 bereits als Ursache der Thrombophilie erkannte APCR (Dahlback, Carlsson et al. 1993) ist in etwa 90-95% der Fälle eine durch Punktmutation G1691A in Exon 10 des Gerinnungsfaktor-V-Gens bedingte Resistenz (Austausch von Arginin zu Guanin in Position 506) (Bertina, Koeleman et al. 1994). Dieser häufigste hereditäre thrombophile RF, FVL-Mutation, hat eine Prävalenz von 5-8% in der Bevölkerung. Bei etwa 20% der Patienten mit einer Erstmanifestation der TVT und bei bis zu 50% der Patienten mit Rezidivthrombosen ist dieser RF nachweisbar. In den Population-basierten Studien liegt das RR für TVT bei Trägern der FVL-Mutation bei 7 (Koster, Rosendaal et al. 1995; van den Belt, Prins et al. 1996).

Bei SSs-assoziierten TVT liegt die Prävalenz der APCR schwankend zwischen 46 und 60% (Hellgren, Svensson et al. 1995; Hallak, Senderowicz et al. 1997) und die Prävalenz der FVL-Mutation zwischen 24 und 46% (Bokarewa, Bremme et al. 1996; Hallak, Senderowicz et al. 1997; McColl, Ramsay et al. 1997; Grandone, Margaglione et al. 1998; Gerhardt, Scharf et al. 2000; McColl, Ellison et al. 2000; Gerhardt, Scharf et al. 2003). Das Risiko für VTE in der SS ist bei Trägerinnen dieser Mutation um das 4- bis 16-fache erhöht (Grandone, Margaglione et al. 1998; Gerhardt, Scharf et al. 2000; McColl, Ellison et al. 2000; Martinelli, De Stefano et al. 2002; Gerhardt, Scharf et al. 2003).

Bislang sind die Daten für homozygote FVL-Merkmalsträgerinnen bezüglich der VTE in der SS noch unzureichend. Für unselektierte Trägerinnen liegt ein etwa 25-fach erhöhtes Risiko in der Studie von G. Scharf aus dem UKD (Gerhardt, Scharf et al. 2000; Gerhardt, Scharf et al. 2003; Zotz, Gerhardt et al. 2006) vor, niedriger als das in der *Leiden Thrombophilia Study* von Rosendaal (ca. 80-fach erhöhtes Risiko für eine nicht SS-assoziierten VTE) (Rosendaal, Koster et al. 1995), aber übereinstimmend mit einer Metaanalyse von 8 Fall-Kontroll-Studien für homozygote FVL-Träger (10-fach erhöhtes RR) (Emmerich, Rosendaal et al. 2001). Das absolute Risiko von 1,5% für SSs-assoziierte VT bei unselektierten Frauen mit homozygoter

FVL-Mutation (Gerhardt, Scharf et al. 2003) steigt bei zusätzlich bekannter Thrombophilie +/- vorausgehender VT in der Eigenanamnese auf ca. 9% (Pabinger, Nemes et al. 2000). Für Frauen mit positiver VTE-Anamnese bei I° Verwandten und mit negativer Eigenanamnese liegt das absolute Risiko bei 17% (Middeldorp, Libourel et al. 2001).

Prothrombin-Mutation G20210A

Die Mutation an Position 20210 des 3'-Endes von der nicht kodierenden Sequenz des Prothrombin-Gens führt zu einer erhöhten Prothrombinaktivität (Poort, Rosendaal et al. 1996), fördert eine vermehrte Thrombingenerierung und beeinträchtigt zugleich die Inaktivierung von Faktor Va durch aktiviertes Protein C (Butenas, van't Veer et al. 1999; Smirnov, Safa et al. 1999).

Die Prävalenz der Prothrombin-Mutation G20210A liegt bei etwa 2% in der allgemeinen Bevölkerung in Nordeuropa (Rosendaal, Doggen et al. 1998) und bei ca. 7 ~16% in den Kollektiven mit Thrombose (Seligsohn and Lubetsky 2001). Das RR für Träger dieser Mutation unterliegt einer starken Streuung von 2,0 bis 16,0 (Gerhardt, Scharf et al. 2000; Martinelli, De Stefano et al. 2002; Gerhardt, Scharf et al. 2003). Umfassende Daten zu Bedeutung der Prothrombinmutation in der SS existieren bislang noch nicht, aber trotzdem zeigt die existierende Datenlage übereinstimmend ein signifikant erhöhtes Risiko für VTE (Grandone, Margaglione et al. 1998; McColl, Ellison et al. 2000).

Synergismus zweier thrombophiler RF

Isoliert betrachtet, bedingen die meisten genetischen Risikodeterminanten lediglich ein mildes Thromboserisiko (Zotz, Gerhardt et al. 2006). Die Interaktion mehrerer genetischer u./o. erworbener RF wirkt sich supraadditiv bzw. multiplikativ auf das Thromboserisiko aus. Zum Beispiel hat eine heterozygote FVL-Trägerin (5-fach erhöhtes Thromboserisiko) mit einem simultanen kombinierten Defekt von heterozygoter Prothrombinmutation G20210A (RR: 6-fach) ein individuelles Risiko der VTE vom 90-fachen (Gerhardt, Scharf et al. 2003), d.h. eine Thrombosewahrscheinlichkeit von ca. 4-5% pro SS (Gerhardt, Scharf et al. 2000; Martinelli, De Stefano et al. 2002; Gerhardt, Scharf et al. 2003). Die Prävalenz dieses kombinierten Defektes ist nicht selten in der Bevölkerung – ca. 1 auf 1000 Individuen.

Zum Vergleich ist ein heterozygoter FVL- oder eine heterozygote G20210A-Mutation im Prothrombin-Gen ohne Thrombose in der Vorgeschichte lediglich mit einem Thromboserisiko von ca. 1 : 400 oder 1:200 in der SS assoziiert (Zotz, Gerhardt et al. 2006).

MTHFR

Die Erkenntnisse über die Bedeutung des homozygoten Genotyps 677TT der 5,10-Methylentetrahydro-folat-Reduktase (MTHFR) sind bislang noch unklar und widersprüchlich. Während in einigen Studien konsekutive VTE mit assoziierter erhöhter Homocystein-Konzentration im Plasma beobachtet wurden (Frosst, Blom et al. 1995; den Heijer, Koster et al. 1996; Eichinger, Stumpflen et al. 1998; Margaglione, D'Andrea et al. 1998), war es in anderen Untersuchungen wieder nicht nachweisbar (Kluijtmans, den Heijer et al. 1998). Dementsprechend zeigen die bisher publizierten Daten über die Bedeutung dieses Polymorphismus in SS und WB auch eine deutlich Diskrepanz (Grandone, Margaglione et al. 1998; McColl, Ellison et al. 2000).

Ergebnisse unserer hämostaseologischen Untersuchung als Risikofaktoren der Thrombophilie

Die statistische Analyse der hämostaseologischen Untersuchungsergebnisse für hereditäre Risikofaktoren der Thrombophilie, d.h. Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombin-Mutation (G20210A), der Genotyp 677TT der Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) sowie ein

Mangel an Antithrombin III, Protein C und Protein S, wurden mittels SPSS in einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse ausgewertet. Vor allem wurden Antithrombin III, Protein C und Protein S unter Korrektur analysiert, indem die Einnahme vom oralen Kontrazeptivum mit einbezogen wurde (Tabelle IV.7).

Die Prävalenz der FVL (G1691A)-, Prothrombin (G20210A)- und MTHFR-Mutation waren bei den Studienpatientinnen signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (s. Tabellen IV.9).

Bei der Genotyp-Bestimmung waren außer 2 Patientinnen (1 SS und 1 WB) aus unserer Studie keine aus der Kontrollgruppe mit homozygoter FVL-Mutation. Die Mutation des Prothrombins wurde ausschließlich in heterozygoter Ausprägung in den beiden Gruppen (sowohl in der Studiengruppe als auch in der Kontrollgruppe) vertreten. Hervorzuheben ist, dass keine davon aus der Gruppe der Wöchnerinnen stammte. Ähnliche Situation fand man auch beim Protein C- Mangel. Die heterozygote MTHFR C677T –Mutation mit 19,7 % in unserer Patientinnengruppe ist im Vergleich zur Prävalenz der Bevölkerung (bis zu 40%) gering. Die homozygoten Träger der Studie, welche eine thermolabile Variante der MTHFR mit etwa 50%igem Aktivitätsverlust besitzen, entsprachen mit 9,1% auch nur dem mittleren Maß in der Bevölkerung (5-20%).

Der kombinierte Gendefekt von heterozygoter FVL-Mutation und heterozygotem Prothrombin (G20210A) war nur in der Gruppe der Studienpatientinnen bei zwei der untersuchten Patientinnen (2/66; 3%) diagnostiziert worden.

Während 15 Patientinnen (22,7%) einen Mangel an den physiologischen Inhibitoren der Gerinnung (Antithrombin III, Protein C oder Protein S) aufwiesen (siehe Tabellen IV.7), lagen 21 positive Testergebnisse in der vergleichenden Kontrollgruppe vor.

Tabelle IV.7: Prävalenz von hereditären Risikofaktoren der Thrombophilie (inklusive Patientinnen mit grenzwertiger Laborwerten)

	Patientinnen (n= 68)		Kontrollpersonen (n= 269)		p-Wert	Relatives Risiko	Odds Ratio
	%	Anzahl	%	Anzahl		(95% CI)	(95% CI)
Faktor V Leiden (G1691A)	28,8	19 / 66	7,4	20 / 269	<0,01**	3,872 2,196-6,828	5,033 2,497~10,145
Prothrombin-Mut. (G20210A)	9,1	6 / 66	1,9	5 / 263	<0,01**	4,782 1,505-15,189	5,160 1,524~17,471
MTHFR C677T ^a	9,1	6 / 66	8,5	22 / 258	0,885	1,066 0,451-2,523	1,073 0,416-2,763
Antithrombin III (<80%)	10,6	7 / 66	0,7	2 / 267	<0,01**	14,159 2,965-66,590	15,720 3,185~77,599
Antithrombin III (<80%) ¹	9,6	5 / 52	0,7	1 / 149	<0,01**	14,327 1,713-119,802	15,745 1,794~138,168
Protein C (<66%)	1,5	1 / 67	3	8 / 264	0,491	0,493 0,063-3,870	0,485 0,060~3,945
Protein C (<66%) ²	2,1	1 / 48	2,5	6 / 244	0,669	0,641 0,077-5,181	0,633 0,082~5,005
Protein S (<62%)	10,4	7 / 67	4,2	11 / 261	0,046*	2,479 0,999-6,151	2,652 0,987~7,126
Protein S (<62%) ³	12,8	5 / 39	7,4	10 / 136	0,285	1,744 0,633-4,800	1,853 0,594~5,784

- 1 nach Ausschluss der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva
 - 2 nach Ausschluss der Faktor V Leiden-Trägerinnen
 - 3 nach Ausschluss der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Faktor V Leiden-Trägerinnen
- a. homozygote Genträger
 * p-Wert < 0,05; ** p-Wert < 0,01

Faktor V Leiden (G1691A) wurde als Risikofaktor bei 28,8% der Studienpatientinnen und 7,4% der Kontrollpersonen diagnostiziert. Die Gegenüberstellung zeigt ein eindeutiges signifikantes relatives Risiko (RR) von 3,9 unter der Kondition von einem 95%-Konfidenzintervall 2,2-6,8 (p-Wert < 0,01).

Mit einem 95%-Konfidenzintervall 1,5-15,2 (p-Wert < 0,01) war das Ergebnis der Prothrombin-Mutation (G20210A) auch innerhalb des Signifikanz-Niveaus (p-Wert < 0,01). Die Gegenüberstellung von 9,1 % der Studiengruppe zu 1,9% der Kontrollgruppe ergab ein relatives Risiko von 4,8.

Homozygote MTHFR C677T lag in der Studiengruppe bei 9,1% und in der Kontrollgruppe bei 8,5%. Ein assoziiertes Risiko lässt sich nicht daraus leiten.

Antithrombin III-Mangel (< 80% der normalen Aktivität) wurde bei 10,6% der Patientinnen und 0,7% der Kontrollpersonen hämostaseologisch festgestellt. Nach statistischer Auswertung ergab es ein relatives Risiko von 14,2 bei einem 95%-Konfidenzintervall 3-66,6 (p-Wert < 0,01). Mit Ausschluss der Frauen mit bekannter Einnahme von oralen Kontrazeptiva war dieser Unterschied hoch signifikant: 9,6 % bei der Studiengruppe zu 0,7% bei der Kontrollgruppe ergab ein relatives Risiko von 14,3 bei einem 95%-Konfidenzintervall 1,7-119,8 (p-Wert < 0,01).

Protein C-Mangel wurde bei einer Aktivitätsverminderung < 66 % diagnostiziert. Dies kann sowohl unter der physiologischen hämostaseologischen SSs-Veränderung als auch bei Personen mit angeborenen oder erworbenen Defiziten auftreten. Im Vergleich zu den 3 % aus der Kontrollgruppe lag der Wert mit 1,5 % für die Studiengruppe nicht höher sondern annähernd gleich. Somit bleibt der Unterschied nach Ausschluss aller Trägerinnen mit gleichzeitiger FVL-Mutation auch nicht für einen Risikofaktor aussagefähig. Das relative Risiko stieg damit von 0,5 auf 0,6 während der p-Wert sich bei 95%-Konfidenzintervall von 0,49 auf 0,67 verschob, welcher immer noch über dem Signifikanz-Niveau lag.

10,4 % der Patientinnen sowie 4,2% der Kontrollpersonen zeigten einen Protein S-Mangel (< 62% der normalen Aktivität). Das relative Risiko (2,5) lag bei einem 95%-Konfidenzintervall 1-6,2 mit einem p-Wert 0,05 nicht signifikant genug. Auch nach Ausschluss der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva sowie der Trägerinnen der FVL-Mutation konnte hinsichtlich der Prävalenzen hier in beiden Gruppen (12,8 %: 7,4 %) kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Vergleich der Ergebnisse aus der Literatur mit der eigenen Studie

Die Prävalenz der FVL-Mutation in unserem Patientinnenkollektiv (28,8%) liegt signifikant höher als in der Kontrollgruppe (7,4%) (RR: 3,8 bei 95%-Konfidenzintervall 2,196-6,828; Odds Ratio: 5,0 bei 95%-Konfidenzintervall 2,497-10,145). Es bestätigt ihre Bedeutung als wichtiger RF in der Pathogenese der SS-assoziierten VTE erneut (Bokarewa, Bremme et al. 1996; Hirsch, Mikkola et al. 1996; Hallak, Senderowicz et al. 1997; Grandone, Margaglione et al. 1998; McColl, Ellison et al. 2000).

Die Prothrombin-Mutation G20210A war in der eigenen Untersuchung mit einer Prävalenz von 9,1% unter den Patientinnen gegenüber 1,9% in der Kontrollgruppe erhöht. Ihre führende Bedeutung (vergleichbar der FVL-Mutation) in der Thrombophilie konnte hier auch signifikant bestätigt werden. Das RR liegt bei 4,8 (95%-Konfidenzintervall: 1,505-15,198) und die Odds Ratio liegt bei 5,2 (95%-Konfidenzintervall: 1,524-17,471), übereinstimmend mit den Ergebnissen früherer Studien (RR: 3,0~5,0) (Poort, Rosendaal et al. 1996; Cumming, Keeney et al. 1997; Hillarp, Zoller et al. 1997; Leroyer, Mercier et al. 1998). Das RR der Prothrombin-Mutation liegt in unserer Studie leicht über dem RR von FVL-Mutation.

Ähnliches war bereits bei früheren Studien aus dem UKD von Struve (Struve 2001) festgestellt. Vermutlich exazerbiert die prothrombotische Wirkung der Prothrombin-Mutation G20210A unter den SS-induzierten Veränderungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System. Bemerkungswert ist es, dass 22,7% der Patientinnen (15/66) die Konstellation FVL- mit kombinierter Prothrombin-Mutation hatten. In 12 Fällen (12/15; 80%) ereignete sich die TVT während der SS. Das entspricht 17,6% des gesamten Patientinnen-Kollektivs und bestätigt die Aussage erneut, dass bei dem kombinierten hämostaseologischen Defekt FVL-Prothrombin-Mutation ein überproportional erhöhtes Risiko für SSs-assoziierte VTE besteht. Bereits in zahlreichen früheren Studien ist dieser Kombinationsdefekt auffällig und wird immer mit großem Interesse verfolgt.

Bezüglich der Auswertung der Prävalenz von MTHFR bei Patientinnen und Kontrollpersonen findet sich auch in unserer Studie kein signifikantes Ergebnis. Die Prävalenz von 9,1% in der Patientinnengruppe ist mit der in der Kontrollgruppe (8,5 %) annähernd identisch.

Familiärer Inhibitorenmangel führt zu einem hohen Risiko für thromboembolische Komplikationen peripartal.

Wie in den meisten bekannten Studien (Conard, Horellou et al. 1990; De Stefano, Leone et al. 1994; Pabinger and Schneider 1996) zeigt der Antithrombin III-Mangel ein signifikant erhöhtes Risiko in unserer Studie (10,6%; RR: 14,2 bei 95%-Konfidenzintervall 2,965-66,590; Odds Ratio: 15,7 bei 95%-Konfidenzintervall 3,185-77,599), höher als das Risiko von Protein C- und S-Mangel. Auch nach der entsprechenden Korrektur mit Berücksichtigung der Einnahme von oralen Kontrazeptiva ergibt der Vergleich ein signifikantes RR (14,3, 95% bei Konfidenzintervall 1,713- 119,802) und Odds Ratio (15,7, 95% bei Konfidenzintervall 1,794-138,168).

Die Ergebnisse von Protein C- und Protein S-Mangel hatten in der vorliegenden Studie sowohl mit als auch ohne die Berücksichtigung der gleichzeitigen FVL-Mutation und der Einnahme von oralen Kontrazeptiva keine signifikante Aussage.

Eine Thrombophilie erhöht auch das Risiko für postoperative Komplikationen, insbesondere in Hinsicht auf eine Rethrombose. In unserer Studie hatten 35 Pat. mindestens eine hämostaseologisch nachgewiesene Thrombophilie²⁰ und 59 Pat. mindestens einen erworbenen Risikofaktor. (s. Tabelle IV.8) Davon hatten 21 Pat. mit Thrombophilie mindestens eine postoperative Komplikation (wie Nachblutung, Rethrombose, Wundheilungsstörung, usw.), das entspricht 61,8% der Pat. mit postoperativen Komplikationen; 11 Pat. mit Thrombophilie erlitten mindestens eine erneute Rethrombose, das entspricht 57,9% der Pat. mit Rethrombose. Anders betrachtet entwickelten ca. 1/3 der Pat. mit Thrombophilie eine Rethrombose, was als prädisponierender Risikofaktor für eine postoperative thromboembolische Komplikation ziemlich genau mit den Ergebnissen aller anderen publizierten Arbeiten übereinstimmt (De Stefano, Leone et al. 1994; Pabinger and Schneider 1996; Abholz, Beckmann et al. 2009). Im Vergleich dazu zeigten 30 Patienten mit erworbenen Risikofaktoren (88,2% der Pat. mit postoperativen Komplikationen) mindestens eine postoperative Komplikation und 17 davon (89,5% der Pat. mit Rethrombose) eine Rethrombose im postoperativen Verlauf (s. Tabelle IV.8b). Dieses Ergebnis liegt höher als die TVT-Raten vom normalen Patientenprobanden nach peripheren Gefäßrekonstruktionen aus anderen Literaturen (Fletcher and Batiste 1997; Abholz, Beckmann et al. 2009). Zum Beispiel lag in einer prospektiven Untersuchung bei Patienten mit infrainguinaler Revaskularisation lag das postoperative Thromboserisiko sogar nur bei 2,8% (Passman, Farber et al. 2000). Unser deutlich erhöhtes Ergebnis entsteht wahrscheinlich durch das Zusammenspiel von

²⁰ nachgewiesene Thrombophilie: FVL-, Prothrombin- und homozygote MTHFR-Mutation, Antithrombin III-Mangel nach Ausschluß der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva, Protein C-Mangel nach Ausschluß der Faktor V Leiden-Trägerinnen, Protein S nach Ausschluß der Frauen mit Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Faktor V Leiden-Trägerinnen

peripartalem Zustand mit postoperativem Zustand. Die anderen den postoperativen Verlauf mitbeeinflussenden Risikofaktoren, z. B. extrinsische Risikofaktoren wie Infektion oder positive Familienanamnese treten bei den Pat. mit oder ohne Thrombophilie-Risiko mit unterschiedlicher Gewichtung und individueller Ausprägung auf, sodass man bei der Betrachtung einzelner oder weniger Faktoren keine signifikante Aussage machen kann. (s. Tabelle IV.8.b/c)

Tabelle IV.8: Beziehung zwischen Risikofaktoren und postoperativen Komplikationen
a. Übersicht

	Anzahl (%)
Mit postoperative Komplikationen ¹	35 (35/68, 51,5%)
Ohne postoperative Komplikationen	33 (33/68, 48,5%)
Rethrombose	19 (19/68, 27,9%)
Keine Rethrombose	49 (49/68, 72,1%)
Mit erworbenen Risikofaktoren ²	59 (59/67, 88,1%)
Mit hämostaseologisch nachgewiesener Thrombophilie	35 (35/67, 52,2%)
Mit positiver Familienanamnese ³	21 (21/66, 31,8%)

¹ Postoperative Komplikationen: hierzu werden sowohl die allgemeine als auch die spezifische Komplikationen gezählt.

² Positive Familienanamnese wurde mitgezählt.

³ Verwandte I. und II. Grades mit venöser Thrombose u./o. Lungenembolie u./o. genetischer bekannten Thrombophilie

b. Gegenüberstellung Thrombophilie und erworbenen Risikofaktoren im Fall von postoperativen Komplikationen

	Mit hämostaseologisch nachgewiesener Thrombophilie	Mit erworbenen Risikofaktoren
Mit postoperativen Komplikationen (n=34 ⁴)	21 (61,8%)	30 (88,2%)
Rethrombose (n=19)	11 (57,9%)	17 (89,5%)

⁴ Bei einer Pat. waren die Erhebungsdaten nicht vollständig, daher nur 34 Pat. statt 35 Pat. in der Berechnung.

c. Postoperative Komplikationen (insb. Rethrombose) bei Pat. mit hämostaseologisch nachgewiesener Thrombophilie und/oder erworbener Risikofaktoren

	Mit hämostaseologisch nachgewiesener Thrombophilie und erworbenen Risikofaktoren	Mit hämostaseologisch nachgewiesener Thrombophilie oder erworbenen Risikofaktoren
Mit postoperativen Komplikationen (n=34)	10 (29,4%)	33 (97,1%)
Rethrombose (n=19)	18 (94,7%)	18 (94,7%)

Das Konzept der multifaktoriellen Genese der VTE (Rosendaal 1999; McColl, Ellison et al. 2000) konnte an 71,2% (47/66 Pat. mit mehr als 2 Risikofaktoren: SS 33 Pat.; WB 14 Pat.) der Studienpatientinnen nachgewiesen werden: genetische Defekte und erworbene RF. (s. Tabelle IV.9). Bei 35 Pat. mit postoperativen Komplikationen waren 33 mit intrinsischen und/oder extrinsischen Risikofaktoren (94,3%). Von den 19 Pat. mit postoperativer Rethrombose waren 18 Pat. mit intrinsischen und/oder extrinsischen Risikofaktoren (94,7%). 82,4% (28/34) der Pat. mit postoperativen Komplikationen und 89,5% (17/19) der Pat. mit Rethrombose hatten mehr als 2 Risikofaktoren. Dies zeigte deutlich, dass bei Pat. mit mehr Risikofaktoren (z.B. ≥ 2) das Risiko sowohl für die allgemeine postoperative Komplikation als auch für die Rethrombose stieg. Aber in welcher Höhe bzw. in welchem Ausmaß, das muss nach individueller Risikokonstellation und Ausprägung im Einzelnen abgewogen werden.

Tabelle IV.9 Verteilung der Risikofaktoren pro Patientin

Anzahl der Risikofaktoren pro Patientin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	≥2
Pat. in der SS	3	14	10	7	4	4	3	3	2	33
Pat. im WB	0	3	3	4	1	3	3			14
Insgesamt	3	17	13	11	5	7	6	3	2	47
Pat. mit erw. RF ¹	8	20	13	7	8	9	2			39
Pat. mit Thrombophilie ²	32	26	5	4						9
Pat. mit postop. Ko. ³	1	5	5	8	4	4	5	1	1	28
Pat. mit erw. RF und postop. Ko. ⁴	4	7	6	5	4	7	1			23
Pat. mit Thrombophilie und postop. Ko. ⁵	3	15	4	2						6
Pat. mit Re-VT ⁶	1	1	3	4	2	4	2	1	1	17
Pat. mit erw. RF und Re-VT ⁷	2	2	4	2	4	4	1			15
Pat. mit Thrombophilie und Re-VT ⁸	8	8	1	2						3

1 Patientinnen mit erworbenen Risikofaktoren

2 Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie

3 Patientinnen mit mindestens einer postoperativen Komplikation

4 Patientinnen mit erworbenen Risikofaktoren und mindestens einer postoperativen Komplikation

5 Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie und mindestens einer postoperativen Komplikation

6 Patientinnen mit mindestens einer Rethrombose

7 Patientinnen mit erworbenen Risikofaktoren und mindestens einer Rethrombose

8 Patientinnen mit nachgewiesener Thrombophilie und mindestens einer Rethrombose

Zusammenfassend ereignet sich eine VTE tendenziell bei additiver Wirkung von gleichzeitiger Präsenz der endogenen, genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren (Rosendaal 1999). Unser Ergebnis (47/66 Pat. mit ≥2 Risikofaktoren, 71,2%) bestätigt umso mehr das Studienergebnis von Cushman et al. (Cushman, Tsai et al. 2004), welche feststellten, dass in über 1/3 der Fälle das VTE Risiko auf mehr als einem auslösenden RF basiert.

Aufgrund der kleinen Fallzahl unserer Studie sind die hämostaselogischen Studienergebnisse im Allgemeinen nur mit entsprechender Einschränkung zu betrachten. Die genauere Bewertung des absoluten Thromboserisikos steht wie das optimale Therapieregime trotz des Fortschritts in der Risikostratifizierung von SSs-assoziiierter Thrombose immer noch in der Diskussionsphase (Zotz, Gerhardt et al. 2006). Vor allem wird die Quantifizierung des RRs vom einzelnen hereditären Hämostasemarker durch Selektion von Patienten mit Mehrfachdefekten und durch Interaktion der hereditären RF miteinander erschwert.

3. Bedeutung der diagnostischen Methoden für SSs-assoziiierter TVT

Die Inzidenz von VTE wird auf 0,76 bis 1,72 pro 1000 Schwangerschaften geschätzt und ist damit 4-mal so hoch wie außerhalb der SS (Marik and Plante 2008). Angesichts der erheblichen therapeutischen Konsequenz ist es umso wichtiger und obligat, schnell die Diagnose zu sichern. Die Diagnostik birgt aber Probleme sowohl für die Mutter als auch für das Kind und sie ist wesentlich komplexer als außerhalb der SS.

Die klinische Diagnostik basiert auf klinischen Symptomen (Ödem, Schmerz, Spannungsgefühl, Zyanose, verstärkte Venenzeichnung) und den klassischen klinischen Zeichen der TVT (Homans, Sigg, Payr, Bisgaard u.a.). Diese Zeichen haben bei ambulanten Patienten nur eine Sensitivität von 60 - 90% und sind unspezifisch. Bei den immobilisierten, insbesondere den bettlägerigen Patienten verläuft die TVT oft asymptomatisch. Des Weiteren haben die obengenannten Zeichen in diesem Fall nur noch eine Sensitivität von 0 - 20%. Allerdings ist die Spezifität relativ hoch (Nettelblatt and Wuppermann 1991; Goodacre, Sutton et al. 2005). Genauso ist es auch in der SS. Die klinischen Thrombosezeichen werden unspezifisch und unzuverlässig (Toglia and Weg 1996; Anand, Wells et al. 1998; Tutschek, Struve et al. 2002). Beim ersten Verdacht lässt sich die TVT nur in 10% der ambulanten Fälle tatsächlich objektivieren (Eichinger 2009). Während bei Verdacht auf TVT ein diagnostischer Algorithmus besteht, hat man bei Verdacht auf SSs-assoziierte TVT bislang noch keinen validen Diagnosealgorithmus getestet. So sollte man bei den Patientinnen nach individueller Gegebenheit vorgehen (Hach-Wunderle and al.; 01/2005).

D-Dimere

Als Endprodukt der Proteolyse von Fibrin (durch Faktor XIII quervernetzt) und als Marker für eine vermehrte Gerinnungsaktivität treten D-Dimere auch als Begleitphänomen bei vielen Reaktionszuständen des Organismus, wie Entzündung, Trauma, Operation, SS, aktive Krebserkrankung oder schwere Blutung auf. Daher ist der Nachweis von erhöhten D-Dimer-Werten nicht einer thromboembolischen Erkrankung gleichzusetzen und soll nur nach vorheriger Einschätzung von KW (klinischen Wahrscheinlichkeit) getestet werden (Adam, Key et al. 2009). Ohne die Korrelation mit der KW ist die Aussage des Tests wertlos (Morse 2004; Stein, Hull et al. 2004; Stein, Kayali et al. 2004; Geersing, Janssen et al. 2009; Prisco and Grifoni 2009).

Wegen des physiologischen Anstiegs der D-Dimere im SSs-Verlauf ist der D-Dimere-Test nur eingeschränkt verwertbar. Die an dem SSs-Alter adaptierten Referenzwerte sollten bei der Interpretation von D-Dimere-Spiegeln hilfreich sein (Morse 2004). Ein negativer D-Dimere-Test schließt wie im gewöhnlichen Fall die VT in der SS mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (Chan, Chunilal et al. 2007).

Kompressionssonographie/FDKS

Bei der Gefäßuntersuchung gilt die Sonographie der Bein- und Beckenvenen immer noch als Methode der Wahl, auch für die SSs-assoziierte TVT. Vor allem die Kompressionssonographie sollte als primäre Bildgebung eingesetzt werden, um eine symptomatische TVT festzustellen bzw. auszuschließen. Unter zur Hilfenahme des Modus für Flussinformation kann die Thrombose-Diagnostik proximal des Leistenbandes verbessert werden. Voraussetzungen für eine gute Diagnostik sind hochauflösende Geräte, sorgfältige, standardisierte Untersuchung (einschließlich der Unterschenkelvenen) und ein erfahrener Diagnostiker. Bei massivem Ödem oder Hämatom, Schmerzen, Wunden, Narben, adipösen unbeweglichen oder unkooperativen Patienten und sowie bei der Beckenvenen-TVT in der SS sind diagnostische Einschränkungen möglich. Ergänzend kann die Beckenstrombahn noch mittels Abdomenschallkopf (Sendefrequenz 3,5 MHz) dargestellt werden (Cave: mangelnde Eindringtiefe).

Neben dem Goldstandard „Phlebographie“ hat die Kompressionssonographie auch für die proximale Strombahn (iliofemorale und popliteae Venen) eine Sensitivität von > 95% und eine Spezifität von 94% (Goodacre, Sampson et al. 2005). Die Sensitivität für die distale Strombahn (Unterschenkelvenen, Wadenmuskelvenen) liegt jedoch niedriger. Diese Werte sollten kritisch betrachtet werden, denn die Vertrautheit mit der Methode hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und ein aktueller Vergleich mit der Phlebographie steht noch aus. Die Managementstudien (5 vergleichbare Studien mit Untersuchung durch Kompressionssonographie) liefern uns einen annähernd realistischen Eindruck bezüglich der sonographischen Leistungsfähigkeit zur Diagnostik der proximalen und distalen Thrombose: Die Fehlerrate liegt bei den Nachkontrollen nach drei Monaten bei 0,5% (95%iges Konfidenzintervall 0,3 - 0,8) (Elias, Mallard et al. 2003; Schellong, Schwarz et al. 2003; Stevens, Elliott et al. 2004; Subramaniam, Heath et al. 2005; Sevestre, Labarere et al. 2009).

Phlebographie

Die Phlebographie hat als bekannter Goldstandard den Vorteil von hoher Objektivität mit umfassender und leicht nachvollziehbarer anatomischer Dokumentation. Doch wegen ihrer Invasivität, möglicher allergischer Reaktionen, der fehlenden Hilfestellung bei der Differentialdiagnose (gegenüber der Sonographie) sowie der Strahlenbelastung (vor allem für den Fötus) ist sie in der Diagnostik von SS-assoziiierter TVT nur dann einsetzbar, wenn die Mutter vital gefährdet ist oder am Ende der Schwangerschaft, wenn ein Kontrastmittelschaden für Mutter und Kind nicht zu befürchten steht.

MR-/CT-Phlebographie

Beim Berücksichtigen von möglicher Strahlenbelastung stellt die MR-Phlebographie in der SS eine vielversprechende Alternative dar (Ginsberg and Bates 2003), insbesondere im proximalen Oberschenkel- und Beckenbereich. Wie die computertomographische (CT) - Phlebographie ist auch dieses Schnittbildverfahren mit hoher diagnostischer Treffsicherheit für die Thrombose der ilio-femoro-poplitealen Strombahn ausgezeichnet (Sampson, Goodacre et al. 2007; Thomas, Goodacre et al. 2008; Goodman, Sostman et al. 2009). Insbesondere die Beckenstrombahn und die V. cava inferior können zweifelsfrei abgebildet werden. Wie die Phlebographie darf das CT wegen der relativ hohen Strahlenbelastung nicht zur Abklärung von SSs-assoziiierter TVT eingesetzt werden. Der hohe operationelle Aufwand von MR macht wiederum ihren Einsatz in den diagnostischen Algorithmen für den Klinikalltag schwierig. Von Vorteil ist jedoch auf jeden Fall die Darstellung begleitender pathologischer Nebenfunde, wie z.B. Raumforderung in unmittelbarer Gefäßnähe oder Gefäßanomalien in ihrer gesamten Komplexität sowie deren Verbindungen zum umgebenden Weichteilgewebe (Goodman, Sostman et al. 2009).

Zum Schluss bleibt die Kombinationsdiagnostik aus Kompressionssonographie und FKDS die Methode der Wahl dar. Dieser kombinierte Einsatz stellt ein nicht-invasives Verfahren mit hoher Treffsicherheit im iliofemorale Bereich dar und kann bei SSs-assoziiierter Thrombose auch schnell und gezielt angewandt werden (Lensing, Prandoni et al. 1989; Lensing, Levi et al. 1990; Polak and Wilkinson 1991; Lindhoff-Last, Sohn et al. 2000).

4. Folgen der TVT

a. Rezidiv der TVT

Aufgrund einer Rezidivrate von 5-7% jährlich nach der ersten VTE wird die Venenthrombose auch als chronische Erkrankung bezeichnet. Bei der Frage „Wann das Rezidivrisiko am höchsten ist?“ haben die Experten noch unterschiedliche Meinungen. Es wurde vermutet, dass das Rezidivrisiko unmittelbar nach dem Absetzen von Antikoagulation am höchsten ist und im weiteren Verlauf auch kontinuierlich erhöht bleibt (Müller-Nordhorn and Willich). Aber eine andere Ansicht postuliert, dass das Rezidivrisiko unabhängig von der Dauer der Antikoagulationstherapie in den 6~12 Monaten nach Beendigung der Antikoagulation am höchsten ist (Agnelli, Prandoni et al. 2001). In einem Punkt ist man sich jedoch einig: für das Rezidivrisiko ist die Eigenschaft des initialen VTE-begleitenden RF von entscheidender Bedeutung (Kearon, Ginsberg et al. 2003). Die RF werden in vorübergehend und persistierend unterteilt. Während das Risiko bei persistierenden RF (wie Tumorerkrankung oder Erkrankung mit idiopathischer Ätiologie) bei ca. 10% liegt, liegt das Risiko bei vorübergehenden RF (wie vorausgehender Operation) bei ca. 3% (Prandoni, Lensing et al. 1996; Heit, Mohr et al. 2000; Cushman, Tsai et al. 2004).

Das Rezidivrisiko ist nach proximaler TVT und LE ähnlich hoch. Ohne Therapie haben etwa 50% der Patienten mit symptomatischer proximaler TVT oder LE eine rezidivierende Episode von 3 Monaten. Die Rezidive treten meistens in der selben Form wie beim initialen Ereignis auf, z. B. bei Z. n. LE kommt es in ca. 60% der Fälle wieder zu LE oder bei Z. n. TVT kommt es in ca. 80% der Fälle wieder zu TVT. Die Mortalität von Patienten mit Rezidiv nach LE ist 2-fach höher als beim Rezidiv nach TVT. Des Weiteren liegt das Rezidivrisiko von distaler TVT deutlich niedriger als das von proximaler TVT. Man nimmt an, dass das Rezidiv nach einer kurzen Antikoagulationstherapie meist durch Reaktivierung vom initialen Thrombus wieder in demselben Bein auftritt, während das Rezidiv nach 6 Monaten durch systemische Faktoren auch an dem anderen Bein entstehen kann (Müller-Nordhorn and Willich).

Als RF für rezidivierende VT gelten z.B. residuale VT im Ultraschall, LE als erste thrombotische Manifestation und VT der proximalen oder distalen Extremität (Cushman 2007). Im Vergleich zu Frauen liegt bei Männern ein ca. um 60% erhöhtes Rezidivrisiko nach den neuesten Berichten vor (McRae, Tran et al. 2006). Des Weiteren wird von den meisten Autoren vermutet, dass die mangelhafte Präsenz von Protein C, Protein S oder Antithrombin auch für das Rezidivrisiko von Bedeutung ist und dass die Patienten in diesem Zusammenhang ein fast um 2-fach erhöhtes Rezidivrisiko entwickeln könnten. APS zeigt hierbei auch ein um 2fach erhöhtes Risiko (Müller-Nordhorn and Willich).

Bei der Beurteilung vom chronischen Verlauf einer VTE kann der D-Dimer-Test trotz seiner etwas schwachen Evidenz behilflich sein. Im Langzeitverlauf kann der Test zum Abschätzen des Rezidivrisikos bei Patienten mit erster idiopathischen VT oder LE etwa 4 Wochen nach Beendigung der 3~6 monatigen Antikoagulation bestimmt werden. Etwa 15% der Patienten weisen zu dem Zeitpunkt einen erhöhten D-Dimere Wert auf und haben demzufolge ein höheres Rezidivrisiko als Patienten mit wieder normalisierten D-Dimere Wert (Fattorini, Crippa et al. 2002; Palareti, Legnani et al. 2002). Die Aussagekraft des D-Dimer-Tests in Bezug auf die Dauer der Symptome ist leider noch nicht systematisch untersucht worden.

Das Risiko der Rethrombose ist nach der ersten SSs-assoziierten Thrombose, welche allein durch vorübergehende RF verursacht wird, eher gering (Baglin, Luddington et al. 2003). Das gilt auch im Verlauf einer weiteren SS (Brill-Edwards, Ginsberg et al. 2000). Allerdings besteht für Patientinnen mit positiver Anamnese von SSs-assoziiierter VT und nachgewiesener Thrombophilie ein erhöhtes Risiko sowohl für Thromboserezidiv (Brill-Edwards, Ginsberg et al. 2000) als auch für andere SSs-Komplikationen (Rath and Heilmann 2002) während einer erneuten SS. Folglich ist eine gezielte Testung auf Thrombophilie-Faktoren nach der ersten SSs-Thrombose nicht nur sinnvoll, sondern auch sehr wichtig (Gerhardt, Scharf et al. 2000).

Beim positiven Ergebnis der Thrombophilie-Diagnostik sollte man die Indikation für medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH während einer Folge-SS großzügig stellen.

In unserer Studie konnte bei 52% der Patientinnen mit Rezidivthrombose ein hereditärer Thrombophilie-Faktor in der postoperative Phase (bis zur Ligatur der a.-v.- Fistel) nachgewiesen werden (13 von 25 Pat., davon 9 in der SS). Bei fast allen Rezidivfällen entwickelte sich das Thrombose-Rezidiv anatomisch wieder in der alten Region. Durch die Nachkontrolluntersuchung zeigte sich aber, dass die Rethrombose jedoch nie dasselbe Ausmaß wie die Erst-TVT.

Unter den Rezidiven waren auch viele Fälle mit persistierender Stenose. Bei den 4 Patientinnen mit wiederholten Rezidiven war immer mindestens eine positive hereditäre thrombophilie Genese bekannt und 77,8% der spontanen a.-v.-Fistelverschlüsse (7 von 9 Fällen) waren auch mit einer positiven hereditären Thrombophilie assoziiert.

An dem Nachkontrolltermin von 2007 konnten mögliche Zwischenereignisse nach der damaligen SSs-assoziierten TVT per Fragebögen erhoben werden, insbesondere neue SS und Thrombose-Rezidiv.

Wegen möglicher erneuter Komplikationen in der neuen SS wurde in 7 der 8 Fälle mit erneuter SS eine Thromboseprophylaxe mit Heparin durchgeführt, sowohl für die Zeit während der SS als auch im WB. In 2 Fällen (25%) waren Komplikationen erurierbar. In einem der Fälle wurde die SS nicht rechtzeitig bemerkt, sodass keine rechtzeitige Umstellung von der ursprünglichen Antikoagulation mit Marcumar auf Heparin eingeleitet werden konnte. Wegen Befürchtung eines Fruchtschadens wurde dann ein Abort eingeleitet. In diesen beiden Fällen lag eine hereditäre Thrombophilie vor.

Trotz bekannter Assoziation zwischen positiver Anamnese für SSs-assoziierte Thrombose, Thrombophilie und erhöhtes Risiko für Thrombose-Rezidiv (Brill-Edwards, Ginsberg et al. 2000) und andere SSs-Komplikationen während erneuter SS (Rath and Heilmann 2002) konnte aufgrund der kleinen Fallanzahl kein allgemeiner Rückschluss aus unserer Studie gezogen werden.

b. PTS

Das postthrombotische Syndrom (PTS) ist eine häufige Komplikation nach TVT. Es ist bei 20–50% der Patienten innerhalb von 1–2 Jahren nach der ersten TVT nachweisbar (Prandoni, Lensing et al. 1996; Kahn and Ginsberg 2002; Kahn and Ginsberg 2004). In der Regel liegt der Diagnosezeitpunkt etwa 18–24 Monate nach dem Akutereignis (Brandjes, Buller et al. 1997; Prandoni, Lensing et al. 2004; Stain, Schonauer et al. 2005) (s. Tabelle IV.10). Während in den Folgejahren die Inzidenz nur leicht ansteigt, nimmt der Schweregrad des PTSs jedoch drastisch zu (Roumen-Klappe, den Heijer et al. 2005).

In der Kohortenstudie von Prandoni betrug die kumulative Inzidenz des PTSs bei Patienten nach der ersten Episode von symptomatischer TVT 17% nach 1 Jahr, 23% nach 2 Jahren, 28% nach 5 Jahren und 29% nach 8 Jahren. Als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines PTSs gilt die rezidivierende, ipsilaterale TVT (6-fach erhöhtes Risiko) (Kahn and Ginsberg 2004). Die bereits angegriffenen Venenklappen werden vermutlich durch rezidivierende Ereignisse wiederholt beschädigt. Durch die zusätzliche Obstruktion der Venen kommt es häufiger zur Entwicklung des PTSs. Zwischen dem Schweregrad der initialen Thrombose (phlebologischer Nachweis) und der Ausbildung eines PTSs ist nur eine geringe Assoziation nachweisbar.

Tabelle IV.10: Inzidenz des PTSs in aktuellen, prospektiven Studien (Reich-Schupke, Altmeyer et al. 2010)

Erstautor, Jahr	Anzahl der Patienten	Inzidenz des PTS %	Follow-up	Besonderheiten
Johnson, 1995	78	41	Median 3 Jahre	
Brandjes, 1997	194	60	24 Monate	
Gabriel, 2004	135	56,3	12 Monate	
Kahn, 2005	145	47	Im Mittel 2,2 Jahre	Nur Pat. mit proximaler TVT, z. T. mit Z. n. TVT
Stain, 2005	406	43,3	44±23 Monate	
Roumen-Klappe, 2005	93	49	12 Monate	
Schulmann, 2006	545	56,3	10 Jahre	
Kahn, 2008	387	43	24 Monate	
Tick, 2008	1662	25	12 Jahre	85% der Pat. trugen MKS

Die Forschung über PTS wurde bislang durch Mängel an validierter Diagnostik und Bewertungssystem für die Schweregrade des PTSs behindert (Kahn, Desmarais et al. 2006). Die Pathophysiologie des PTSs ist immer noch ein unvollständig verstandener Prozess und die Risikofaktoren für PTS bleiben auch bis heute weitgehend ungeklärt. Man nimmt an, dass es bei einer TVT zu initialer Obstruktion und Reflux im tiefen Venensystem sowie zu Dysfunktion der venösen Muskelpumpe kommt (Haenen, Janssen et al. 2002). Darauf folgen Thrombusorganisation und Neovaskularisation (Meissner, Zierler et al. 2002). Als eine wesentliche Folge entsteht der *circulus vitiosus* zwischen Klappenschädigung (insuffizienter Verschluss, Okklusion) und venöser Hypertension. Das Resultat ist eine Schwellung mit Mikrozirkulationsstörung der Haut, v.a. die Sauerstoffversorgung lässt nach (Guex 1994). Höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, Vorliegen von proximaler (im Vergleich zu distaler) TVT und höherer D-dimer-Spiegel wurden als RF für PTS eingeschätzt (Prandoni, Lensing et al. 1996; Stain, Schonauer et al. 2005).

In einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie (Kahn, Shbaklo et al. 2008) mit 8 kanadischen Krankenhäusern zeigten die Patienten (beide Geschlechter) einen schlechteren Langzeit-Verlauf, wenn sie eine ausgedehnte TVT oder schwere postthrombotische Manifestation bereits 1 Monat nach der TVT hatten. Bei allen Nachuntersuchungs-Terminen (1, 4, 8, 12, 24 Monate nach TVT) konnten bei ca. 30% der Patienten mildes (Pkt.: 5~9), 10% moderates (Pkt.: 10~14) und 3% schweres (Pkt.: 14 oder Ulkus) PTS mittels *Villalta-Skala*²¹

²¹ Villalta Skala ist ein Maß für die klinische Schweregrade des PTSs: von 0 (abwesend) bis 3 (schwer) Punkten, jeweils für 5 subjektive Symptome (Schmerzen, Krämpfe, Schweregefühl, Juckreiz und Parästhesien) und 6 klinische Symptome (Ödem, Rötung, Verhärtung der Haut, Hyperpigmentierungen, venöse Ektasien und Schmerzen bei der Waden-Kompression) (Villalta and Bagatella, et al., 1994; Prandoni and Lensing, et al., 2004). Ein Score ≥ 5 Punkten auf der Villalta Skala zeigt bereits die Präsenz von PTS. Speziell zur Messung des PTSs (Prandoni and Lensing, et al., 1996) entwickelt, zeigt die Villalta Skala auch hohe Validität bezüglich der Messung zur Lebensqualität, anatomischer und physiologischer Marker des

festgestellt werden.

Die postthrombotische Rekanalisation und Kollateralisation erreichen ihr endgültiges Ausmaß bereits in den ersten 6–12 Monaten nach einer TVT (Salzmann and al. 2008). Grundsätzlich kann jeder VTE-Patient, auch der nicht-erkannte asymptomatische Patient, mit der Zeit ein PTS entwickeln (Bova, Rossi et al. 2004). Die Inzidenz und den Schweregrad des PTSs beeinflussende RF werden von den zahlreichen Studien kontrovers diskutiert:

- Alter und Geschlecht: Die Einschätzungen der Studien sind immer noch sehr widersprüchlich (Prandoni, Lensing et al. 2004; Kahn, Kearon et al. 2005; Stain, Schonauer et al. 2005; Schulman, Lindmarker et al. 2006; Kahn, Shrier et al. 2008; Tick, Kramer et al. 2008). Aktuell nach der neusten Studie von Kahn sind das höhere Lebensalter (um 0,30 pro 10-Jahre erhöht; $P = 0,011$) und das weibliche Geschlecht (um 0,79 Punkt erhöht; $P = 0,020$) prognostische RF (Kahn, Shrier et al. 2008).
- BMI und Übergewicht: Viele Studien berichten, dass höherer BMI (um 0,14 Punkten pro kg/m^2 erhöht; $P < 0,001$) das PTS-Risiko steigert (Ageno, Piantanida et al. 2003; Kahn, Kearon et al. 2005; Kahn, Shrier et al. 2008; Tick, Kramer et al. 2008). Aber trotz der Diskussion über Gewichtsreduktion als Therapieoption gibt es noch keinen nachgewiesenen Zusammenhang zwischen dem BMI oder dem Taillenumfang und einer verzögerten Thrombusregression (Ageno, Piantanida et al. 2003).
- Gerinnungsparameter: Obwohl die hereditären Thrombophilie-Faktoren wie FVL- oder Prothrombin-Mutation als persistierende RF gelten, zeigen die betroffenen Patienten eine geringere Inzidenz und eine geringere Schwere des PTSs als bei den Patienten ohne die genetische Veränderungen (Kahn, Kearon et al. 2005), während ein persistierender erhöhter D-Dimere Spiegel mit einem erhöhten PTS-Risiko assoziiert ist (Stain, Schonauer et al. 2005).
- Entzündungsparameter: In den neuesten Studien wird häufig von einer Assoziation zwischen Entzündungsprozess und Entstehung des PTSs bzw. zwischen unvollständiger Regression des Thrombus und nachfolgendem PTS berichtet (Stain, Schonauer et al. 2005; Roumen-Klappe, Janssen et al. 2009; Shbaklo, Holcroft et al. 2009).
- TVT-Genese: Nach der Ansicht der meisten Studien gibt es keinen assoziierten Einfluss von der Genese der TVT (nach Operation/Trauma, bei Malignom oder idiopathisch) auf die Inzidenz des PTSs (Prandoni, Lensing et al. 2004; Stain, Schonauer et al. 2005; van Dongen, Prandoni et al. 2005).
- ipsilaterale Rezidiv-TVT: Über diesen Punkt diskutieren die Experten noch kontrovers. Während einige Studien über eine starke Assoziation zwischen vorausgehender ipsilateraler TVT und Rezidiv-TVT (Kahn, Shrier et al. 2008) und daraus folgend konsekutiver Entwicklung des PTSs berichten, konnte sie in anderen Studien nicht eindeutig nachgewiesen werden (Kahn, Kearon et al. 2005). In der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie von Kahn (Kahn, Shbaklo et al. 2008) konnte man jedoch einen signifikanten Zusammenhang mit früherer ipsilateraler TVT (um 1,78 Pkt. erhöht; $P = 0,001$) als Risikofaktor feststellen.
- Lokalisation und Ausmaß der TVT: Der Zusammenhang zwischen der anatomischen Lokalisation, dem Ausmaß der TVT und der PTS-Entwicklung ist bislang noch nicht aufgeklärt. Die Meinungen der Experten sind auch hier unterschiedlich. Man nimmt an, dass die proximal und distal gleichzeitig befallene venöse Strombahn (Gabriel, Labios et al. 2004; Labropoulos, Waggoner et al. 2008) oder die isolierte proximale TVT als RF für ein schweres PTS gelten. In der Studie von Kahn gelten die V. femoralis und die V. iliaca (um 2,23 Pkt. erhöht im Vergleich gegenüber distalen cruralen VT; $P < 0,001$) als

PTSs (Kahn and Hirsch, et al., 2002; Kahn and Ducruet, et al., 2005; Kolbach and Neumann, et al., 2005; Prandoni and Frulla, et al., 2005). Mit einer guten bis ausgezeichneten Zuverlässigkeit unter den verschiedenen Beobachtern reagiert die Villalta Skala auch auf klinische Veränderungen (Kahn and Ducruet, et al., 2005; O'Donnell and McRae, et al., 2008; Rodger and Kahn, et al., 2008).

signifikante RF (Kahn, Shrier et al. 2008). Aber es gibt auch Studien, die keine Assoziation zwischen Lokalisation, Ausdehnung des Thrombus, Auftreten und Schweregrade eines PTSs feststellen konnten (Prandoni, Lensing et al. 1996).

- Obstruktion und Reflux: Durch persistierende Obstruktion nach TVT kann es zu einem Reflux im betroffenen Gefäßbereich kommen. Die Kombination verursacht als Folge schwere Hautschäden. Hier ist das Risiko deutlich höher als Obstruktion oder Reflux allein. (Johnson, Manzo et al. 1995; Labropoulos, Waggoner et al. 2008) Beim nachgewiesenen superfiziellen Reflux (3, 6, 12 Monate nach TVT) ist das Risiko für ein PTS erhöht (Haenen, Janssen et al. 2002).
- Asymptomatische TVT: Der Vergleich zwischen postoperativ asymptomatisch abgelaufener TVT und postoperativ symptomatisch diagnostizierter TVT zeigt ein deutlich erhöhtes Risiko für PTS bei stummer Abwicklung der TVT. (symptomatisch vs. stumm = 1:6) (Wille-Jorgensen, Jorgensen et al. 2005).
- TVT-Residuen: Trotz der divergenten Beurteilungen über den Einfluss der TVT-Residuen auf die Entwicklung des PTSs (Prandoni, Lensing et al. 2002; Kahn, Kearon et al. 2005; Gonzales-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M et al. 2008) sind sich die meisten Kliniker einig, dass bei Restthromben ein gesteigertes Risiko für eine Rezidiv TVT besteht. Gezielte Studien diesbezüglich fehlen.

Zusätzlich bemerkt: Ein Patient mit einem PTS hat ein um 3-fach erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 4 Jahre nach einer TVT ein Rezidiv zu bekommen (mit PTS: 7,4%; ohne PTS: 1,6%, p0,02) (Stain, Schonauer et al. 2005).

c. Ulcus, ein schwerwiegendes PTS

Im Rahmen eines PTS und durch chronische venöse Insuffizienz²² bedingt, ist das Ulcus cruris venosum ein Substanzdefekt im pathologisch veränderten Gewebe am Unterschenkel. Es ist die gefürchtete Komplikation nach einer TVT und tritt bei etwa 1/4 bis 1/3 der Patienten mit PTS auf (Kahn and Ginsberg 2004). In den therapieresistenten Fällen zeigt das Ulcus trotz optimaler phlebologischer Therapie innerhalb von 3 Monaten keine Heilungstendenz bzw. heilt in 12 Monaten nicht ab (Mayer, Jochmann et al. 1994). Nach Widmer (Widmer 1978) wird es als Stadium 3 und nach CEAP-Klassifikation (Porter and Moneta 1995; Nicolaides 2000; Eklöf 2007; Allegra, Antignani et al. 2008) anhand des Ulcuszustandes als C6 / C5 eingestuft.

Chronische venöse Insuffizienz entsteht im Wesentlichen durch ambulatorische venöse und kapillare Hypertonie (Partsch 1985; Junger, Hahn et al. 1994; Rabe 1994), welche wiederum von Insuffizienz der Venenklappenmechanismen und der zusätzlichen Pumpmechanismen verursacht ist (Gallenkemper, Bulling et al. 2000). Unbehandelt führt diese später zum Ulcus cruris venosum. Ursächlich für die venöse Insuffizienz ist zumeist eine Klappeninsuffizienz (Primär: durch Funktionsverlust der Klappen) (Arnoldi 1966; Burnand, O'Donnell et al. 1977), seltener als Folge einer Obstruktion/Destruktion (Sekundär: z.B. nach abgelaufener Venenthrombose) (Altmeyer 2013). Primäre Schäden der Venenklappenfunktion sind bei etwa 60-70% der Pat. Ursache einer chronischen venösen Insuffizienz. In ca. 20% der Fälle ist die CVI postthrombotischer sekundärer Genese (Ludwig, Kania et al. 1998). Mit anderen Worten, Pat. mit Klappeninsuffizienz haben trotz spontaner Rekanalisation der venösen Strombahn ein großes Risiko ein schweres PTS zu entwickeln als Pat. mit Restthrombus aber funktionsfähiger Leitvenen. Patienten, die sowohl eine chronische Obstruktion als auch Reflux aufweisen, haben die höchste Inzidenz von Hautveränderungen oder Ulzerationen (Nicolaides, Allegra et al. 2008). In unserer Studie waren 3 von den 12 Pat. mit CEAP $\geq$ 1 mit chronischem Verschluss eines Venenabschnittes und 1 mit chronischer Stenose, keine

²² CVI: Frauen sind doppelt so häufig als Männer betroffen.

davon hatte CEAP ≥ 3 . Das heißt, ein persistierender Verschluss einer Transportvene auf einer kurzen Strecke ist bei funktionierendem, klappensuffizientem Kollateralkreislauf besser als eine rekanalisierte aber klappeninsuffiziente Vene.

Die Prävalenz des Ulcus ist abhängig vom untersuchten Kollektiv und ist stark altersabhängig. In der Bonner Venenstudie aus dem Jahr 2003 liegt die Gesamtprävalenz in der deutschen Durchschnittsbevölkerung zwischen dem 18. und 79. Lebensjahr für das abgeheilte Ulcus bei 0,6% und für das floride Ulcus bei 0,1%. Das Ulcus cruris kommt bei Männern und Frauen etwa gleich häufig vor, die Ratio schwankt aber in Abhängigkeit vom untersuchten Kollektiv (Nicolaidis, Allegra et al. 2008). Die Rezidivquote vom Ulcus cruris ist nicht nur von der Effizienz der Therapie sondern auch von der Compliance der Patienten abhängig. Durchschnittlich bekommt ein Drittel der Patienten 1-mal ein Rezidiv, ein weiteres Drittel 2- bis 3-mal und das letzte Drittel ≥ 4 -mal (Wienert and Willer 1992; Capitao, Menezes et al. 1993; Carpentier and Priollet 1994; Mayer, Jochmann et al. 1994; SIGN. 1998; Wienert 1999; Rabe, Pannier-Fischer et al. 2003; Moffatt, Franks et al. 2004; Criqui, Denenberg et al. 2007; Nelzen 2007).

d. PTS-Entwicklung in der eigenen Studie

In der eigenen Studie konnte der klinische und funktionelle Status von 86,8% der Patientinnen (59 von 68 Patientinnen) bei einem durchschnittlichen *Follow-Up* von 84,6 Monaten nach der Diagnosestellung erhoben werden. In 78% der Fälle ergab sich kein Anhalt für venöse Spätschäden, in 13,6% der Fälle fand sich ein leichtes PTS (CEAP 1 und 2), in 8,5% der Fälle ein mittelgradiges PTS (CEAP 3 und 4). Es gab keinen schweren PTS-Fall mit Ulcus.

Bei der Gegenüberstellung von Schweregraden des PTSs zu anatomischer Lokalisation der initialen TVT konnte kein eindeutiger Zusammenhang festgestellt werden, wie bei der Studie von Prandoni (Prandoni, Lensing et al. 1996). Patientinnen mit iliofemoraler TVT waren in allen CEAP-Stadien prozentual gleich häufig vertreten, aber i. d. R. war die iliofemorale Strombahn auch die am häufigsten bei der SS-assoziierten TVT betroffene Region, welche „prädisponierend“ war. Hier vermischen sich Aspekte: Man weiß nicht, ob der hohe iliofemorale TVT-Anteil in der SSs-assoziierten TVT die weitere Berechnung zu seinen Gunsten beeinflusst.

Von den 31 Patientinnen mit Mehretagen-VT hatten 10 eine CEAP Stadium ≥ 1 (32,3%), das machte 76,9% der Patientinnen mit CEAP ≥ 1 (10 von 13 Pat. mit CEAP ≥ 1) aus. Allein 4 der 5 Patientinnen mit CEAP ≥ 3 stammten aus der Gruppe mit Mehretagen-VT (3-/4-Etagen) in der Anamnese. (s. Tabelle IV.11) Das Ausmaß der TVT (gemessen an der betroffenen Etagenanzahl) scheint bei der Entwicklung von PTS eine bedeutsame Rolle zu spielen. Die Aussage der meisten Studien scheint hier bestätigt zu sein: die simultane proximal und distal lokalisierte TVT (Gabriel, Labios et al. 2004; Labropoulos, Waggoner et al. 2008) oder die isolierte proximale TVT ist ein gewichtiger RF für ein schweres PTS.

Tabelle IV.11: Relation zwischen Mehretagen-VT und CEAP-Stadien

	CEAP Stadien				
	0	1	2	3	4a
Patientinnen	46	3	5	4	1
Pat. mit Mehretagen-VT ¹	21	1	5	3	1

¹ Von den 37 Pat. mit Thrombose, die mehr als 2 Etage der unteren Extremität ein- oder beidseitig betroffen, waren 31 Pat. bei der Nachuntersuchung.

Bei der Suche nach Zusammenhängen zwischen Thrombusalter (bei der operativen Entfernung) und Schweregraden des PTSs konnte keine Assoziation festgestellt werden (s. Tabelle III.7b u. Abb. III.6b.). In Bezug auf Patientinnen mit Thrombusalter > 10 Tage lag 1/3 mit PTS des Stadiums CEAP-1 und 2/3 mit PTS des Stadiums CEAP-2 vor, während die Patientinnen mit Thrombus < 5 Tage jeweils zu 1/3 mit PTS des Stadiums CEAP 2, 3, 4a belastet waren. Die kleine Fallzahl konnte jedoch keine statistisch weiterführende Schlussfolgerung ermöglichen.

5. Überlegung zum Therapiemanagement

Die jährliche Inzidenz von venöser Ulzeration liegt bei 15-30 pro 100.000 Personen und die kumulative 20-Jahre Inzidenz des venösen Ulkus nach TVT wurde auf 3,7% berechnet (Margolis, Bilker et al. 2002; Nelzen 2007; Heit 2008). Im Akutstadium der peripartalen VTE sind meistens zuvor gesunde junge Frauen betroffen, deren Leben nicht nur in dem Augenblick unmittelbar bedroht ist sondern auch die Lebensqualität kann über viele Jahre durch PTS weiter erheblich beeinträchtigt werden. Bis dato waren aber leider die therapeutischen Optionen vom PTS noch beschränkt.

Als eindeutig bewährte Therapieoption hinsichtlich der Reduktion von Inzidenz und Schweregrad des PTSs ist die individuell angepasste medizinische Kompressionstherapie von hoher Bedeutung. Bei Patienten mit schweren symptomatischen PTS kann das jedoch ein lebenslanges Tragen der Strümpfe bedeuten.

Bei der initialen Therapie der TVT stehen im Vordergrund bislang hauptsächlich Maßnahmen, die das Risiko für LE und TVT-Rezidiv reduzieren sollen, sodass trotz vieler Bemühungen das PTS immer noch als die häufigste Komplikation bzw. Spätfolge von TVT ungelöst bleibt. Dabei haben PTS und v.a. CVI beachtliche individuelle und sozioökonomische Bedeutung für den Betroffenen (Verschlechterung der Lebensqualität, Einbuße von Arbeitsfähigkeit während der Erkrankung und Folgeerkrankung...) (Kahn, Hirsch et al. 2002; Kahn, Shbaklo et al. 2008; Ashrani and Heit 2009). Durch den irreversiblen chronisch-progredienten Verlauf und die Rezidiv-Neigung wird die Situation noch verschärft. Die Patienten werden durchschnittlich 8 Jahre früher berentet und sind 2 Monate/Jahr arbeitsunfähig (Wienert 1999).

Vor diesem Hintergrund ist umso es wichtiger, Strategien zu entwickeln, die bei bereits diagnostizierter TVT eine gezielte, risikoadaptierte Therapie mit Rücksichtnahme auf Spätfolge einleiten.

Bereits sofort nach der Bestätigung vom klinischen Verdacht ergibt sich die Notwendigkeit der Einleitung von adäquaten therapeutischen Maßnahmen. Die Therapie der TVT hat zum Ziel, zum einen das Risiko einer Embolisierung in die Lungenarterienstrombahn zu minimieren, zum anderen das PTS zu verhindern, indem das Wachstum des entstandenen Thrombus limitiert und die Voraussetzungen für die Thrombusauflösung durch körpereigene Fibrinolyse verbessert werden soll, um das Auftreten eines PTSs zu verhindern bzw. den Schweregrad zu minimieren.

a. Konservative Therapie

Gegenwärtig ist für die SSSs-assoziierte TVT die konservative initiale Antikoagulation mit i.v.- Gabe von UFH, s.c.- Gabe eines NMHs oder Fondaparinux in therapeutischer Dosis aufgrund der fehlenden (UFH und NMH) (Flessa, Kapstrom et al. 1965; Harenberg, Schneider et al. 1993) bzw. minimalen (Fondaparinux) (Lagrange, Brun et al. 2002; Dempfle 2004; Blaeser-Kiel 2009) Plazentagängigkeit primär bevorzugt. Die antikoagulative Wirkung entsteht durch Aktivitätsverstärkung von Antithrombin. Die Antikoagulation soll mindestens bis zum Ende des WBs fortgeführt werden. Zur vollständigen älteren Standardtherapie der akuten SSSs-assoziierten TVT gehören noch Immobilisation, Hochlagerung und Kompression der betroffenen Extremität (Toglia and Weg 1996; Winkler 1997; Greer 1999; Heinrich 2000; Lindhoff-Last, Sohn et al. 2000).

Die therapeutische Applikation mit UFH erfolgt kontinuierlich i.v. oder s.c. und bedarf laborchemischer Kontrolle, i.d.R. mittels aPTT-Bestimmung. NMH und Fondaparinux sind

demgegenüber sicherer und mindestens genauso wirksam (Riess, Koppenhagen et al. 2003; Buller, Agnelli et al. 2004; van Dongen, van den Belt et al. 2004). Dazu benötigen sie allgemein keine routinemäßige Laborkontrolle (Bestimmung der anti-Faktor Xa-Aktivität (a-Xa) mit konsekutiver Dosisanpassung. Aber wie bei Kindern und Patienten mit Niereninsuffizienz ist auch der SSs-Verlauf als Ausnahme zu betrachten: hier ist eine häufige Laborbestimmung angebracht. Mit bereits mehr als 10-jähriger Behandlungserfahrung gilt NMH wie UFH als sicher für Mutter und Kind (Flessa, Kapstrom et al. 1965; Harenberg, Schneider et al. 1993). Aufgrund der selteneren Fälle mit HIT-Typ II²³ unter NMH als unter langkettiger UFH (2~3-fach erhöhtes Risiko) und der praktikableren Anwendbarkeit wird NMH derzeit primär als die Antikoagulation der ersten Wahl bevorzugt (van Den Belt, Prins et al. 2000; Buller, Agnelli et al. 2004).

Die Gabe von Vitamin K-Antagonisten zur Antikoagulation ist in der SS problematisch. Vitamin K-Antagonisten können im ersten Trimenon eine Embryopathie und im letzten Trimenon eine Hepatopathie beim Föten verursachen. Daher werden stattdessen auch NMH zur Sekundärprophylaxe in der SS empfohlen (Bates, Greer et al. 2008; Gibson and Powrie 2009; Hoftman 2009).

Ein wichtiger Punkt in der Antikoagulationstherapie ist bislang noch unklar: ob, wann und um wieviel kann die therapeutische Dosis nach der Akutbehandlung im SSs-Verlauf reduziert werden. Wegen des hohen Blutungsrisikos unmittelbar peripartal sowie des hohen Thromboembolierisikos in der peri- und postpartalen Phase sollte man die peripartale Reduktion der Antikoagulationsintensität individuell treffen (Hach-Wunderle 2005). Die Indikation für die Fortführung der Sekundärprophylaxe scheint für mindestens 6 Wochen nach der Geburt noch angebracht; die optimale Dosis und Dauer einer Heparintherapie sind allerdings auch hier noch nicht klar definiert (Heilmann, Rath et al. 2002; Tutschek, Struve et al. 2002).

Während der Stillzeit kann bei gesonderter Ausnahme-Indikation anstelle von NMH Warfarin unter Vitamin K-Prophylaxe des Säuglings gegeben werden. Die Auswirkung dieses Vitamin K-Antagonisten ist gut untersucht und als unbedenklich eingestuft (Bates, Greer et al. 2008; Gibson and Powrie 2009).

Die unverzüglich bei Diagnosestellung eingeleitete Kompressionstherapie soll die Häufigkeit und Schwere des PTSs reduzieren. So früh wie möglich beginnende (Partsch and Blattler 2000) und konsequent langfristig durchgeführte therapeutische Kompression mit einem Anlagedruck von 30-40 mmHg reduziert die Inzidenz des PTSs um etwa die Hälfte (Brandjes, Buller et al. 1997; Prandoni, Lensing et al. 2004). Nach der aktuellen Leitlinie für Therapie der TVT ist die Kompressionstherapie mindestens für 6 Monate fortzuführen und bei persistierender Ödemneigung auf weiteres zu verlängern (Hach-Wunderle 2005).

Mobilisierung ist bei Patienten mit einer Venenthrombose jeder Lokalisation und Morphologie wichtig. Immobilisation soll nur zur Linderung beim starken Schmerzen kurzzeitig angeordnet werden. Die erhaltene Mobilität ist eine Grundvoraussetzung für die Thrombosebehandlung der Patienten (Aschwanden, Labs et al. 2001; Schwarz, Schmidt et al. 2001). Ob dies auch für Beckenvenenthrombosen richtig ist, wurde nie geprüft, denn dafür gibt es auch keine Kompressionstherapie.

b. Kombinationstherapie mit operativer Option

²³ HIT-Typ II kennzeichnet sich durch Thrombozytenabfall und konsekutiv neue Gefäßverschlüssen zwischen dem 5. und 14.Tag (Warkentin and Kelton 2001; Warkentin and Greinacher, et al., 2008). Die Herkunft vom Heparin (Wirkstoffe: häufiger von Schweinen als von Rindern) und das Geschlecht (weiblich) können auch auf die Entstehung von HIT Einfluss nehmen.

Zusätzlich zur Antikoagulationstherapie sollte man auch Thrombus-beseitigende, Gefäßlumen-eröffnende Maßnahmen überlegen, die die Häufigkeit und Schwere des PTSs weiter verringern können (Strandness, Langlois et al. 1983). Dazu bieten sich Thrombolyse und Thrombektomie sowie die Katheter-gestützte pharmakomechanische Thrombektomie an. Für letztgenannte Methoden liegen allerdings noch keine Langzeitergebnisse vor, außer Fallbeispiele und kleine Studien. Somit muss bei der Therapiewahl an behandlungsspezifische Risiken und Komplikationen gedacht werden.

Eine rasche Auflösung bzw. Beseitigung des Thrombus und folglich auch die Beseitigung oder Minderung der Obstruktion und des Reflux können durch thrombolytische Therapie in der Akuttherapie der Thrombose am ehesten erreicht werden. Gezielte kathetergestützte Thrombolyse weist bereits einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Venendurchgängigkeit und der PTS-Inzidenz (Schweizer, Kirch et al. 2000; Comerota 2002) auf und zeigt im Vergleich zur alleinigen Antikoagulationstherapie eine verbesserte Lebensqualität von Patienten nach 6 Monaten (Comerota 2002). Jedoch wegen möglichem Risiko hämorrhagischer Komplikationen konnte die thrombolytische Therapie bislang für die schwangeren Patientinnen nicht angewendet werden bzw. führte über eine Plazentablutung zum Abort. Dennoch sollte eine Thrombus-beseitigende Maßnahme bei jungen Patienten und Patientinnen mit einer ersten und ausgedehnten ilio-femorale Thrombose und bei kurzer Anamnese vorrangig eingesetzt werden. Thrombektomie in spezialisierten Zentren mit ausreichender Erfahrung kann möglicherweise für die jungen Menschen ein wenig beeinträchtigtes Leben nach TVT und ohne schwere Spätfolgen bedeuten. Aber diese Therapieoption ist nur diesen Zentren vorbehalten, weil die operationstechnischen Details und Nachsorge speziell für Schwangere nicht allgemein bekannt sind (Strandness, Langlois et al. 1983; Plate, Eklof et al. 1997; Eklof 2000; Wells and Forster 2001; Largiader, Blattler et al. 2002; Pillny, Sandmann et al. 2003; Baldwin, Comerota et al. 2004; Blattler, Heller et al. 2004).

Durch weitere längerfristige „Sekundärprophylaxe“ mit oraler Antikoagulation mittels Vitamin K-Antagonisten²⁴ sollte die körpereigene Thrombolyse und damit auch die Rekanalisation der thrombotisch verschlossenen Venen gefördert und VTE-Rezidive verhindert werden. Denn bei den insuffizient antikoagulierten Patienten, deren INR-Werte mehr als 50% der Therapiezeit außerhalb des Zielbereiches liegen, lässt sich ein signifikant erhöhtes PTS-Risiko nachweisen (van Dongen, Prandoni et al. 2005).

Bei der Entscheidung zu initialer Therapie sind die Diskussionen unter den Experten immer noch kontrovers und unbefriedigend. Insbesondere bei der Frage um die optimale Therapie für SS-assoziierten ileofemorale TVT (mit oder ohne Beteiligung der V. cava inferior) existiert bislang kein Konsens trotz der eindringlichen Tatsache, dass solche TVT in 10% der Fälle zur LE führen könnte (Pillny, Sandmann et al. 2003). Die ideale Therapie sollte wie oben erwähnt zu einer möglichst vollständigen Restaurierung des venösen Lumen führen, die gefährliche Emboliequelle beseitigen, dem schweren PTS vorsorglich vorbeugen und die Klappenfunktion der venösen Strombahns aufrechterhalten.

Trotz der Prävention der fortschreitenden Thrombusausdehnung und der LE birgt die Heparinisierung als konservative und konventionelle Antikoagulationstherapie auch viele RF: z. B. Blutung, spontane Knochenfrakturen, HIT II (Sipes and Weiner 1990; Dahlman 1993). Der Großteil der bisherigen Studien berichtet über keine signifikante Erhöhung bezüglich der Rate an Fehlbildungen, Frühgeburt oder peripartale kindlichen Todesfälle im Zusammenhang mit dem Einsatz von Heparin während der SS (Ginsberg, Hirsh et al. 1989; Sanson, Lensing et al. 1999). In einem systemischen Überblick der Studien bis Ende 2003 ist NMH sowohl sicher als auch wirksam zur Vorbeugung oder Behandlung von VTE in der SS bewertet

²⁴ Der standardisierte Zielbereich der INR liegt bei 2,0 ~3,0 (Hirsh and Anand 2001).

worden (Greer and Nelson-Piercy 2005). Eine potentielle Gefährdung der Mutter durch bekannte Heparin-assoziierte Nebenwirkungen ist allerdings nicht zu unterschätzen, auch wenn sie nur vereinzelt beobachtet wurden (Nelson-Piercy 1997; Sanson, Lensing et al. 1999). Die schwerwiegendsten Komplikationen in der Therapie sind klinisch relevante Blutungen, HIT Typ II und Wirbelkörperfrakturen durch Osteoporose (insbesondere unter NMH) (s. Tabelle IV.12). Des Weiteren beseitigt Heparin nicht die Thrombose und selbst wenn letztere rekanalisiert, hat der Pat. lebenslang einen potentiellen Krankheitsherd.

Tabelle IV.12 berichtete Komplikationen beim Einsatz von NMH in der SS anhand aller Indikationen und für alle NMHs (Greer and Nelson-Piercy 2005)

Complication	Rate, % (95% CI)
Thrombosis	1.37 (0.97-1.87)
Venous thromboembolism	0.86 (0.55-1.28)
Arterial thrombosis	0.50 (0.28-0.84)
Bleeding	1.90 (1.50-2.57)
Antenatal bleeding	0.43 (0.22-0.75)
PPH more than 500 mL	0.94 (0.61-1.37)
Wound hematoma	0.61 (0.36-0.98)
Allergy	1.80 (1.34-2.37)
Thrombocytopenia	
Platelets	0.11 (0.02-0.32)
HIT	0.00 (0.00-0.11)
Osteoporosis	0.04 (< 0.01-0.20)

Table 3. Complications reported with LMWH use in pregnancy for different indications and different LMWHs

Indication and LMWH used	Total, no.	DVT, no. (%)	PE, no. (%)	Other or unspecified VTE, no. (%)	Arterial thrombosis, no. (%)	Severe antenatal bleeding, no. (%)	PPH exceeding 500 mL, no. (%)	Wound hematoma, no. (%)	Allergy, no. (%)	Low platelet count, no. (%)	Osteoporosis, no. (%)
Treatment											
Enoxaparin	106	1 (0.95)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.95)	1 (0.95)	0 (0)	2 (1.90)	1 (0.95)	0 (0)
Dalteparin	49	1 (2.04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.04)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nadroparin	20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subtotal	174	2 (1.15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.57)	2 (1.15)	0 (0)	2 (1.15)	1 (0.57)	0 (0)
Thromboprophylaxis											
Enoxaparin	856	7 (0.8)	3* (0.35)	0 (0)	9 (1.05)	4 (0.47)	10 (1.17)	0 (0)	1 (0.12)	2 (0.24)	0 (0)
Dalteparin	385	1† (0.26)	0 (0)	2 (0.52)	4 (1.04)	2 (0.52)	14‡ (3.6)	0 (0)	14 (3.63)	0 (0)	1 (0.26)
Nadroparin	33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cartoparin	108	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unspecified	55	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thromboprophylaxis for RPL											0 (0)
Enoxaparin	236	0 (0)	0 (0)	1 (0.43)	1 (0.43)	1 (0.43)	0 (0)	0 (0)	3 (1.30)	0 (0)	0 (0)
Dalteparin	110	2 (1.82)	1 (0.91)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Other	99	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unspecified	3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unspecified											
Dalteparin	246	4 (1.63)	1 (0.41)	0 (0)	0 (0)	4 (1.63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nadroparin	420	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (4.29)	0 (0)	0 (0)
Other/unspecified	55	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	17§ (30.9)	12 (21.8)	0 (0)	0 (0)
Subtotal	2603	14 (0.54)	5 (0.19)	3 (0.12)	14 (0.54)	11 (0.42)	24 (0.92)	17 (0.65)	48¶ (1.84)	2 (0.08)	1 (0.04)
Total	2777	16 (0.58)	5 (0.18)	3 (0.11)	14 (0.50)	12 (0.43)	26 (0.94)	17 (0.61)	50 (1.80)	3 (0.11)	1 (0.04)

No patients reported HIT.

*One PE occurred in a patient receiving a 20-mg/kg dose of enoxaparin.

†In a patient receiving a 2500-IU dose of dalteparin.

‡Nine had dextran.

§All less than 2 hours before caesarean.

¶Three patients had a general allergic reaction.

Ein weiterer bedeutsamer Nachteil der Heparinisierung als alleinige Therapie in der SSs-assoziierten TVT liegt in der Tatsache, dass das Heparin primär die Apposition weiteren thrombotischen Materials sowie eine Embolisation verhindert, aber bezüglich des bereits existierenden Thrombus gibt es keine gerichtete Fibrinolyse. Rekanalisation bei

Heparinisierung wurde beobachtet, aber nur sehr selten und nicht voraussehbar. Somit gewährleistet die konservative Therapieoption zwar den effektiven Schutz vor klinisch relevanten und gefürchteten akuten Komplikation wie z. B. LE, massive Rezidiv-TVT, aber die späteren Folgeschäden des venösen Systems entwickeln sich häufig unumgänglich (Rutherford 1996). Die retrospektiven Untersuchungen nach konservativer Therapie bestätigten, dass in etwa 75% der Fälle subjektive Beschwerden in der betroffenen Extremität vorlagen und in der betroffenen Extremität vergleichend zur gesunden Seite eine signifikant schlechtere klinische Spätfunktion vorlag (Lindhagen, Bergqvist et al. 1986; Bergqvist, Bergqvist et al. 1990).

Entgegen den unbefriedigenden Langzeitergebnissen nach alleiniger konservativer Therapie ermöglicht die venöse Thrombektomie eine wesentlich schnellere und vollständigere Entfernung des Thrombus zur rechten Zeit. Sie schaltet somit die potentiellen Quelle der LE direkt aus, ermöglicht die Erhaltung der Venenklappen und folglich auch die Vermeidung von Spätschäden im venösen System (Stiegler 1998). Durch eine simultane Anlage von temporärer a.-v.-Fistel entsteht eine beschleunigte Strömungsgeschwindigkeit im thrombektomierten Gefäßgebiet, welche einen wirksamen Schutz vor einer frühen Rezidivthrombose während der endothelialen Heilungsphase bietet (hämodynamische Thromboseprophylaxe) (Mogensen, Skibsted et al. 1989; Kniemeyer, Merckle et al. 1990).

Nach der neusten Studie (Gloviczki) ist im idealen Fall eine a.v.-Fistel mit der AVF-to-Graft²⁵-Verhältnis von 0,375 anzuwenden. Hierbei wird sowohl der Durchfluss in der thrombektomierten/rekonstruierten Venenstrecke erhöht, als auch der orthograde Fluss im distal gelegenen Venenabschnitt beibehalten mit verringertem Druck im Vergleich zum Wert vor der Operation. (Menawat, Gloviczki et al. 1996)

Leider hat sich diese operative Therapieoption bis dato nicht in der Behandlung von SSs-assoziiierter TVT allgemein etablieren können. Denn trotz der möglichen Vorteile überwiegt von Nichtfachleuten die Angst vor einer Gefährdung des Kindes durch die Operation und den damit verbundenen allgemeinen und speziellen Operationsrisiken bei bereits existierender Angst vor möglichen medikamentösen Nebenwirkungen der Antikoagulationstherapie, die peri- und postoperativ erforderlich ist. Zusätzlich zu diesen Bedenken kommt noch der Vorbehalt vor der notwendigen, zweizeitig operativen Ligatur der temporär angelegten a.-v.-Fistel. Denn die Patientinnen werden nach der initialen Thrombektomie noch an einem zweiten Eingriff ausgesetzt (Winkler 1997). Allerdings hat W. Sandmann die Technik der Thrombektomie mit Fistelanlage in den letzten 2 Jahren geändert, so dass die a.v.-Fistel heute durch perkutane Ligatur eines doppelt um die Fistel geschlungenen Prolenefadens ohne neuerliche Operation verschlossen wird. Diese Technik wurde noch nicht publiziert und stellt momentan eine persönliche Mitteilung des Doktorvaters dar. Um dem Pro und Kontra auf den Grund zu gehen wurden im Folgenden vergleichbare Arbeiten aus der Literatur zu Rate gezogen.

Generell weisen die bisher publizierten Arbeiten für das Management der peripartalen VTE noch viele Mängel auf. Eines der Hauptprobleme sind die ständig wechselnden uneinheitlichen Definitionen der Autoren (Treffers, Huidekoper et al. 1983; Lee, McComb et al. 1990; Ginsberg, Brill-Edwards et al. 1992; Ray and Chan 1999; Danilenko-Dixon, Heit et al. 2001). Es ist wichtig, dass das Alter der Patientinnen, der genauen Zeitpunkt der VTE, die Lokalisation, sowie die Eigen- und Familien-Anamnese nach einheitlicher Definition mitgeführt werden, denn nur so können einige der wichtigsten, ungelösten oder unzureichend aufgelösten Fragen noch durch Ergebnisvergleich beantwortet werden. Eine wichtige Frage dazu ist die Bedeutung der operativen Thrombektomie in der SS und WB. Die spärlichen

²⁵ hier: thrombektomierte Vene

Publikationen konnten wegen der zumeist auch kleinen Patientinnenkollektive zu keiner validen Aussage führen.

Mit zunächst erheblichem Vorbehalt gegenüber dem operativen Eingriff während einer SS wurde in einer der ersten Veröffentlichungen (Fogarty, Wood et al. 1969) die Operation ausschließlich im Sinne einer *ultima ratio* trotz effektiver Heparinisierung persistierender klinischer Symptomatik durchgeführt. Durch überraschend erfolgreichen Verlauf wurde die primäre Thrombektomie in nachfolgenden Fällen (Fogarty, Wood et al. 1969) veranlasst. Eine protektive a.-v.-Fistel wurde nicht angelegt, den Wert der hämodynamischen Thromboseprophylaxe erkannte man erst später.

In Bezug auf die Früh- und Spätergebnisse zeigen die jüngeren Publikationen noch geteilte Meinungen. Während Bahlmann et al. eine 3-fach erhöhte Rate an Frühkomplikationen (überwiegend Re-Thrombose) nach Thrombektomie als bei alleiniger Antikoagulation beobachteten (Bahlmann, Hofmann et al. 2000), konnte in anderen Untersuchungen dieses nicht bestätigt werden (Törngren, Hjertberg et al. 1996). Allerdings ist die Studie nur i.S. der Anwendung von Thrombektomie (ohne a.v.-Fistel!) interessant und wissenschaftlich insofern wertlos, denn die Patienten wurden für die Operation ja/nein selektioniert. In der Studie von Törngren 1996 mit 55 Patientinnen zu 9-jährigen *Follow-Up* zeigte sich nach dem operativen Vorgehen (30 Patientinnen) ein hoher Grad an Rekanalisation der Beckenvene sowie relativ milde klinische und funktionelle Spätfolgen. Die analoge Untersuchung einer konservativ behandelten Patientinnengruppe (25 Patientinnen) ergab wenn nicht die gleiche, aber auch relativ guten Langzeitergebnisse. Wegen jedoch keines signifikanten Unterschieds in der Durchgängigkeit der Iliakalvenen oder bezüglich der Symptome der chronischen venösen Erkrankungen, des venösen Abflusses und des venösen Refluxes zwischen den 2 Gruppen kamen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die chirurgische Thrombektomie hinsichtlich der Langzeitprognose keinen wesentlichen Vorteil gegenüber der alleinigen Antikoagulation erbringt (Törngren, Hjertberg et al. 1996). Allerdings kam eine a.v.-Fistel ebenso wenig zur Anwendung wie eine *No touch*-Technik und eine an das Venensystem adaptierte OP Technik ebenso wenig wie eine entsprechende Antikoagulation. Dennoch sind nicht wenige Autoren davon überzeugt, dass die V. iliaca häufiger nach der medizinischen (59%) als nach der operativen (17%) Behandlung ($p < 0,05$) verschlossen bleibt und dass die venöse Pathophysiologie nach der alleinigen Antikoagulationstherapie deutlich ausgeprägter scheint (Plate, Eklof et al. 1997). In einer zeitgleichen Studie zu Törngren (1996) zeigte sich nach der operativen Therapie signifikant verbesserte venöse Durchgängigkeit und der venöse Reflux und die postthrombotischen Folgeerkrankungen waren im Vergleich zur Antikoagulationstherapie deutlich geringer (Fruhworth, Gutschi et al. 1997; Plate, Eklof et al. 1997). Mit simultaner temporären a.-v.-Fistelbildung bietet die Thrombektomie nach Ansicht einiger Experten eine gute Möglichkeit, den normalen, venösen Abfluss bei Patienten mit Kontraindikationen für eine Thrombolyse wiederherzustellen (Rasmussen, Mogensen et al. 1990). Im Rahmen der bisherigen Erhebungen sind noch keine Beobachtungen bezüglich nachteiliger operativer Auswirkungen auf SS bekannt, wobei diese Studien auch jeweils nur eine sehr kleine Fallzahl darstellten (Dörrler, von Hugo et al. 1988; Mogensen, Skibsted et al. 1989; Fruhwirth, Gutschi et al. 1997).

Insgesamt sind die Studien zum Langzeitverlauf nach SS-assoziierter VTE sehr rar. Der derzeit längste Zeitraum umfasst eine mittlere Beobachtungsdauer von 16 Jahren, wobei nur 25 Patientinnen involviert waren (Rosfors, Noren et al. 2001). Die Studie mit dem derzeit größten Patientenkollektiv von 104 Frauen zeigte nach einer 11-jährigen Nachkontrolle: In 22% der Fälle mit initial alleinigen Antikoagulationstherapie waren keine Beschwerden vorhanden, in 4% der Fälle mit initial alleinigen Antikoagulationstherapie entwickelt sich eine Ulzeration und diese haben sich in der Gruppe mit VT während der SS ereignet (Bergqvist, Bergqvist et al. 1990). Der Schweregrad des PTS nimmt mit steigender VT-Rezidivanzahl zu während sich die Antikoagulationstherapie in der akuten Episode nicht auf den Schweregrad

als langfristigen Folge an den unteren Extremitäten auswirkt (Bergqvist, Bergqvist et al. 1990).

Die bisher zur Verfügung stehenden Publikationen spiegeln im Großen und Ganzen den umstrittenen Stellenwert von venösen Thrombektomie in der Therapie von SSs-assoziiierter VT wieder. Die derzeitige Datenlage lässt damit letztendlich keine definitive, valide Beurteilung zu.

Im Krankengut unserer jetzigen Untersuchung, welche eine Fortsetzung der Studie von Pillny, Sandmann et al. aus dem Jahr 2003 ist, besteht der wesentliche Unterschied zur gesamten Literatur in der konsequenten Anwendung der a.-v.-Fistel sowie in der Therapie der Lungenreifung bei Schwangerschaften, welche postoperative Frühgeburt mit gerade noch möglicher Lungenreife nach sich ziehen könnten. Die Studie von Pillny und Sandmann 2003 besaß das größte der bisher operativ behandelten Patientinnenkollektive und berücksichtigt die mütterlichen und kindlichen Komplikationsraten in der Akutphase und nach dem Langzeitverlauf.

In der jetzigen Studie wurden 68 Patientinnen einer operativen Therapie unterzogen, dabei wurde nur bei 3 der Patientinnen keine simultane a.-v.-Fistel angelegt. Neben der Auswahl der Patienten für den Eingriff wurden die Operationstechnik sowie die Lokalisation der a.-v.-Fistel, dem Alter und der Ausdehnung der Thrombose angepasst, um ein möglichst gutes Ergebnis zu erhalten. Eine dieser drei Patientinnen bekam eine zweizeitige a.-v.-Fistelkonstruktion nach Revisionsoperation bei Z. n. Thrombektomie in auswärtiger Klinik. Intraoperativ trat weder ein LE noch ein Todesfall auf und nur bei 4 Patientinnen musste die Konstruktion der a.-v.-Fistel unmittelbar intraoperativ korrigiert werden. 22 der 68 operierten Patientinnen bekamen postoperative allgemeine Komplikationen (Wöchnerinnen häufiger), am häufigsten waren dies Wundheilungsstörungen von geringem Ausmaß. Die operative und postoperative Sterblichkeit betrug 0%. Im einzigen Fall mit schweren Komplikation bei einer Wöchnerin mit Z. n. Thrombektomie und a.-v.-Fistelanlagerung kam es zu einer LE und folglich wurde sofort eine rtPA-Lysetherapie eingeleitet. Im weiteren Verlauf kam es zu einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) und folglich Perikard-, beidseitige Pleuraergüsse und retroperitoneales Hämatom. Insgesamt mussten 7 von 10 Patientinnen mit Hämatom in der Leiste bzw. im Wundbereich revidiert werden. Die häufigste Frühkomplikation stellten jedoch Wundheilungsstörungen - überwiegend mit oberflächlicher Wundinfektion verbunden - dar.

36,8% der erfolgreich thrombektomierten Frauen hatten im postoperativen Verlauf bis zur a.-v.-Fistel-Ligatur ein Thromboserezidiv. Davon lag in 48 % der Fälle eine Mitbeteiligung der a.-v.-Fistel vor, zumeist als ein wichtiger Hinweis auf die Bedeutung der a.-v.-Fistel. In 19 der Fälle (27,9% von 68) folgte ein Revisionseingriff. Davon erlitten 4 Patientinnen erneut ein Rezidiv und 2 hiervon (2 Schwangere) auch ein weiteres Mal, also eine Re-Re-Re-Thrombose. Bei diesen 2 Patientinnen wurde schließlich von einer erneuten Revisionsoperation abgesehen. Des Weiteren wurde bei 9 der 68 operierten Patientinnen (13,2%) ein spontaner Verschluss der a.-v.-Fistel unter weiterhin freiem venösen Abfluss gefunden. In drei Fällen wurde diese erfolgreich revidiert.

Insgesamt lag die primäre Offenkeitsrate nach dem ersten operativen Eingriff mit a.-v.-Fistelanlage bei 50% (davon: 12 Pat. mit a.-v.-Fistel involvierter Rethrombose/Stenose und davon 10 mit Revisionsoperation; 13 Pat. mit Rethrombose ohne a.-v.-Fistelbeteiligung und davon 9 mit Revisionsoperation; 9 Pat. mit isolierter a.-v.-Fistelverschluss bei 3 mit Revisionsoperation). Die sekundäre Offenkeitsrate nach der Revisionsoperation (22 Pat. mit Revisionsoperation) lag bei 81,8% (4x Re-Re-Thrombose bei 22 operierten Pat.: 2 mit erneutem a.-v.-Fistel-Verschluss einhergehend).

Eine SSs-Komplikation trat in keinem Fall im unmittelbaren Zusammenhang mit der operativen Thrombusentfernung auf. Es gab sowohl für die Mütter als auch für die Kinder keine lebensbedrohliche Situation durch den operativen Eingriff. Bei annähernd der Hälfte der

Patientinnen mit SSs-assoziiierter TVT (49,3%) konnte die Geburt termingerecht ausgetragen werden ($37 \leq x \leq 42$ SSW). Etwa 1/3 der Patientinnen (36,2%) hatte eine Frühgeburt vor der 37ten SSW. Eine *Sectio* war bei 2/3 der Patientinnen notwendig (69,7%). Es waren 67,3% der Patientinnen mit SSs-TVT und 70,6% der Patientinnen mit TVT im WB. Komplikationen traten erst und ausschließlich bei den Müttern postoperativ im WB auf und waren meistens von infektiöser Genese.

Kein Kind starb intraoperativ unter der Thrombektomie (+/- die simultane Konstruktion der a.-v.-Fistel). In 79,5% der Fälle hatten die Neugeborenen einen gesunden APGAR-Wert. Nur 8,2% der Neugeborenen zeigten postoperativ einen kritischen APGAR-Wert mit möglicher Asphyxie. Die einzige Totgeburt war bei einer Zwillings-SS, wo man bereits den Status "*infans mortus*" von den Kindern vor der Operation diagnostiziert hatte und dann die Entbindung per Medikation eingeleitet hatte. Abnormale Entwicklung wurde in 2 Fällen festgestellt, jedoch beide ohne Zusammenhang zur operativen Therapie: 1 Neugeborenes kam mit AMC und verstarb nach der intraoperativ simultanen *Sectio*. Das andere Kind litt postoperativ an respiratorischem Disstress und Hydrocele.

Zusammenfassend ergaben sich für die operative Therapie einerseits überwiegend bessere Spätergebnisse im Vergleich zur nicht operativen Therapie in der Literatur bei einem vertretbaren Operationsrisiko für Mütter und Kinder, andererseits war die Rate der postoperativen Rezidivthrombosen (über $\frac{1}{3}$ der operierten Pat.) und die Anzahl der postoperativen Wundheilungsstörungen (ca. $\frac{1}{4}$ der operierten Pat.) nicht gering.

In der hiesigen Frauenklinik und der Klinik für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation wird bereits seit Jahren bei den Risikopatientinnen mit ileofemorale TVT primär die operative Thrombektomie angestrebt. Eine adäquate Kontrollgruppe stand zu unserer Zeit nicht zur Verfügung und demzufolge fehlte uns der direkte Vergleich der Verläufe zwischen der operativen und konservativen Therapie. Aber wie bekannt, ist die Heparinisierung als konventionelle Therapieoption für die SSs-assoziierte TVT auch nicht ohne Komplikationen. Rutherford und Phelan hatten bereits im Jahr 1991 eine Komplikationsrate von 5~30 % für die Mütter berichtet, und Ginsberg berichtete eine fetale Mortalitätsrate von 2,6 % (Rutherford S, Montoro M et al. 1991; Ginsberg 1996). In unserer jetzigen Studie ist die operationsbedingte fetale Mortalität gleich 0%.

Unsere eigenen Daten deuten wie andere bisherige Publikationen (Dörrler, von Hugo et al. 1988; Mogensen, Skibsted et al. 1989; Stiegler 1998; Struve 2001; Pillny, Sandmann et al. 2003) auf ein insbesondere hinsichtlich der Langzeitfolgen (PTS) deutlich besseres Ergebnis für die operative venöse Thrombektomie zur Behandlung der TVT in der SS und im WB hin. Während die Langzeitergebnisse der alleinigen Antikoagulationstherapie mit CEAP ≥ 1 von 60~78% zeigten und davon 0~4% mit schweren PTS, liegen unsere jetzigen Ergebnisse der operativ-antikoagulativen Kombinationstherapie deutlich darunter: CEAP ≥ 1 bei 22% und davon 0% mit schweren PTS(Ulcus), genauso wie unsere alten Daten aus dem Jahre 2003 und 2001 (s. Tabelle IV.12).

Tabelle IV.12 Langzeit-Ergebnisse in Literatur

Autor	Publikationsjahr	Therapieform	Follow-up (Jahre)	Patientinnen (Anzahl)	CEAP C1-6	CEAP C5-6
Lindhagen	1986	Antikoagulation	7	23	65%	?
Bergqvist	1990	Antikoagulation	11	104	78%	4%
Kniemeyer ¹ , Sandmann	1990(Kniemeyer, Merckle et al. 1990)	Operation ^a	3,6 $\pm$ 2 (12-118 Mon.)	147	52,9% ²	4,5% ³
Törngren	1996	Antikoagulation	9	25	66%	4%

		Operation ^b	9	30	47%	0%
Rosfors	2001	Antikoagulation	16	25	60%	0%
Struve	2001	Operation ^a	15	44	52,3%	4,2% ⁴
Pillny, Sandmann	2003	Operation ^a	6	97	40%	3%
Eigene Studie	Aktuelle Arbeit	Operation ^a	7	59	22%	0%

a. Die operative Therapie bestand aus Thrombektomie, a.-v.-Fistelanlage und unterstützender perioperativer Antikoagulationstherapie.

b. Die operative Therapie bestand nur aus Thrombektomie.

1. Als einzige dieser Studien wurden die Ergebnisse hier an Anzahl der betroffenen Extremitäten (157) gemessen, nicht anhand von Anzahl der Pat. Von den 147 Pat. waren sowohl Männer als auch Frauen von unterschiedlicher Alter beteiligt.

2. x % von 157 betroffenen Extremitäten der 147 Pat.

3. Cave: Die Klassifikation von PTS in der Studie wurde in kein, leicht, mittel und schwer aufgeteilt, mit Erläuterung zur Einteilung. Hier wurde nach Vergleich der Einteilungskriterien CEAP Stadien C4b-C6 und schwere PTS gleichgesetzt.

4. Die Klassifikation von PTS in der Studie wurde in kein, leicht, mittel und schwer aufgeteilt, ohne Erläuterung zur Einteilung. Hier wurde nach Überlegung schwere PTS und CEAP C 5-6 gleichgesetzt.

Von den 8 aufgelisteten Studien wurden in 4 Studien Patientinnen in der SS oder während WB mit alleiniger Antikoagulationstherapie bei TVT untersucht, wobei in 3 Studien die Patientinnenanzahl unter 25 lag. Die Studie von Berqvist, als die Studie mit der größten Patientinnenanzahl aus dieser Gruppe und mit einer mittleren *Follow-Up* Zeit von 11 Jahren weist mit 4% schwerer PTS-Patienten bei insgesamt 78% PTS-Patienten ein eher unbefriedigendes Ergebnis von alleiniger antikoagulativer Therapie bei TVT peripartal auf. In 5 Studien wurden die postoperativen Ergebnisse bei TVT-Patienten näher betrachtet, wobei in 4 Studien eine operative Behandlung mittels Thrombektomie, temporärer a.-v.-Fistelanlage und unterstützender Antikoagulation durchgeführt wurde. Davon hatte als Erste Kniemeyer und Sandmann im Jahr 1990 das Ergebnis von 147 Patienten berichtet. Auch wenn 4,5 % der Extremitäten ein schweres PTS zeigten, welche dem Ergebnis der alleinigen Antikoagulationstherapie entsprach, zeigte die Studie mit nur 52,9% PTS-betroffenen Extremitäten deutliche Besserung gegenüber den Antikoagulationsstudien. Die Ergebnisse von darauffolgenden Studien wurden zunehmend besser. Dies erklärt sich dadurch: Die Studie von Kniemeyer und Sandmann 1990 beinhaltete sowohl Männer als auch Frauen unterschiedlichen Alters, daher ohne Bezug auf Schwangerschaft und möglich ältere und multimorbide Personen. Die Ergebnisse wurden auf der Basis von betroffenen Extremitäten gemessen und unter 4 Stufen- Klassifizierung „kein, leichtes, mittelgradiges und schweres PTS“ aufgeteilt. Trotz der Abgleichung und Transformation in CEAP-Klassifikation konnte man nur die Stufe „schweres PTS“ in CEAP C4b-C6 ausdrücken. Daher ist hier die Prozentzahl eher überschätzt. Das gleiche Problem kommt nochmal beim Vergleich der Studie von Struve 2001 vor. Hier wurde auch der Schweregrad von PTS in 4 Stadien aufgeteilt, jedoch eine genaue Definition über die Aufteilungskriterien war nicht ersichtlich, sodass man von einer leichten Über- oder Unterschätzung des Patienten-Anteil mit schwerem PTS (CEAP C5-6) ausgehen muss. Abweichungen von unserem Ergebnis stellt nur die Studie von Törgren da, wo im Vergleich zur konservativen Antikoagulationstherapie eine operative Behandlung keine signifikante postthrombotische Prävention bietet (s. Tabelle IV.12). Hier ist jedoch zu bemerken, dass die operative Behandlung in dieser Studie nur aus einer Thrombektomie ohne temporäre a.v.-Fistel bestand und der klinische Befund von einer vergleichbar kleinen Gruppe aus 30 Patienten erhoben wurde. Daher bestätigt unsere Studie eher die Tendenz und die Aussage, dass durch die jahrelange Erfahrung in der modifizierten operativen Behandlung (Thrombektomie, temporärer a.-v.-Fistelanlage und unterstützender Antikoagulation) diese Therapieform als die optimale Therapie bei jüngeren Frauen mit TVT peripartal (in der SS und im WB) darstellt, welche der alleinigen Antikoagulationstherapie gegenüber ein deutlich besseres Langzeitergebnis bezüglich PTS und venösen Status bietet.

Als Konsequenz daraus kann man feststellen, dass während die Heparinisierung trotz Vermeidung der Thrombusprogression und Reduzierung des LE-Risikos keine Restauration des venösen Lumens erreicht und während die Fibrinolyse durch das Risiko von schwerwiegenden Blutungskomplikationen in der SS kontraindiziert ist, ist die chirurgische Restauration mittels Thrombektomie mit Aufrechthaltung des Blutflusses durch die a.-v.-Fistel nicht nur eine attraktive Alternativtherapie für die SSs-assoziierte TVT, sondern auch eine für Mütter und Kinder sichere und für das Langzeitergebnis die weitaus beste Methode.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche venöse Thrombektomie sind insbesondere eine frische ($\leq 6-7$ Tage) okkludierende Thrombose der ilio-femoro-poplitealen Strombahn (Kniemeyer, Merckle et al. 1990) sowie die Behandlung an einem entsprechenden Zentrum mit interdisziplinärer Betreuung durch Gefäßchirurgie, Gynäkologe und Hämostaseologe, und mit neonatologischem Schwerpunkt (Struve 2001). Die Operation soll möglichst unter kontinuierlicher CTG-Überwachung in Sektionsbereitschaft durch die in der venösen vaskulären Chirurgie erfahrene Gefäßchirurgie mit bereits ausreichenden Erkenntnissen über diese Operation bei Schwangeren durchgeführt werden. Die Schlüsselrolle der chirurgischen Eingriffs betrifft die spezielle Technik der Venenbehandlung, welche sich technisch von der arteriellen Thrombusentfernung differenziert (Kniemeyer and Sandmann 1990), und die simultane Konstruktion der temporären a.-v.-Fistel. Diese Fistel steigert den Blutfluss im thrombektomierten Bein, hebt den venösen Druck an und erreicht so einen kontinuierlichen Fluss auch in der Zeit der maximalen Inspiration (Pillny, Sandmann et al. 2003). Die postoperative passagere Antikoagulation mittels Heparin oder Phenprocoumon und die angelegte a.-v.-Fistel zur Rezidivprophylaxe sind für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Hierfür spricht, dass Patientinnen mit Sofort- und Frühverschluss der a.v.-Fistel schlechtere Ergebnisse als jene mit Wiederverschluss/Segmentverschluss der rekonstruierten Strombahn, aber funktionierender a.v.-Fistel hatten. Eine weitere signifikante Qualitätsverbesserung im Hinblick auf das Langzeitergebnis wird dem konsequenten Tragen von angepassten Kompressionsstrümpfe beigemessen (Brandjes, Buller et al. 1997).

Unsere 2te Schlussfolgerung ist die, dass die venöse Thrombektomie mit Anlage einer temporären a.-v.-Fistel, kombiniert mit perioperativer Antikoagulationstherapie auch in der SS und im WB als eine sichere Methode zur Vorbeugung der LE und der weiteren VTE-Rezidive darstellt. Dennoch sollte die Therapieentscheidung immer individuell unter Abwägung der Vor- und Nachteile einschließlich der bestehenden Risiken getroffen werden. Insbesondere sollte man auf Alter, anatomische Lokalisation, Ausdehnung und akute Komplikationen der Thrombose, positive Familien-/Eigenanamnese, Begleiterkrankungen, hereditäre Thrombophilie-Faktoren, SSs-alter und -verlauf sowie auch die personellen und logistischen Möglichkeiten der jeweiligen Klinik achten. Diese chirurgische Thrombektomie ist vor allem bei Patientinnen während der SS mit massiv schmerzhaften erythematös-lividen Ödem, über das Leistenband hinaus nach proximal weiter ausgebreiteter TVT, flottierenden bzw. nicht fest an der Venenwand festhaftenden Thrombus oder bei Beteiligung der V. cava inferior +/- bilateraler Vv. iliacae indiziert und insofern erfahrenen gefäßchirurgischen Spezialisten vorbehalten. Die Patienten wurden insofern häufig über längere Distanzen zu unserem Zentrum transportiert.

Die Auswertung der 59 Fragebögen zu den Auswirkungen der Thrombose auf die Lebensqualität hat ergeben, dass die SS-assoziierte TVT sowohl in der Akutphase als auch im Langzeitverlauf mit erheblichen psychischen Belastungen verbunden war und für die betroffenen Frauen eine immense Bedeutung hatte. Die Ergebnisse im Jahre 2001 von Struve zeigten auch, dass die Patientinnen zu den bekannten physischen Beeinträchtigungen durch die akute Thrombose, die Operation und die Nachbehandlung (Antikoagulation, Kompression, Operation der a.-v.-Fistelligatur) in mehr als Hälfte der Fälle (33 zu 26 von 59 Frauen) auch langfristige subjektive Beschwerden im betroffenen Bein mit nicht zu vernachlässigenden psychischen Belastungen hatten. Man hatte nicht nur die Sorge um den

Erhalt der SS und um die Gesundheit des Kindes, sondern wurde auch unmittelbar mit dem eigenen Tod konfrontiert. Damit begleitend ist auch die persistierende Angst vor einer erneuten VTE mit potentiell letalem Ausgang (Struve 2001). Über die Jahre hinaus verfolgt dieses Ereignis die meisten der Frauen bei weiterer Lebens- und Familienplanung im Sinne von Angst vor erneuter SS trotz des bestehenden Kinderwunsches (39 Pat. haben weiteren Kindeswunsch und 26 werden es nochmal versuchen). Wichtig ist hierbei zu betonen, dass diese Angst nicht spezifisch für den chirurgischen Eingriff gilt, denn einige (n=6) der Patientinnen waren erneut schwanger. Diese Angst ist an die gesamte Situation gebunden. Eine Kontrollgruppe mit konkreter Gegenüberstellung bezüglich Spezifizierung dieser Thematik fehlt jedoch.

Leider existiert bezüglich unserer Schlussfolgerungen bis dato noch keine Studie mit ausreichender valider Aussagekraft, sodass die Effektivitätsbeurteilung der Prophylaxe für PTS nach SSs-assoziiierter TVT noch auf der Beobachtung von den gering Evidenz-basierten Studien beruht (Barbour and Pickard 1995). Es mangelt immer noch an gut geplanten und gut untersuchten validen Studien. Für die praktizierenden Ärzte sind größere, multizentrische, qualitativ hochwertige, randomisierte Studien für den Effektivitätsvergleich der verschiedenen Therapieoptionen bei Frauen mit akuten VTE peripartal von immenser Bedeutung und insbesondere die Studien mit Hinblick auf objektives und subjektives Kurzzeit- und Langzeit-Ergebnis. Das größte Hindernis in Bezug auf die Verbesserung unserer Kenntnisse für das Management ist jedoch nach wie vor die relativ niedrige Inzidenz von SSs-assoziierten VTE. Die bislang größte Studie ist von Heit eine Population-basierte Studie mit nur 105 Fällen in mehr als 30 Jahren (Heit, Kobbervig et al. 2005). Trotzdem sollten weitere vergleichende Studien in Zukunft durchgeführt werden, um den Vergleich von konservativer versus operativer Therapie zu ermöglichen und die guten Resultate unserer isoliert dastehenden Studie zu sichern.

V. Schlussfolgerungen

Schwangere und Wöchnerinnen haben aufgrund der physiologischen Hyperkoagulabilität während der SS ein signifikant erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zu der allgemeinen Bevölkerung. Der häufigste Grund für mütterliche Sterblichkeit ist die LE. Bei zusätzlicher Thrombophilie (FVL-, Prothrombin-Mutation...) ist das Risiko bis zu 100-fach gegenüber den Nichtschwangeren erhöht.

Die Prävention, Diagnose und Behandlung von VTE in der SS sind komplexer als in anderen Situationen. Nicht nur der Zustand von Mutter und Fötus sollte immer mit berücksichtigt werden, sondern auch die Therapieeffekte im Kurz- und Langzeit-Verlauf. Eine ideale Behandlung bedeutet eine vollständige Wiederherstellung des tiefen Venensystems, eine Ausschaltung der embolischen Quelle, möglichst mit Erhaltung der Klappenfunktion und eine verbesserte Folge-Prävention, wie z.B. Verhinderung eines PTSs.

Die Antikoagulation mittels Heparin und Thrombektomie ist die häufigste und aktuellste Therapieoption. Sie wird mit unterschiedlichen Präferenzen von den Klinikern verwendet und kontrovers unter den Experten diskutiert. Die Antikoagulation kann LE, aber nicht die thrombotischen Spätschäden verhindern. Nur die chirurgische Thrombektomie in Verbindung mit temporärer arteriovenöser Fistel kann die oben genannten Ziele erreichen, dennoch ist diese nicht allgemein akzeptiert.

Mit der jetzigen Studie möchten wir die Ergebnisse der Thrombektomie, mit a.-v.-Fistelkonstruktion passager für 3~6 Monate postpartal, in einer Kohorte von Frauen mit peripartaler TVT von Januar 1996 bis Dezember 2007 vorstellen. Es ist eine aktualisierte Fortsetzung der Arbeit von 2003 (Pillny, Sandmann et al. 2003) in Düsseldorf, welche 87 der 97 Patientinnen aus den Jahren 1982 bis 2001 in *Follow-up* (mittlere Nachbeobachtungszeit: 6 Jahre) analysiert hatte.

Zwischen 1996-2007 waren 68 Frauen (51 Schwangere und 17 Wöchnerinnen) mit peripartal diagnostizierter akuten symptomatischen TVT in der Gefäßchirurgie der UKD behandelt worden. Die allgemeinen Risikofaktoren, Symptome und klinische Befunde wurden prospektiv begleitend und in einer Nachuntersuchung evaluiert. Insgesamt unterzogen sich 68 Patientinnen mit 195 präoperativ verschlossenen anatomischen Regionen der operativen Therapie. Nur bei 1 Patientin fand die Konstruktion der temporären a.-v.-Fistel 6 Stunden später nach der operativen Thrombektomie statt (aufgrund einer auswärtigen Thrombektomie mit simultaner *Sectio*). In 65 Fällen (95,6%) fand eine Thrombektomie mit a.-v.-Fistelanlage in unserer Klinik statt. Eine simultane *Sectio Caesarea* wurde in 12 Fällen zusammen mit der operativen Thrombektomie (davon 11 in unsere Klinik) durchgeführt. Die perioperative Letalität oder pulmonale Embolien der Mütter lagen bei 0%. Ein postnataler und nicht operationsbedingter Kindestod ereignete sich bei einem Neugeborenen mit diagnostizierter AMC. Im postoperativen Verlauf trat bei 25 Patienten mit a.-v.-Fistelanlage ($25/65 \approx 38,5\%$) eine Rethrombose auf, von denen waren 12 ($12/65 \approx 18,5\%$) Fälle mit einem gleichzeitigen Verschluss der a.-v.-Fistel assoziiert. 19 Patienten erhielten Revisionsoperationen (2 mit 2 Rezidiven und 2 mit 3 Rezidiven). Von den 6 Patientinnen mit hohem Palma entstanden 2 unter Spontanbildung und 4 durch Revisionsoperation. Alle Revisionsoperationen waren erfolgreich. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 84,6 Monaten konnte das klinische *Follow-Up*, einschließlich der Nachuntersuchung mit FKDS bei 59 Patientinnen abgeschlossen werden. 46 Patientinnen ($46/59 \approx 78\%$) hatten kein Anzeichen für PTS und keine der 59 Patientinnen entwickelte ein venöses Ulcus cruris. Bei 51 Patientinnen ($51/59 \approx$

86,5%) war die originäre Strombahn vollständig rekanalisiert und 34 Patientinnen (34/58²⁶ ≈ 57,6%) hatten eine regelrechte Klappenfunktion erhalten.

Durch die Ergebnisse unserer Studie wird die Arbeit vom Jahr 2003 nochmals bestätigt, dass in erfahrenen Händen die venöse Thrombektomie eine sichere Methode ist, um bei den noch jüngeren Schwangeren die LE und das PTS zu verhindern bzw. die Schwere des PTSs zu reduzieren. Während die mütterlichen und fetalen Komplikationen mit der aus der Behandlung mit Heparin vergleichbar sind, ist die Thrombektomie in Kombination mit einer temporären a.-v.-Fistel und perioperativer Antikoagulation in der Lage bei Frauen mit massiver peripartaler TVT +/- schwerer RF das venöse Lumen des tiefen Beinvenensystems vollständig wiederherzustellen. Durch das aktualisierte Ergebnis zur Häufigkeit der schweren PTS können die Aussagen vom Jahr 2003 bekräftigt werden. Nach diesem chirurgischen Ansatz kann das Risiko für die Entwicklung des PTSs im Vergleich zu Mitteilungen aus der Literatur über konservative Therapie („*best medical treatment*“) signifikant stark reduziert werden. Die Inzidenz des PTSs ist danach deutlich niedriger als die von den veröffentlichten Daten nach der alleinigen Behandlung mit Antikoagulanzen.

²⁶ Bei einer Patientin war die Beurteilung aufgrund des adipösen Status nicht möglich.

Anhänge

1. Verzeichnis der Abkürzungen

+/-	mit oder ohne
a.-v.- Fistel	Arteriovenöse Fistel
Abb.	Abbildung
AK	Autoantikörper
AMC	Arthrogryposis multiplex congenita
APCR	Resistenz gegen aktiviertes Protein C/ Activated Protein C Resistance
APS	Antiphospholipide-Antikörpersyndrom/ Antiphospholipid-Syndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
A-Sounds	augmented sounds
AT III	Antithrombin III
a-Xa	anti-Faktor Xa-Aktivität
bds.	Beideseits
bzw.	Beziehungsweise
CI	confidence interval
CT	Computertomografie
CT-Angiographie	computertomographische Angiographie
CTG	Cardio-Tokograph
CVI	chronische venöse Insuffizienz
DGG	Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DSA	digitale Subtraktions-Angiographie
EPH-Gestose	Präeklampsie: Edema (engl.), Proteinurie und Hypertension
evtl.	eventuell
FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
FVL-Mutation	Faktor V-Leiden-Mutation
HHU D.	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIT II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Type II
i. d. R.	in der Regel
i.v.	intravenöse
INR	International Normalized Ratio
ITN	Intubationsnarkose

KW	klinischer Wahrscheinlichkeit
LE	Lungenembolie
li.	links
LRR	Lichtreflexionsrheographie
Med.	medizinisch
Menschl.	menschlich
MKS	medizinische Kompressionsstrümpfe
MR-Angiographie	Kernspintomographische Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NMH	niedermolekulare Heparin
o.	oder
OAK	oralen Antikoagulation
OP	Operation
OS	Oberschenkel
PAI	Plasminogenaktivator Inhibitor
PAK	Phospholipid-Autoantikörper
Pat.	Patientinnen
PEEP	Positive EndExpiratory Pressure
Pkt.	Punkt
PTS	postthrombotisches Syndrom
re.	recht
RF	Risikofaktor
RR	relatives Risiko
s.	Siehe
s.c.	subcutan
SS	Schwangerschaft
S-Sounds	spontaneous-sounds
Syn.	Synonym
Staphyl. aureus	Staphylococcus aureus
TAFI	Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyseinhibitor
TE	Thrombektomie
TPZ	Thromboplastinzeit
TVT	tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose

TZ	Thrombinzeit
u.	und
u. a.	und andere
u./o.	Und / oder
UFH	unfraktionierte Heparin
UKD	Unikliniken Düsseldorf
US	Unterschenkel
v. W.-F.	von Willebrand-Faktor
V.c.i.	V. cava inferior
VAK	Vitamin-K-Antagonisten
VAS	Visuelle Analog-Skala
VT	Venenthrombose
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
VVP	Venenverschußplethysmographie
WB	Wochenbett
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

2. Anschreiben an die Patientinnen

Klinik für Gefäßchirurgie und
Nierentransplantation
Uniklinik Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Düsseldorf, den 21.02.08

Sehr geehrte Fr.

in der Vergangenheit ist bei Ihnen eine Operation wegen einer tiefen Becken-Bein-Thrombose während der Schwangerschaft/Wochenbett erfolgt.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie zum Thema „Thrombose in der Schwangerschaft/Wochenbett“ nehmen wir eine Auswertung der Daten vor.

Daher würden wir Sie gerne zu einer Nachuntersuchung einladen. Diese würde aus einer kurzen Befragung, einer körperlichen Untersuchung und einer speziellen Ultraschalluntersuchung zur Feststellung der Durchgängigkeit der Becken- und Beinvenen bestehen.

Die Durchführung dieser Nachuntersuchung ist für den Zeitraum von April–August 2008 geplant.

Es entstehen Ihnen für die Untersuchung keine Kosten. 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.

Wir wären Ihnen für Ihre Mitarbeit sehr verbunden und würden uns über eine Rückmeldung unter der folgenden Rufnummer freuen: 0211-8117445 von 8.00-15.00 (Gefäßchirurgische Ambulanz). Über diese Rufnummer würden wir dann mit Ihnen einen Termin vereinbaren. Außerdem haben Sie die Möglichkeit, Fragen und Anregungen an die folgende E-Mail Adresse zu schicken: you.li@uni-duesseldorf.de

Vielen Dank im Voraus für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen

You Li, Doktorandin

3. Fragebögen

I. Allgemeine Fragen:

1. Sind bei Ihnen ernste Erkrankungen bereits bekannt?

☐ nein

☐ ja welche? _____

wann? _____

wann? _____

wann? _____

2. Sind Sie schon einmal operiert worden?

☐ nein

☐ ja

Operation _____

wann? _____

wann? _____

wann? _____

Sind hierbei Komplikationen aufgetreten?

☐ nein

☐ ja Welche? _____

wann? _____

wann? _____

wann? _____

3. Hatten Sie früher Fehlgeburten?

☐ nein

☐ ja _____ Jahr _____ SSW

4. Ist bei Ihnen eine Blutgerinnungsstörung bekannt?

☐ nein

☐ ja welche? _____

Falls ja:

Wurde während der Schwangerschaft eine Thrombosevorbeugung mit Heparinspritzen durchgeführt?

☐ nein

☐ ja, ab welchem Zeitpunkt/Schwangerschaftswoche? _____

Wurde im Wochenbett eine Thrombosevorbeugung mit Heparinspritzen durchgeführt?

☐ nein

☐ ja wie lange? _____

5. Neigen Sie zu Krampfadern?

☐ nein

☐ ja

II. Fragen zur Schwangerschaft und zur Geburt:

1. Sind während des Schwangerschaftsverlaufs Komplikationen aufgetreten?

☐ nein

☐ ja welche?

Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft?

☐ nein

☐ ja welche?

2. Ungefähre Körpergewichtszunahme während der Schwangerschaft: ____ kg

3. Datum der Entbindung: _____

In welcher Klinik haben Sie entbunden?

Name _____

Anschrift _____

4. War die Entbindung termingerecht?

☐ ja

☐ nein ____ Tage/Wochen zu früh

____ Tage/Wochen zu spät

5. Art der Entbindung:

☐ Spontangeburt

☐ Kaiserschnitt

☐ Zangengeburt

☐ Saugglocke

6. Vollnarkose

PDA

☐ ja

☐ ja

☐ nein

☐ nein

7. Gab es Komplikationen während der Entbindung?

☐ nein

☐ ja welche?

8. Gab es Verlaufskomplikationen während des Wochenbettes?

☐ nein

☐ ja welche?

9. Haben Sie gestillt?

☐ nein

☐ ja Wie lange? _____

III. Fragen bezüglich Ihres Kindes:

1. Geburtsdatum: _____

2. Geschlecht: ☐ männlich
☐ weiblich

3. Geburtsgewicht: _____ g
Körperlänge: _____ cm
Kopfumfang: _____ cm
APGAR-Zahl _____ (5.Min.) _____ (10.Min.) _____ (15.Min.)

4. Ist bei Ihrem Kind nach der Geburt irgendwelche Mangel bemerkt worden?

☐ nein

☐ ja Folgende Erkrankungen lagen vor:

Wurde Ihr Kind nach der Geburt in eine Kinderklinik verlegt?

☐ nein

☐ ja Name

Anschrift

5. Sind es irgendwelche Auffälligkeiten im Rahmen der bisherigen
Vorsorgeuntersuchungen bemerkt worden?

☐ nein

☐ ja welche?

IV. Fragen bezüglich der diagnostizierten Thrombose:

1. Haben Sie vor der diagnostizierten Schwangerschaft-/ Wochenbett-Thrombose schon einmal eine Thrombose gehabt?
☐ nein
☐ ja wann? _____
Welche Körperregion war betroffen?

2. Haben Sie nach dieser Schwangerschafts-/Wochenbett-Thrombose noch einmal eine Thrombose gehabt?
☐ nein
☐ ja wann? _____
Welche Körperregion war betroffen?

3. Ist eines der folgenden Ereignisse der Schwangerschaft-/Wochenbett-Thrombose unmittelbar vorausgegangen?

Operation
☐ nein
☐ ja welche? _____

Unfall/Verletzung
☐ nein
☐ ja welche? _____

Bettlägerigkeit (z.B. im Rahmen vorzeitiger Wehen)
☐ nein
☐ ja

Lange Autofahrt/Flugreise, etc.
☐ nein
☐ ja wie lange vor der Thrombose-Symptom? _____

Haben Sie zu dieser Zeit geraucht?
☐ nein
☐ ja wieviel? _____

Hatten Sie zu diesem Zeitpunkt starken oder chronischen Durchfall erlitten?
☐ nein
☐ ja
4. Wurde nach der Thrombose-Operation eine die Blutgerinnung herabsetzende Behandlung durchgeführt?
☐ nein
☐ ja Heparinspritzen von _____ bis _____
☐ ja Marcumar Tabletten 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

Wie stark?



I



I



I

Schmerzen unter körperlicher Belastung

- ☐ ja
☐ nein

Wie stark?



I



I



I

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

- ☐ ja
☐ nein

Wie oft? _____

*0= nie; 1= selten; 2= häufig; 3= immer

Wenn ja, wann tritt es immer auf?

bereits morgens beim Aufstehen

☐ ja

☐ nein

erst abends oder nach längerem Stehen

☐ 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 bereits 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 _____

9. Sind in Ihrer Familie Blutgerinnungsstörungen bekannt?

☐ nein

☐ ja welche? _____
Bei wem? _____

V. Sonstiges:

1. Waren Sie vor oder nach dieser Schwangerschaft noch einmal schwanger?

☐ nein

☐ ja im Jahr: _____

Verlaufskomplikationen während der erneuten Schwangerschaft?

☐ nein

☐ ja welche? _____

Entbindungskomplikationen?

☐ nein

☐ ja welche? _____

Entbindung termingerecht?

☐ ja

☐ nein _____Tage/Woche zu früh
_____Tage/Woche zu spät

Komplikationen im Wochenbett?

☐ nein

☐ ja welche? _____

Auffälligkeiten beim Kind nach der Geburt?

☐ nein

☐ ja welche Erkrankungen?: _____

Wurde eine die Blutgerinnung hemmende Behandlung durchgeführt?
während der Schwangerschaft

☐ nein

☐ ja Heparinspritzen

☐ ja _____

im Wochenbett

☐ nein

☐ ja Heparinspritzen

☐ ja Marcumar Tabletten

2. Haben Sie in der Vergangenheit die Pille eingenommen?

☐ nein

☐ ja Name _____
von _____ bis _____

Fragebogen zur Beurteilung der Auswirkungen einer Schwangerschafts- bzw. Wochenbettthrombose auf die Lebensqualität

1. Wurden Sie vor der Operation ausreichend über Operationsablauf, Ziel und die erforderliche Nachbehandlung, sowie über therapeutische Alternativen informiert:

☐ ja

☐ nein Über Folgendes hätte ich gerne mehr Information gehabt:

2. Mein Gefühlszustand vor der Operation:

☐ Angst ☐ Ungewissheit ☐ Vertrauen ☐ Unbeschwertheit

3. Während des stationären Aufenthaltes wurde ich gut betreut:

aus medizinischer Sicht: ☐ ja ☐ nein

aus „menschlicher“ Sicht: ☐ ja ☐ nein

4. Die notwendigen Nachbehandlungsmaßnahmen empfinde ich als belastend

Kompressionsstrumpfhose ☐ ja ☐ nein

Heparinspritzen ☐ ja ☐ nein

Marcumar Therapie ☐ ja ☐ nein

5. Wegen der Operation oder der Marcumarbehandlung habe ich auf Stillen verzichten müssen:

☐ ja

☐ nein

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

☐ ja

☐ nein

6. 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:

7. Haben Sie jetzt noch Beschwerden im operierten Bein?

Schmerzen in Ruhe

☐ ja

Wie stark?



I

I

I

☐ nein

Schmerzen bereits bei leichter körperlicher Belastung

☐ ja

Wie stark?



I _____ I _____ I _____

☐ nein

Schmerzen nur unter schwerer körperlicher Belastung

☐ ja

Wie stark?



I _____ I _____ I _____

☐ nein

Sonstige Beschwerden?

Mein Gesundheitszustand:

entspricht meinem Befinden vor Auftreten der Thrombose

☐ ja ☐ nein

durch die Thrombose leicht beeinträchtigt worden

☐ ja ☐ nein

durch die Thrombose erheblich beeinträchtigt worden

☐ ja ☐ nein

8. Die Erinnerung an das Auftreten der Thrombose und an die Operation macht mir nichts aus ☐

fällt mir sehr schwer ☐ aus folgenden Gründen: _____

9. Wegen dieser Thrombosegeschichte und der Furcht vor weiterer Schwangerschaftskomplikationen, bin ich keine weitere Schwangerschaft mehr eingegangen, obwohl noch ein Kinderwunsch bestand (bzw. werde voraussichtlich keine weitere eingehen)

☐ nein

☐ 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.)

4. Datenerhebungsbögen

Anamnese/Vorgeschichte	
Alter (bei der Krankengeschichte)	
Gewicht	
Größe	
Begleiterkrankungen	Diabetes mellitus
	Herzerkrankungen
	Lupus
	Sichelzellanämie
	sonstiges: (B: RA, Colitis ulcerosa...)
	Hypotonie Neigung
	Allergie
	Bemerkungen
Venenerkrankungen	Varikosis
	Thrombophlebotiden
	Beckenvenensporn
	VT
	LE
	sonstiges
	Bemerkung
Risikofaktoren (genetisch)	Faktor-V-Leiden
	Prothrombin Mutation (G20210A)
	MTHFR C677T
	Dysfibrinogenämie
	Antiphospholipid Ak
Risikofaktoren (Mangelzustand)	ATIII
	Protein C
	Protein S
	Sonstige↓FXII (zu↑aPTT)
erworbene RF	Niktoin (/Tag)
	Adipositas (BMI)
	orale Kontrazeptiva
	sonstige Medikation in der SS
	Immobilisation
	Exsikkose
	Infektion
	Multiparität G (Anzahl)
	P (Anzahl)
	A (Anzahl)

	SSs-assoziierte Erkrankung
	protrahierter Geburtsverlauf
	<i>Sectio</i> (Vaginal)
	(<i>caesarea</i>)
	HIT I/II
	Antiphospholipid Syndrom
Sonstige RF	APCR ohne FV Leiden
	Hyperhomocysteinämie
FA (Verwandter I°+II°)	VTE
	Genetische Erbfaktoren
	Diabetes mellitus
SSs-Verlauf vor VT	vorzeitige Wehen
	SS-begleitende Th-Prophylaxe

Operationszeitpunkt	
Zeitpunkt der VT	I. Trimenon (~13. SSW)
	II. Trimenon (~26. SSW)
	III. Trimenon (~38. SSW)
	WB
Akute Komplikationen	Schmerz
	Schwellung
	Hautveränderung
	Dyspnoe / LE
	sonstiges
präop. Diagnostik	Sono/FKDS
	MRT/MRA
	CT-Angio/CT
	Rö
	Angio/DSA
VT-Lokalisation	re.
	li.
	bds
	VCI
	Beckenetage
	OS-Etage
	US-Etage
	sonstiges
Thrombusalte	
Therapie (V=vaginale) (c= caesarea)	operative TE
	a.-v.-Fistelanlage
	<i>Sectio</i>
	Konservativ
intraoperatives Verlauf	TE: Komplikation
	a.-v.-Fistel: mehrmalig

	schwirrend
	nur sonographisch sichtbar
	suffizient
	<i>Sectio</i> : Komplikation
	Kind gefährdet? CTG
postoperativer Verlauf	Nachblutung
	Hämatom (operative Ausräumung?)
	Retroperitoneales Hämatom (Relaparatomie)
	Wundheilung-Störung
	Lymphverhalt
	Lymphzyste
	Lymphfistel
	Wundinfektion
	Rethrombose
	ReRe-Thrombose
	isolierte a.-v.-Fistelverschluß
	LE
Postop. Diagnostik	sonstiges
	Beinumfang
	Beschwerden
	Sono/FKDS
	MRT/MRA
	CT-Angio/CT
	Rö
	Angiographie/DSA
	digital Photo-/Venenschlußplethysmographie
postoperative Therapie	sonstiges
	während SS UFH s.c.
	postop. überlappende orale Antikoagulation
	Stillwünsche: Fortführung der Heparin-gabe
	n. a.-v.-Fistelligatur: Antikoagulationstherapie für 3 Mon.
	länger als 3 Mon.
	Kompressionsstrumpfe Kl. II
Zeitpunkt der a.-v.-Fistelligatur	Marcumar (Dauer in Mon.)
	bis 3 Mon. nach Entbindung
	3 Mon. nach TE(WB)
	Spontanverschluss
	sonstiges
	Komplikation?
Kind	Wenn länger, wie lange(? Mon. nach TE)
	termingerecht
	Frühgeburt
	Spätgeburt
	Mehrlinge (Anzahl)

	Spontan/ <i>Seccio</i>
	Kompliation bei der Geburt / im WB
	APGAR
	Entwicklung normal?
	Auffälligkeit
	Sonstiges

jetzige Kontrolle	
subjektive Beschwerden	präoperativ bestehende
	postoperativ entstandende
	Schmerzbewertung
	Beeinträchtigung bei Ruhe
	Beeinträchtigung bei leichter Belastung
	Beeinträchtigung bei schwerer Belastung
Objektive Untersuchung	Umfangsdifferenz
	sichtbare Kollaterale
	Hautveränderungen
	Ulcus cruris
	PTS
FKDS:	spontaner Fluss
	Komprimierbarkeit
	regelrechte Atemmodulation
	augmented Sound(manuelle Kompression)
Klappenfunktion	Suffizienz
	Vasalvo-Pressversuch
	popliteal manuelle OS-Kompression
Fragebogen zu Eigenanamnese	erneute VTE
	→ Verlaufskomplikation
	erneute SS
	→ Thrombose-Prophylaxe in SS
	→ Thrombose-Prophylaxe in WB
	→ Verlaufskomplikation
	→ Entbindungskomplikation
	→ Wochenbettkompliation
	→ termingerechte Entbindung
	→ Frühgeburt/Spätgeburt
	→ Auffälligkeit beim Kind
Pat.-Bewertung	Zufriedenheit bei der Aufklärung
	Gefühl zur OP
	Zufriedenheit über Betreuung(med.)
	Zufriedenheit über Betreuung(menschlich)
	belastende postoperative Therapie : Kompressionsstrümpfe
	: Heparin
	: Marcumar
	wegen Therapie auf Stillen verzichten müssen

	Stillwünsche, Fortführen der Heparin-gabe
	belastende neue Stationierung (zur a.-v.-Fistelligatur)
	Gesundheitszustand (prä- und postoperativ)
	Psychische Belastung (Thrombose)
	Psychische Belastung (OP)
	Furchte vor erneuter SS
	SSs-Wunsch trotz Risiko u. Medikament

5. Literaturverzeichnis

- Abdollahi, M., M. Cushman, et al. (2003). "Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use." *Thromb Haemost* 89(3): 493-498.
- Abholz, H.-H., M. W. Beckmann, et al. (2009). "Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)." AWMF-Leitlinie Register Nr. 003/001.
- Adam, S. S., N. S. Key, et al. (2009). "D-dimer antigen: current concepts and future prospects." *Blood* 113(13): 2878-2887.
- Ageno, W., E. Piantanida, et al. (2003). "Body mass index is associated with the development of the post-thrombotic syndrome." *Thromb Haemost* 89(2): 305-309.
- Agnelli, G., P. Prandoni, et al. (2001). "Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators." *N Engl J Med* 345(3): 165-169.
- Allegra, C., P. Antignani, et al. (2008). The "C" of CEAP: Suggested definitions and refinements: An International Union of Phlebology conference of experts, UIP Manual, Rabe Verlag Bonn 2008; ISBN 978-3-940654-02-. pp.200-206.
- Altmeyer, P. (2013). *Enzyklopädie der Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
- Anand, S. S., P. S. Wells, et al. (1998). "Does this patient have deep vein thrombosis?" *JAMA* 279(14): 1094-1099.
- Andersen, B. S., F. H. Steffensen, et al. (1998). "The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium--an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies." *Acta Obstet Gynecol Scand* 77(2): 170-173.
- Arnoldi, C. (1966). "Venous pressure in patients with valvular incompetence of the veins of the lower limb." *Acta Chir Scand* 132: 628-645.
- Aschwanden, M., K. H. Labs, et al. (2001). "Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism." *Thromb Haemost* 85(1): 42-46.
- Ashrani, A. A. and J. A. Heit (2009). "Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome." *J Thromb Thrombolysis* 28(4): 465-476.
- Augustin, M., I. Zschocke, et al. (1999). "Lebensqualität bei chronischer Veneninsuffizienz: Der Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Venenerkrankungen." *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*- 96: 1446-1447.
- Baglin, T., R. Luddington, et al. (2003). "Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study." *Lancet* 362(9383): 523-526.
- Baglin, T. P., K. White, et al. (1997). "Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients." *J Clin Pathol* 50(7): 609-610.
- Bahlmann, F., M. Hofmann, et al. (2000). "[Diagnosis and therapy of leg and pelvic deep vein thrombosis in pregnancy]." *Zentralbl Gynakol* 122(7): 374-382.
- Baldursson, B., B. Sigurgeirsson, et al. (1995). "Venous leg ulcers and squamous cell carcinoma: a large-scale epidemiological study." *Br J Dermatol* 133(4): 571-574.
- Baldwin, Z. K., A. J. Comerota, et al. (2004). "Catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis." *Vasc Endovascular Surg* 38(1): 1-9.
- Barbour, L. A. and J. Pickard (1995). "Controversies in thromboembolic disease during pregnancy: a critical review." *Obstet Gynecol* 86(4 Pt 1): 621-633.
- Barritt, D. W. and S. C. Jordan (1960). "Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial." *Lancet* 1(7138): 1309-1312.
- Bates, S. M. and J. S. Ginsberg (2001). "Pregnancy and deep vein thrombosis." *Semin Vasc Med* 1(1): 97-104.

- Bates, S. M. and J. S. Ginsberg (2002). "How we manage venous thromboembolism during pregnancy." *Blood* 100(10): 3470-3478.
- Bates, S. M., I. A. Greer, et al. (2008). "Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." *Chest* 133(6 Suppl): 844S-886S.
- Berg, C. J., H. K. Atrash, et al. (1996). "Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990." *Obstet Gynecol* 88(2): 161-167.
- Bergqvist, A., D. Bergqvist, et al. (1983). "Deep vein thrombosis during pregnancy. A prospective study." *Acta Obstet Gynecol Scand* 62(5): 443-448.
- Bergqvist, A., D. Bergqvist, et al. (1990). "Late symptoms after pregnancy-related deep vein thrombosis." *Br J Obstet Gynaecol* 97(4): 338-341.
- Bergqvist, D., A. Bergqvist, et al. (1992). Long-term outcome of patients with venous thromboembolism during pregnancy. In: Greer IA, Turpie AGG, Forbes CD (eds) *Haemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynaecology*, Chapman and Hall, London, pp 349-359.
- Bergqvist, D. and U. Hedner (1983). "Pregnancy and venous thrombo-embolism." *Acta Obstet Gynecol Scand* 62(5): 449-453.
- Bertina, R. M., B. P. Koeleman, et al. (1994). "Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C." *Nature* 369(6475): 64-67.
- Blaeser-Kiel, G. (2009). "[Myofacial or neuropathic pain? Differential diagnosis with relatively little investment]." *MMW Fortschr Med* 151(39): 20.
- Blattler, W., G. Heller, et al. (2004). "Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis." *J Vasc Surg* 40(4): 620-625.
- Bokarewa, M. I., K. Bremme, et al. (1996). "Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy." *Br J Haematol* 92(2): 473-478.
- Bova, C., V. Rossi, et al. (2004). "Incidence of post-thrombotic syndrome in patients with previous pulmonary embolism. A retrospective cohort study." *Thromb Haemost* 92(5): 993-996.
- Brandjes, D. P., H. R. Buller, et al. (1997). "Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis." *Lancet* 349(9054): 759-762.
- Bremme, K. A. (2003). "Haemostatic changes in pregnancy." *Best Pract Res Clin Haematol* 16(2): 153-168.
- Brill-Edwards, P., J. S. Ginsberg, et al. (2000). "Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group." *N Engl J Med* 343(20): 1439-1444.
- Buller, H. R., G. Agnelli, et al. (2004). "Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." *Chest* 126(3 Suppl): 401S-428S.
- Burnand, K. G., T. F. O'Donnell, Jr., et al. (1977). "The relative importance of incompetent communicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers." *Surgery* 82(1): 9-14.
- Butenas, S., C. van't Veer, et al. (1999). "'Normal' thrombin generation." *Blood* 94(7): 2169-2178.
- Cadroy, Y., H. Grandjean, et al. (1993). "Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia." *Br J Obstet Gynaecol* 100(5): 416-420.
- Cannegieter, S. C., C. J. Doggen, et al. (2006). "Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study)." *PLoS Med* 3(8): e307.

- Capitao, L. M., J. D. Menezes, et al. (1993). "[A multivariate analysis of the factors associated with the severity of chronic venous insufficiency]." *Acta Med Port* 6(11): 501-506.
- Carpentier, P. and P. Priollet (1994). "[Epidemiology of chronic venous insufficiency]." *Presse Med* 23(5): 197-201.
- Carr, M. H., C. V. Towers, et al. (1997). "Prolonged bedrest during pregnancy: does the risk of deep vein thrombosis warrant the use of routine heparin prophylaxis?" *J Matern Fetal Med* 6(5): 264-267.
- Cattaneo, M. (2006). "Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism." *Semin Thromb Hemost* 32(7): 716-723.
- CEMACH 2000-02 RCOG Press 2004; www.slidefinder.net/0/070607_CEMACH/4299503.
- Cerneca, F., G. Ricci, et al. (1997). "Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 73(1): 31-36.
- Chan, W. S., S. Chunilal, et al. (2007). "A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy." *Ann Intern Med* 147(3): 165-170.
- Chan, W. S., F. A. Spencer, et al. (2010). "Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy." *CMAJ* 182(7): 657-660.
- Chang, J., L. D. Elam-Evans, et al. (2003). "Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999." *MMWR Surveill Summ* 52(2): 1-8.
- Clark, P., J. Brennand, et al. (1998). "Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy." *Thromb Haemost* 79(6): 1166-1170.
- Cockett, F. B. and M. L. Thomas (1965). "The iliac compression syndrome." *Br J Surg* 52(10): 816-821.
- Cockett, F. B., M. L. Thomas, et al. (1967). "Iliac vein compression.--Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome." *Br Med J* 2(5543): 14-19.
- Cogo, A., A. W. Lensing, et al. (1993). "Comparison of real-time B-mode ultrasonography and Doppler ultrasound with contrast venography in the diagnosis of venous thrombosis in symptomatic outpatients." *Thromb Haemost* 70(3): 404-407.
- Cogo, A., A. W. Lensing, et al. (1993). "Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound." *Arch Intern Med* 153(24): 2777-2780.
- Combemale, P., M. Bousquet, et al. (2007). "Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases." *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21(7): 935-941.
- Comerota, A. J. (2002). "Quality-of-life improvement using thrombolytic therapy for iliofemoral deep venous thrombosis." *Rev Cardiovasc Med* 3 Suppl 2: S61-67.
- Comp, P. C. and C. T. Esmon (1984). "Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S." *N Engl J Med* 311(24): 1525-1528.
- Conard, J., M. H. Horellou, et al. (1990). "Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women." *Thromb Haemost* 63(2): 319-320.
- Criqui, M., J. Denenberg, et al. (2007). *Epidemiology of Chronic Oeripheral Venous Disease*. In: Bergan JJ (Editor). *The Vein Book*. Elsevier Academic Press; 2007. pp. 27-37.
- Cumming, A. M., S. Keeney, et al. (1997). "The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a U.K. anticoagulant clinic population." *Br J Haematol* 98(2): 353-355.
- Cushman, M. (2007). "Epidemiology and risk factors for venous thrombosis." *Semin Hematol* 44(2): 62-69.
- Cushman, M., A. W. Tsai, et al. (2004). "Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology." *Am J Med* 117(1): 19-25.

- Dörrler, J., R. von Hugo, et al. (1988). "Konservative und chirurgische Therapie der tiefen Beinvenenthrombose in der Schwangerschaft und post partum." *Vasa [Suppl]* 23: 92-93.
- Dahlback, B., M. Carlsson, et al. (1993). "Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C." *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(3): 1004-1008.
- Dahlman, T. C. (1993). "Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin." *Am J Obstet Gynecol* 168(4): 1265-1270.
- Danilenko-Dixon, D. R., J. A. Heit, et al. (2001). "Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study." *Am J Obstet Gynecol* 184(2): 104-110.
- Davis, D. D. (1823). "An Essay on the Proximate Cause of the Disease called Phlegmasia Dolens." *Med Chir Trans* 12(Pt 2): 419-572 417.
- De Stefano, V., G. Leone, et al. (1994). "Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S." *Thromb Haemost* 71(6): 799-800.
- De Stefano, V., I. Martinelli, et al. (2006). "The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis." *Br J Haematol* 135(3): 386-391.
- De Swiet, M. (1993). "Thromboembolic disease." *Current Obstet Med* 2: 163/182.
- De Swiet, M. (2003). "Maternal mortality, a vindication of obstetric medicine." *J Obstet Gynaecol* 23(5): 535-539.
- de Valois, J. C., C. C. van Schaik, et al. (1990). "Contrast venography: from gold standard to 'golden backup' in clinically suspected deep vein thrombosis." *Eur J Radiol* 11(2): 131-137.
- Dempfle, C. E. (2004). "Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo." *N Engl J Med* 350(18): 1914-1915.
- den Heijer, M., T. Koster, et al. (1996). "Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis." *N Engl J Med* 334(12): 759-762.
- den Heijer, M., H. P. Willems, et al. (2007). "Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial." *Blood* 109(1): 139-144.
- Diehm, C., F. Stammeler, et al. (1997). "Die tiefe Venenthrombose." *Deutsches Ärzteblatt* 94(6): 37.
- Dilley, A., H. Austin, et al. (1998). "Relation of three genetic traits to venous thrombosis in an African-American population." *Am J Epidemiol* 147(1): 30-35.
- Dizon-Townson, D. S., L. M. Nelson, et al. (1997). "The incidence of the factor V Leiden mutation in an obstetric population and its relationship to deep vein thrombosis." *Am J Obstet Gynecol* 176(4): 883-886.
- Dowling, N. F., H. Austin, et al. (2003). "The epidemiology of venous thromboembolism in Caucasians and African-Americans: the GATE Study." *J Thromb Haemost* 1(1): 80-87.
- Dresang, L. T., P. Fontaine, et al. (2008). "Venous thromboembolism during pregnancy." *Am Fam Physician* 77(12): 1709-1716.
- Egeberg, O. (1965). "INHERITED ANTITHROMBIN DEFICIENCY CAUSING THROMBOPHILIA." *Thromb Diath Haemorrh* 13: 516-530.
- Eichinger, S. (2009). "Diagnostic issues of VTE in pregnancy." *Thromb Res* 123 Suppl 2: S38-40.
- Eichinger, S., A. Stumpflen, et al. (1998). "Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism." *Thromb Haemost* 80(4): 566-569.

- Eklöf, B. (2007). Classifying Venous disease. In: Bergan JJ (Editor). *The Vein Book.*, Elsevier Academic Press. ISBN-10: 0123695155; ISBN-13: 978-012369515. pp 111-117.
- Eklof, B. (2000). "Arteriovenous fistulas as an adjunct to venous surgery." *Semin Vasc Surg* 13(1): 20-26.
- Elias, A., L. Mallard, et al. (2003). "A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs." *Thromb Haemost* 89(2): 221-227.
- Emmerich, J., F. R. Rosendaal, et al. (2001). "Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism--pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism." *Thromb Haemost* 86(3): 809-816.
- Fattorini, A., L. Crippa, et al. (2002). "Risk of deep vein thrombosis recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed during oral anticoagulation." *Thromb Haemost* 88(1): 162-163.
- Flessa, H. C., A. B. Kapstrom, et al. (1965). "Placental transport of heparin." *Am J Obstet Gynecol* 93(4): 570-573.
- Fletcher, J. P. and P. Batiste (1997). "Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery." *Int Angiol* 16(1): 65-68.
- Fogarty, T. J., J. A. Wood, et al. (1969). "Management of iliofemoral venous thrombosis in the antepartum state." *Surg Gynecol Obstet* 128(3): 546-550.
- Folsom, A. R. (2007). "Update on factor V Leiden association with venous thromboembolism in the LITE Study." *Blood* 109(3): 1336-1337.
- Folsom, A. R., M. Cushman, et al. (2002). "A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors." *Blood* 99(8): 2720-2725.
- Folsom, A. R., M. Cushman, et al. (2002). "Prospective study of the G20210A polymorphism in the prothrombin gene, plasma prothrombin concentration, and incidence of venous thromboembolism." *Am J Hematol* 71(4): 285-290.
- Franks, A. L., H. K. Atrash, et al. (1990). "Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85." *Am J Public Health* 80(6): 720-722.
- Frede, T. E. and B. N. Ruthberg (1988). "Sonographic demonstration of iliac venous thrombosis in the maternity patient." *J Ultrasound Med* 7(1): 33-37.
- Friederich, P. W., B. J. Sanson, et al. (1996). "Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis." *Ann Intern Med* 125(12): 955-960.
- Frosst, P., H. J. Blom, et al. (1995). "A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase." *Nat Genet* 10(1): 111-113.
- Fruhworth, J., S. Gutschi, et al. (1997). "[Results of surgical treatment of pregnancy-associated pelvic vein thrombosis]." *Z Geburtshilfe Neonatol* 201(3): 91-94.
- Gabriel, F., M. Labios, et al. (2004). "Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis." *Thromb Haemost* 92(2): 328-336.
- Gallenkemper, G., B.-J. Bulling, et al. (2000). "Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Chronischen Venösen Insuffizienz (CVI) -- Aktualisierte Fassung." *Phlebologie Vol.* 29(4 2000 (76-113)): 102-105.
- Geersing, G. J., K. J. Janssen, et al. (2009). "Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis." *BMJ* 339: b2990.
- Geerts, W. H., G. F. Pineo, et al. (2004). "Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy." *Chest* 126(3 Suppl): 338S-400S.

- Gerhardt, A., R. E. Scharf, et al. (2000). "Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium." *N Engl J Med* 342(6): 374-380.
- Gerhardt, A., R. E. Scharf, et al. (2003). "Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium." *Thromb Haemost* 90(1): 77-85.
- Gharavi, A. E. and S. S. Pierangeli (1998). "Origin of antiphospholipid antibodies: induction of aPL by viral peptides." *Lupus* 7 Suppl 2: S52-54.
- Gharavi, A. E., L. R. Sammaritano, et al. (1994). "Characteristics of human immunodeficiency virus and chlorpromazine induced antiphospholipid antibodies: effect of beta 2 glycoprotein I on binding to phospholipid." *J Rheumatol* 21(1): 94-99.
- Gherman, R. B., T. M. Goodwin, et al. (1999). "Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy." *Obstet Gynecol* 94(5 Pt 1): 730-734.
- Gibson, P. S. and R. Powrie (2009). "Anticoagulants and pregnancy: when are they safe?" *Cleve Clin J Med* 76(2): 113-127.
- Ginsberg, J. S. (1996). "Management of venous thromboembolism." *N Engl J Med* 335(24): 1816-1828.
- Ginsberg, J. S. and S. M. Bates (2003). "Management of venous thromboembolism during pregnancy." *J Thromb Haemost* 1(7): 1435-1442.
- Ginsberg, J. S., P. Brill-Edwards, et al. (1992). "Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation." *Thromb Haemost* 67(5): 519-520.
- Ginsberg, J. S., P. Brill-Edwards, et al. (1992). "Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study." *Blood* 80(4): 975-980.
- Ginsberg, J. S., J. Hirsh, et al. (1989). "Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy." *Thromb Haemost* 61(2): 197-203.
- Ginsberg, J. S., P. S. Wells, et al. (1995). "Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism." *Blood* 86(10): 3685-3691.
- Goerke, K. and J. Braun (2008). "Klinikleitfaden Gynäkologie." *Geburtshilfe*: 2008: 842.
- Goldhaber, S. Z. and V. F. Tapson (2004). "A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis." *Am J Cardiol* 93(2): 259-262.
- Gonzales-Fajardo JA, Martin-Pedrosa M, et al. (2008). "Effect of the antikoagulant therapy in the incidence of post-thrombic syndrome and recurrent thromboembolism: Comparative study of enoxaparin versus coumarin." *J Vasc Surg* 48: 953-959.
- Goodacre, S., F. Sampson, et al. (2005). "Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis." *BMC Med Imaging* 5: 6.
- Goodacre, S., A. J. Sutton, et al. (2005). "Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis." *Ann Intern Med* 143(2): 129-139.
- Goodman, L. R., H. D. Sostman, et al. (2009). "CT venography: a necessary adjunct to CT pulmonary angiography or a waste of time, money, and radiation?" *Radiology* 250(2): 327-330.
- Gordon, M. (2002). "Maternal physiology in pregnancy." In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, eds. *Normal and Problem Pregnancies*. IV ed. NYC: Churchill Livingstone:: 63-92.
- Grandone, E., M. Margaglione, et al. (1998). "Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations." *Am J Obstet Gynecol* 179(5): 1324-1328.
- Greer, I. (1994). *Haemostasis and thrombosis in pregnancy*. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (eds) *Haemostasis and thrombosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp 987-1015.

- Greer, I. A. (1997). "Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thrombo-embolism in obstetrics and gynaecology." *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 11(3): 403-430.
- Greer, I. A. (1999). "Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues." *Lancet* 353(9160): 1258-1265.
- Greer, I. A. (2000). "The challenge of thrombophilia in maternal-fetal medicine." *N Engl J Med* 342(6): 424-425.
- Greer, I. A. (June 2003). "Prevention of venous thromboembolism in pregnancy." *Best Practice & Research Clinical Haematology Elsevier*; Volume 16, Issue 2: 261-278.
- Greer, I. A. and C. Nelson-Piercy (2005). "Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy." *Blood* 106(2): 401-407.
- Gregg, J. P., A. J. Yamane, et al. (1997). "Prevalence of the factor V-Leiden mutation in four distinct American ethnic populations." *Am J Med Genet* 73(3): 334-336.
- Griffin, J. H., B. Evatt, et al. (1981). "Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease." *J Clin Invest* 68(5): 1370-1373.
- Guex, J. J. (1994). "[Physiopathology of post-thrombotic syndrome. Update 1994]." *J Mal Vasc* 19(1): 12-16.
- Habscheid, W., M. Hohmann, et al. (1990). "Real-time ultrasound in the diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremity." *Angiology* 41(8): 599-608.
- Hach-Wunderle, V. (2005). "Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie." für die Deutsche Gesellschaft für Angiologie- Gesellschaft für Gefäßmedizin. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002.
- Hach-Wunderle, V. and e. al.; (01/2005). "Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie." Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin und weitere AWMF-Mitgliedsgesellschaften;.
- Hach, W. (1989). "[Evaluation and management of post-thrombotic syndrome]." *Herz* 14(5): 287-297.
- Haenen, J. H., M. C. Janssen, et al. (2002). "The development of postthrombotic syndrome in relationship to venous reflux and calf muscle pump dysfunction at 2 years after the onset of deep venous thrombosis." *J Vasc Surg* 35(6): 1184-1189.
- Hallak, M., J. Senderowicz, et al. (1997). "Activated protein C resistance (factor V Leiden) associated with thrombosis in pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 176(4): 889-893.
- Harenberg, J., D. Schneider, et al. (1993). "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* 23(6): 314-320.
- Heilmann L, Rath W, et al. (2001). Die Anwendung von niedermolekularen Heparinen in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe Frauenheilkund* 2001. 61: 355-63.
- Heilmann, L., W. Rath, et al. (2002). "Niedermolekulare Heparine in der Schwangerschaft." *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99:A424-A432. .
- Heinrich, F. (2000). "Venenthrombosen und Lungenembolien in der Schwangerschaft und im Wochenbett." *Med Welt* 51(Suppl. 1): 1-32.
- Heit, J. A. (2008). "The epidemiology of venous thromboembolism in the community." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28(3): 370-372.
- Heit, J. A., C. E. Kobbervig, et al. (2005). "Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study." *Ann Intern Med* 143(10): 697-706.
- Heit, J. A., D. N. Mohr, et al. (2000). "Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study." *Arch Intern Med* 160(6): 761-768.
- Hellgren, M., P. J. Svensson, et al. (1995). "Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives." *Am J Obstet Gynecol* 173(1): 210-213.

- Hillarp, A., B. Zoller, et al. (1997). "The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep venous thrombosis." *Thromb Haemost* 78(3): 990-992.
- Hirsch, D. R., K. M. Mikkola, et al. (1996). "Pulmonary embolism and deep venous thrombosis during pregnancy or oral contraceptive use: prevalence of factor V Leiden." *Am Heart J* 131(6): 1145-1148.
- Hirsh, J., S. S. Anand, et al. (2001). "AHA Scientific Statement: Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21(7): E9-9.
- Hoftman, N. (2009). "Venous thromboembolic disease and pregnancy." *N Engl J Med* 360(6): 639; author reply 639-640.
- Huisman, M. V., H. R. Buller, et al. (1989). "Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis." *Chest* 95(3): 498-502.
- Hull, R. D., G. E. Raskob, et al. (1990). "Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings." *Ann Intern Med* 112(9): 663-667.
- Ikard, R. W., K. Ueland, et al. (1971). "Lower limb venous dynamics in pregnant women." *Surg Gynecol Obstet* 132(3): 483-488.
- Jacobsen, A. F., F. E. Skjeldestad, et al. (2008). "Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study." *Am J Obstet Gynecol* 198(2): 233 e231-237.
- James, A. H. (2009). "Pregnancy-associated thrombosis." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 277-285.
- James, A. H. (2009). "Venous thromboembolism in pregnancy." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29(3): 326-331.
- James, A. H., C. D. Bushnell, et al. (2005). "Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium." *Obstet Gynecol* 106(3): 509-516.
- James, A. H., M. G. Jamison, et al. (2006). "Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality." *Am J Obstet Gynecol* 194(5): 1311-1315.
- James, A. H., V. F. Tapson, et al. (2005). "Thrombosis during pregnancy and the postpartum period." *Am J Obstet Gynecol* 193(1): 216-219.
- Johnson, B. F., R. A. Manzo, et al. (1995). "Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up." *J Vasc Surg* 21(2): 307-312; discussion 313.
- Jun, Z. J., T. Ping, et al. (2006). "Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism." *Clin Lab Haematol* 28(2): 111-116.
- Junger, M., U. Hahn, et al. (1994). "[Significance of cutaneous microangiopathy for the pathogenesis of dermatitis in venous congestion due to chronic venous insufficiency]." *Wien Med Wochenschr* 144(10-11): 206-210.
- Kahn, S. R., S. Desmarais, et al. (2006). "Comparison of the Villalta and Ginsberg clinical scales to diagnose the post-thrombotic syndrome: correlation with patient-reported disease burden and venous valvular reflux." *J Thromb Haemost* 4(4): 907-908.
- Kahn, S. R., T. Ducruet, et al. (2005). "Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis." *Arch Intern Med* 165(10): 1173-1178.
- Kahn, S. R. and J. S. Ginsberg (2002). "The post-thrombotic syndrome: current knowledge, controversies, and directions for future research." *Blood Rev* 16(3): 155-165.
- Kahn, S. R. and J. S. Ginsberg (2004). "Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome." *Arch Intern Med* 164(1): 17-26.

- Kahn, S. R., A. Hirsch, et al. (2002). "Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis." *Arch Intern Med* 162(10): 1144-1148.
- Kahn, S. R., C. Kearon, et al. (2005). "Predictors of the post-thrombotic syndrome during long-term treatment of proximal deep vein thrombosis." *J Thromb Haemost* 3(4): 718-723.
- Kahn, S. R., H. Shbaklo, et al. (2008). "Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis." *J Thromb Haemost* 6(7): 1105-1112.
- Kahn, S. R., I. Shrier, et al. (2008). "Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis." *Ann Intern Med* 149(10): 698-707.
- Kearon, C. (2003). "Natural history of venous thromboembolism." *Circulation* 107(23 Suppl 1): I22-30.
- Kearon, C., J. S. Ginsberg, et al. (2003). "Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism." *N Engl J Med* 349(7): 631-639.
- Kearon, C., J. A. Julian, et al. (1998). "Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative." *Ann Intern Med* 128(8): 663-677.
- Kerr, M. G., D. B. Scott, et al. (1964). "STUDIES OF THE INFERIOR VENA CAVA IN LATE PREGNANCY." *Br Med J* 1(5382): 532-533.
- Kerr, T. M., J. J. Cranley, et al. (1990). "Analysis of 1084 consecutive lower extremities involved with acute venous thrombosis diagnosed by duplex scanning." *Surgery* 108(3): 520-527.
- Khamashta, M. A., M. J. Cuadrado, et al. (1995). "The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome." *N Engl J Med* 332(15): 993-997.
- Kierkegaard, A. (1983). "Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy." *Acta Obstet Gynecol Scand* 62(3): 239-243.
- Kierkegaard, A. (1985). "Deep vein thrombosis and the oestrogen content in oral contraceptives. An epidemiological analysis." *Contraception* 31(1): 29-41.
- Kierkegaard, A. (1985). "Side and site of deep vein thrombosis in women using oral contraceptives." *Acta Obstet Gynecol Scand* 64(5): 399-402.
- Kjellberg, U., N. E. Andersson, et al. (1999). "APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium." *Thromb Haemost* 81(4): 527-531.
- Kluijtmans, L. A., M. den Heijer, et al. (1998). "Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis." *Thromb Haemost* 79(2): 254-258.
- Kniemeyer, H. W., R. Merckle, et al. (1990). "[Surgical therapy of acute and embolizing deep venous thrombosis--indication, technical principle, results]." *Klin Wochenschr* 68(24): 1208-1216.
- Kniemeyer, H. W. and W. Sandmann (1990). "[Surgical treatment of deep venous thrombosis in pregnancy and the puerperium]." *Gynakologe* 23(2): 91-96.
- Kolbach, D. N., H. A. Neumann, et al. (2005). "Definition of the post-thrombotic syndrome, differences between existing classifications." *Eur J Vasc Endovasc Surg* 30(4): 404-414.
- Koster, T., F. R. Rosendaal, et al. (1995). "Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study)." *Blood* 85(10): 2756-2761.
- Kovacevich, G. J., S. A. Gaich, et al. (2000). "The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes." *Am J Obstet Gynecol* 182(5): 1089-1092.
- Kyrle, P. A. and S. Eichinger (2005). "Deep vein thrombosis." *Lancet* 365(9465): 1163-1174.

- Labropoulos, N., T. Waggoner, et al. (2008). "The effect of venous thrombus location and extent on the development of post-thrombotic signs and symptoms." *J Vasc Surg* 48(2): 407-412.
- Lagrange, F., J. L. Brun, et al. (2002). "Fondaparinux sodium does not cross the placental barrier: study using the in-vitro human dually perfused cotyledon model." *Clin Pharmacokinet* 41 Suppl 2: 47-49.
- Largiader, J., W. Blattler, et al. (2002). "Therapeutic concept for acute leg and pelvic venous thrombosis." *Acta Chir Belg* 102(5): 356-361.
- Larsen, T. B., H. T. Sorensen, et al. (2007). "Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study." *Thromb Res* 120(4): 505-509.
- Lee, R. V. (2003). "What maternal mortality statistics tell us: high-risk pregnancy, a consequence of medical progress." *J Obstet Gynaecol* 23(5): 532-534.
- Lee, R. V., L. E. McComb, et al. (1990). "Pregnant patients, painful legs: the obstetrician's dilemma." *Obstet Gynecol Surv* 45(5): 290-298.
- Lensing, A. W., M. M. Levi, et al. (1990). "Diagnosis of deep-vein thrombosis using an objective Doppler method." *Ann Intern Med* 113(1): 9-13.
- Lensing, A. W., P. Prandoni, et al. (1989). "Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography." *N Engl J Med* 320(6): 342-345.
- Lepercq, J., J. Conard, et al. (2001). "Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies." *BJOG* 108(11): 1134-1140.
- Leroyer, C., B. Mercier, et al. (1998). "Prevalence of 20210 A allele of the prothrombin gene in venous thromboembolism patients." *Thromb Haemost* 80(1): 49-51.
- Levine, M. N., M. Gent, et al. (1996). "Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery." *Arch Intern Med* 156(8): 851-856.
- Lindhagen, A., A. Bergqvist, et al. (1986). "Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy." *Br J Obstet Gynaecol* 93(4): 348-352.
- Lindhoff-Last, E., C. Sohn, et al. (2000). "[Current management of thromboembolism in pregnancy and puerperium]." *Zentralbl Gynakol* 122(1): 4-17.
- Lindoff, C., I. Lecander, et al. (1993). "Fibrinolytic components in individual consecutive plasma samples during normal pregnancy." *Fibrinolysis* 7(3): 190-194.
- Lindqvist, P., B. Dahlback, et al. (1999). "Thrombotic risk during pregnancy: a population study." *Obstet Gynecol* 94(4): 595-599.
- Lockwood, C., Ed. (2007). Overview of prevention of venous thrombosis in pregnant and postpartum women. . In: Rose BD, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2007. .
- Long, A. A., J. S. Ginsberg, et al. (1991). "The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study." *Thromb Haemost* 66(5): 520-524.
- Love, P. E. and S. A. Santoro (1990). "Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance." *Ann Intern Med* 112(9): 682-698.
- Lowe, G. D. (2003). "Virchow's triad revisited: abnormal flow." *Pathophysiol Haemost Thromb* 33(5-6): 455-457.
- Ludwig, H. (1973). "Results of streptokinase therapie in deep venous thrombosis during pregnancy." *Postgrad Med J*((Suppl):65-7).
- Ludwig, M., U. Kania, et al. (1998). *Angiologie in Klinik und Praxis*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

- Lutsey, P. L., M. Cushman, et al. (2006). "Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study." *J Thromb Haemost* 4(12): 2629-2635.
- Müller-Nordhorn, J. and S. Willich *Komplikation und Spätfolgen*. Sylvis Haas(Hrsg.) *Prävention von Thrombosen und Embolien in der Innern Medizin- Möglichkeiten und Vorzüge von niedermolekularen Heparinen.*, Springer-Verlag 2005 1. Auflage; Kapitel 4: pp.20-21.
- MacDonald, A. (1878). "The Bearings of chronic disease of the heart upon pregnancy, parturition, and childbed." London: J & A Churchill: 43-61.
- Macklon, N. S. and I. A. Greer (1996). "Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience." *Scott Med J* 41(3): 83-86.
- Macklon, N. S. and I. A. Greer (1997). "The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study." *Br J Obstet Gynaecol* 104(2): 198-200.
- Macklon, N. S., I. A. Greer, et al. (1997). "An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy." *Br J Obstet Gynaecol* 104(2): 191-197.
- Margaglione, M., G. D'Andrea, et al. (1998). "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* 79(5): 907-911.
- Margolis, D. J., W. Bilker, et al. (2002). "Venous leg ulcer: incidence and prevalence in the elderly." *J Am Acad Dermatol* 46(3): 381-386.
- Marik, P. E. and L. A. Plante (2008). "Venous thromboembolic disease and pregnancy." *N Engl J Med* 359(19): 2025-2033.
- Martinelli, I., V. De Stefano, et al. (2002). "Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium." *Thromb Haemost* 87(5): 791-795.
- Mateo, J., A. Oliver, et al. (1997). "Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study)." *Thromb Haemost* 77(3): 444-451.
- May R and T. J. (1956). "Ein Gefäßsporn in der V. iliaca comm. sin. Als Ursache der überwiegend linksseitigen Beckenvenenthrombose." *Z. Kreisl* 45: 912-922.
- Mayer, W., W. Jochmann, et al. (1994). "[Varicose ulcer: healing in conservative therapy. A prospective study]." *Wien Med Wochenschr* 144(10-11): 250-252.
- McColl, M. D., J. Ellison, et al. (2000). "Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism." *Br J Haematol* 108(2): 272-274.
- McColl, M. D., J. Ellison, et al. (2000). "Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy." *BJOG* 107(4): 565-569.
- McColl, M. D., J. E. Ramsay, et al. (1997). "Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism." *Thromb Haemost* 78(4): 1183-1188.
- McColl, M. D., I. D. Walker, et al. (1999). "The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy." *Br J Obstet Gynaecol* 106(8): 756-766.
- McRae, S., H. Tran, et al. (2006). "Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis." *Lancet* 368(9533): 371-378.
- Medcalf, R. L. and S. J. Stasinopoulos (2005). "The undecided serpin. The ins and outs of plasminogen activator inhibitor type 2." *FEBS J* 272(19): 4858-4867.
- Meissner, M. H., B. K. Zierler, et al. (2002). "Coagulation, fibrinolysis, and recanalization after acute deep venous thrombosis." *J Vasc Surg* 35(2): 278-285.

- Menawat, S. S., P. Gloviczki, et al. (1996). "Effect of a femoral arteriovenous fistula on lower extremity venous hemodynamics after femorocaval reconstruction." *J Vasc Surg* 24(5): 793-799.
- Metcalfe, J. and K. Ueland (1974). "Maternal cardiovascular adjustments to pregnancy." *Prog Cardiovasc Dis* 16(4): 363-374.
- Middeldorp, S., E. J. Libourel, et al. (2001). "The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden." *Br J Haematol* 113(2): 553-555.
- Moffatt, C. J., P. J. Franks, et al. (2004). "Prevalence of leg ulceration in a London population." *QJM* 97(7): 431-437.
- Mogensen, K., L. Skibsted, et al. (1989). "Thrombectomy of acute iliofemoral venous thrombosis during pregnancy." *Surg Gynecol Obstet* 169(1): 50-54.
- Morse, M. (2004). "Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis." *J Thromb Haemost* 2(7): 1202-1204.
- Nelson-Piercy, C. (1997). "Hazards of heparin: allergy, heparin-induced thrombocytopenia and osteoporosis." *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 11(3): 489-509.
- Nelson-Piercy, C. (2004) "Thromboprophylaxis during pregnancy, labor and after vaginal delivery."
http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Thromboprophylaxis_no037.pdf.
Accessed February 23, 2008.
- Nelzen, O. (2007). Epidemiology of venous ulcers. In: Bergan JJ, Shortell CK (eds.). *Venous Ulcers*. Burlington, San Diego, London, Elsevier Academic Press, 2007 1st ed. ISBN-13: 978-0-12-373565-2/ ISBN-10: 0-12-373565-3. pp 27-41.
- Nettelbladt, E. and T. Wuppermann (1991). "Klinische Untersuchungen der tiefen Beinvenenthrombose; in Wuppermann T, Richter A, (eds):Thrombose und Thrombosefolgen." Konstanz: Schnetztor.
- Nicolaides, A. N. (2000). "Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997)." *Circulation* 102(20): E126-163.
- Nicolaides, A. N., C. Allegra, et al. (2008). "Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence." *Int Angiol* 27(1): 1-59.
- NIH Consensus Development (1986). "Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. ." *JAMA* 256(6): 744-749.
- Nijkeuter, M., J. S. Ginsberg, et al. (2006). "Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review." *J Thromb Haemost* 4(3): 496-500.
- O'Donnell, M. J., S. McRae, et al. (2008). "Evaluation of a venous-return assist device to treat severe post-thrombotic syndrome (VENOPTS). A randomized controlled trial." *Thromb Haemost* 99(3): 623-629.
- Office of Health, I. D. a. N., Bureau for Global Health (2007). *Postpartum Hemorrhage: Prevention of Postpartum Hemorrhage Initiative*, .
- Ouriel K, Green RM, et al. (2000). "Die Anatomie der tiefen Venenthrombose der unteren Extremität." *J Surg Vasc* 31: 895-900.
- Pabinger, I., H. Grafenhofer, et al. (2005). "Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis." *J Thromb Haemost* 3(5): 949-954.
- Pabinger, I., H. Grafenhofer, et al. (2002). "Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism." *Blood* 100(3): 1060-1062.
- Pabinger, I., L. Nemes, et al. (2000). "Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden." *Hematol J* 1(1): 37-41.

- Pabinger, I. and B. Schneider (1996). "Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors." *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16(6): 742-748.
- Palareti, G., C. Legnani, et al. (2002). "Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped." *Thromb Haemost* 87(1): 7-12.
- Partsch, H. (1985). "Pathogenesis of the venous leg ulcer." *Hautarzt* 36(4): 196-202.
- Partsch, H. and W. Blattler (2000). "Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin." *J Vasc Surg* 32(5): 861-869.
- Passman, M. A., M. A. Farber, et al. (2000). "Prospective screening for postoperative deep venous thrombosis in patients undergoing infrainguinal revascularization." *J Vasc Surg* 32(4): 669-675.
- Peter, J. B. (2006). "Antiphospholipid Syndrome." Specialty Laboratories. Accessed 27 September 2006.
- Pillny, M., W. Sandmann, et al. (2003). "Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: indications for and results of thrombectomy." *J Vasc Surg* 37(3): 528-532.
- Plate, G., B. Eklof, et al. (1997). "Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study." *Eur J Vasc Endovasc Surg* 14(5): 367-374.
- Polak, J. F. and D. L. Wilkinson (1991). "Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy." *Am J Obstet Gynecol* 165(3): 625-629.
- Pomp, E. R., A. M. Lenselink, et al. (2008). "Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study." *J Thromb Haemost* 6(4): 632-637.
- Poort, S. R., F. R. Rosendaal, et al. (1996). "A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis." *Blood* 88(10): 3698-3703.
- Porter, J. M. and G. L. Moneta (1995). "Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease." *J Vasc Surg* 21(4): 635-645.
- Prandoni, P., M. Frulla, et al. (2005). "Vein abnormalities and the post-thrombotic syndrome." *J Thromb Haemost* 3(2): 401-402.
- Prandoni, P., A. W. Lensing, et al. (1996). "The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis." *Ann Intern Med* 125(1): 1-7.
- Prandoni, P., A. W. Lensing, et al. (2002). "Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism." *Ann Intern Med* 137(12): 955-960.
- Prandoni, P., A. W. Lensing, et al. (2004). "Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial." *Ann Intern Med* 141(4): 249-256.
- Prisco, D. and E. Grifoni (2009). "The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism." *Semin Thromb Hemost* 35(1): 50-59.
- Rabe, E. (1994). *Grundlagen der Phlebologie*. Bonn, Karger.
- Rabe, E. and e. al. (2008). "Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum." *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie AWMF-Leitlinien-Register, Nr. 037/009;: 08/2008*.
- Rabe, E., F. Pannier-Fischer, et al. (2003). "Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. ." *Phlebologie* 32: 1-14.

- Rao, A. K., U. Chitkara, et al. (2005). "Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report." *Hum Reprod* 20(12): 3307-3312.
- Rasmussen, A., K. Mogensen, et al. (1990). "[Acute iliofemoral venous thrombosis. 26 cases treated with thrombectomy, temporary arteriovenous fistula and anticoagulants]." *Ugeskr Laeger* 152(40): 2928-2930.
- Rath, W. and L. Heilmann (2002). "[Thrombophilic risk factors and complications during pregnancy - Expectations and reality]." *Z Geburtshilfe Neonatol* 206(2): 45-47.
- Ray, J. G. and W. S. Chan (1999). "Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation." *Obstet Gynecol Surv* 54(4): 265-271.
- RCN Institute (1998). "Clinical practice guidelines: the management of patients with venous leg ulcers. ISBN 1-873853-78-5 Reorder No: 000987".
- Reich-Schupke, S., P. Altmeyer, et al. (2010). "What do we know of post-thrombotic syndrome? Current status of post-thrombotic syndrome in adults." *J Dtsch Dermatol Ges* 8(2): 81-87.
- Ridker, P. M., J. P. Miletich, et al. (1997). "Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening." *JAMA* 277(16): 1305-1307.
- Ridker, P. M., J. P. Miletich, et al. (1995). "Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism." *Circulation* 92(10): 2800-2802.
- Riess, H., K. Koppenhagen, et al. (2003). "Fixed-dose, body weight-independent subcutaneous low molecular weight heparin Certoparin compared with adjusted-dose intravenous unfractionated heparin in patients with proximal deep venous thrombosis." *Thromb Haemost* 90(2): 252-259.
- Robertson, L., O. Wu, et al. (2006). "Thrombophilia in pregnancy: a systematic review." *Br J Haematol* 132(2): 171-196.
- Robson, M. C., D. M. Cooper, et al. (2006). "Guidelines for the treatment of venous ulcers." *Wound Repair Regen* 14(6): 649-662.
- Rodger, M. A., S. R. Kahn, et al. (2008). "Inter-observer reliability of measures to assess the post-thrombotic syndrome." *Thromb Haemost* 100(1): 164-166.
- Rosendaal, F. R. (1999). "Venous thrombosis: a multicausal disease." *Lancet* 353(9159): 1167-1173.
- Rosendaal, F. R., C. J. Doggen, et al. (1998). "Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant." *Thromb Haemost* 79(4): 706-708.
- Rosendaal, F. R., T. Koster, et al. (1995). "High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance)." *Blood* 85(6): 1504-1508.
- Rosfors, S., A. Noren, et al. (2001). "A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis." *Eur J Vasc Endovasc Surg* 22(5): 448-455.
- Rosing, J., S. Middeldorp, et al. (1999). "Low-dose oral contraceptives and acquired resistance to activated protein C: a randomised cross-over study." *Lancet* 354(9195): 2036-2040.
- Roumen-Klappe, E. M., M. den Heijer, et al. (2005). "The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study." *Thromb Haemost* 94(4): 825-830.
- Roumen-Klappe, E. M., M. C. Janssen, et al. (2009). "Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study." *J Thromb Haemost* 7(4): 582-587.
- Rutherford, R. B. (1996). "Pathogenesis and pathophysiology of the post-thrombotic syndrome: clinical implications." *Semin Vasc Surg* 9(1): 21-25.
- Rutherford S, Montoro M, et al. (1991). "Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11-year review." *Am J Obstet Gynecol* 164(Suppl.): 286.

- Salzmann, G. and e. al. (2008). "Diagnostik und Therapie des Postthrombotischen Syndroms (einschließlich Ulcus cruris)." Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie) (DGG); AWMF-Leitlinein-Register: Nr. 004/024;10. Oktober 2008.
- Samama, M. M. (2000). "An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study." *Arch Intern Med* 160(22): 3415-3420.
- Sampson, F. C., S. W. Goodacre, et al. (2007). "The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis." *Eur Radiol* 17(1): 175-181.
- Sanson, B. J., A. W. Lensing, et al. (1999). "Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review." *Thromb Haemost* 81(5): 668-672.
- Schellong, S. M., T. Schwarz, et al. (2003). "Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis." *Thromb Haemost* 89(2): 228-234.
- Schulman, S., P. Lindmarker, et al. (2006). "Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months." *J Thromb Haemost* 4(4): 734-742.
- Schwarz, H. P., M. Fischer, et al. (1984). "Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease." *Blood* 64(6): 1297-1300.
- Schwarz, T., B. Schmidt, et al. (2001). "Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study." *BMJ* 322(7296): 1212-1213.
- Schweizer, J., W. Kirch, et al. (2000). "Short- and long-term results after thrombolytic treatment of deep venous thrombosis." *J Am Coll Cardiol* 36(4): 1336-1343.
- Seligsohn, U. and A. Lubetsky (2001). "Genetic susceptibility to venous thrombosis." *N Engl J Med* 344(16): 1222-1231.
- Sevestre, M. A., J. Labarere, et al. (2009). "Accuracy of complete compression ultrasound in ruling out suspected deep venous thrombosis in the ambulatory setting. A prospective cohort study." *Thromb Haemost* 102(1): 166-172.
- Shbaklo, H., C. A. Holcroft, et al. (2009). "Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome." *Thromb Haemost* 101(3): 505-512.
- SIGN., S. I. G. N. (1998). "The Care of Patients with Chronic leg ulcer - a national clinical guideline. Edinburgh (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)."
- Sikovanyecz, J., H. Orvos, et al. (2004). "Leiden mutation, bed rest and infection: simultaneous triggers for maternal deep-vein thrombosis and neonatal intracranial hemorrhage?" *Fetal Diagn Ther* 19(3): 275-277.
- Silverstein, M. D., J. A. Heit, et al. (1998). "Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study." *Arch Intern Med* 158(6): 585-593.
- Simioni, P., P. Prandoni, et al. (1996). "Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case-control study." *Thromb Haemost* 76(2): 187-189.
- Simpson, E. L., R. A. Lawrenson, et al. (2001). "Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database." *BJOG* 108(1): 56-60.
- Sipes, S. L. and C. P. Weiner (1990). "Venous thromboembolic disease in pregnancy." *Semin Perinatol* 14(2): 103-118.
- Smirnov, M. D., O. Safa, et al. (1999). "Inhibition of activated protein C anticoagulant activity by prothrombin." *Blood* 94(11): 3839-3846.
- Speer, C. P. (2007). Neonatologie. In: Koletzko, B. *Kinderheilkunde und Jugendmedizin*, Springer, 2007; Kapitel 4: pp. 48.
- Stain, M., V. Schonauer, et al. (2005). "The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease." *J Thromb Haemost* 3(12): 2671-2676.

- Stein, P. D., A. Beemath, et al. (2005). "Obesity as a risk factor in venous thromboembolism." *Am J Med* 118(9): 978-980.
- Stein, P. D., R. D. Hull, et al. (2004). "D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review." *Ann Intern Med* 140(8): 589-602.
- Stein, P. D., F. Kayali, et al. (2004). "Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census." *Am J Med* 116(7): 435-442.
- Steldinger, R. and T. Klosterhalfen (2007). Risikogeburt. In: Stauber, M.; Weyerstahl, Th. *Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe.*, Thieme. Teil E, Kapitel 6: pp. 645-649.
- Stevens, S. M., C. G. Elliott, et al. (2004). "Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis." *Ann Intern Med* 140(12): 985-991.
- Stiegler, H. (1998). "Fibrinolyse und Thrombektomie in der Schwangerschaft." In: Hach-Wunderle V, Loch E (Hrsg.). *Hormoneller Zyklus, Schwangerschaft und Thrombose.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag: 51-62.
- Storck, M. (2007). Venenthrombose und Lungenembolie. In: Jauch, V.KW.; Mutschler, W.; Wichmann, W. *Chirurgie Basisweiterbildung: In 99 Schritten durch den Common Trunk*, Springer Medizin Verlag Heidelberg; Kapitel 8: pp.60-61.
- Strandness, D. E., Jr., Y. Langlois, et al. (1983). "Long-term sequelae of acute venous thrombosis." *JAMA* 250(10): 1289-1292.
- Struve, A. (2001). "Becken-Beinvenenthrombose in Schwangerschaft und Wochenbett Assoziation mit hereditären Risikofaktoren der Thrombophilie und Stellenwert der venösen Thrombektomie." Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Subramaniam, R. M., R. Heath, et al. (2005). "Deep venous thrombosis: withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings." *Radiology* 237(1): 348-352.
- Törngren, S., R. Hjerberg, et al. (1996). "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* 12(1): 31-36.
- The National Institute for Clinical Excellence Scottish Executive Health Department, a. D. o. H. S., and Public Safety: (2001). Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-99. Northern Ireland. London: TSO 2001.
- Thomas, S. M., S. W. Goodacre, et al. (2008). "Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis." *Clin Radiol* 63(3): 299-304.
- Tick, L. W., M. H. Kramer, et al. (2008). "Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis." *J Thromb Haemost* 6(12): 2075-2081.
- Toglia, M. R. and J. G. Weg (1996). "Venous thromboembolism during pregnancy." *N Engl J Med* 335(2): 108-114.
- Treffers, P. E., B. L. Huidekoper, et al. (1983). "Epidemiological observations of thromboembolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56,022 women." *Int J Gynaecol Obstet* 21(4): 327-331.
- Tsai, A. W., M. Cushman, et al. (2002). "Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology." *Arch Intern Med* 162(10): 1182-1189.
- Tutschek, B., S. Struve, et al. (2002). "Clinical risk factors for deep venous thrombosis in pregnancy and the puerperium." *J Perinat Med* 30(5): 367-370.
- Ulander, V. M., A. Lehtola, et al. (2003). "Long-term outcome of deep venous thrombosis during pregnancy treated with unfractionated heparin or low molecular weight heparin." *Thromb Res* 111(4-5): 239-242.

- van Den Belt, A. G., M. H. Prins, et al. (2000). "Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001100.
- van den Belt, A. G. M., M. H. Prins, et al. (1996). "Familial Thrombophilia: A Review Analysis." *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2(4): 227-236.
- van Dongen, C. J., P. Prandoni, et al. (2005). "Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome." *J Thromb Haemost* 3(5): 939-942.
- van Dongen, C. J., A. G. van den Belt, et al. (2004). "Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD001100.
- van Ramshorst, B., P. S. van Bemmelen, et al. (1994). "The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: a follow-up study with duplex scanning." *J Vasc Surg* 19(6): 1059-1066.
- Vandenbroucke, J. P., T. Koster, et al. (1994). "Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation." *Lancet* 344(8935): 1453-1457.
- Villalta, S., P. Bagatella, et al. (1994). "Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome." *Hemostasis*. 24:158A.(158A.).
- Voke, J., J. Keidan, et al. (2007). "The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey." *Br J Haematol* 139(4): 545-558.
- von Virchow, R. (1856). *Phlogose und Thrombose in Gefäßsystem*. In: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*, Frankfurt: Staatsdruckerei.
- Ware, J. and B. Coller (1995). "Platelet morphology, biochemistry, and function." In: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BS et al. (eds). *Hematology*. New York: McGraw-Hill 1995: 1161-1201.
- Warkentin, T. E., A. Greinacher, et al. (2008). "Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)." *Chest* 133(6 Suppl): 340S-380S.
- Warkentin, T. E. and J. G. Kelton (2001). "Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis." *Ann Intern Med* 135(7): 502-506.
- Wells, P. S., D. R. Anderson, et al. (2003). "Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis." *N Engl J Med* 349(13): 1227-1235.
- Wells, P. S. and A. J. Forster (2001). "Thrombolysis in deep vein thrombosis: is there still an indication?" *Thromb Haemost* 86(1): 499-508.
- White, R. H. (2003). "The epidemiology of venous thromboembolism." *Circulation* 107(23 Suppl 1): I4-8.
- White, R. H., H. Zhou, et al. (1998). "Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California." *Ann Intern Med* 128(9): 737-740.
- Whitty, J. and M. Dombrowski (2002). "Respiratory diseases in pregnancy." In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, eds. *Normal and Problem Pregnancies*. IV ed. NYC: Churchill Livingstone:: 1033-1064.
- Widmer, L. (1978). *Venenkrankheiten. Häufigkeit und sozialmedizinische Bedeutung*. Stuttgart, Wien 1978, Hans Huber Bern.
- Wienert, V. (1999). "Epidemiology of leg ulcers." *Curr Probl Dermatol* 27: 65-69.
- Wienert, V. (1999). "Neue epidermiologische Daten Daten zum Unterschenkelgeschwür." *derm* 1999; 5:: 236-242.
- Wienert, V. and H. Willer (1992). *Epidermiologie der Venenerkrankungen.*, Schattauer, Stuttgart 1992.

- Wille-Jorgensen, P., L. N. Jorgensen, et al. (2005). "Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and meta-analysis." *Thromb Haemost* 93(2): 236-241.
- Wilson, W. A., A. E. Gharavi, et al. (1999). "International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop." *Arthritis Rheum* 42(7): 1309-1311.
- Winkler, U. H. (1997). "Diagnose und Management thromboembolischer Erkrankungen während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett." (9): 712-719.
- Yang, D., B. D. Morrison, et al. (1996). "Malignancy in chronic leg ulcers." *Med J Aust* 164(12): 718-720.
- Zotz, R. B., A. Gerhardt, et al. (2003). "Prediction, prevention, and treatment of venous thromboembolic disease in pregnancy." *Semin Thromb Hemost* 29(2): 143-154.
- Zotz, R. B., A. Gerhardt, et al. (2006). "[Pregnancy-associated venous thromboembolic disease: prediction, prevention, and therapy]." *Hamostaseologie* 26(1): 63-71.

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Hr. Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wilhelm Sandmann bedanken, denn Sie brachten mir sehr viel Geduld entgegen und sorgten mit wertvollen Ratschlägen für das Gelingen der Arbeit. Ohne Ihre Hilfe hätte ich niemals ein Licht am Ende der Doktorarbeit gesehen.

Besonders möchte ich mich auch bei Hr. Dr. med. Duran und Hr. Dr. med. Hoffmann für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung meiner Dissertationsarbeit bedanken. Vielen Dank für die hilfreichen Anregungen und die Engelsgeduld. Sie gaben mir mit ihrer Erfahrung und Fachwissen viele Anregungen. Auch bei Fr. B. Daug möchte ich mich für das viele Stunden dauernde, sorgfältige Korrekturlesen bedanken.

Insbesondere möchte ich die Dissertationsarbeit meinen Eltern und meinem Mann widmen, ohne sie wären ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich gewesen. Sie haben mich nicht nur immer moralisch unterstützt und den Rücken gestärkt, sondern auch stets ein sehr großes Interesse an meiner Arbeit gezeigt. Ohne die grenzenlose Liebe und uneingeschränkte Unterstützung könnte ich nicht in der Position sein, in der ich jetzt glücklicherweise bin. Sie haben mich immer so gut wie es ging unterstützt und gemeinsamen meine innere Ausgeglichenheit und Stärke aufgebaut und gefestigt, die ich während des Medizinstudiums, während meiner Dissertationsarbeit und in manchen Lebenssituationen dringend gebraucht habe. Ich weiß mein Glück sehr zu schätzen. Ich danke Euch aus ganzem Herzen.

Zum Letzt möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mir bei der Erstellung meiner Dissertationsarbeit geholfen haben. Ganz gleich wie, ohne Euch hätte ich das niemals geschafft. Ich danke Euch meine Freunde für die tatkräftige Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

06.09.2012, You Li

Unterschrift