

Aus der Universitätsfrauenklinik
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

**Bedeutung der Thrombelastographie
zur Beurteilung der Gerinnung
bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen**

IN A U G U R A L – D I S S E R T A T I O N

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2003
von Christiane Bonn
geboren in Freiburg

Dekan	Prof. Dr. med. Josef Zentner
1. Gutachter	Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik
2. Gutachter	Prof. Dr. med. Aloys Berg
Jahr der Promotion	2003

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Hämostaseologie.....	1
1.1.1.	Primäre Hämostase.....	1
1.1.2.	Sekundäre Hämostase.....	2
1.1.2.1.	extrinsisches System.....	3
1.1.2.2.	intrinsisches System.....	3
1.1.2.3.	Thrombinbildung.....	4
1.1.2.4.	Fibrinbildung.....	4
1.1.3.	Fibrinolyse.....	4
1.1.4.	Körpereigene Kontrolle der Aktivität der Gerinnung und Fibrinolyse.....	4
1.2.	Methoden zur Prüfung der Gerinnung.....	5
1.2.1.	klassische Thrombelastographie als Methode zur Gerinnungsprüfung.....	7
1.3.	Blutgerinnung in der Schwangerschaft.....	8
1.4.	Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES).....	10
1.4.1.	Historische Entwicklung der Begriffe „Eklampsie“, „Präeklampsie“ und „HELLP-Syndrom“.....	10
1.4.2.	Definition der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms.....	11
1.4.3.	Pathogenese der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms.....	14
1.4.3.1.	Die Plazentation bei der Präeklampsie.....	14
1.4.3.2.	Die Störung der Endothelfunktion bei Präeklampsie und ihre Folgen.....	14
1.4.4.	Klinik der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms.....	15
1.4.5.	Veränderungen der Blutgerinnung bei der Präeklampsie und dem HELLP-Syndrom.....	17
1.5.	Fragestellungen.....	18

2.	Material und Methoden	19
2.1.	Patientenkollektiv	19
2.2.	Thrombelastographie	20
2.2.1.	klassische Thrombelastographie	20
2.2.2.	roTEG [®] - Methode	21
2.2.2.1.	Parameter der roTEG [®] - Methode	24
2.2.2.2.	Normwerte der roTEG [®] - Methode	24
2.2.2.3.	Klinische Bedeutung der roTEG [®] - Methode	25
2.3.	Standard-Gerinnungsparameter	26
2.4.	Bestimmung weiterer klinisch-chemischer Parameter	26
2.5.	Statistische Analysen	27
3.	Ergebnisse	28
3.1.	Klinische Angaben zu Müttern und Neugeborenen	28
3.2.	Standard-Blutgerinnungsparameter, Blutbild und weitere klinisch-chemische Parameter	31
3.3.	Voruntersuchungen	32
3.4.	Parameter der roTEG[®] - Methode bei nicht- Schwangeren (NS), in der Schwangerschaft (KoS), bei Präeklampsie (PE) und beim HELLP-Syndrom (HS)	34
3.4.1.	Veränderungen des roTEG [®] in der Schwangerschaft (KoS) im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen (NS)	35
3.4.2.	Veränderungen des roTEG [®] bei Präeklampsie (PE) und HELLP-Syndrom (HS) im Vergleich zu unkomplizierten Schwangerschaften (KoS)	35
3.4.3.	Die roTEG [®] - Ergebnisse und der klinische Verlauf bei Patientinnen mit HELLP- Syndrom	36

4.	Diskussion	38
4.1.	klinische Anwendbarkeit und Vorteile der roTEG® - Methode	38
4.2.	Voruntersuchungen	39
4.3.	Veränderungen der roTEG® - Ergebnisse in der Schwangerschaft	41
4.4.	Veränderungen der roTEG® - Ergebnisse bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HSE)	41
4.5.	Zusammenhang zwischen den roTEG® - Ergebnissen bei HSE und der Thrombozytenzahl	43
4.6.	Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf des HELLP- Syndroms und den roTEG® - Ergebnissen	45
5.	Zusammenfassung	48

Anhang

I	Tabellenverzeichnis	49
IIa	Abbildungsverzeichnis	50
IIb	Abbildungen	52
III	Abkürzungsverzeichnis	55
IV	Literaturverzeichnis	57
V	Einverständniserklärung	63
VI	Lebenslauf	64
VII	Danksagung	65

1. Einleitung

1.1. Hämostaseologie

Das Ziel der primären Blutstillung ist die Bildung eines Thrombozytenpfropfes (weißer Thrombozytenthrombus) durch die Wirkung und Wechselwirkung von Thrombozyten und Gefäßwand (vgl. Abb. 1). Die sekundäre Blutstillung beinhaltet die Aktivierung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren mit dem Ziel des endgültigen Defektverschlusses. Es entsteht der rote Abscheidungsthrombus, der auch andere Blutzellen wie Erythrozyten mit einschließt. Man kann den Ablauf der Gerinnung in die primäre und sekundäre Hämostase aufteilen (Schmidt und Thews 1995).

1.1.1. Primäre Hämostase

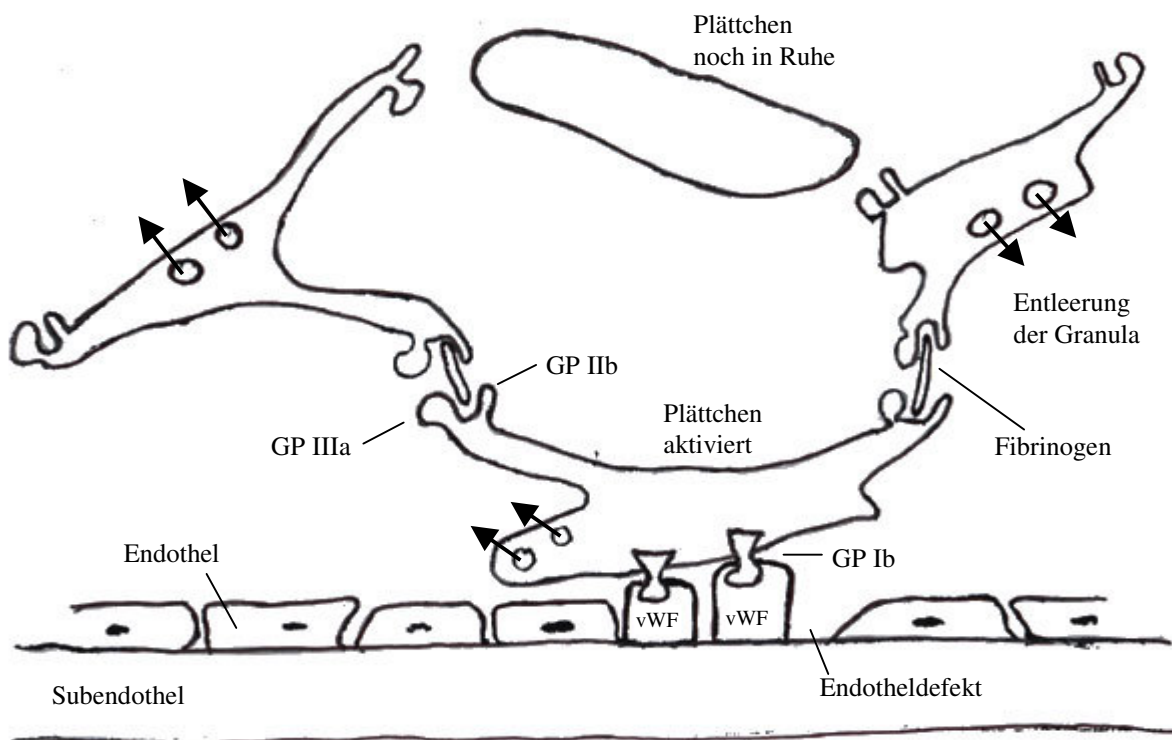


Abbildung 1: Entwicklung eines Thrombozytenpfropfes an einer verletzten Gefäßwand. Aktivierte Thrombozyten verformen sich, bilden Glykoproteinrezeptoren (GP) und entleeren ihre Granula. Der vWF heftet die Thrombozyten (über Rezeptor GP Ib) an die Gefäßwand (Thrombozytenadhäsion). An andere Rezeptoren (GP IIb und GP IIIa für Fibrinogen) binden bestimmte Proteine, die die Thrombozyten untereinander verknüpfen (irreversible Thrombozytenaggregation). Nach Schmidt und Thews 1995, 428.

Bei der primären Hämostase kommt es zur Thrombozytenadhäsion, die durch den von Willebrand Faktor (vWF) vermittelt wird. Dadurch formen sich die Thrombozyten um, werden kugelig und stachelig. Unter Einwirkung von ADP kommt es zur **reversiblen** Aggregation.

Zur gleichen Zeit wird die **irreversible** Thrombozytenaggregation durch Thrombin eingeleitet. Thrombin seinerseits entsteht unter Einwirkung von Gewebethromboplastin aus freigelegten subendothelialen Gewebestrukturen. Thrombin bewirkt die Phosphorylierung intrazellulärer Proteine und die Freisetzung von Ca^{++} - Ionen in den Thrombozyten. Dadurch wird die Ca^{++} - abhängige Phospholipase A_2 aktiviert, die die Freisetzung von Arachidonsäure katalysiert. Arachidonsäure wird durch das Enzym Cyclooxygenase in die zyklischen Endoperoxide und weiter in Thromboxan A_2 umgewandelt. Die Endoperoxide und Thromboxan A_2 lösen die Aggregation und Strukturauflösung weiterer Thrombozyten aus, die daraufhin ihre Inhaltsstoffe freisetzen. Unter anderem werden vasokonstriktorisch wirksame Substanzen (Serotonin) frei, die die verletzten Gefäße verengen (Reparaturischämie). Die Thrombozyten bleiben an den Kollagenfasern haften und verstopfen somit die Gefäße. Die Gefäßverengung als solche wird zusätzlich durch Thromboxan A_2 gesteigert. Zur **irreversiblen** Vernetzung ist Fibrinogen nötig. Es reagiert mit spezifischen Rezeptoren der aktivierten Thrombozytenmembran, wodurch viele Thrombozyten miteinander verknüpft werden. Fibronektin und Thrombospondin haben ähnliche Wirkung wie Fibrinogen. Prostacyclin (PGI_2), das Haupt-Cyclooxygenaseprodukt des Endothels, hemmt die Thrombozytenaggregation durch Aktivierung der membranständigen Adenylatzyklase und erhöht so die cAMP-Konzentration der Plättchen. cAMP stabilisiert die Thrombozyten und steigert den Ca^{++} - Rückstrom ins Zytoplasma, womit die Ausbreitung der Plättchenaggregation über den verletzten Gefäßbereich hinaus verhindert wird.

1.1.2. Sekundäre Hämostase

Die plasmatische Blutgerinnung ist für die sekundäre Blutstillung und damit den endgültigen Defektverschluß verantwortlich und baut auf ein System von Gerinnungsfaktoren auf, die einander kaskadenartig aktivieren. Die sekundäre Blutstillung wird auch mit dem traditionellen Begriff der Blutgerinnung belegt (Braun und Renz-Polster 2001). Die zur Blutgerinnung führenden Hauptschritte sind schon 1904 von Morawitz in einem noch heute gültigen Grundschema (vgl. Abb. 2, siehe Abbildungen S. 51) beschrieben worden: Beim Zerfall von Thrombozyten entsteht der sog. Prothrombinaktivator (syn.: Thrombokinase), der Prothrom-

bin in Thrombin umwandelt. Thrombin spaltet aus dem im Plasma gelösten Fibrinogen Fibrin ab. Das Fibrin bildet das fädige Gerüst des Gerinnsels. Durch Zusammenziehung der Fibrinfäden wird das Gerinnsel mechanisch verfestigt.

Die Gerinnungskaskade der plasmatischen Gerinnung kann über zwei Wege aktiviert werden: Durch Verletzung des Gewebes (extrinsische Aktivierung) und durch Verletzung des Gefäßendothels (intrinsische Aktivierung). Der Prothrombinaktivator, ein Enzymkomplex, bildet den gemeinsamen Endpunkt des extrinsischen und intrinsischen Systems. Der Prothrombinaktivator besteht aus Phospholipoprotein (das durch Aktivierung von Thrombozyten entsteht), plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Xa, Va) und ionisiertem Ca^{++} . Je nach Herkunft der beteiligten Lipoproteine unterscheidet man zwischen dem Prothrombinaktivator des Gewebes und dem Prothrombinaktivator des Blutes. Man spricht vom extrinsischen System der Gerinnung, wenn Phospholipoproteine aus verletzten Gefäß- und Bindegewebszellen und vom intrinsischen System der Gerinnung, wenn plasmatische Gerinnungsfaktoren aus dem Blut den Prozeß auslösen.

1.1.2.1. Extrinsisches System

Der extrinsische Mechanismus der sekundären Hämostase wird durch Phospholipoproteine, die aus verletzten Gefäßen und Bindegewebszellen stammen, ausgelöst. Die aus Gewebszellen freigesetzten Lipoproteine (Gewebethromboplastin) verbinden sich mit dem Faktor VII. Faktor VIIa aktiviert in Anwesenheit von Ca^{++} den Faktor X. Die Aktivierung dieses Systems erfolgt innerhalb von Sekunden (vgl. Abb. 3, siehe Abbildungen S. 51).

1.1.2.2. Intrinsisches System

Der intrinsische Mechanismus wird dadurch aktiviert, daß der Faktor XII mit negativ geladenen Oberflächen wie Kollagen in Berührung kommt. Außerdem sind an der Aktivierung und Wirkung von Faktor XII hochmolekulares Kininogen und proteolytische Enzyme wie Kallikrein, Thrombin und Trypsin beteiligt. In der Folge werden die Faktoren XI und IX aktiviert. Faktor IXa bildet zusammen mit Plättchenfaktor 3 und Ca^{++} einen Enzymkomplex, der proteolytisch Faktor X aktiviert. Diese Reaktion wird durch Faktor VIIIa stark beschleunigt. Faktor VIII wird seinerseits durch inzwischen gebildetes Thrombin aktiviert (vgl. Abb. 4, siehe Abbildungen S. 52).

1.1.2.3. Thrombinbildung

Der Prothrombinaktivator (Xa, Va, Ca^{++} , Phospholipoprotein) spaltet proteolytisch aus dem inaktiven Prothrombin (Faktor II) das enzymatisch aktive Thrombin ab (vgl. Abb. 5, siehe Abbildungen S. 52).

1.1.2.4. Fibrinbildung

Thrombin spaltet aus Fibrinogen Fibrinopeptide ab. Zurück bleiben Fibrinmonomere, die sich parallel aneinanderlagern (Polymerisation) und durch Wasserstoffbrückenbindungen verbunden sind. Dazu ist die Anwesenheit von Ca^{++} und Fibrinopeptid A nötig. Erst unter der Wirkung des durch Thrombin in Gegenwart von Ca^{++} aktivierten fibrinstabilisierenden Faktors XIIIa entstehen kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren, die Fibrinpolymere. Thrombosthenin, ein aktomyosinähnliches Protein aus Thrombozyten, welches sich unter ATP-Spaltung kontrahieren kann, bewirkt die Kontraktion und Entstehung der endgültigen mechanischen Struktur der Thrombozyten. Dies führt letztendlich zum Zusammenziehen der Wundränder. Anschließend sprossen Bindegewebszellen ein, die zu einer dauerhaften Wundheilung führen.

1.1.3. Fibrinolyse

Bei der Fibrinolyse wird, als gegenläufiger Prozeß zur Gerinnung, das Gerinnsel aufgelöst und das Gefäß so wieder durchgängig gemacht. Hier gibt es, ähnlich wie bei der Gerinnung, einen extrinsischen und einen intrinsischen Weg zur Aktivierung: Beim extrinsischen Mechanismus wandelt ein Gewebeaktivator (z.B. „tissue plasminogen activator“ im Endometrium und „urine plasminogen activator“ im Urin) Plasminogen in Plasmin um. Beim intrinsischen Mechanismus wandeln Blutaktivatoren (z.B. Faktor XIIa), die zu ihrer Wirksamkeit Proaktivatoren (z.B. Lysokinasen, die aus Blutzellen bei Schädigung freigesetzt werden, Streptokinasen und Staphylokinasen) benötigen, das Plasminogen in Plasmin um (vgl. Abb. 6, siehe Abbildungen S. 53).

Die Serinprotease Plasmin, die aktivierte Form des Plasminogens, hat eine besondere Affinität zu Fibrin, aus dem sie lösliche Peptide abspaltet. Diese hemmen die Thrombinwirkung und somit die weitere Bildung von Fibrin. Plasmin bewirkt zusätzlich eine regelrechte Verminde-

rung der Gerinnungsfähigkeit durch Spaltung von Fibrinogen, Prothrombin und den Faktoren V, VII, IX, XI, XIII .

1.1.4. Körper eigene Kontrolle der Aktivität der Gerinnung und Fibrinolyse

Das Gleichgewicht im Körper zwischen Gerinnung und Fibrinolyse, bzw. die Aktivität ihrer Faktoren wird durch Serinproteasenhemmstoffe kontrolliert (vgl. Tab. 1).

Tabelle1: Serinproteasenhemmstoffe im Serum und ihre Funktion.

Serinproteasenhemmstoffe	Funktion der Serinproteasenhemmstoffe
Antithrombin III	Hemmt die Bildung und Wirkung von Thrombin
Protein C	Hemmt Faktor Va und VIIIa
A1 – Antitrypsin	Hemmt Faktor IIa und Plasmin
C1 – Inaktivator	Hemmt Faktor XIa, XIIa und Kallikrein
A2 – Antiplasmin	Hemmt die fibrinolytische Plasminaktivität

1.2. Methoden zur Prüfung der Gerinnung

Die Funktion der Blutgerinnung kann durch spezielle Untersuchungen im Labor ermittelt werden. Dazu muß der Eintritt der Gerinnung nach der Blutentnahme verhindert werden. Dies geschieht durch den Zusatz eines Antikoagulanzen (Na-Citrat), welches Calcium bindet. Die Untersuchungen sollten innerhalb von 2 Stunden durchgeführt werden, da sonst die Faktoren V, VII und VIII rasch ihre Aktivität verlieren. Im folgenden werden bekannte Gerinnungsprüfungen erläutert:

- Thrombozytenzahl (Referenzbereich: 140 – 400 tsd/ μ l)

Die Zahl der Thrombozyten dient zur Überprüfung der primären Hämostase, der Knochenmarksfunktion und ermöglicht den Nachweis sowie die Verlaufskontrolle einer Verbrauchskoagulopathie.

- Blutungszeit (Referenzwert: 4-6 Minuten)

Die Blutungszeit ist ein globaler Test der Thrombozytenfunktion und Hämostase. Bei der Messung der Blutungszeit bestimmt man die Zeit, bis die Blutung aus einer kleinen Hautwunde zum Stillstand kommt.

- Quick-Test (=Thromboplastinzeit; =Prothrombinzeit) (Referenzwert: 75-100% der Norm)
Dazu wird eine Bezugskurve mit verschiedenen Verdünnungen eines sogen. Pool-Plasmas hergestellt. In jeder Verdünnung wird die Thromboplastinzeit in 3- bis 4facher Bestimmung ermittelt. Die Mittelwerte der Gerinnungszeiten in den Verdünnungen werden gegen die prozentuale Verdünnung aufgetragen. An dieser Kalibrierungskurve werden die Gerinnungszeiten der zu untersuchenden Plasmaproben in Prozent abgelesen. Der Quick-Test ist ein Globaltest des extrinsischen Systems. Er wird bestimmt, indem zu Citratplasma Ca^{++} -chlorid und Gewebethromboplastin im Überschuß gegeben werden und die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen wird. Abweichungen von der Norm beruhen im allgemeinen auf einem verminderten Gehalt an Faktoren des extrinsischen Systems. Den Quick-Test benützt man auch zur Überwachung einer Cumarintherapie.

- Partielle Thromboplastinzeit (=PTT) (Referenzbereich: 23-36 Sekunden)
Die PTT gilt als Globaltest des intrinsischen Systems. Zu Citratplasma werden im Überschuß Plättchenfaktor 3 und Ca^{++} - chlorid gegeben und die Zeit bis zum Eintritt der Gerinnung gemessen. Eine verlängerte PTT ist bei Heparin-, Cumarin- und Fibrinolysetherapie zu beobachten.

- Thrombinzeit (Referenzbereich: 17-24 Sekunden)
Die Thrombinzeit mißt die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Zugabe von Thrombin zu Citratplasma. Mit der Thrombinzeit kann ein Fibrinogenmangel erfaßt werden. Eine Fibrinolysetherapie mit Streptokinase oder Urokinase sowie eine Heparintherapie können damit überwacht werden.

- Rekalzifizierungszeit (Referenzbereich: 80-130 Sekunden)
Citratblut wird zusammen mit einer Glasperle in ein schräg im Wasserbad bei 37°C stehendes Teströhrchen gefüllt, das sich zusätzlich langsam dreht. Dazu wird nach Temperatúrausgleich Ca^{++} -chlorid im Überschuß zugegeben und die Zeit vom Ca^{++} - Zusatz bis zum Mitrotieren der Glasperle gemessen. Bei der Rekalzifizierungszeit handelt es sich um eine Globalmethode zur Bestimmung von Gerinnungsstörungen.

1.2.1. Klassische Thrombelastographie als Methode zur Gerinnungsprüfung

Der klassische Thrombelastograph wurde 1948 von Prof. Hellmut Hartert in Heidelberg entwickelt und von der Firma Hellige in Freiburg serienmäßig hergestellt. Zum ersten Mal konnte durch eine Messung ein Überblick über den gesamten Gerinnungsprozeß von der Bildung der ersten Fibrinfäden bis zum eventuellen Auflösen des Gerinnsels gegeben werden. Es handelt sich um eine Methode, mit der aus Vollblut in einem Arbeitsgang fortlaufend: 1.) die Bestimmung der Gerinnselelastizität, 2.) die elektive Bestimmung der Fibrinviskosität, 3.) die quantitative Aufzeichnung der Retraktionsvorgänge, 4.) die Messung der Fibrinolyse und 5.) die eindeutige und genaue Erkennbarkeit kritischer Zeitpunkte des Gerinnselbildungsvorganges aus dem Kurvenverlauf abgelesen werden können (Hartert 1948).

Bei der Durchführung der Thrombelastographie wird eine zylindrische Küvette mit Blut befüllt. In sie hinein taucht frei ein zylindrischer Stift, der torsionselastisch aufgehängt ist. Das Blut wird nach Einbringen in die konstant auf 37°C geheizte Küvette mit Paraffin überschichtet. Eine durch einen Synchronmotor angetriebene Drehpendelbewegung teilt sich der Küvette im Sinne einer Hin- und Herbewegung um ihre Hochachse mit. Die Pendeleinrichtung bewegt sich und ruht über bestimmte gleichmäßige Zeitabschnitte. Erst die durchgehende Verbindung des Stiftes mit der Küvettenwand durch kohärente Fibrinmoleküle bringt in den Endstellungen der Küvettenbewegung eine Torsion des Stiftes zustande, deren Größe der Ausdruck eines Gleichgewichts zwischen der elastischen Kraft der Stiftaufhängung und des bis dahin gebildeten Fibringerinnsels ist. Diese Kräfte überschreiten im Beginn der Gerinnselbildung gerade die Empfindlichkeitsschwelle der Apparatur (Reaktionszeit). Sie bewirken bei entsprechender Dimensionierung der Meßeinrichtung und bei normalem Vollblut im Verlauf der Gerinnung eine wachsende Verdrehung des Stiftes. Die Stiftbewegung überträgt sich durch eine Spiegeleinrichtung auf ein Photokymographion. Das Fibrinfasergerüst erfährt dabei eine molekulare Ausrichtung, welche die bei der Gerinnung anwachsende Elastizität des Fibringerinnsels zur Messung eindeutig macht. Es wird also die elastische Kraft des intakten Gerinnsels gemessen, wobei die Amplitude der Stiftdrehung gleichsinnig mit der Zunahme der Gerinnselhaftigkeit anwächst (Hartert, 1948). Die folgende Abbildung 7 zeigt eine photokymographisch aufgenommene Normalkurve, aus der durch Vermessung die in diesem Verfahren fortlaufend aufgezeichnete Fibrinelastizität (ϵ), die Reaktionszeit (r), die anschließend folgende Gerinnselbildungszeit (g) und schließlich die Retraktionszeit (s) entnommen werden (Hartert, 1948).

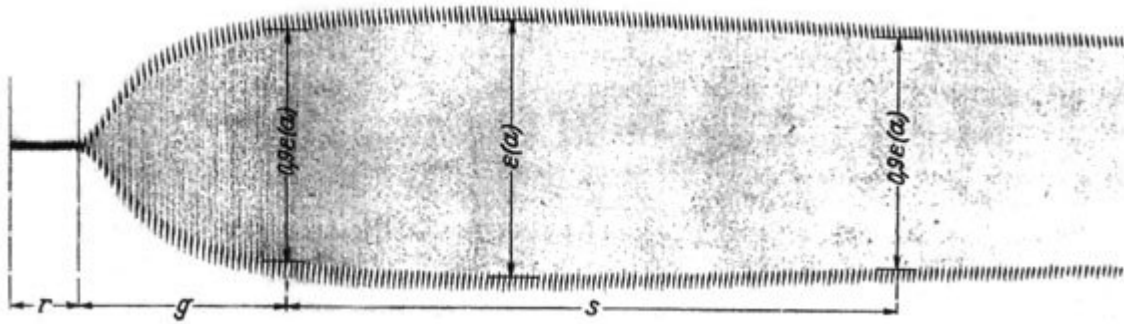


Abbildung 7: Thrombelastographische Normalkurve (r = Reaktionszeit, g = Gerinnungsbildungszeit, s = Retraktionszeit, ε = lineare Gesamtelastizität). Aus Hartert 1948, 578

Diese kontinuierliche Aufzeichnung der Festigkeit des Blutgerinnsels gegen die Zeit wird als nicht aktivierte Messung durchgeführt, d.h. man gibt keine Reagenzien dazu. Das hat zur Folge, daß die Gerinnung erst nach 20 Minuten einsetzt und man erst nach ungefähr 60 Minuten ein aussagekräftiges Ergebnis erhält.

In dieser Studie wurde mit dem „roTEG“[®], einer Weiterentwicklung des Systems nach Hartert, gearbeitet (vgl. Abb. 9, S. 21). Für diese Methode wurden spezielle Reagenzien entwickelt, die einen aktivierten Test ermöglichen und die Meßdauer von 60 auf 20 Minuten verkürzt. Die unterschiedlichen Reagenzien aktivieren das extrinsische und das intrinsische System, sie ermöglichen die spezifische Registrierung des Fibrinogen-Status und die Darstellung der Fibrinolyse mittels Aprotinin (siehe auch Abschnitt 2.2.2.).

1.3. Blutgerinnung in der Schwangerschaft

Im Rahmen der physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft kommt es zu einer Aktivierung der Blutgerinnung. Dabei werden die Gerinnungsfaktoren Fibrinogen (= I), II, VII, VIII und X in der Leber vermehrt gebildet (Stauber und Weyerstahl 2001). Diese Hyperkoagulabilität des Blutes ist allerdings nicht als Hauptursache für das etwa 10fach erhöhte Thromboserisiko in der Schwangerschaft und im Wochenbett zu sehen. Vielmehr liegt diese in der durch den Progesteronanstieg in den ersten Wochen der Schwangerschaft bedingten Senkung des Venentonus. Die Weitstellung der Venen bedeutet eine Erhöhung der Kapazität bei Verlangsamung des venösen Rückstroms (Stauber und Weyerstahl 2001). Die gesteigerte Produktion von Gerinnungsfaktoren in der Leber ist auf die gesteigerte Östrogenkonzentration

zurückzuführen. Die Hyperkoagulabilität wird durch eine leichte Beeinträchtigung der Fibrinolyse (Anstieg des Plasminogenaktivator- Inhibitorspiegels) zusätzlich verstärkt. Die Thrombozytenzahl bleibt in der Regel während der Schwangerschaft unverändert (Pfleiderer et al. 2000).

Jedoch kommt es zu einer erhöhten Thrombozytenadhäsion und –aggregation. Die Hyperkoagulabilität zählt gemeinsam mit der Flußverlangsamung und dem verminderten Venentonus sowie Venenwandläsionen im Sinne einer schon vorbestehenden Varikosis zu der Virchow-Trias. Die Virchow-Trias erklärt die Pathogenese der Phlebothrombose, deren Gefahr vor allem im Wochenbett erhöht ist, aber in der unkomplizierten Schwangerschaft nur geringfügig gesteigert ist. Die Veränderungen der Hämostaseologie in der Schwangerschaft hinsichtlich der Thromboseförderung werden durch die physiologische, schwangerschaftsinduzierte Hämodilution mit Vasodilatation und Erhöhung des Herzzeitvolumens kompensiert (Rath 1998). Die resultierende Verbesserung der Mikrozirkulation mit Steigerung der kapillären Perfusion sorgt für einen schnellen Abtransport der aktivierten Gerinnungsfaktoren. Als Folge dieser hämodynamischen Veränderungen wird die minimale Gerinnungsaktivierung in der Schwangerschaft so effizient kompensiert, daß eine signifikante Erhöhung des Thromboserisikos de facto nicht zu befürchten ist (Rath 1998).

Erst im Wochenbett erhöht sich das Thromboserisiko aufgrund einer plötzlichen Veränderung der Hämodynamik nach der Geburt. Das mütterliche Gefäßbett wird abrupt verkleinert, dadurch kommt es zu einem Blutstau in den venösen Plexus des kleinen Beckens. Außerdem spielen die unterschiedlich schnellen Aktivitätsveränderungen der einzelnen Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren während und nach der Geburt eine Rolle. Richtig gravierend wird das Risiko einer thromboembolischen Komplikation aber vor allem nach abdominaler Schnittenbindung, denn dann akkumulieren sich die Risiken, die post partum entstehen mit denen, die sich postoperativ ergeben (Rath 1998). Die folgende Tabelle 2 faßt noch einmal die thrombosefördernden Faktoren in der Schwangerschaft, im Wochenbett und nach abdominaler Entbindung zusammen:

Tabelle 2: Thrombosefördernde Faktoren in der Schwangerschaft, im Wochenbett und nach Kaiserschnitt. Aus Rath 1998, 265

Schwangerschaft	Wochenbett	Nach Kaiserschnitt
Hyperkoagulabilität Abfall des Antithrombins III Verminderung der fibrinolytischen Aktivität Verminderter Blutfluß in Bein- und Beckenvenen Kompression der V. cava inf. Verminderter Venentonus Entstehung oder Betonung von Gefäßwandläsionen (Varizen)	Thromboplastineinschwemmung sub partu Akut einsetzende Umstellung der Hämodynamik Gefäßwandschäden Eingeschränkte Mobilität Erhöhte Thrombozytenadhäsivität bei verlangsamtem Blutfluß im kleinen Becken Hämatogene Fortleitung uteriner Infektionen	„gesteigerte“ Hyperkoagulabilität Gefäß- und Gewebstraumatisierung Kontraktionsbedingte uterine Minderperfusion Hypozirkulation in dilatierten, periuterinen Venen uterine und periuterine Entzündungen Immobilisation Venenveränderungen

1.4. Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES)

1.4.1. Historische Entwicklung der Begriffe „Eklampsie“, „Präeklampsie“ und „HELLP-Syndrom“

Vor fast 2000 Jahren wurde die Eklampsie erstmals von dem römischen Schriftsteller Aulus Cornelius Celsus beschrieben. Er berichtete von Krampfanfällen schwangerer Frauen, deren Symptomatik während der Geburt zusehends nachließ (Roberts 1998). Diesem Syndrom gab man den Namen $\epsilon\kappa\lambda\alpha\mu\pi\sigma\iota\alpha$ (eclampsia), was im Griechischen „die plötzlich Hervorschießende“ bedeutet und das sehr rasche und unvorhersehbare Erscheinen dieser Erkrankung widerspiegelt (Dürig 1997). Mitte des 19. Jahrhunderts stellte man im Urin eklamptischer Frauen fest, daß bei den meisten Patientinnen mit eklamptischen Anfällen eine Proteinurie bestand und diese den Anfällen vorangehen konnte (Roberts 1998). Im späten 19. Jahrhundert bemerkte man, daß eklamptische Frauen im Verlauf der Schwangerschaft auch einen erhöhten Blutdruck entwickelten, der sich ebenfalls schon häufig vor den Anfällen manifestierte (Roberts 1998). Das synchrone Auftreten von Proteinurie und erhöhtem Blutdruck wurde deshalb „Prä-Eklampsie“ genannt.

Heute, 2000 Jahre später betrachtet man die Eklampsie nicht mehr als schwangerschaftsspezifisches Anfallsleiden, sondern durch das zunehmende Verständnis der Erkrankung wird die Präeklampsie-Eklampsie dem Formenkreis der „hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft“ (HES) zugeordnet (siehe Abschnitt 1.4.2.).

Das Synonym **EPH-Gestose** (**E**dema: Ödem, **P**roteinuria: Proteinurie, **H**ypertension: Hypertonie), das die Besonderheiten der klinischen Symptomatik dieses Krankheitsbildes beschreibt, findet heute ebenfalls noch häufig Verwendung.

In der Geburtshilfe war die Assoziation einer Hämolyse und einer Thrombozytopenie mit einer schweren Präeklampsie oder Eklampsie schon lange bekannt. Vor fast 80 Jahren berichtete erstmals der Doktorand Stahnke über Fälle tödlicher Eklampsien in Verbindung mit Hämolysen und Thrombozytopenien (Stahnke 1922). In den 50er Jahren wurde dann wiederholt auf derartige Komplikationen bei der Präeklampsie bzw. Eklampsie aufmerksam gemacht (Seitz 1951, Pritchard et al. 1954). Im Jahr 1972 wies MacKay auf die akute Gefährdung dieser Patientinnen durch tödliche Leberrupturen hin (MacKay 1972), Killam et al. berichteten drei Jahre später über die differentialdiagnostischen Probleme dieser Erkrankung (Killam et al. 1975). 1978 bezeichneten Goodlin et al. derartige schwere Verlaufsformen der Präeklampsie mit Multiorganversagen als „Gestose-Typ-B“ (Goodlin et al. 1978).

1982 faßte Weinstein, sich an den laborchemischen Veränderungen orientierend, schließlich dieses Krankheitsbild zu dem einprägsamen Begriff HELLP-Syndrom (**H**: „hemolysis“ = Hämolyse, **EL**: „elevated liver enzymes“ = erhöhte Leberwerte, **LP**: „low platelets“ = niedrige Thrombozytenzahl) zusammen (Weinstein 1982). Mit der Einführung dieses Akronyms und Suggestivbegriffs („HELLP needs help“) ist es Weinstein gelungen, den Geburtshelfer und Neonatologen mit dieser schweren Verlaufsform der Präeklampsie neu zu konfrontieren und sie auf das hohe mütterliche und kindliche Mortalitätsrisiko dieser Erkrankung hinzuweisen.

1.4.2. Definition der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms

Bei der Einteilung der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft (HES) ist die Unterscheidung zwischen der Hypertonie, die bereits vor der Schwangerschaft bestand, und der schwangerschaftsinduzierten Hypertonie wichtig. Die chronische Hypertonie ist eine Hypertonie, die schon vor Eintritt der Schwangerschaft bestand, zumindest jedoch vor der 20. SSW oder eine Hypertonie, die über 6 Wochen postpartal hinaus besteht. Im Unterschied dazu handelt es sich bei der Gestationshypertonie um eine Hypertonie, die weder vor der 20. SSW bestand noch länger als 6 Wochen nach der Geburt anhält und mit keiner Proteinurie

vergesellschaftet ist. Bei beiden Formen kann sich eine Präeklampsie oder ein HELLP-Syndrom entwickeln.

Von der „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ (ISSHP) wurde im Jahr 1986 eine einheitliche symptomatische Klassifikation und Definition eingeführt, die sich allein an den klinischen Symptomen der Hypertonie und der Proteinurie orientiert (Davey et al. 1986, Davey et al. 1988). Ödeme, die zwar zu den klassischen Symptomen zählen, aber auch als physiologische Erscheinung der normalen Schwangerschaft anzusehen sind, sind ein uncharakteristisches Symptom, wenn sie alleine auftreten. Sie gewinnen nur an Bedeutung, wenn die Ödeme rasch auftreten, d.h. wenn eine deutliche Gewichtszunahme innerhalb von Tagen manifest wird (≥ 2 kg / Woche) oder ein ausgeprägtes Gesichtsoedem besteht.

So liegt nach der Definition der ISSHP eine **Schwangerschaftshypertonie** vor, wenn der diastolische Blutdruck bei einer bisher normotensiven, nicht proteinurischen Patientin bei einmaliger Messung mindestens 110 mmHg oder bei zweimaliger Messung im Abstand von vier bis sechs Stunden mindestens 90 mmHg beträgt.

Eine Schwangerschaftsproteinurie besteht bei einer signifikanten Eiweißausscheidung ($\geq 1,0$ g/l) im Mittelstrahl- bzw. Katheterurin, die durch Teststreifen ermittelt wurde und bei wiederholter Probengewinnung innerhalb 4-6 Stunden konstant bleibt. Ebenso besteht eine Schwangerschaftsproteinurie, wenn die Eiweißausscheidung im 24-Stunden-Urin $\geq 0,3$ g/d beträgt.

Von einer **Präeklampsie** (PE) spricht man bei gleichzeitigem Auftreten von Hypertonie und Proteinurie mit oder ohne Ödeme nach der 20. SSW bei einer vorher normotensiven Schwangeren. Weiterhin kann eine Einteilung in milde und schwere Verläufe erfolgen. Diese orientiert sich hauptsächlich an der Höhe des Blutdrucks und der Ausprägung der Proteinurie. Kriterien für eine schwere Form der Präeklampsie sind nach Witlin und Sibai (1998):

- Persistierend erhöhter Blutdruck von mindestens 160 mmHg systolisch oder 110 mmHg diastolisch (im Abstand von 4-6 Stunden gemessen)
- Proteinurie ≥ 5 g/24 h (normal < 300 mg/24 h)
- Grand-mal-Anfälle (Eklampsie)
- Lungenödem
- Oligurie < 500 ml/24 h
- Thrombozytopenie $< 100\,000/\mu\text{l}$ oder HELLP-Syndrom

- Schwere intrauterine Wachstumsretardierung (≤ 5 . Perzentile)
- zentrale Symptomatik: starke Kopfschmerzen, die nicht auf Schmerzmittel ansprechen; Augenflimmern; Bewußtseinseintrübung

Man spricht von einer milden Verlaufsform der Präeklampsie, wenn die Kriterien für eine schwere Form nicht erfüllt sind.

Die **Eklampsie** ist definiert durch das Auftreten von tonisch-klonischen Krampfanfällen bei Patienten mit einer Präeklampsie, die keiner anderen Ursache zugeordnet werden können.

Das **HELLP-Syndrom** besteht neben dem Auftreten präeklampsischer Symptome, die aber nicht immer vorliegen müssen, aus einer typischen laborchemischen Konstellation; nur diese kann letztendlich die Diagnose der Erkrankung sichern (Rath et al. 1988). Das Auftreten folgender Parameter ist für dieses Syndrom pathognomonisch:

- Hämolyse („**H**emolysis“)
- Erhöhte Leberwerte („**E**levated liver enzymes“) (GOT, GPT) (Rath et al. 1992)
- Niedrige Thrombozyten („**L**ow Platelets“) unter 100 000/ μ l als Zeichen der Gerinnungsaktivierung mit Thrombozytenverbrauch (Redman et al. 1978, Rath et al. 1992)

Zur Charakterisierung des Syndroms gehört außerdem das klinische Leitsymptom des meist gleichzeitigen Auftretens rechtsseitiger Oberbauchschmerzen.

Die Definition der **chronischen Hypertonie** wurde oben bereits erwähnt. Problematisch ist es, wenn keine präpartalen Blutdruckwerte vorliegen, da die Diagnose sich postpartal nur sicher stellen läßt, wenn die erhöhten Blutdruckwerte fortbestehen. Andererseits kann die chronische Hypertonie einer Schwangeren durch den physiologischen Blutdruckabfall ab dem 2. Trimenon verschleiert werden. Zur korrekten Einschätzung der Blutdruckwerte in der Schwangerschaft sollte noch ergänzt werden, daß in der normalen Schwangerschaft der Blutdruck im ersten Trimenon zunächst sinkt und die niedrigsten Werte etwa in der 8.-12.Woche gemessen werden.

1.4.3. Pathogenese der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms

1.4.3.1. Die Plazentation bei der Präeklampsie

Nach dem heutigen Kenntnisstand der Forschung ist der pathogenetische Mechanismus für die Entstehung der Präeklampsie in einer inadäquaten Umwandlung der myometranen Segmente der Spiralarterien in uteroplazentare Arterien zu sehen. Ursache dafür ist eine unzureichende endovaskuläre Throphoblastinvasion (Brosens et al. 1972). Bislang gibt es zwei kausalpathogenetische Erklärungsversuche für die mangelhafte endovaskuläre Throphoblastinvasion, nämlich einerseits eine Störung der invasiven Potenz extravillöser Throphoblastzellen und andererseits eine überschießende Abwehrreaktion (Rath 1999), die teilweise genetisch bedingt ist (Chesley et al. 1968). Die Besonderheit von uteroplazentaren Arterien liegt darin, daß sie im Gegensatz zu den Spiralarterien keine muskuläre Media besitzen und daher immer maximal dilatiert sind. Dies stellt die fetale Versorgung in der normalen Schwangerschaft zuverlässig sicher.

1.4.3.2. Die Störung der Endothelfunktion bei Präeklampsie und ihre Folgen

Die Störung der Endothelfunktion kann mit allen klinischen Leitsymptomen der Präeklampsie in Verbindung gebracht werden. Es sollte dabei aber noch einmal erwähnt werden, daß das Endothel nicht der Ausgangsort für die Präeklampsie ist. Eine Störung der Barrierefunktion führt zu Ödemen und Proteinurie (Baylis et al. 1996; Molnar et al. 1994; Yallampalli und Garfield 1993). Durch die gestörte Endothelfunktion nimmt die NO - und PGI₂ - Synthese ab, dadurch werden vermehrt Thrombozyten aggregiert und adhäsiert (Pinto et al. 1990). Damit ist das Gleichgewicht zwischen endothelialen Vasodilatoren (NO, PGI₂) und Konstriktoren (Thromboxan, Endothelin) gestört. Dabei kommt es zu einer peripheren Vasokonstriktion, zur verschlechterten Durchblutung mütterlicher Organe, zum Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks und zur uteroplazentaren Perfusionsstörung mit daraus resultierender fetaler Retardierung (Baylis et al. 1996; Baylis et al. 1998; Roberts 1998).

Die verminderte Produktion vasodilatatorisch wirksamer Substanzen im Gefäßendothel (z.B., PGI₂, NO, etc.) erklärt die klinische Symptomatik der Präeklampsie, z.B. die Aggregation von Thrombozyten und Fibrin, gesteigerte Lipidperoxidation und Freisetzung von Sauerstoffradikalen. Diese können das endotheliale Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorisch-

antiaggregatorisch wirksamen und vasokonstriktorisch-aggregatorisch wirksamen Substanzen verstärken. Dadurch potenziert sich wiederum die Minderperfusion der Plazenta und die intrauterine Wachstumsretardierung wird verstärkt. Dies führt zu weiteren Komplikationen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen.

1.4.4. Die Klinik der Präeklampsie und des HELLP-Syndroms

Die Präeklampsie stellt eine der Hauptursachen für die maternale und fetale Mortalität dar (Roberts 1984) und tritt bei 7-10 % der Schwangerschaften auf mit 5-10 Millionen globalen Erkrankungsfällen pro Jahr (Dunn 1995). Weltweit liegt die mütterliche Letalität bei 3.9% und die perinatale Mortalität zwischen 7,7-37 % (Geary 1997). Dank einer verbesserten Schwangerenvorsorge ist die Häufigkeit des Auftretens von Eklampsien in Deutschland inzwischen auf 0,03-0,1 % gesunken (Rath 1999). In den westlichen Industrieländern haben die Frauen mit HELLP-Syndrom und ihre Kinder seit Ende der 80er Jahre von der Warnung „HELLP needs help“ und dem geburtshilflich-neonatologischen Fortschritt profitiert. Die Neugeborenen sterben meist an Komplikationen der Frühgeburtlichkeit oder vorzeitiger Plazentalösung (Dürig 1997), bzw. sind durch intrauterine Hypoxie geschädigt (Rath et al.1994). Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko liegt allerdings bei Schwangeren unter 19 Jahren, bei Mehrlingsschwangerschaften, bei Anamnese einer Präeklampsie / Eklampsie in früheren Schwangerschaften, bei Vorliegen eines Diabetes mellitus vor Beginn der Schwangerschaft sowie bei Erkrankungen mit gefäßschädigender Wirkung wie z.B. dem Lupus erythematoses vor. Die mütterliche Mortalität bei der Eklampsie beträgt 0,5-2,0 %, die kindliche 7-12 % (Dürig1997).

Die Präeklampsie ist eine systemische Erkrankung der Schwangerschaft, die zu einer Beeinträchtigung der Funktionen fast aller Organe führen kann. Der Schweregrad der zugrundeliegenden Multiorgankrankheit stellt eine große Gefahr für Mutter und Kind dar. Sie wird meist erst in der Spätschwangerschaft durch die charakteristischen Symptome diagnostiziert: Die Hypertonie, eine Nierenfunktionsstörung im Sinne einer glomerulär-kapillären Endotheliose mit signifikanter Proteinurie und deutlich sichtbaren Ödemen mit gleichzeitiger Gewichtszunahme von mehr als 1-2 kg / Woche. Zu den sogenannten Prodromalsymptomen für eine Eklampsie zählt man: Augenflimmern, Kopfschmerzen und Doppelsehen. Diese Beschwerden sind oftmals von Übelkeit und Erbrechen begleitet. Der rechtsseitige oder epigastrische Oberbauchschmerz gehört zur schweren Präeklampsie bzw. kündigt einen eklamptischen An-

fall an. Die Eklampsie als eine der schwersten Komplikationen der hypertensiven Erkrankungen in der Schwangerschaft tritt meist in den letzten Wochen vor der Geburt auf, kann aber auch in den ersten Wochenbetttagen oder unter der Geburt in Erscheinung treten (Dürig 1997). Sie manifestiert sich in generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen. Die Ursache der Eklampsie wird durch die hypertensive Enzephalopathie, zerebrale arterielle Gefäßspasmen (Belfort et al. 1999), Blutungen, Thrombosen, fibrinoide Nekrosen der Arteriolen sowie Mikroinfarkte (Dürig 1997) erklärt.

Die Neugeborenen präeklaptischer oder eklaptischer Frauen sind meist wachstumsretardiert durch die inadäquate Plazentation und der damit verbundenen mangelhaften Blutversorgung (Sheppard und Bonnar 1988) oder sterben an den Komplikationen der Frühgeburt oder vorzeitiger Plazentalösung, die bei dieser Erkrankung signifikant häufiger auftritt (Dürig 1997).

Seit Weinstein 1982 den Begriff des HELLP-Syndroms einführte, kann man eine relative Zunahme dieser Erkrankung auf 0,17 - 0,85% aller Lebendgeburten beobachten (Rath 1999). Diese Zunahme ist wahrscheinlich auf die Suggestivkraft der Aussage „HELLP needs help“ und die Sensibilisierung der Geburtshelfer bzw. auf deren rechtzeitigere Diagnosestellung zurückzuführen. Bei einer Präeklampsie muß in 4-35 % der Fälle mit einem HELLP-Syndrom gerechnet werden (Rath et al. 1992). Das mittlere Lebensalter der Frauen mit HELLP-Syndrom liegt bei 25 Jahren, der Anteil der Erstgebärenden wurde zwischen 52 und 81 % angegeben (Rath et al. 1992). Das Auftreten des HELLP-Syndroms manifestiert sich im Median in der 34. SSW, es kann aber schon früher, oder auch in der Postpartalperiode auftreten (Rath et al. 1992).

Leider gibt es bisher kein sicheres spezifisches anamnestisches Risikoprofil, weder ein zuverlässiges Früherkennungsverfahren, noch eine effektive Präventionsmöglichkeit. Das Leitsymptom des HELLP-Syndroms ist meist der rechtsseitige Oberbauchschmerz bzw. der Schmerz im Epigastrium (Rath et al. 1992), dessen Ursache subkapsuläre Leberhämatome sein können, die noch vor Beginn der klinisch-laborchemischen Symptome nachgewiesen werden können (Benacerraf et al. 1985; Strauss et al. 1991). Zu den Symptomen zählen weiterhin allgemeines Unwohlsein, Übelkeit und Erbrechen. Eine Hypertonie ist oft vorhanden, aber nicht obligat (Rath et al. 1992). Häufig besteht keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Hypertonie bzw. Proteinurie und der laborchemischen Ausprägung des HELLP-

Syndroms (Rath et al. 1990; Rath et al. 1988). Der Verlauf des HELLP-Syndroms ist schwer einzuschätzen. Zu den schweren mütterlichen Komplikationen zählen die Leberruptur, die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), vorzeitige Plazentalösung, akutes Nierenversagen, intrakranielle Blutungen, etc. .

1.4.5. Veränderungen der Blutgerinnung bei der Präeklampsie und dem HELLP-Syndrom

Die Blutgerinnung bei präeklampsischen Patienten ist meist normal. Eine nachgewiesene Thrombozytopenie ist ein Alarmzeichen (Stauber und Weyerstahl 2001, 540). Im Mittel ist bei 18 % der Frauen mit Präeklampsie eine Thrombopenie ($<150.000/\mu\text{l}$) zu beobachten (Gibson et al. 1982). Als Ursache dafür ist eine Makrothrombozytose, Megathrombozyten mit verstärktem Turnover und eine verminderte Überlebenszeit zu nennen (Nisell et al. 1998).

Der Thrombozytenabfall geht dem Beginn der Erkrankung voraus (Redman et al. 1978). Des weiteren fällt bei der Präeklampsie ein niedriges, durch Verbrauch bedingtes Antithrombin auf (Weiner et al. 1990), weiterhin eine Erhöhung des löslichen „tissue factor“ und eine Abnahme von Protein C und S. Ebenso zeigt sich eine Erhöhung der D-Dimere und der Fibrin-spaltprodukte sowie eine reduzierte Fibrinolyse.

Bei schwerer Präeklampsie und HELLP-Syndrom ist ein signifikanter Anstieg des Thrombin-Antithrombin-Komplexes (TAT) zu verzeichnen, was einer Gerinnungsaktivierung entspricht (Heilmann et al. 1991). Die TAT-Erhöhung korreliert linear mit der Erhöhung des diastolischen Blutdrucks (Fairlie und Sibai 1992). Die besondere Gefahr besteht bei einer schweren HSE in der generalisierten endothelialen Dysfunktion, mit der Folge einer Gerinnungsaktivierung mit Entstehung von Mikrothromben im Bereich der Endstrombahn und eventueller Verbrauchskoagulopathie.

Die intravasale Gerinnungsaktivierung, die durch Thrombin induziert wird, ist beim HELLP-Syndrom ausgeprägter, als bei schwerer Präeklampsie und dementsprechend ist die Frequenz an DIC und Blutungskomplikationen höher (Heilmann et al. 1991). Nach neuesten Ergebnissen betrug die Häufigkeit an DIC beim HELLP-Syndrom 6% und bei schwerer PE 1%, die Rate an mütterlichen Blutungskomplikationen 8,8% beim HELLP-Syndrom und 5,2% bei PE (Faridi et al. 2000). Auch in der unkomplizierten Schwangerschaft sind die Plättchen in 4,8% der Fälle erniedrigt. Diese Frauen weisen ein 7,4fach höheres Risiko für die Entstehung des

HELLP-Syndroms auf (Minakami et al. 1998). Die Thrombozytopenie während der Schwangerschaft und vor der Geburt ist ein Zeichen des erhöhten Thrombinumsatzes.

1.5. Fragestellungen

Die Gerinnungsdiagnostik mittels Thrombelastographie hat in verschiedenen Studien, besonders im Bereich Anästhesie und Notfallmedizin, als schneller und einfacher Test mit hohem klinisch-prädiktivem Wert im Vergleich zu den herkömmlichen Gerinnungsparametern gut abgeschnitten (Davis und Chandler 1995; Kaufmann et al. 1997).

In der Geburtshilfe gab es bisher kaum Untersuchungen mit der Thrombelastographie. Gerade bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit der Gefahr des HELLP-Syndroms bzw. der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) wäre eine frühzeitige Diagnosestellung möglicher Gerinnungsstörungen eine große Hilfe, um rechtzeitig bestimmte therapeutische Schritte einleiten zu können. Die Untersuchung mit dem roTEG[®], einer Weiterentwicklung der klassischen Thrombelastographie, soll folgende Fragen klären:

- 1.) Ist die roTEG[®] - Methode als „bedside“ - Test praktikabel?
- 2.) Wie sehen die Normwerte des roTEG[®] in der Schwangerschaft (KoS) im Vergleich zu den bisher für das roTEG[®] ermittelten Normwerten aus?
- 3.) Wie sehen die Ergebnisse des roTEG[®] bei Präeklampsie (PE) und im Unterschied dazu beim HELLP-Syndrom (HS) aus?
- 4.) Wie sieht der Vergleich zwischen den roTEG[®] Ergebnissen in der normalen Schwangerschaft (KoS) und bei PE bzw. HELLP aus?
- 5.) Wie sieht der Vergleich der klassischen Gerinnungsparameter (Quick, PTT, Thrombozyten) mit den Ergebnissen des roTEG[®] bei PE und HELLP aus?
- 6.) Gibt es einen Zusammenhang zwischen den roTEG[®] Ergebnissen und dem klinischen Verlauf der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HSE)?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In dieser Studie wurde bei 50 gesunden Schwangeren (KoS), bei 15 Patientinnen mit Präeklampsie (PE) und 8 weiteren Frauen mit HELLP-Syndrom (HS) die Blutgerinnung untersucht. Zu den Studienteilnehmerinnen zählten außerdem noch 18 nicht-Schwangere (NS), die sich aus den Patientinnen der Kinderwunsch-Sprechstunde rekrutierten. Alle Studienteilnehmerinnen waren zwischen Juni 2000 und Juli 2002 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik Freiburg (UFK). Die Patientinnen der Schwangerenambulanz waren alle im 3. Trimenon der Schwangerschaft (SS) und kamen zur normalen Vorsorgeuntersuchung in die UFK. Die 22 PE- und HS-Patientinnen kamen über den Kreissaal zum stationären Aufenthalt. Die Diagnose einer PE wurde gestellt, wenn die RR-Werte $> 140/90$ bei zweimaliger Messung oder $> 160/110$ bei einer Messung bei vor der 20. SSW normotensiven Patienten lagen und eine Proteinurie mit +++ bei zweimaligem Dipstick-Test vorlag. Die HS-Patientinnen zeigten die für das HELLP-Syndrom typische laborchemische Konstellation mit Hämolyse, erhöhten Leberwerten (GOT, GPT, LDH) und niedriger Thrombozytenzahl. Bei allen Frauen wurde das kleine Blutbild und Quick und PTT untersucht. Zusätzlich wurde ein weiteres Röhrchen Citratblut abgenommen, mit dem die speziellen Gerinnungsanalysen mit Hilfe des roTEG® durchgeführt wurden.

Die Patientinnen wurden vor der Blutentnahme über die Studie informiert und mußten eine Einverständniserklärung unterschreiben (vgl. Anhang V), mit der sie die Einwilligung für die Untersuchung ihres Blutes gaben. Außerdem wurde die Studie von der Ethikkommission der Universität Freiburg genehmigt. Da die hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit einem hohen maternalen und fetalen Mortalitätsrisiko vergesellschaftet sind, muß die Schwangerschaft (SS) meist möglichst schnell beendet werden. Deshalb wurde bei diesen Frauen die Geburt entweder eingeleitet oder eine Sectio caesarea durchgeführt. Die Blutentnahmen erfolgten immer präpartal, wenn die Symptome am ausdruckstärksten waren.

Zu Anfang dieser Studie wurde eine Reihe von Mehrfachbestimmungen mit dem Blut gesunder, nicht-schwangerer, freiwilliger Probandinnen durchgeführt. Diese Voruntersuchungen sollten auch dazu dienen, mit der Technik des roTEG® vertraut zu werden.

2.2. Thrombelastographie

2.2.1. klassische Thrombelastographie

Die klassische Methode der Thrombelastographie (TEG) mit dem Hellige Thrombelastographen wurde bereits in Abschnitt 1.3. ausführlich beschrieben. In einer Küvette mit der Blutprobe hängt ein sich drehender Stempel, der sich ungehindert drehen kann, solange die Gerinnung noch nicht eingesetzt hat. Sobald aber Fibrinfäden gebildet werden, wird die Drehung behindert. Das Ganze wird von einem Lichtsensor erfaßt und läßt die charakteristische Amplitude entstehen. Diese Methode wird als nicht aktivierte Messung, also ohne Reagenzien durchgeführt, daher setzt die Gerinnung erst nach 20 Minuten ein, wobei die nicht-physiologische Oberfläche der Küvette die Gerinnung aktiviert. Die Gerinnungsbildung bewirkt eine Verbindung zwischen der inneren Oberfläche der Küvette und der des Sensors. Gemessen werden soll die Veränderung der Elastizität des Gerinnsels. Das bedeutet, daß man ca. 60 Minuten warten muß, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen. Weitere Nachteile der klassischen TEG sind neben der längeren Dauer, die starke Stoß- und Vibrationsempfindlichkeit. Nicht unproblematisch ist außerdem die Tatsache, daß für die klassische TEG eine sehr gewissenhafte Arbeitsweise erforderlich ist. Dies wiederum setzt eine sehr sorgfältige Einarbeitung in die Methode voraus. Die folgende Abbildung 8 stellt das Prinzip der klassischen Thrombelastographie und die sich daraus ergebende Thrombelastographiekurve noch einmal dar.

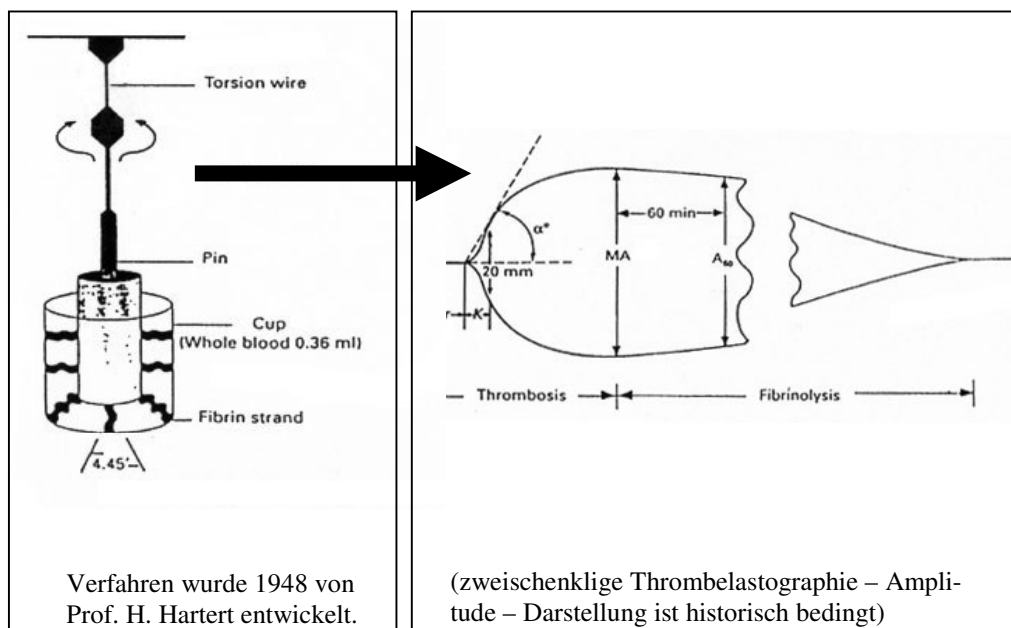


Abbildung 8: Prinzip der klassischen Thrombelastographie. Nach: Mallet und Cox 1992, 307

2.2.2. roTEG®-Methode

Die Abbildung 9 zeigt das roTEG® - System. Hierzu gehört das eigentliche Meßgerät, ein Notebook zur Datenverarbeitung, eine elektronische Pipette und ein Drucker, der jedoch auf der Abbildung nicht dargestellt ist.



Abbildung 9: Das roTEG® - System. (Pentapharm GmbH München)

Bei der roTEG®-Methode handelt es sich um eine Weiterentwicklung des Systems nach Hartert. Man hat versucht, die Nachteile der herkömmlichen Methode zu verbessern. So wird bei dem neuentwickelten Meßverfahren das Abtastsystem von einem Kugellager geführt, das die Freiheitsgrade auf „Ro“tation (roTEG®) begrenzt und dadurch die Stoß- und Vibrationsanfälligkeit des alten Verfahrens beseitigt. Dadurch wird das Gerät transportabel und unempfindlich während der Messung und des Transports. Auch der Kritikpunkt der Zeitaufwendigkeit bei der konventionellen TEG konnte beim roTEG®-System verbessert werden. Es wurden spezielle Reagenzien entwickelt, die einen aktivierten Test in kürzerer Zeit ermöglichen.

Die unterschiedlichen Reagenzien aktivieren z.B. entweder das extrinsische (ExTEG) oder das intrinsische System (InTEG). Das ExTEG-Reagenz enthält Thromboplastin aus Kaninchenhirnextrakt, CaCl_2 und einen Zwitterionischen Puffer. Das InTEG-Reagenz beinhaltet ein partielles Thromboplastin-Phospholipid aus Kaninchenhirnextrakt, Ellagsäure, Proteine, Phenol und einen zwitterionischen Puffer. Bei Zugabe des entsprechenden Reagenz und No-biClot StartTEG, welches der Rekalzifizierung zu Citratblut dient, wird der Gerinnungsprozess gestartet und vom roTEG® kontinuierlich aufgezeichnet. Die Gerinnung setzt damit bereits nach ungefähr einer Minute ein. Innerhalb von 10 Minuten kann dadurch die Fähigkeit des Gerinnungssystems, ein festes Gerinnsel zu bilden, beurteilt werden.

Mit weiteren spezifischen Aktivatoren können zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bereichen des Gerinnungssystems gewonnen werden. Mit dem FibTEG-Reagenz kann spezifisch der Fibrinogen-Status registriert und somit zwischen Thrombozytopenie bzw. Fibrinogenmangel differenziert werden. Das FibTEG-Reagenz besteht aus ReoPro, welches die Aktivierung der Thrombozyten verhindert. Bei ReoPro handelt es sich um humanisierte Antikörper gegen die Oberfläche der Thrombozyten, die dadurch deren Aktivierung hemmen. Mit dem ApTEG-Reagenz können fibrinolytische Prozesse erfaßt werden. Es handelt sich um einen extrinsisch - aktivierten Test mit Aprotinin zur Erkennung einer Hyperfibrinolyse. Das HepTEG-Reagenz baut durch Heparinase das in der Blutprobe befindliche Heparin ab. Somit werden die gerinnungshemmenden Eigenschaften des Heparins eliminiert. Alle diese zusätzlichen Informationen führen zu konkreten therapeutischen Konsequenzen.

Ein weiterer Vorteil des roTEG® ist die äußerst einfache Handhabung, die es nach einer kurzen Zeit der Einarbeitung jedem ermöglicht, die Untersuchung selbständig durchzuführen. Im Gegensatz zum älteren, sehr störanfälligen Verfahren erlaubt diese Methode ein wesentlich robusteres Vorgehen. Mit dem Gerät kann gleichzeitig auf 4 Kanälen eine Untersuchung durchgeführt werden. Ein daran angeschlossener Computer wertet die Messungen unverzüglich aus, zeigt sie auf dem Bildschirm an und speichert sie sogleich, so daß sie jederzeit abgerufen und ausgedruckt werden können. Die Abbildung 10 zeigt das roTEG®-Meßverfahren und eine typische Amplitude:

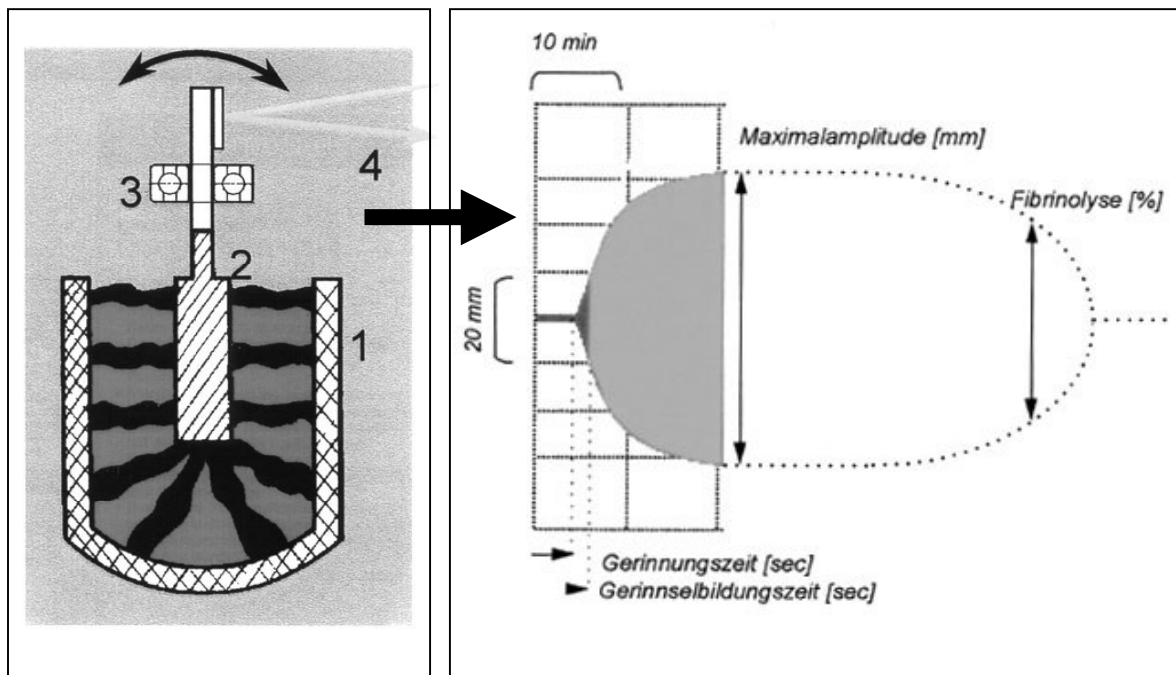


Abbildung 10: Die roTEG®-Methode und eine typische Amplitude. Aus: roTEG®-Benutzerinformation 1999, 3ff.

Die Probe wird zusammen mit den Reagenzien in eine zylindrische Küvette (1) gegeben. In die Probe taucht ein Stempel (2) ein, der durch eine Feder abwechselnd um $4,75^\circ$ nach rechts und links gedreht wird. Der Stempel macht eine Drehpendelbewegung. Die Achse, die den Stempel aufnimmt, wird durch ein Kugellager (3) mechanisch stabil geführt. Dadurch werden die Freiheitsgrade der Achse auf Rotation begrenzt. Solange die Probe flüssig ist, ist die Drehung des Stempels ungehindert. Wenn sich ein Gerinnsel bildet, haftet es an den Oberflächen von Stempel und Küvette an und wirkt einer Drehung des Stempels entgegen. Die Drehung des Stempels wird mittels einer Anordnung Lichtquelle- Spiegel- CCD-Zeilensensor (4) optisch abgetastet und durch ein internes 32-bit Computersystem in Echtzeit verrechnet. Bei dem CCD-Zeilensensor handelt es sich im Prinzip um eine kleine elektrische Kamera, ein Chip, mit dem die Position des Spiegels erkannt wird. Die Drehung des Stempels wird in die TEG-Amplitude umgerechnet, welche ein stetiges Maß für die Gerinnselfestigkeit darstellt. Die Aufzeichnung der TEG-Amplitude gegen die Zeit ergibt das Thrombelastogramm.

Um einen Meßvorgang mit dem roTEG® starten zu können, müssen die entsprechenden Reagenzien und das Citratblut zusammenpipettiert werden. Dazu pipettiert man zuerst $30\ \mu\text{l}$ Citratblut in eine auf 37°C vorgeheizte Küvette, dann werden $20\ \mu\text{l}$ StartTEG zugegeben und

schließlich 20 µl des entsprechenden Reagenzes dazupipettiert. Jetzt muß man den Küvetteninhalt sehr rasch mit der Pipette gut vermischen, die Küvette in den Meßkanal einsetzen und dann die Messung starten. Läßt man sich mit dem Mischen zuviel Zeit oder setzt man die Küvette nicht schnell genug ein, kann es passieren, daß die Gerinnung schon begonnen hat, bevor man die Küvette in den Kanal eingesetzt hat. Damit wäre das Meßergebnis verfälscht.

2.2.2.1. Parameter der roTEG®-Methode

Durch die kontinuierliche Aufzeichnung der Gerinnung können bei jeder Messung mit dem roTEG® die in Abb. 10 dargestellten Informationen gewonnen werden. Bei der CT, („coagulation time“, klassische Bezeichnung: „r“) wird die Gerinnungszeit, d.h. die Zeit in Sekunden bis die Gerinnung einsetzt, gemessen. Die CFT, („clot formation time“, klassische Bezeichnung „k“) ist die Gerinnselbildungszeit, die Zeit in Sekunden, die das Gerinnsel ab dem Beginn der Gerinnselbildung benötigt, um die definierte Grundfestigkeit von 20 mm zu erreichen. Die MCF, („maximum clot firmness“, klassische Bezeichnung „MA“) die maximale Gerinnselhaftigkeit entspricht dem maximalen Ausschlag der Amplitude und hängt in der Regel zu 1/3 von der Fibrinogenkonzentration und zu 2/3 von der Thrombozytenzahl ab. Bei längerer Messung ist auch direkt eine Information über eine eventuelle Fibrinolyse möglich.

2.2.2.2. Normwerte der roTEG®-Methode

Die Normwerte für die roTEG®-Methode hat die Firma Nobis Labordiagnostica GmbH in Endingen erstellt. Die Ermittlung erfolgte mit dem Citratblut von gesunden Männern und Frauen. Da in dieser Studie immer nur ExTEG und InTEG bestimmt wurden, werden in der folgenden Tabelle 3 auch nur diese Normwerte aufgeführt:

Tabelle 3: Normwerte von ExTEG und InTEG. Aus: Benutzerinformation 1999, 11

	ExTEG	InTEG
CT	< 50 sec.	< 160 sec.
CFT	< 180 sec.	< 180 sec.
MCF	53 – 74 mm	53 – 74 mm

2.2.2.3. Klinische Bedeutung der roTEG®-Methode

Die Blutgerinnung basiert auf einer komplexen Wechselwirkung zwischen plasmatischen Faktoren, zellulären Blutbestandteilen, endogenen bzw. exogenen Aktivatoren und Inhibitoren und dem Endothel. Dementsprechend vielfältig sind die therapeutischen Maßnahmen bei Blutungskomplikationen. Die Palette der therapeutischen Optionen reicht, angefangen bei Gerinnungsfaktoren, über Thrombozytenkonzentrate, Fibrinolysehemmer (Aprotinin), Protamin zur Heparinneutralisation, bis zu chirurgischen Maßnahmen, um die Blutung zu stoppen. Die Auswahl der Therapie erfolgt in der Regel empirisch. Man testet so lange die möglichen Optionen aus, bis die Blutung steht. Wünschenswerter wäre es, aufgrund einer entsprechenden Diagnostik, die zielgerichtete Auswahl eines bestimmten Medikamentes bzw. einer bestimmten Maßnahme veranlassen zu können. Die Standardblutgerinnungsparameter wie Thrombozyten, Quick und PTT sind dazu nicht ausreichend (Zuckerman et al. 1981). Sie beantworten nämlich nicht alle Fragen zu den verschiedenen Aspekten der Gerinnung, und es dauert meist zu lange, bis man ein Ergebnis erhält. Die Bildung der ersten Fibrinfäden stellt den Endpunkt der Quick- und PTT-Untersuchung dar, im Körper beginnen an dieser Stelle aber erst die eigentlichen Gerinnungsprozesse (Calatzis et al. 1995). Die Thrombelastographie setzt zu diesem Zeitpunkt ein und dauert bis zur eventuellen Lyse. Die konventionellen Gerinnungsuntersuchungen testen zentrifugierte Plasmafraktionen und untersuchen nur isolierte Teile der Gerinnungskaskade. Dabei werden wichtige vitale Interaktionen, die für die klinische Beurteilung der Gerinnselbildung wichtig sind, nicht erkannt. Die Thrombelastographie zeichnet diese Interaktion der Gerinnungskaskade und der Thrombozyten auf (Mallett und Cox 1992).

2.3. Standard-Gerinnungsparameter

Die Methoden zur Prüfung der Gerinnung wurden bereits in Kapitel 1.2. erläutert. Im Rahmen dieser Studie wurden Quick, PTT und das Fibrinogen im Zentrallabor der Universität Freiburg nach Standardmethoden bestimmt. Die Thrombozytenzahl wurde im Rahmen des kleinen Blutbildes analysiert.

2.4. Bestimmung weiterer klinisch-chemischer Parameter

Bei allen Patientinnen wurden durch das Zentrallabor der Universität Freiburg das kleine Blutbild sowie Quick und PTT bestimmt. Bei den Frauen mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung wurde zusätzlich routinemäßig ein sogenanntes Gestoselabor durchgeführt. Das Gestoselabor beinhaltet neben Quick, PTT, Fibrinogen und dem Blutbild, die Leberwerte mit Glutamatoxalacetattransaminase (GOT), Glutamatpyruvattransaminase (GPT) sowie die Bilirubin- und Laktatdehydrogenase (LDH) - Konzentration.

Die Proteinausscheidung im Urin wurde mit der Teststreifen-Methode (Multistix®, Bayer AG, Leverkusen) an der Universitätsfrauenklinik gemessen. Nach Anweisung des Herstellers wurde sie in eine leichte (+:~30mg/dl), mittlere (++:~100mg/dl) und schwere (+++:~300mg/dl) Proteinurie eingeteilt.

2.5. Statistische Analysen

Die Angaben der Ergebnisse erfolgen im Mittelwert $\pm$ einer Standardabweichung (SD) und in Median mit Minimal- und Maximalwert. Da die Parameter nicht normal verteilt waren, wurden die Unterschiede zwischen der Gruppe der gesunden Schwangeren (KoS), die unsere Kontrollgruppe darstellte, der Präeklampsie-Gruppe (PE) und der HELLP-Gruppe (HS) nach dem „Kruskal-Wallis one way analysis of variance on ranks“ (ANOVA) auf Signifikanz geprüft. Zur Testung der Unterschiede zwischen zwei nicht normalverteilten Gruppen wurde der „Mann-Whitney-U-Test“ zur Signifikanzbestimmung verwendet. Bei dieser Studie traf dies beim Vergleich der nicht Schwangeren (NS) mit den gesunden Schwangeren (KoS) zu und bei der Gegenüberstellung der PE- und der HS-Gruppe in Bezug auf manche Parameter, die bei den gesunden Schwangeren nicht ermittelt worden waren. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen galten dann als signifikant, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war.

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Angaben zu Müttern und Neugeborenen

Die Frauen dieser Studie mit einem unkomplizierten Schwangerschaftsverlauf (KoS) wurden durchschnittlich nach 39,6 Schwangerschaftswochen (SSW) entbunden. Das durchschnittliche Geburtsgewicht ihrer Kinder lag bei 3381g, die durchschnittliche Geburtsgewichts-Perzentile bei 51,5%. Bei den Patientinnen mit einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung war das Gestationsalter bei Geburt signifikant vermindert. Es lag bei 36,5 SSW bei PE und bei 29,4 SSW bei den HELLP-Patientinnen. Ebenso waren bei diesen Frauen das absolute Geburtsgewicht und die Geburtsgewichts-Perzentile signifikant niedriger. Das Geburtsgewicht lag bei den Kindern der PE-Patientinnen bei 2632 g und bei denen der HS-Frauen bei 1098 g. Die Geburtsgewichts-Perzentile befand sich bei PE auf der 31,4 Perzentile und bei HS auf der 13,8 Perzentile.

Betrachtet man den Blutdruck, so hatte die KoS-Gruppe einen durchschnittlichen Wert von 125/72 mmHG. Die PE- und HS-Patientinnen wiesen signifikant erhöhte Blutdruckwerte auf mit 148/96mmHG bei der PE- und 166/98mmHG bei der HS- Gruppe. Die GOT mit 10,3 U/l bei PE und 66,4 U/l bei HS zeigen ebenso wie die GPT mit 10,3 U/l bei PE und 96 U/l bei HS sowie die LDH mit 241 U/l bei PE und 515 U/l bei HS einen signifikanten Anstieg der Werte beim HELLP-Syndrom.

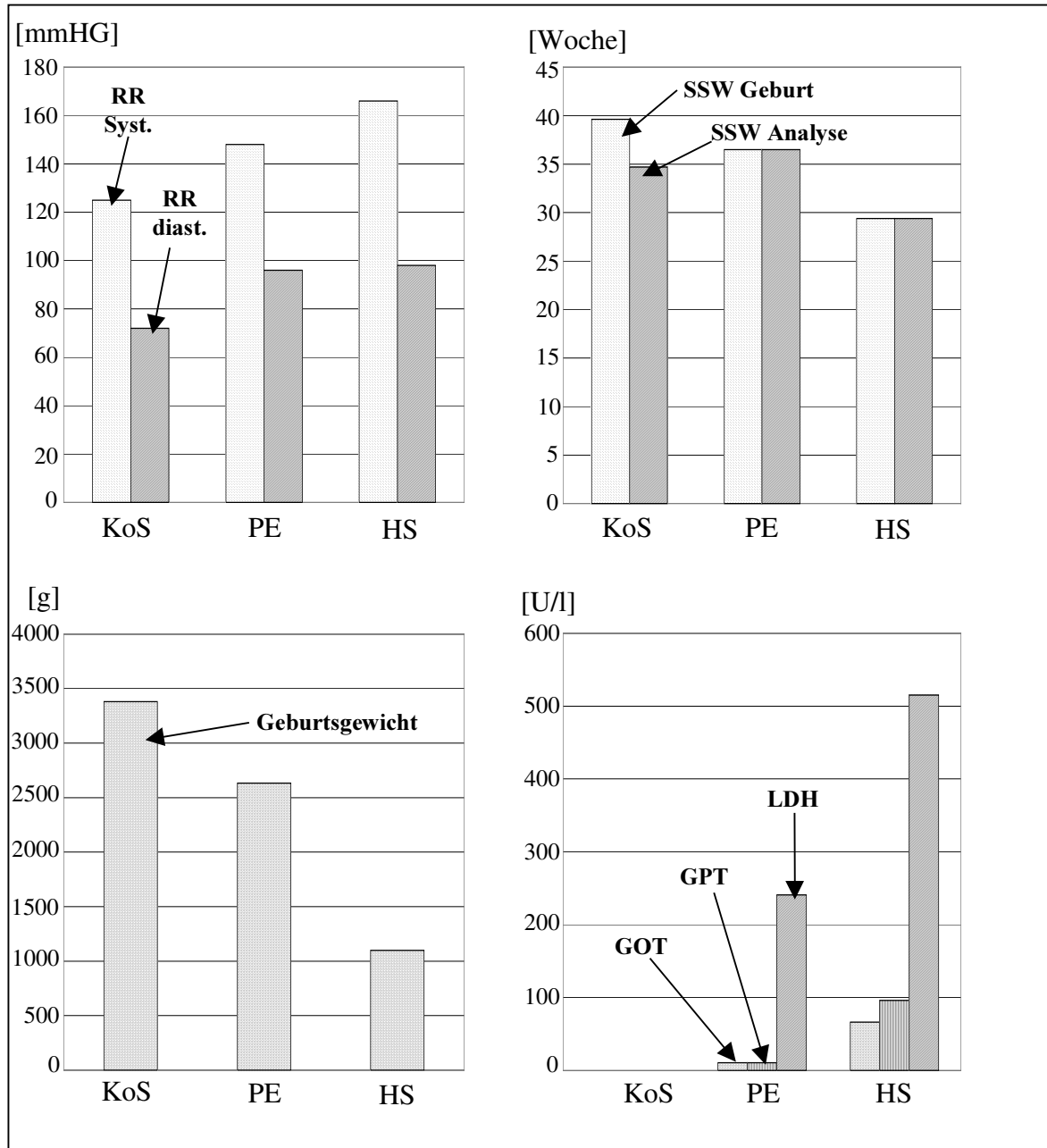
In der Patientengruppe mit normalen Schwangerschaften, der KoS, befanden sich auch einige Gemini-Patientinnen. Bei ihnen wurden die pH-Werte und Geburtsgewichte gemittelt.

Tabelle 4a: Klinische Angaben zu Müttern und Neugeborenen bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf, bei Präeklampsie und beim HELLP Syndrom

* = <0.05; ** = <0.01; *** = <0.001 (Mann-Whitney-U-Test); a = PE vs. KoS (p<0.05, ANOVA on ranks); b = HS vs. KoS (p<0.05, ANOVA on ranks); n.b. = nicht bestimmt; KoS: Normale Schwangerschaft (3. Trimenon); PE: Präeklampsie; HS: HELLP-Syndrom; RR: Blutdruckmessung nach Riva-Rocci [mmHG]; +: Proteinurie ~30 mg/dl; ++: Proteinurie ~100 mg/dl; +++: Proteinurie ~300 mg/dl; SSW: Schwangerschaftswoche

Parameter	KoS = Kontrolle (n=50)	PE (n=14)	HS (n=8)
Systolischer Blutdruck (RR) [mmHG]	125 ± 15 120 (105 – 165)	148 ± 11 ^a 150 (130 – 170)	166 ± 22 ^b 165 (130 – 195)
Diastolischer Blutdruck (RR) [mmHG]	72 ± 9 70 (50 – 90)	96 ± 6 ^a 95 (90 – 110)	98 ± 16 ^b 100 (65 – 115)
Proteinurie (semi-quantitativ)	0 – Spur	+++ - ++++	+ - +++
SSW bei Geburt	39,6 ± 1,9 40 (33 – 42)	36,5 ± 3,8 ^a 38 (27 – 40)	29,4 ± 4,1 ^b 30 (23 – 34)
SSW der Analyse	34,7 ± 4,2 36 (26 – 42)	36,5 ± 3,8 38 (27 – 40)	29,4 ± 4,1 ^b 30 (23 – 34)
Geburtsgewicht [g.]	3381 ± 705 3410 (1580 – 4860)	2632 ± 934 ^a 2870 (890 – 4110)	1098 ± 616 ^b 1180 (300 – 1950)
Geburtsgewichts-Perzentile [%]	51,5 ± 31,7 52 (1 – 97)	31,4 ± 27,5 ^a 20,5 (1 – 93)	13,8 ± 14,3 ^b 8,5 (1 – 40)
pH (arterielles Nabel-schnurblut)	7,27 ± 0,07 7,27 (7,11 – 7,45)	7,27 ± 0,01 7,29 (6,99 – 7,36)	7,33 ± 0,03 7,33 (7,28 – 7,37)
GOT [U/l]	n.b.	10,3 ± 3,6 10 (5 – 15)	66,4 ± 37,6*** 56 (30 – 135)
GPT [U/l]	n.b.	10,3 ± 6,1 8 (4 – 25)	96 ± 57*** 83 (35 – 186)
LDH [U/l]	n.b.	241 ± 76 206 (175 – 401)	515 ± 231*** 442 (311 – 1064)

Tabelle 4b: Abbildungen zu den klinischen Angaben zu Müttern und Neugeborenen bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf, bei Präeklampsie und beim HELLP Syndrom (ohne Darstellung der Proteinurie, Geburtsgewichtszentile und pH-Wert).



3.2. Standard-Blutgerinnungsparameter, Blutbild und weitere klinisch-chemische Parameter

Der Tabelle 5 ist eine deutliche Abnahme der Thrombozyten in der Schwangerschaft von 245 tsd/ μ l im Vergleich zu den nicht-Schwangeren von 309 tsd/ μ l zu entnehmen. Die PE- Frauen haben mit 220 tsd/ μ l ähnliche Thrombozytenzahlen wie die KoS. Ansonsten zeigt sich die zu erwartende deutliche Thrombopenie von 58 tsd/ μ l beim HELLP-Syndrom. Der Quick (100 %) bleibt bei KoS und PE gleich, allerdings zeigt sich bei HS eine Verringerung auf 97 %. Die PTT liegt in der Schwangerschaft bei 27 sec., d.h. sie verkürzt sich im Vergleich mit der NS- Gruppe, die bei 31 sec. liegt. Die PTT bei PE beträgt 27 sec und bei HS 31 sec. Der Hb der NS- Gruppe liegt mit 13,5 g/dl signifikant höher als der der KoS- Gruppe mit 12 g/dl. Bezüglich des Hb ergibt sich im Vergleich der KoS zum HS mit 12,3 g/dl und zur PE mit 11,6 g/dl kein signifikanter Unterschied. Das Fibrinogen liegt bei PE bei 482 mg/dl und bei 466 mg/dl bei HS und zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 5: Standardblutgerinnungsparameter, Blutbild und weitere klinisch-chemische Parameter bei nicht – Schwangeren (NS), in der normalen Schwangerschaft (KoS), bei Präeklampsie (PE) und beim HELLP-Syndrom (HS)

* = <0.05; ** = <0.01; *** = <0.001 (Mann-Whitney-U-Test); a = HS vs. KoS (p<0.05, ANOVA on ranks); b = HS vs. PE (p<0.05, ANOVA on ranks); n.b. = nicht bestimmt; KoS: Normale Schwangerschaft (3. Trimenon); PE: Präeklampsie; HS: HELLP-Syndrom;

Parameter	NS (n=18)	KoS (n=50)	PE (n=14)	HS (n=8)
Thrombozyten 140-400 [tsd/Mikroliter]	309 $\pm$ 65 302 (195 – 440)	245 $\pm$ 54** 250 (119 – 386)	220 $\pm$ 51 206 (160 – 310)	58 $\pm$ 30 ^{ab} 67 (23 – 101)
Quick 75-100 [%]	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	100 $\pm$ 0	97 $\pm$ 6,7 ^{ab} 100 (82 – 100)
PTT 23-36 [Sekunde]	31 $\pm$ 3,4 31 (26 – 36)	27 $\pm$ 2,2*** 26 (23 – 32)	27 $\pm$ 2,6 28 (23 – 32)	31 $\pm$ 5,3 31 (22 – 38)
Hb [g/dl]	13,5 $\pm$ 1 14 (11 – 15)	12 $\pm$ 1,1*** 12 (9,2 – 14,7)	11,6 $\pm$ 1,3 12 (8,9 – 13,7)	12 $\pm$ 1,9 12,3 (9,1 – 14)
Fibrinogen [mg/dl]	n.b.	n.b.	482 $\pm$ 109 481 (329 – 647)	466 $\pm$ 147 466 (284 – 709)

3.3. Voruntersuchungen

Zu Beginn der Studie wurden Untersuchungen durchgeführt, um erstens mit der Methode vertraut zu werden und zweitens zu überprüfen, ob die Ergebnisse mit den Normwerten der Firma Nobis übereinstimmen. Das Blut von insgesamt drei freiwilligen, nicht- schwangeren Probandinnen wurde zu 3 unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht. Das Blut wurde im 30 Minuten- Abstand für jeweils 20-30 Minuten mit der roTEG® - Methode getestet.

Bei den ExTEG- Ergebnissen waren keine Unterschiede im Zeitverlauf erkennbar. Die Untersuchungsergebnisse des roTEG® waren bis 2 Stunden nach der Blutentnahme stabil. Die MCF- Ergebnisse waren meist erniedrigt. Auffallend war die höhere prozentuale Standardabweichung bei den CT- und CFT- Werten im Vergleich zu den MCF- Ergebnissen.

Beim InTEG zeigte sich für die CT- Werte fast immer eine Erhöhung. Die prozentuale Standardabweichung war beim InTEG wesentlich geringer als beim ExTEG.

Tabelle 6: Präanalytik für die ExTEG – Messung (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in absoluter Zahl und Prozent

Zeit nach Blutentnahme	n	CT < 50 sec.	CFT < 180 sec.	MCF 53 – 74 mm
1. Messung				
30 Minuten	4	43,5 $\pm$ 26,4 (61%)	168 $\pm$ 52 (31%)	47,3 $\pm$ 5,2 (11%)
60 Minuten	3	55,7 $\pm$ 11,9 (21%)	200 $\pm$ 30,4 (15%)	43,3 $\pm$ 0,6 (1%)
90 Minuten	3	47,3 $\pm$ 7,6 (16%)	171,7 $\pm$ 22,4 (13%)	47 $\pm$ 1 (2%)
2. Messung				
60 Minuten	3	50 $\pm$ 14 (28%)	154 $\pm$ 36,8 (24%)	50,7 $\pm$ 4 (8%)
3. Messung				
30 Minuten	2	58,5 $\pm$ 9,2 (16%)	134,5 $\pm$ 30,4 (23%)	49 $\pm$ 0 (0%)
60 Minuten	2	32 $\pm$ 2,8 (9%)	127 $\pm$ 9,9 (8%)	53 $\pm$ 0 (0%)
90 Minuten	2	30 $\pm$ 2,8 (9%)	104 $\pm$ 29,7 (29%)	57 $\pm$ 2,8 (5%)
120 Minuten	2	47 $\pm$ 19,8 (42%)	171,5 $\pm$ 50,2 (29%)	51 $\pm$ 4,2 (8%)
150 Minuten	2	43,5 $\pm$ 9,2 (21%)	117 $\pm$ 7,1 (6%)	55 $\pm$ 1,4 (3%)
Alle Messungen zum gleichen Zeitpunkt				
30 Minuten	6	48,5 $\pm$ 22,3 (46%)	156,8 $\pm$ 46 (29%)	47,8 $\pm$ 4,1 (9%)
60 Minuten	8	47,6 $\pm$ 14,1 (30%)	164,5 $\pm$ 40,6 (25%)	48,5 $\pm$ 4,9 (10%)
90 Minuten	5	40,4 $\pm$ 11 (27%)	144,6 $\pm$ 43 (30%)	51 $\pm$ 5,7 (11%)

Tabelle 7: Präanalytik für die InTEG – Messung (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung in absoluter Zahl und in Prozent)

Zeit nach Blutentnahme	n	CT < 160 sec.	CFT < 180 sec.	MCF 53 – 74 mm
1. Messung				
30 Minuten	4	190,5 $\pm$ 4 (2%)	114 $\pm$ 12,7 (11%)	57,3 $\pm$ 2,2 (4%)
60 Minuten	4	165,3 $\pm$ 10 (6%)	97,3 $\pm$ 15,9 (16%)	57 $\pm$ 2,6 (5%)
90 Minuten	4	157,8 $\pm$ 11,8 (8%)	91,8 $\pm$ 17,8 (19%)	56,5 $\pm$ 2,1 (4%)
120 Minuten	4	162,3 $\pm$ 7,5 (5%)	89,8 $\pm$ 10,9 (12%)	59 $\pm$ 1,2 (2%)
150 Minuten	4	171,8 $\pm$ 11 (6%)	101 $\pm$ 23,3 (23%)	59,3 $\pm$ 1,3 (2%)
2. Messung				
120 Minuten	4	164 $\pm$ 9,1 (6%)	143,5 $\pm$ 13,2 (9%)	54,8 $\pm$ 1,9 (4%)
3. Messung				
60 Minuten	2	80,5 $\pm$ 7,8 (10%)	84 $\pm$ 12,7 (15%)	60 $\pm$ 0 (0%)
90 Minuten	2	182,5 $\pm$ 10,6 (6%)	82,5 $\pm$ 9,2 (11%)	61 $\pm$ 2,8 (5%)
120 Minuten	2	179 $\pm$ 7,1 (4%)	79,5 $\pm$ 14,3 (18%)	62 $\pm$ 0 (0%)
150 Minuten	2	166,5 $\pm$ 9,2 (6%)	82 $\pm$ 18,4 (22%)	60,5 $\pm$ 3,4 (6%)
Alle Messungen zum gleichen Zeitpunkt				
60 Minuten	6	172,5 $\pm$ 12,3 (7%)	89 $\pm$ 9,9 (11%)	58,8 $\pm$ 1,6 (3%)
90 Minuten	6	166 $\pm$ 16,4 (10%)	88,7 $\pm$ 15,2 (17%)	58 $\pm$ 3,1 (5%)
120 Minuten	10	166,3 $\pm$ 9,9 (6%)	109,2 $\pm$ 31,8 (29%)	57,9 $\pm$ 3,2 (6%)
150 Minuten	6	145 $\pm$ 66,7 (46%)	94,7 $\pm$ 22,1 (23%)	59,7 $\pm$ 2 (3%)

3.4. Parameter der roTEG[®]-Methode bei nicht-Schwangeren (NS), in der Schwangerschaft (KoS), bei Präeklampsie (PE) und beim HELLP-Syndrom (HS)

Die Tabelle 8 zeigt die Parameter der roTEG[®]-Methode mit CT, CFT, MCF des extrinsischen und intrinsischen Systems bei nicht-schwangeren Frauen, in der Schwangerschaft, bei Präeklampsie und beim HELLP-Syndrom. Diese Ergebnisse werden in Kapitel 3.4.1. (Abb. 11) und 3.4.2. (Abb. 12) genauer erläutert.

Tabelle 8: Parameter der roTEG[®] - Methode bei nicht – Schwangeren (NS), in der normalen Schwangerschaft (KoS), bei Präeklampsie (PE) und beim HELLP-Syndrom (HS)

* = <0.05; ** = <0.01; *** = <0.001 (Mann-Whitney-U-Test); a = HS vs. KoS (p<0.05, ANOVA on ranks); b = HS vs. PE (p<0.05, ANOVA on ranks); NS: nicht-schwanger; KoS: Normale Schwangerschaft (3. Trimenon); PE: Präeklampsie; HS: HELLP-Syndrom;

Parameter	NS (n=18)	KoS (n=50)	PE (n=14)	HS (n=8)
CT ex	32 ± 4,5 32 (22 – 38)	28 ± 4,7** 28 (10 – 39)	27 ± 4,2 27 (20 – 33)	30 ± 6,4 26 (23 – 38)
CFT ex	98 ± 29,5 97 (36 – 148)	74 ± 18*** 71 (40 – 131)	65 ± 18 62 (39 – 95)	127 ± 46 ^{ab} 123 (72 – 191)
MCF ex	57 ± 7,1 57 (49 – 75)	66 ± 5*** 67 (54 – 74)	66 ± 4,2 67 (59 – 72)	55 ± 7 ^{ab} 56 (44 – 63)
CT in	140 ± 31 144 (33 – 176)	145 ± 26 141 (97 – 215)	131 ± 6 124 (100 – 181)	143 ± 18 144 (110 – 171)
CFT in	71 ± 25 68 (32 – 136)	60 ± 20 54 (28 – 129)	56 ± 17 51 (40 – 96)	102 ± 33 ^{ab} 101 (55 – 163)
MCF in	62 ± 5,1 62 (51 – 72)	68 ± 5,1*** 69 (53 – 76)	69 ± 3,5 70 (63 – 75)	57 ± 7 ^{ab} 59 (44 – 66)

3.4.1. Veränderungen des roTEG[®] in der Schwangerschaft (KoS) im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen (NS)

In der normalen Schwangerschaft sanken die Gerinnungszeit (CT) und die Gerinnselfestigkeit (CFT) des extrinsischen Systems signifikant ab. Die maximale Gerinnselfestigkeit (MCF) des extrinsischen und des intrinsischen Systems stiegen signifikant an. Bei CT und CFT im intrinsischem System ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

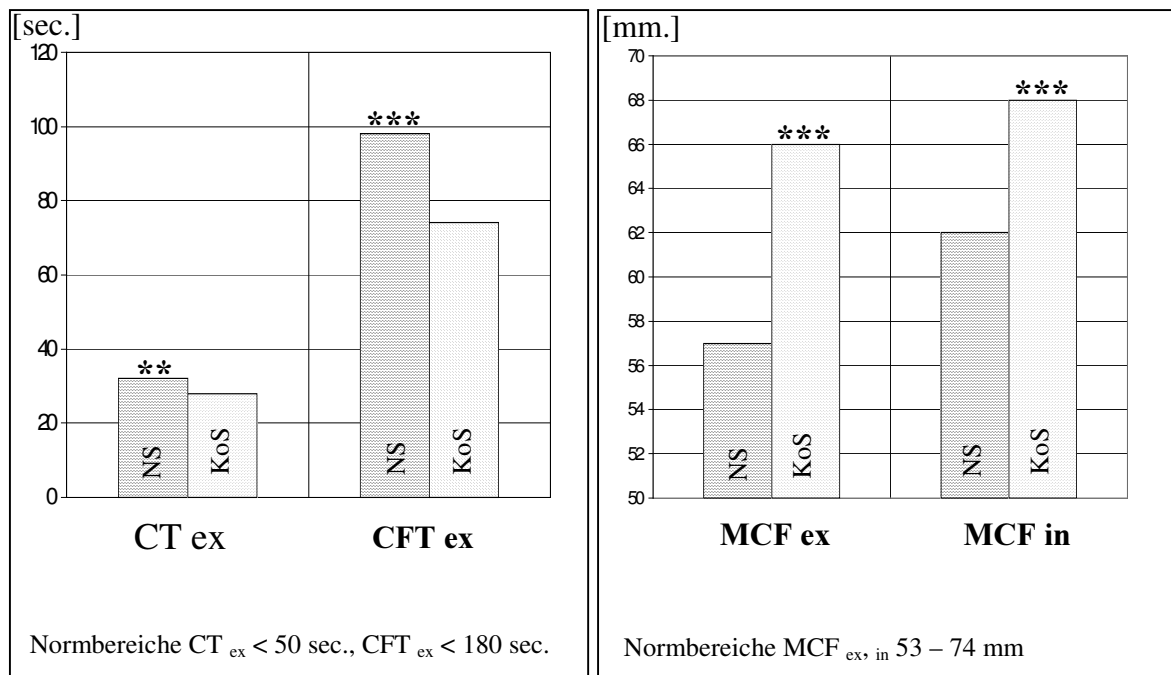


Abbildung 11: Vergleich der nicht – Schwangeren (NS) mit der normalen Schwangerschaft (KoS)

* = <0.05; ** = <0.01; *** = <0.001 (Mann-Whitney-U-Test)

3.4.2. Veränderungen des roTEG® bei Präeklampsie (PE) und HELLP-Syndrom (HS) im Vergleich zu unkomplizierten Schwangerschaften (KoS)

Beim Vergleich der HS- Patientinnen gegen die KoS- und die PE- Gruppe kann man eine signifikante Erhöhung der Gerinnselbildungszeit, der CFT, des extrinsischen und des intrinsischen Systems beim HS erkennen. Außerdem ergab sich eine signifikante Verringerung der maximalen Gerinnselfestigkeit, der MCF, des extrinsischen und intrinsischen Systems beim HS. Die Gerinnungszeit, die CT ex und CT in waren nicht signifikant verändert.

Bei den PE- Patientinnen war eine Tendenz zur Gerinnungsaktivierung mit Abnahme der CT ex, sowie der CFT ex und CFT in zu erkennen.

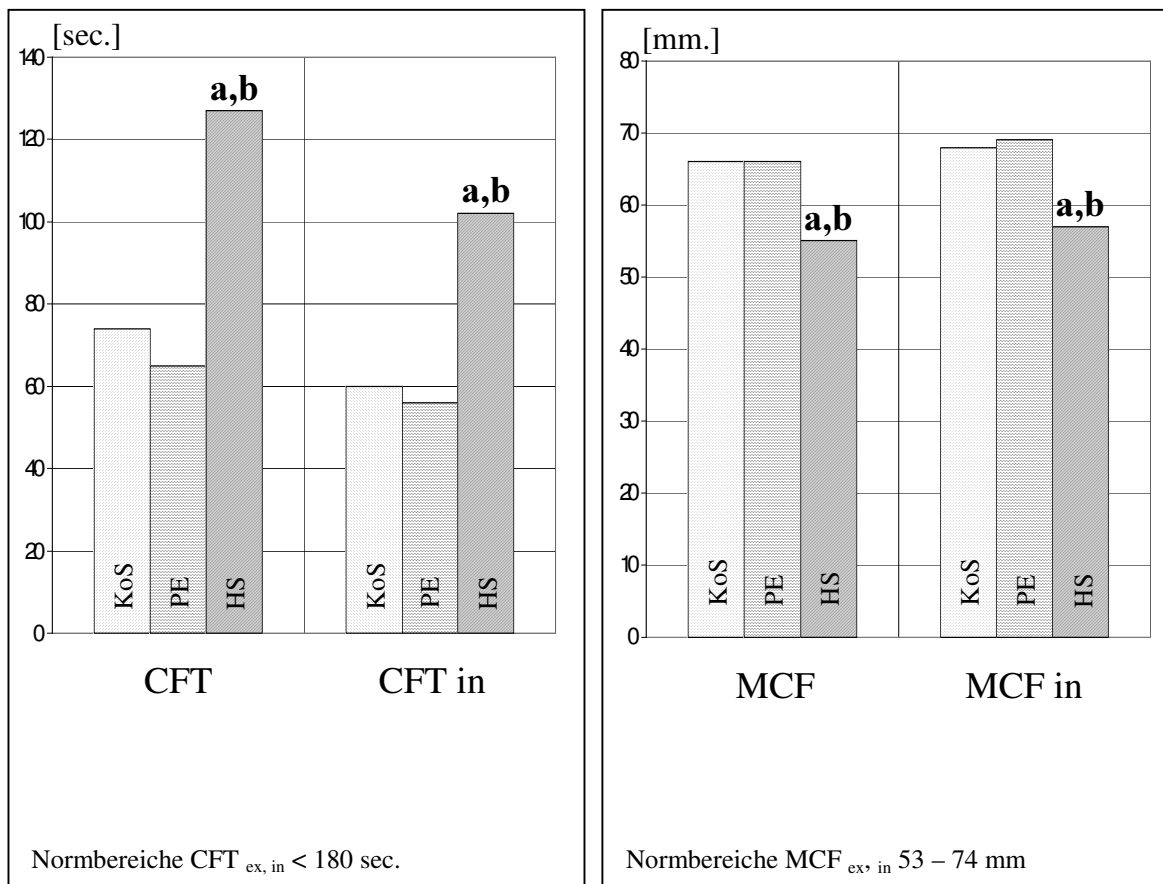


Abbildung 12: Vergleich der normalen Schwangerschaft (KoS) mit Präeklampsie (PE) und HELLP – Syndrom (HS)

a = HS vs. KoS; b = HS vs. PE (ANOVA on ranks)

3.4.3. Die roTEG®- Ergebnisse und der klinische Verlauf bei den Patientinnen mit HELLP- Syndrom

Die Tabelle 9 zeigt übersichtlich den klinischen Verlauf der Patientinnen mit HELLP- Syndrom. Alle Patientinnen hatten eine Thrombozytopenie. Bei vier Patientinnen war die Thrombozytenzahl sogar deutlich unter 30.000, Quick und PTT waren weitgehend normal. Der operative und postoperative Verlauf war bei Patientin IV durch eine Pneumonie, Anämie und Thrombozytopenie erschwert. Bei Patientin VI beeinträchtigte eine Anämie und bei Patientin VII eine intraoperative Blutung den Verlauf. Nur diese Patientin VII erhielt Blutprodukte. Bei den weiteren vier Patientinnen ergaben sich keine Komplikationen. Alle Patientinnen waren zur Überwachung auf der Intensivstation, der gesamte stationäre Aufenthalt bewegte sich im Rahmen zwischen 7 und 22 Tagen. Bezüglich der Geburtsgewichtszentilen lag eines der Kinder auf der 5. Perzentile, drei lagen darunter und nur eines der Neugeborenen erreichte die 40. Perzentile. Auffallend ist, daß die Thrombelastographie-Ergebnisse nur bei 3 Frauen au-

ßerhalb der Norm lagen. Bei Patientin I war der CFT ex erhöht und MCF ex erniedrigt. Bei Patientin II war die CT in erhöht. Nur bei Patientin VII, die wegen intraoperativer Blutung Blutprodukte erhielt, war die CFT ex erhöht und sowohl die MCF ex als auch die MCF in verringert. Die Thrombelastogramme der übrigen Patientinnen waren normal.

Tabelle 9: klinischer Verlauf der HELLP – Patientinnen

X₁ = Pneumonie, Anämie, Thrombozytenabfall im Wochenbett auf 48.000; X₂ = Anämie; X₃ = Blutung intraoperativ, Anämie; o.B. = ohne Befund; n.b. = nicht bestimmt; ^x = der Blutverlust ist dem OP-Bericht entnommen und entspricht der Einschätzung des Operateurs.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Thrombozyten bei OP Indikation [µ/ml]	25000	23000	73000	73000	10200	88000	24000	82000
Quick	82	100	100	100	100	100	91	100
PTT	33	31	30	25	26	35	36	22
OP- und Postoperativer Verlauf	o.B.	o.B.	o.B.	X ₁	o.B.	X ₂	X ₃	o.B.
Blutverlust [ml] ^x	500	500	500	300	500	1300	1500	500
Hb prae OP	12,2	10,2	12,9	9,2	11,4	12,3	13,6	14
Hb post OP	9,4	11,4	11,6	8,3	8,6	9,3	8,5	10,8
CT ex	38	n.b.	23	25	34	26	35	25
CFT ex	191 ↑	n.b.	77	116	72	126	213 ↑	123
MCF ex	48 ↓	n.b.	62	54	63	58	42 ↓	56
CT in	145	171 ↑	130	144	110	155	139	150
CFT in	89	119	55	115	72	92	163	111
MCF in	60	54	66	54	63	61	44 ↓	58
Blutprodukte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Thrombozyten	Nein
Intensivstation [d]	2	3	2	5	2	4	3	4
Stationärer Aufenthalt [d]	7	14	15	13	22	8	10	9
Geburtsgewicht [g]	300	1530	1570	600	470	1950	1520	841
Gewichts-Perzentile	1	5	25	3	1	40	12	23
Schwangerschaftswoche (SSW)	23	34	32	27	25	33	33	27

4. Diskussion

4.1. Klinische Anwendbarkeit und Vorteile der roTEG® - Methode

Die Nachteile der herkömmlichen Thrombelastographie wurden schon mehrfach angesprochen. Trotzdem sollen die Punkte hier noch einmal erwähnt und den Vorteilen der roTEG®-Methode gegenübergestellt werden. Auch soll verdeutlicht werden, daß mit der klassischen Thrombelastographie aufgrund ihrer Nachteile die klinische Anwendung im Sinne einer „bedside“-Praktikabilität, im Gegensatz zur roTEG®-Methode, unmöglich war.

Die Messung wurde als nicht-aktivierte Messung durchgeführt und dauerte dadurch zu lange, während man mit den spezifischen Reagenzien des roTEG® ein schnelles Messergebnis erhält. Die neue Methode ist nicht mehr stoß- und vibrationsanfällig und kann daher vor Ort eingesetzt werden. Das roTEG® - Gerät ist einfach zu handhaben, jeder kann nach einer kurzen Einarbeitungszeit die Untersuchungen selbst durchführen. Vor allem die computergesteuerte elektronische Pipette ermöglicht dem „Labor- unerfahrenen“ Benutzer einen leichten Einstieg in die Arbeit mit dem roTEG®. Die klassische Thrombelastographie liefert eine globale Übersicht über die Hämostase, ohne jedoch weiter zu differenzieren. Mit dem roTEG® besteht die Möglichkeit, durch die verschiedenen Reagenzien ganz bestimmte Fragen zu klären. Ein weiterer Vorteil der roTEG®-Methode ist die geringe Blutmenge, die für die Untersuchung benötigt wird, und die Möglichkeit, daß in 4 Kanälen gleichzeitig eine Messung durchgeführt werden kann und somit mehrere Aspekte der Gerinnung zur gleichen Zeit untersucht werden können.

Mit den konventionellen Gerinnungsparametern lassen sich nicht alle Fragen der Gerinnung klären und eine „bedside“-Anwendung gestaltet sich schwierig. Es gibt diese Tests zwar mittlerweile, aber bis jetzt existieren keine Studien, die eine direkte Korrelation zwischen auffälligen Werten und intraoperativem Blutverlust zeigen. Außerdem geben sie keine Informationen über die tatsächliche Interaktion zwischen den Thrombozyten und der plasmatischen Gerinnung (Mallett und Cox 1992). Des weiteren wird durch die herkömmlichen Gerinnungsparameter folgendes nicht erfaßt: Die Thrombozytenfunktion, die Wechselwirkungen zwischen plasmatischen und zellulären Faktoren, eine Fibrinolyse, eine Heparinwirkung und Aspekte der Hämostase ab Bildung der ersten Fibrinfäden.

Bezüglich der herkömmlichen Gerinnungsparameter sprechen Mallett und Cox sogar von einer „Beobachtungs - Lücke“, die sich dadurch ergibt, wenn das Blut zur Untersuchung ins Labor gebracht werden muß und sowohl für den Weg als auch für die eigentliche Untersuchung viel, vielleicht wertvolle Zeit verlorenght. Das Problem dieser Zeitaufwendigkeit liegt einmal in den eventuellen langen Wegen, die zum Labor zurückgelegt werden müssen, bzw. an dem personellen Aufwand, der dadurch entsteht, daß jemand das Blut zum Labor bringen muß und dadurch dessen Arbeitskraft unter Umständen eine lange Zeit gebunden ist. An der Universitätsklinik Freiburg gibt es zwar einen speziellen Transportdienst. Diese „Transportzivilisten“ sind jedoch meist für mehrere Kliniken zuständig, was zur Folge hat, daß die Blutproben oft nicht sofort ins Labor kommen. Mit der roTEG[®] - Methode existiert dagegen eine Möglichkeit, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes vor Ort zu testen.

Da das Blut bei der Thrombelastographie nicht zentrifugiert wird, herrscht ein weitgehend physiologisches Milieu. Durch die Anwesenheit aller Blutkomponenten während des Gerinnungsprozesses werden deren Wechselwirkungen erfaßt (Calatzis 1995). Viele Patienten mit pathologischen Standardblutgerinnungsparametern sind klinisch vollkommen unauffällig. Im Gegensatz dazu kann man aber auch Patienten mit unauffälligen Standardblutgerinnungsparametern finden, die blutungsgefährdet sind (Calatzis 1995). Mit dem roTEG[®] kann möglicherweise früher als bisher erkannt werden, ob der Gerinnungsprozess in der Lage ist, einen stabilen Thrombus zu bilden, da die Dynamik der Gerinnselbildung und -auflösung kontinuierlich aufgezeichnet werden kann. Durch das physiologische Milieu, in dem die Messung durchgeführt wird, und durch die Zugabe von speziellen Reagenzien bietet die Methode die Möglichkeit, eine in vivo Situation in vitro darzustellen und therapeutische Ansätze in vitro zu evaluieren. Die Untersuchungsergebnisse sind also aussagekräftiger als zahlreiche, lang dauernde und nicht zuletzt teure Einzeluntersuchungen.

4.2. Voruntersuchungen

Die Ergebnisse der Voruntersuchungen weisen eine recht hohe Standardabweichung auf. Einige Werte, insbesondere CT in, liegen außerhalb des vorgegebenen Normbereiches. Dies widerspricht den Ergebnissen sowohl des jetzigen Vertreibers als auch den fortlaufenden Untersuchungen des Reagenzienherstellers. Die Ursache für die hohe Standardabweichung der Voruntersuchung kann nicht mehr genau identifiziert werden. Folgende Gründe könnten in Frage kommen: Zum einen hätten die Blutproben zwischen den Messungen offen gelagert

werden können. Durch den mit der Probe in Kontakt kommenden Luftsauerstoff hätte sich der pH-Wert der Probe und dadurch auch die Gerinnung verändern können. Zum anderen hätten die Proben zwischen den Messungen nicht wieder aufgeschüttelt werden können, dadurch wären die festen Blutbestandteile abgesunken.

Diese beiden Fehlerquellen können hier jedoch sicher ausgeschlossen werden. Weil die Blutproben, die sowohl für die Studie, als auch für die Voruntersuchungen verwendet wurden immer aus einem gerade geöffneten Citratblutröhrchen entnommen worden waren, welches auch sofort in Anschluss an die Entnahme wieder verschlossen wurde. Außerdem wurden die Citratblutröhrchen standardisiert vor der jeweiligen Probenentnahme aufgeschüttelt.

Eine in Frage kommende Fehlerquelle könnte ein zu kaltes, direkt aus dem Kühlschrank entnommenes Reagenz sein. Außerdem könnte das Reagenz zu stark sedimentiert sein. Das trifft besonders für das ExTEG-Reagenz zu, das als Suspension vorlag. Es wird daher neuerdings als flüssiges Reagenz geliefert, was zusätzlich die Gefahr der falschen Verdünnung ausschließt, da man nicht mehr wie bisher die Trockensubstanz mit Aqua dest. auflösen muß. Dies könnte tatsächlich als Fehlerquelle eine Rolle spielen. Neben der Option, daß das roTEG[®]-Gerät einen technischen Defekt haben könnte, besteht natürlich noch die Möglichkeit eines Anwendungsfehlers von seiten des Benutzers. Diesbezüglich ist es wichtig zu erwähnen, daß die Präanalytik-Untersuchungen am Anfang der Studie gemacht wurden, wo es zusätzlich darum ging, mit der Methode vertraut zu werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse muß die niedrige Fallzahl dieser Studie berücksichtigt werden. Besonders die zum Teil hohen Standardabweichungen sind unter diesem Aspekt zu betrachten. Es ist anzunehmen, daß mit einer steigenden Fallzahl auch die Standardabweichungen niedrigere Werte annehmen werden.

Erst nachdem der Untersucher eine ausreichende Expertise für die Messungen aufwies und somit der individuelle Fehler minimiert war, wurde mit den Messungen der eigentlichen Studie begonnen. Prinzipiell sind mit diesem Gerät nur Einzelbestimmungen notwendig, dennoch wurden fast die gesamten Ergebnisse dieser Studie doppelt bestimmt. Dank der vier Meßkanäle wurden pro Blutprobe meist je zwei ExTEG- und je zwei InTEG-Untersuchungen durchgeführt, die erwartungsgemäß kaum Unterschiede zeigten. Dies spricht im Gegensatz zur Voruntersuchung für eine gute Analysequalität der Methode.

4.3. Veränderungen der roTEG®- Ergebnisse in der Schwangerschaft

Die Werte für das roTEG® in der Schwangerschaft liegen im Normbereich. Jedoch sind die in der Studie ermittelten Werte für CT ex und CFT ex im Vergleich zu den nicht- schwangeren Frauen signifikant verkürzt, d.h. die Gerinnung tritt schneller ein. Allerdings waren die CT und CFT des intrinsischen Systems nicht verändert. Es ist zu vermuten, daß die durch die Gefäßendothelien aktivierten Gerinnungsprozesse in der Schwangerschaft hochreguliert sind. Dies passt zu den Untersuchungen von Sharma et al., die die Hyperkoagulabilität der Blutgerinnung in der Schwangerschaft mittels der klassischen Thrombelastographie nachgewiesen haben (Sharma et al. 1997).

Die kurze CT ex und CFT ex, also die Hyperkoagulabilität der Schwangeren sind wahrscheinlich durch die gesteigerte Reaktivität der Thrombozyten und zusätzlich durch den während der Schwangerschaft ansteigenden Fibrinogenspiegel bedingt. Sicherlich liegt die Hyperkoagulabilität aber ebenso an der vermehrten Bildung von Gerinnungsfaktoren, nämlich Faktor VII, VIII und X (Stauber und Weyerstahl 2001). Auch die MCF ex und MCF in sind in der Schwangerschaft signifikant erhöht, d.h. die Gerinnselfestigkeit ist größer. Die gesteigerte MCF, trotz verminderter Thrombozytenzahl, erklärt sich wahrscheinlich über den erhöhten Fibrinogenspiegel in der Schwangerschaft. Die maximale Festigkeit des Gerinnsels (MCF) hängt nämlich zu 1/3 von der Fibrinogen- und zu 2/3 von der Thrombozytenkonzentration ab. Die Korrelation des Produktes von Fibrinogenkonzentration und Thrombozytenzahl zur Gerinnselfestigkeit beträgt 0,913 (Calatzis 1999).

4.4. Veränderungen der roTEG®- Ergebnisse bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HSE)

Betrachtet man die roTEG®- Parameter bei PE und HS, so scheint bei den Patientinnen mit Präeklampsie eine Hyperkoagulabilität im Vergleich zu KoS und NS vorzuliegen. Signifikant verringert sind die CFT in und CFT ex bei den PE- Patientinnen, die MCF- Werte in beiden Systemen sind im Vergleich zu HS signifikant erhöht. Die Gerinnselfestigkeit ist größer. Im Vergleich zur Gruppe KoS liegen die roTEG®-Ergebnisse der PE Patientinnen nur tendenziell höher, das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht.

Anders sieht es beim HS aus. Die CFT ist verlängert und die MCF verringert im Vergleich zu KoS und PE. Es dauert also länger, bis das Gerinnsel eine bestimmte Größe hat, und dieses ist weniger fest. Die Hyperkoagulabilität bei PE und die Hypokoagulabilität beim HS wurden bereits durch andere Autoren mittels TEG nachgewiesen (Chadwick et al. 1993; Sharma et al. 1999). Ursächlich dafür sind erstens die verringerte Thrombozytenzahl beim HELLP- Syndrom, zweitens ein Faktorenmangel bzw. -verbrauch und drittens eine eventuelle Fibrinolyse.

Aufgrund der zunehmenden Leberschädigung werden wahrscheinlich weniger Gerinnungsfaktoren gebildet. Weiterhin gibt es Fälle einer spontan auftretenden Hyperfibrinolyse, die die initiale Thrombozytenaggregation und die Fibrinpolymerisation stören kann. Dies könnte im ApTEG gut erkannt werden. Um herauszufinden, wie das Verhältnis von Thrombozyten und Fibrinogen bezüglich der Gerinnselfestigkeit ist, könnte man zur weiteren Differenzierung noch eine FibTEG-Untersuchung durchführen. Im Rahmen dieser Untersuchung, in der primär die Blutgerinnung und nicht deren gegenläufiger Prozeß, nämlich die Fibrinolyse, untersucht wurde, waren diese Tests aber nicht möglich und letztlich auch nicht notwendig, denn eine gravierende Fibrinolyse kann selbst nach der standardisierten kurzen Meßzeit von 20 Minuten mit bloßem Auge anhand der Amplitudenform erkannt werden. Die Amplitude würde dann sehr schnell wieder geringer werden bzw. es würde sich keine Amplitude ausbilden können. Ein solcher Fall trat bei den hier vorgestellten Untersuchungen nie ein.

Die ausgeprägten Veränderungen der Werte für CFT ex und in sowie MCF ex und in beim HELLP- Syndrom lagen jedoch noch in dem für das roTEG[®]- Verfahren ermittelten Normbereich. Dies spricht bei den hier vorgestellten Fällen für eine noch ausreichende Gerinnselfestigkeit, die zwar langsamer erzielt wird (CT und CFT sind verlängert) und insgesamt etwas geringer ist, aber immer ausreicht um eine intakte Gerinnung zu gewährleisten!

Die Gefahr teilweise schwerster Blutungskomplikationen beim HELLP-Syndrom besteht bei 7 – 8% (Martius und Rath 1998). Diese Methode der Thrombelastographie bietet die Möglichkeit eine differenziertere Betrachtung der Schwere der Erkrankung zuzulassen. Unter Umständen kann dies zu einem entscheidenden Zeitgewinn führen!

4.5. Zusammenhang zwischen den roTEG[®]- Ergebnissen bei HSE und der Thrombozytenzahl

Die signifikante Thrombozytenverringerng beim HELLP-Syndrom zeigt auch bei der Thrombelastographie ihre Folgen. Die CFT in und CFT ex sowie die MCF in und ex sind signifikant verändert. Bei der CFT sind die Werte verlängert und bei der MCF verringert. Dies entspricht der bekannten Hypokoagulabilität beim HELLP-Syndrom (Rath et al. 1994) und bestätigt die Ergebnisse anderer Autoren bezüglich der TEG (Chadwick et al. 1993; Sharma et al. 1999). Der Zusammenhang von Thrombozyten und roTEG[®]- Werten, besonders der MCF ex und in, zeigt sich deutlich in den Abbildungen 13 und 14, wo jeweils die MCF-Werte der PE- und HELLP- Patientinnen und die korrespondierende Thrombozytenzahl gegeneinander aufgetragen wurden und für MCF ex eine Korrelation von $R = 0,837$ ($p < 0,0001$) sowie für MCF in eine Korrelation von $R = 0,755$ ($p = 0,0001$) ermittelt werden konnten. Auch Mallett und Cox kamen 1992 zu den gleichen Erkenntnissen und Orlikowski et al. bestätigten diese Korrelation zwischen der MCF und der Thrombozytenzahl (Mallett and Cox 1992; Orlikowski 1996).

In der vorliegenden Arbeit ergab sich zwar eine Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und MCF-Werten, aber keine Korrelation zwischen der Fibrinogenkonzentration und MCF-Werten. Die Ursache dafür dürfte wohl am bekannt höheren Einfluß der Thrombozytenzahl an der maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF) liegen (Calatzis 1999).

Die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse sprechen für einen kausalen Zusammenhang zwischen der Thrombozytopenie und den veränderten roTEG[®]- Ergebnissen im Sinne einer Hypokoagulabilität (s. Abb.12, S. 36). Die klinische Relevanz und somit die Konsequenzen der Thrombozytopenie können durch die TEG besser eingeschätzt werden. Bildet sich z.B. bei einer deutlichen Thrombozytopenie noch eine TEG-Amplitude aus, die gewisse Kriterien erfüllt, dann kann man davon ausgehen, daß eine noch ausreichende Gerinnungssituation vorliegt! Die kontinuierliche Aufzeichnung einer TEG-Kurve mit verminderter Amplitude, die die pathologische Gerinnungssituation widerspiegelt, vermittelt dem Untersucher einen optisch klaren Eindruck über die gesamte Blutgerinnung: Von der Bildung der ersten Fibrinfäden, über die Festigkeit des Gerinnsels bis zur eventuellen Fibrinolyse!

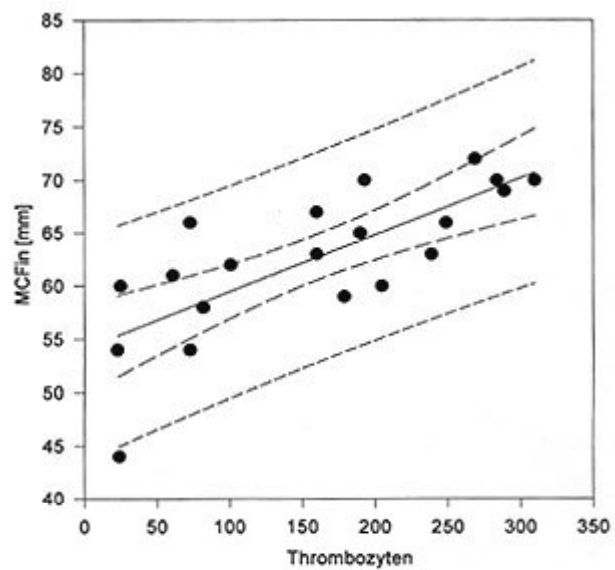


Abbildung 13: Korrelation von MCF in und der Thrombozytenzahl bei HSE
 $n = 20$; $R = 0,755$; $p = 0,0001$

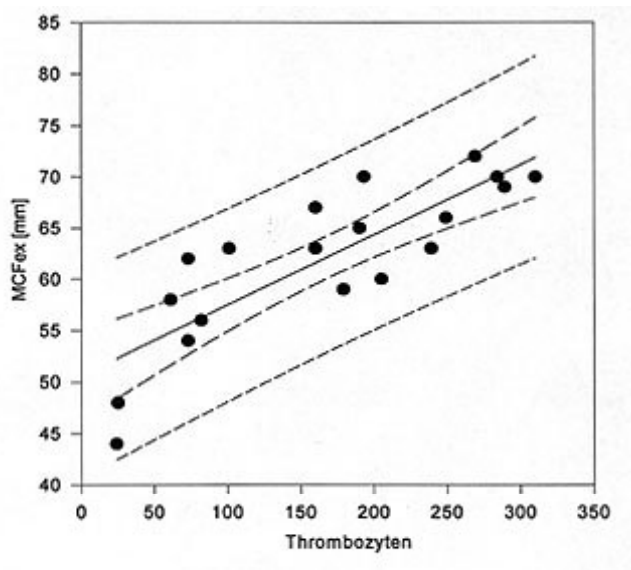


Abbildung 14: Korrelation von MCF ex und der Thrombozytenzahl bei HSE
 $N = 19$; $R = 0,937$; $p < 0,0001$

4.6. Zusammenhang zwischen den roTEG®- Ergebnissen und dem klinischen Verlauf des HELLP- Syndroms

Wie der Tabelle 9 (S. 37), die die klinischen Verläufe der HELLP-Patientinnen zusammenfasst, zu entnehmen ist, gab es im Rahmen der in dieser Studie durchgeführten Untersuchungen vier Patientinnen, mit einer Thrombozytenzahl < 30.000 . Wider Erwarten hatte nur eine dieser Frauen (Pat. VII) eine verstärkte intraoperative Blutung mit deutlichem Hb-Abfall. Während alle übrigen Patientinnen mit Thrombozytenzahlen < 30.000 praktisch normale TEG-Werte aufwiesen, war bei der o.g. Patientin VII der deutlich pathologische TEG-Wert aufgefallen!

Zur Veranschaulichung soll dies hier dargestellt werden. In Abbildung 15 wird links das präoperative Thrombelastogramm der Patientin VII mit HELLP-Syndrom, deren Thrombozyten vor der abdominalen Schnittentbindung auf $24.000 \text{ tsd}/\mu\text{l}$ abgefallen waren, dargestellt. Rechts ist das postoperative Thrombelastogramm derselben Frau am ersten Tag nach der Operation beschrieben. Intraoperativ hatte sie Thrombozytenkonzentrate erhalten, da sie laut OP-Bericht bei einer Kontraktionsschwäche des Uterus diffus aus der Uterotomienäht geblutet hatte. Es zeigen sich bei den präoperativen Thrombelastogrammen schmale Kurven mit deutlich unter der Norm liegenden Maximalamplituden. Auffallend ist besonders beim ExTEG die sehr verlängerte CFT- Zeit. Die Thrombelastographiekurven, die postoperativ ermittelt wurden, sind bereits wieder völlig im Normbereich. Auch klinisch gab es keine weiteren Blutungskomplikationen.

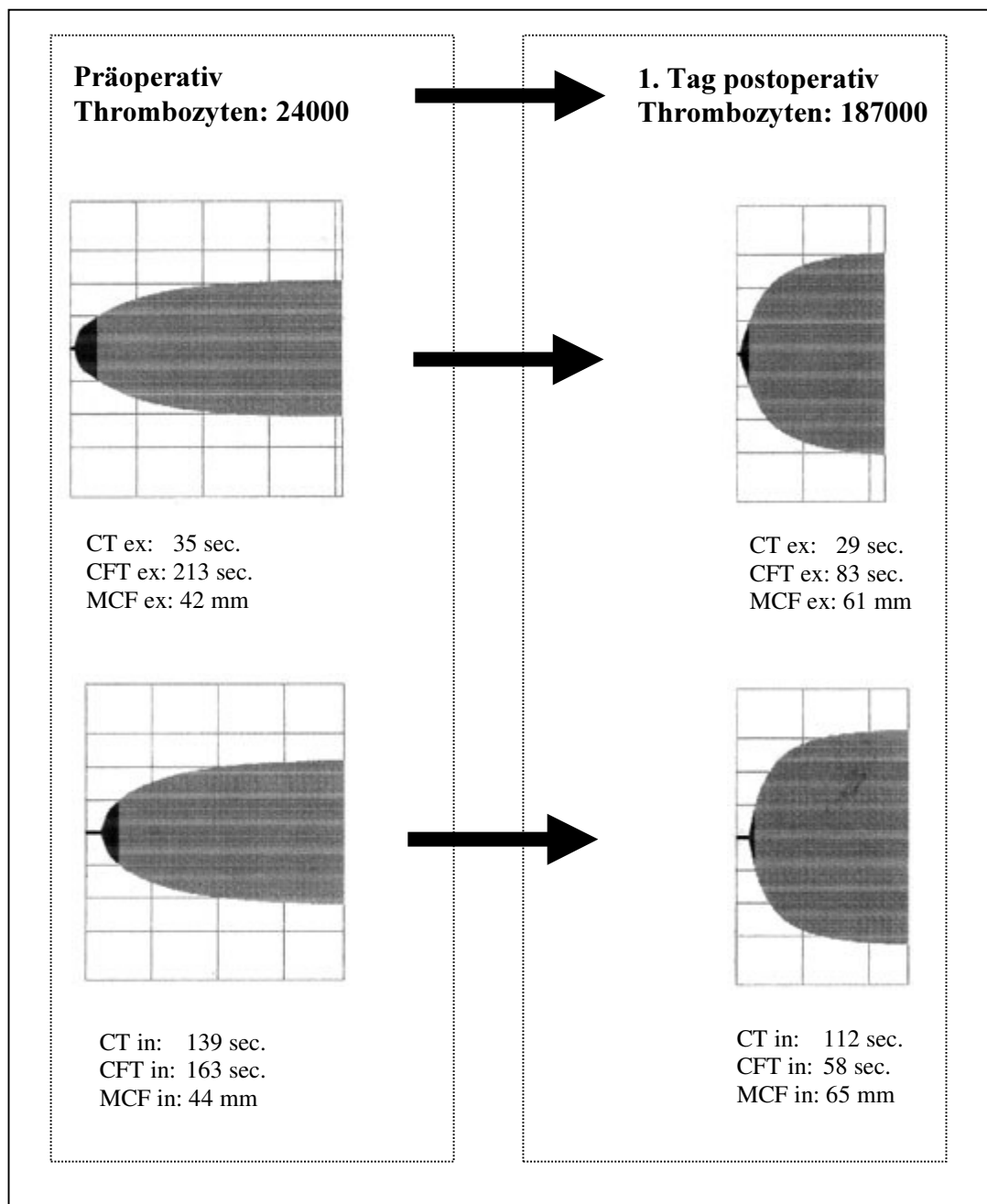


Abbildung15: prä- und postoperative Thrombelastogramme von Patientin VII

Für die Blutung der Patientin könnte zum einen eine Kontraktionsschwäche des Uterus verantwortlich sein, wie aus dem OP- Bericht zu entnehmen war. Wahrscheinlich spielte aber auch die Gerinnungsstörung eine Rolle, die durch Gabe von Thrombozyten – Konzentraten ausgeglichen wurde.

Interessant waren die Ergebnisse dieser Arbeit, die zeigten, daß selbst bei einer signifikanten Thrombozytopenie (< 30.000) die entsprechenden TEG-Werte der HS-Patientinnen entweder

in dem für das roTEG® ermittelten Normbereich lagen (siehe Tab. 9, S. 37) wie bei Pat. V oder aber nur gering hypokoaguabel waren wie bei Pat. I und II. Anhand der roTEG®-Amplituden war also ersichtlich, daß eine noch ausreichende Gerinnungsfähigkeit des Blutes trotz ausgeprägter Thrombozytopenie gewährleistet war. Bei den restlichen, nicht ganz so ausgeprägt thrombozytopenischen HS-Patientinnen lagen die roTEG®-Ergebnisse auch völlig im Normbereich. Die Gerinnung war also noch ausreichend und intakt, d.h. die Fähigkeit des Körpers, in einer den Krankheitsverlauf nicht negativ beeinflussenden Zeit ein ausreichend festes Gerinnsel zu bilden, war trotz sehr niedriger Thrombozytenzahl noch sicher gegeben. In der Literatur, besonders im Bereich der Anästhesie gibt es einige Untersuchungen, die diese Ergebnisse stützen (Wong 1995 und Orlikowski 1996). Demzufolge ist bei der Konstellation von Thrombozytopenie und pathologischem TEG eher mit einer Blutung zu rechnen, als bei Thrombozytopenie und nicht-pathologischen TEG- Ergebnissen!

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß durch die roTEG®- Methode eine aussagekräftige Information über den Gerinnungszustand vorliegt. Damit könnte bei Patientinnen mit ausgeprägter Thrombozytopenie, aber unauffälligem Thrombelastogramm, die Entscheidungsfindung für einen operativen Eingriff deutlich erleichtert werden, denn diese Patienten werden wahrscheinlich ein geringeres Blutungsrisiko aufweisen als thrombozytopenische Patienten mit pathologischem TEG. Bei signifikanter Thrombozytopenie und pathologischem Thrombelastogramm ist höchste Vorsicht geboten. Zusätzlich ist dem Anästhesisten mit der roTEG®- Methode eine permanente intraoperative Überwachung der Blutgerinnung möglich. So können Veränderungen in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes rasch erkannt werden. Außerdem könnte die Entscheidung, eine Regionalanästhesie bei Thrombozytopenie durchzuführen, leichter fallen, und dies hätte besonders für die Patientinnen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen bezüglich der verbesserten Plazentadurchblutung entscheidende Vorteile.

Für die klinische Anwendbarkeit und ob die roTEG®- Methode als Vorhersageparameter einer Blutungskomplikation eingesetzt werden könnte, müssen die hier vorgestellten Analysen aber noch an einer größeren Zahl von Patientinnen mit HSE / HELLP-Syndrom durchgeführt werden.

5. Zusammenfassung

In vielen Bereichen der Medizin, z.B. in der Anästhesie, stellt die Thrombelastographie (TEG) einen wichtigen Bestandteil zur Gerinnungsbeurteilung dar. Es sollte evaluiert werden, ob sich diese Methode auch für die Geburtshilfe eignet, insbesondere bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen mit den dort häufig auftretenden Gerinnungsstörungen. Zusätzlich sollten die Unterschiede zwischen Schwangeren und nicht-Schwangeren bezüglich der Thrombelastographie untersucht werden.

Dazu wurde das Citratblut von 50 Frauen im 3. Trimenon einer unkomplizierten Schwangerschaft (KoS), 14 Frauen mit Präeklampsie (PE), 8 Frauen mit HELLP- Syndrom (HS) und 18 gesunde, „nicht schwangere“ Frauen (NS) mit dem roTEG[®] (Fa. Nobis, Endingen) untersucht. Das roTEG[®] - Verfahren stellt durch die Zugabe von Gerinnungsaktivatoren eine rasche, leicht zu handhabende Meßmethode dar. Gleichzeitig wurden ein kleines Blutbild, Quick und PTT zur weiteren Gerinnungsbeurteilung bestimmt.

Die Koagulabilität ist in der Schwangerschaft erhöht, was sich in den roTEG[®] - Ergebnissen in einer verringerten Gerinnungszeit (CT) und Gerinnselbildungszeit (CFT) des extrinsischen Systems und einer Vergrößerung der maximalen Gerinnselfestigkeit (MCF) des extrinsischen und intrinsischen Systems zeigt. In der Präeklampsie-Gruppe zeigte sich eine Tendenz zu einer noch stärkeren Hyperkoagulabilität. Dagegen war bei den Frauen mit HELLP- Syndrom eine Hypokoagulabilität ersichtlich. Die CFT des extrinsischen und intrinsischen Systems war signifikant verlängert, die MCF in beiden Systemen im Vergleich zur normalen Schwangerschaft und zur Präeklampsie signifikant verringert.

Diese Arbeit konnte zeigen, daß Patientinnen mit signifikanter Thrombozytopenie, aber relativ normalen Thrombelastographie-Ergebnissen keine vermehrte Blutungsneigung aufwiesen. Im Gegensatz dazu kam es bei der Patientin mit dem deutlich pathologischen TEG (Pat. VII) intraoperativ zu einer massiven Blutungsstörung. Die roTEG[®] - Methode könnte sich beim HELLP- Syndrom, insbesondere bei ausgeprägter Thrombozytopenie dazu eignen, präoperativ die Gerinnung besser einschätzen zu können. Für eine endgültige Aussage sind aber noch weitere Untersuchungen mit einem größeren Kollektiv notwendig.

I Tabellenverzeichnis:

Tabelle:	Seite:
Tab. 1.: Serinproteasenhemmstoffe im Serum und ihre Funktion.....	5
Tab. 2.: Thrombosefördernde Faktoren in der Schwangerschaft, im Wochenbett und nach Kaiserschnitt.....	10
Tab. 3: Normwerte von ExTEG und InTEG.....	25
Tab. 4a: klinische Angaben zu Müttern und Neugeborenen bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf, bei Präeklampsie und beim HELLP- Syndrom.....	29
Tab. 4b: Abbildungen zu den klinischen Angaben zu Müttern und Neugeborenen bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf, bei Präeklampsie und beim HELLP- Syndrom.....	30
Tab. 5: Standardblutgerinnungsparameter, Blutbild und weitere klinisch-chemische Parameter bei nicht- Schwangeren (NS), in der normalen Schwangerschaft (KoS), bei Präeklampsie (PE) und beim HELLP- Syndrom (HS).....	31
Tab. 6: Präanalytik für die ExTEG-Messung.....	32
Tab. 7: Präanalytik für die InTEG-Messung.....	33
Tab. 8: Parameter der roTEG® - Methode bei nicht-Schwangeren (NS), in der normalen Schwangerschaft (KoS), bei Präeklampsie (PE) und beim HELLP- Syndrom (HS).....	34
Tab. 9: klinischer Verlauf der HELLP- Patientinnen.....	37

Ila Abbildungsverzeichnis:

Abbildung:	Seite:
Abb. 1: Entwicklung eines Thrombozytenpfropfes an einer verletzten Gefäßwand.....	1
Abb. 2: Klassisches Schema der Blutgerinnung nach Morawitz.....	51
Abb. 3: Schematische Darstellung der Aktivierung des extrinsischen Systems.....	51
Abb. 4: Schematische Darstellung der Aktivierung des intrinsischen Systems.....	52
Abb. 5: Thrombinbildung.....	52
Abb. 6: Fibrinolyse.....	53
Abb. 7: Thrombelastographische Normalkurve.....	8
Abb. 8: Prinzip der klassischen Thrombelastographie.....	20
Abb. 9: Das roTEG [®] - System.....	21
Abb. 10: Die roTEG [®] - Methode und eine typische Amplitude.....	23
Abb. 11: Vergleich der nicht- Schwangeren (NS) mit der normalen Schwangerschaft (KoS).....	35
Abb. 12: Vergleich der normalen Schwangerschaft (KoS) mit Präeklampsie (PE) und HELLP- Syndrom (HS).....	36
Abb. 13: Korrelation von MCF in und der Thrombozytenzahl bei HSE.....	44
Abb. 14: Korrelation von MCF ex und der Thrombozytenzahl bei HSE.....	44

Abb. 15:	prä- und postoperative Thrombelastogramme von Patientin VII.....	46
----------	--	----

IIb Abbildungen:

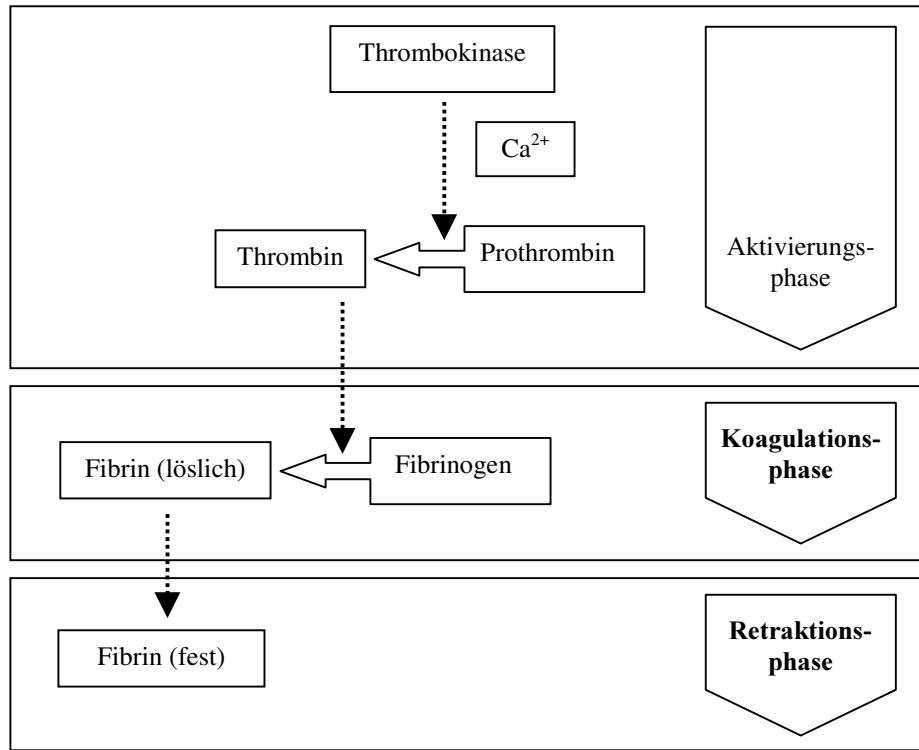


Abbildung 2: klassisches Schema der Blutgerinnung nach Morawitz.

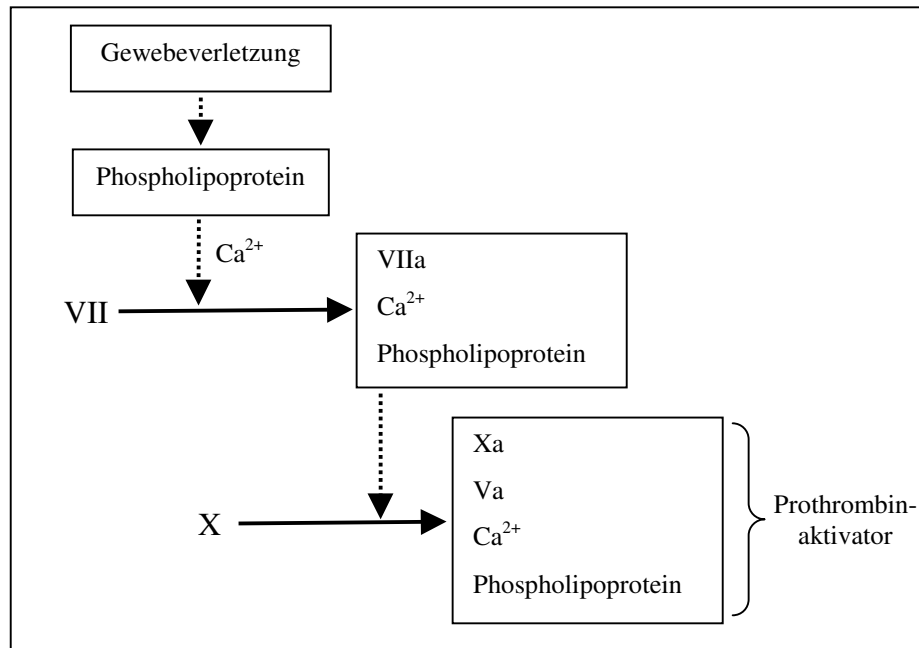


Abbildung 3: schematische Darstellung der Aktivierung des extrinsischen Systems. Nach Schmidt und Thews 1995, 432

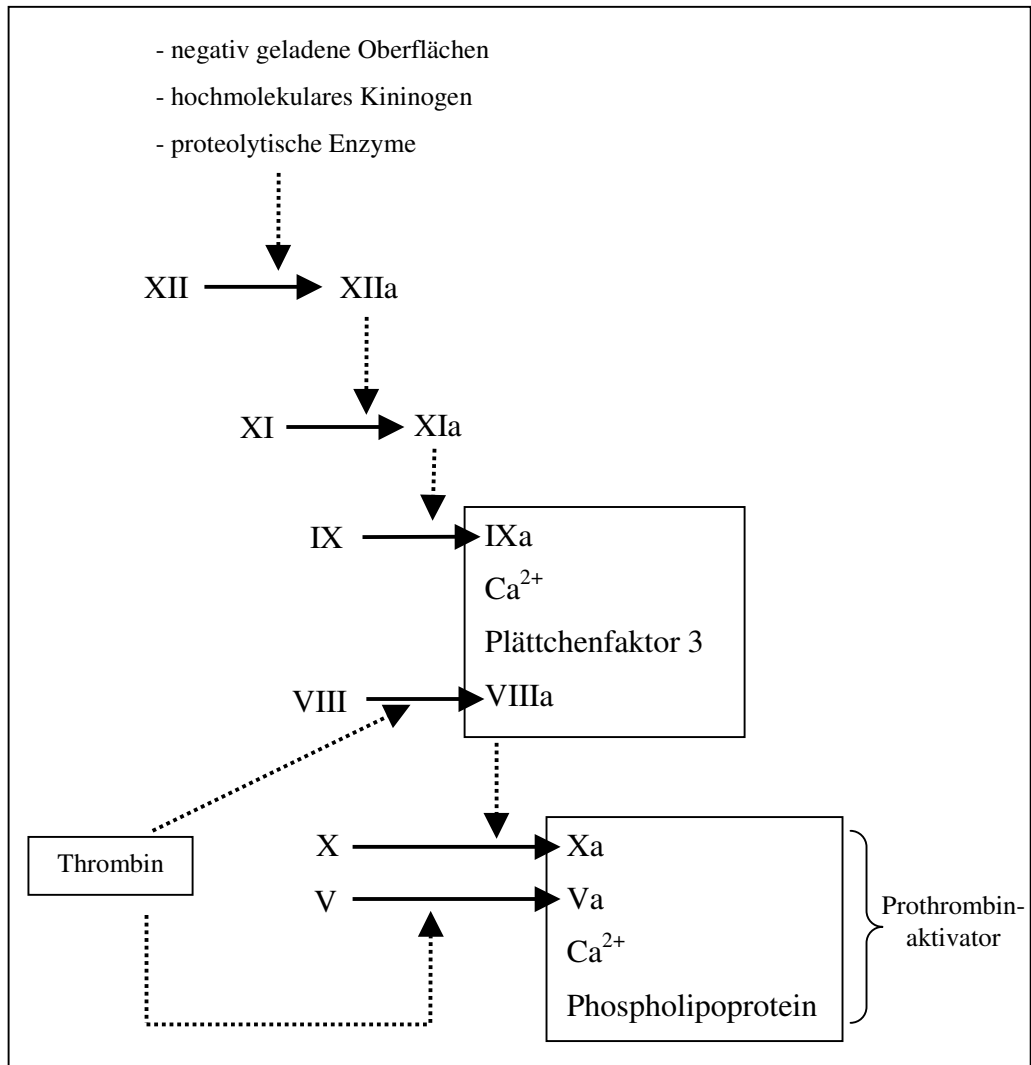


Abbildung 4: schematische Darstellung der Aktivierung des intrinsischen Systems. Nach Schmidt und Thews 1995, 432

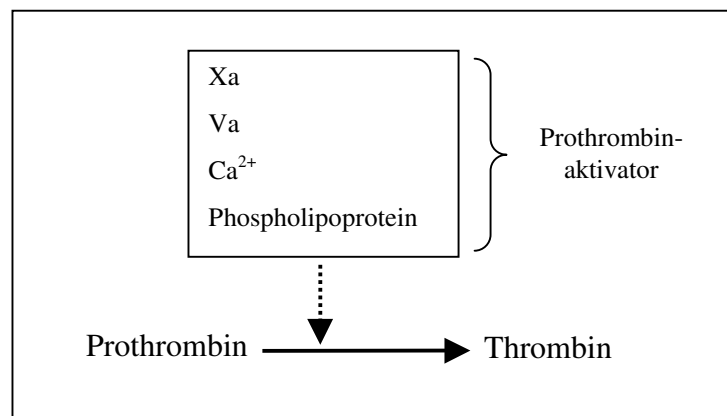


Abbildung 5: Thrombinbildung. Nach Schmidt und Thews 1995, 432

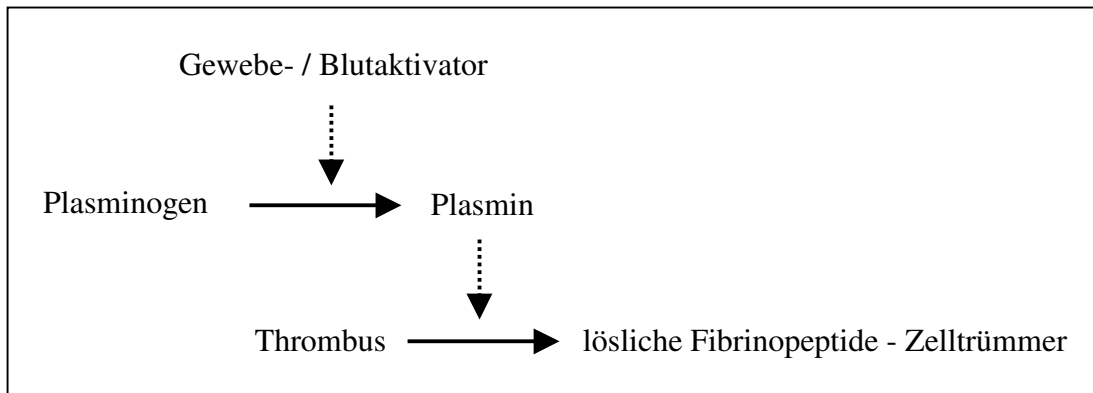


Abbildung 6: Fibrinolyse: Nach Schmidt und Thews 1995, 432

III Abkürzungsverzeichnis:

ADP	Adenosindiphosphat
Ca++	ionisiertes Calcium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CFT	Gerinnselbildungszeit
CT	Gerinnungszeit
d	(die) lat.: Tag
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
h	(hora) lat.: Stunde
HSE	hypertensive Schwangerschaftserkrankung
HS	HELLP- Syndrom
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
KoS	normale Schwangerschaft
MCF	maximale Gerinnselfestigkeit
NO	Stickoxid
NS	nicht- schwanger
Pat.	Patientin(nen)
PE	Präeklampsie
PGI ₂	Prostacyclin
RR	Blutdruckmessung nach der Methode von Riva- Rocci [mmHg]
roTEG	Rotationsthrombelastographie
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TAT	Thrombin- Antithrombin- Komplex
TEG	Thrombelastographie
UFK	Universitätsfrauenklinik
vWF	von Willebrand Faktor

Plasmatische Gerinnungsfaktoren:

I	Fibrinogen
II	inaktives Prothrombin
V	Proakzelerin
VII	Prokonvertin
VIII	Antihämophiles Globulin
IX	Christmas- Faktor
X	Stuart- Prower- Faktor
XI	Plasmathromboplastinantecedent
XII	Hageman- Faktor

IV Literaturverzeichnis:

Baylis C, Suto T, Conrad K (1996): Importance of nitric oxide in control of systemic and renal hemodynamics during normal pregnancy; Studies in the rat and implications for preeclampsia. *Hypertension Pregnancy* 15, 147.

Baylis C, Beinder E, Sütö T, August P (1998): Recent insights into the roles of oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy. *Semin Nephrol* 18, 208.

Belfort MA, Grunewald C, Saade GR, Varner M, Nissel H (1999): Preeclampsia may cause both overperfusion and underperfusion of the brain: a cerebral perfusion based model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78, 586-591.

Benacerraf BR, Frigoletto FD, Martin CA (1985): Sonographic findings in severe preeclampsia twenty-four hours prior to clinical signs. *Am J Obstet Gynecol* 152, 684.

Benutzerinformation NOBIS GmbH (1999): roTEG Vollblut Gerinnungsanalyse / Thrombelastographie, Endingen.

Braun J, Renz-Polster H (2001): *Basislehrbuch innere Medizin*, 2. korrigierte Aufl., München, Urban und Fischer Verlag.

Brosens I A, Robertson WB, Dixon HG (1972): The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Ann* 1: 177-191.

Calatzis A, Calatzis A, Kling M, Stemberger A, Hipp R (1995): Konzept zum „bedside“ - Gerinnungsmonitoring mittels modifizierter Thrombelastographie. *Der Anaesthesist* 44(2): 437.

Chadwick HS (1993): Thrombelastography in mild and severe preeclampsia. *Anesth* 80: 433.

Chesley LC, Annitto JE, Cosgrove RA (1968): The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* 32, 303-311.

Davey DA, MacGillivray I (1986): The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Clin Exp Hypertens [B]; B5(1): 97.

Davey DA, MacGillivray I (1988): The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 158: 892-898.

Davis CL, Chandler WL (1995): Thromboelastography for the prediction of bleeding after transplant renal biopsy. J Am Soc Nephrol 6(4): 1250-5.

Dürig P (1997): Schwere Komplikationen der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen. Eklampsie, HELLP-Syndrom, akute Fettleber. Gynäkologie 30: 702-711.

Dunn PM (1995): Major ethical problems confronting perinatal care around the world. Int J Gynecol Obstet 51(3): 205-210.

Fairlie FM, Sibai BM (1992): HELLP-Syndrome. In: Haemostasis and Thrombosis. Greer I A, Turpie AGG, Forbes CD (eds.). Champan&Hall Medical.

Faridi A, Heyl W, Reister F, Rath W (2000): Preliminary results of an international HELLP-multicenter study: Aggressive versus expectant management. Int J Gynecol Obstet 69, 279.

Geary M (1997): The HELLP syndrome. Br J Obstet Gynecol 104,887.

Gibson B, Hunter D, Neame PB, Kelton JG (1982): Thrombocytopenia in preeclampsia and eclampsia. Sem Thromb Hemostas 8, 234.

Goodlin RC, Cotton DB, Haesslein HC (1978): Edema-proteinuria-hypertension-gestosis. Am J Obstet Gynecol 132: 595.

Hartert H (1948): Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. In: Klinische Wochenschrift, 26.Jahrgang, Heft 37/38.

Heilmann L, Rath W (2002) : Schwangerschaftshochdruck, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH (Edition Gynäkologie und Geburtsmedizin; Band 14: 24).

Heilmann L, Hojnacki B, Spannhuth E (1991): Hämostase und Präeklampsie. Geburtsh Frauenheilk 51, 223.

Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL (1997): Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. J Trauma 42(4): 716-20; discussion 720-2.

Killam AP, Dillard SH, Patton RC, Pederson PR (1975): Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. Am J Obstet Gynecol 123: 823.

Mac Kay DE (1972): Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. Obstet Gynecol 27: 399.

Mallett SV, Cox DJA (1992): Thrombelastography. British Journal of Anaesthesia 69: 307-313.

Martius G, Rath W (1998): Geburtshilfe und Perinatalogie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Minakami, Koimura Y, Izumi A, Watanabe T, Matsubara S, Sato J (1998): Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. Gynecol Obstet Invest 46, 41.

Molnar M, Sütö T, Toth T, Hertelendy F (1994): Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia and intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 170, 1458.

Morawitz P (1904): Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Dtsch Arch klin Med 79: 215-233.

Nisell A, Grunewald C, Berglund N (1998): Platelet aggregation in vivo and ex vivo in normal pregnancy, pregnancy induced hypertension and preeclampsia. Hypertens Pregnancy 17, 147.

Orlikowski CEP, Rocke DA, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG, Bryne S (1996): Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *British Journal of Anaesthesia* 77, 157.

Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Guerritore T, Miranda L, Biondi A, Martinelli P (1990): Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 164/2, 507.

Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G (2000): *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 3. Auflage, Stuttgart, Thieme Verlag.

Pritchard JA, Weisman JR, Ratnoff OD, Vosburgh GJ (1954): Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 250: 89.

Rath W (1998): Mütterliche Erkrankungen. In *Geburtshilfe und Perinatalogie*, Band II der Praxis der Frauenheilkunde, herausgegeben von Martius G und Rath W, Stuttgart, Thieme Verlag.

Rath W (1999): Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen. *Gynäkologie* 32: 432-442.

Rath W, Loos W, Kuhn W (1994): Das HELLP-Syndrom. *Zentralbl Gynäkol* 116, 195.

Rath W, Loos W, Kuhn W, Graeff H (1988): Die Bedeutung der frühzeitigen Labordiagnostik für das geburtshilfliche Vorgehen bei schweren Gestosen und HELLP-Syndrom. *Geburtsh Frauenheilk* 48, 127.

Rath W, Loos W, Kuhn W, Graeff H (1990): The importance of early laboratory screening methods for maternal and fetal outcome in cases of HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 36: 43.

Rath W, Loos W, Graeff H, Kuhn W (1992): Das HELLP-Syndrom. *Gynäkologie* 25: 430-440.

Redman CWG, Bonnar J, Beilin L (1978): Early platelet consumption in preeclampsia. *Br Med J* 1: 467.

Roberts JM (1998): Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Sem Reproduct Endocrinol* 16 (1): 5-15.

Roberts JM (1984): Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R (eds). *Maternal-fetal medicine: principles and practice*. Philadelphia: WB Saunders.

Schmidt RF, Thews G (1995): *Physiologie des Menschen*, 26. Auflage, Berlin, Springer Verlag.

Seitz L (1951): Klinik der Eklampsie und Präeklampsie. In: Seitz L, Amreich AJ (eds): *Biologie und Pathologie des Weibes*, III, München, Urban und Schwarzenberg.

Sharma SK, Philip J, Wiley J (1997): Thrombelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg* 85: 94-98.

Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF (1999): Assessment of changes in coagulation in Parturients with preeclampsia using thromboelastography, in: *Anesthesiology* 90(2): 385-390.

Sheppard BL, Bonnar J (1988): The maternal blood supply to the placenta in pregnancy complicated by intrauterine fetal growth retardation. In: Kaufmann P, Miller RK (eds.): *Placental Vascularization and Blood Flow*. New York: Plenum Medical Book Company, 69-81.

Stahnke E (1922): Über das Verhalten der Blutplättchen bei Eklampsie. *Zentralbl Gynäkol* 46: 391.

Stauber M, Weyerstahl T (2001): *Gynäkologie und Geburtshilfe*, Stuttgart, Thieme Verlag.

Strauss S, Walden R, Mashiach S, Graif M (1991): Sonographic liver changes prior to clinical signs of preeclampsia. *Gynaecol Obstet Invest* 31, 114.

Weiner CP, Herring JE, Pelzer GD, Heilskov J (1990): Elimination of antithrombin III concentrate in healthy pregnant and preeclamptic women with an acquired antithrombin III deficiency. *Thromb Res* 58, 395.

Weinstein L (1982): Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142: 159-167.

Witlin A, Sibai BM (1998): Hypertension. *Clin Obstet Gynecol* 41, 533-544.

Wong CA, Liu S, Glassenberg R (1995): Comparison of thrombelastographie with common coagulation tests in preeclamptic and healthy parturients. *Reg Anesth* 20(6): 521-527.

Yallampalli C, Garfield RE (1993): Inhibition of nitric oxide synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 169, 1316.

Zuckermann L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA (1981): comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thromb Hemostas* 46(4): 752-756.

V Einverständniserklärung

Universitätsfrauenklinik

Untersuchung zur Blutgerinnung in der Schwangerschaft und bei der Geburt

Liebe werdende Mutter!

Die Blutgerinnung ist sehr wichtig, um uns vor Blutverlusten zu schützen. In der Schwangerschaft ist die Gerinnungsfähigkeit des Blutes erhöht, da es durch die großen Gefäße in der Gebärmutter zu starken Blutungen, insbesondere unter der Geburt, kommen kann.

Die Fähigkeit des Blutes zur Bildung eines Gerinnsels kann durch verschiedene Tests untersucht werden. Wir haben seit kurzem die Möglichkeit, dies mit einem neuen Gerät direkt hier im Kreißsaal zu messen. Da diese Methode für die Geburtshilfe noch nicht ausreichend untersucht ist, dürfen wir die Ergebnisse nicht für Ihre Behandlung verwenden. Aber diese Messungen helfen uns, die Bedeutung dieses Verfahrens für die Geburtshilfe besser einzuschätzen und damit in Zukunft auch die Therapiemöglichkeiten zu verbessern. Die Methode wird bereits in anderen Bereichen der Medizin genutzt und hat eine deutliche Verbesserung der Behandlung ergeben.

Wir möchten Sie daher bitten, einen Teil des Ihnen für die Routine - Untersuchungen abgenommenen Blutes in unserem Gerät zusätzlich messen zu lassen. Sollte bei Ihnen keine Untersuchung der Gerinnungswerte durchgeführt werden, bitten wir Sie darum, daß wir ein zusätzliches Röhrchen (~ 2 ml Blut) abnehmen dürfen.

Selbstverständlich erhalten Sie Auskunft über alle bei unserer Untersuchung erhaltenen Ergebnisse.

Einverständnis

zur Teilnahme an der Untersuchung zur Blutgerinnung in der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett.

Ich bin von meinem Arzt ausreichend über die Untersuchungen aufgeklärt worden. Auf meine Fragen wurde eingegangen. Meine Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden.

Datum

Unterschrift Patientin

Unterschrift Arzt

VI Lebenslauf:

Christiane Bonn, geb. Ehret, geboren am 1. September 1971 in Freiburg

Ausbildung:

August 1978 - Juni 1982	Grundschule in Merzhausen bei Freiburg
August 1982 - Juli 1991	Theodor - Heuss Gymnasium in Freiburg
Oktober 1992 - Oktober 1995	Krankenpflegeausbildung am Loretto - Krankenhaus in Freiburg
seit Oktober 1995	Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg
März 1999	Ärztliche Vorprüfung
März 2000	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
April 2002	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
ab Oktober 2002	Beginn des Praktischen Jahres im St.Josefs - Krankenhaus in Freiburg

Studentische Tätigkeiten:

WS 1998 / 1999	wissenschaftliche Hilfskraft am anatomischen Institut der Universität Freiburg (Präp. – Assistentin)
SS 1999 – SS 2001	wissenschaftliche Hilfskraft am Pathologischen Institut der Universität Freiburg (Histopathologie)

Beruflicher Werdegang:

September 1991 - September 1992	Freiwilliges soziales Jahr an der Universitätsklinik in Freiburg
Oktober 1995 - Oktober 2002	25% - Stelle als Krankenschwester im Loretto – Krankenhaus in Freiburg

VII Danksagung:

Für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hans Peter Zahradnik.

Frau Dr. med. Birgit Wetzka danke ich besonders herzlich für ihre immerwährende Unterstützung, die geduldige Beantwortung aller Fragen und die enge zuverlässige Zusammenarbeit.

Frau Dr. med. Aida Hanjalic- Beck danke ich sehr für die Hilfestellung bei meinen anfänglichen Schwierigkeiten mit den Datenbanken.

Den Hebammen im Kreissaal gilt ein herzliches Dankeschön für die Unterstützung bei der „Sammlung“ der Patientinnen.

Den Krankenschwestern im IVF danke ich fürs „mitdenken“ und die Blutentnahmen.

Meinem Mann Georg danke ich für die Hilfe beim Layout, fürs „Daten eingeben“ am Computer, für seine Engelsgeduld und nicht zuletzt für die mentale Unterstützung während der ganzen Zeit.

Frau Hilke Bonn danke ich besonders herzlich für das mehrfache akribische Korrekturlesen.

Frau Dr. med. Vivian Sunder danke ich für die Hilfe bei der Ermittlung der Geburtsgewichtszentilen.

Herrn Dr. Kolde bin ich für die geduldige und ausführliche Beantwortung aller Fragen dankbar.